



**UNIVERSITAT  
JAUME·I**

Unitat Predepartamental d'Infermeria

Ciències de la Salut

Universitat Jaume I Castelló

## **TESIS DOCTORAL:**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA  
NEFROPATÍA POR CONTRASTE EN PACIENTES  
CRÍTICOS**

Sonia Mas Font

Castellón, 2017





## TESIS DOCTORAL:

# ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATÍA POR CONTRASTE EN PACIENTES CRÍTICOS

### **Realizada por:**

Sonia Mas Font

### **Directores:**

Dr. Manuel E. Herrera Gutierrez

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Dra. M<sup>a</sup> Desamparados Ferrándiz Sellés

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Castellón

Prof. Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Catedrático de Fisiología. Unidad Predepartamental de Medicina. Ciencias de la Salud. UJI. Castellón



## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo es el resultado de una de las líneas de investigación del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos, por lo que sin la ayuda de los distintos profesionales participantes, este proyecto no hubiese podido ver la luz. Mi agradecimiento más sincero para todos ellos.

A mis directores, por su ayuda incondicional y su ánimo. Al Dr. Manuel E. Herrera, por sus ideas, infinita paciencia y permanente disponibilidad. Sin su valioso trabajo esta tesis no habría sido posible. A mi jefa, la Dra. Amparo Ferrándiz, por su cariño, su gran dedicación y por creer siempre en mis posibilidades. Al Dr. Juan Vicente Sánchez, por su ayuda inestimable en la revisión del trabajo.

A mis compañeros de la UCI y amigos, que siempre han estado ahí dándome ánimos.

A mis padres, por su esfuerzo y por los valores transmitidos...Por estar siempre levantándose en mis momentos de debilidad.

A Iñigo, por su paciencia y comprensión, por entender la importancia que tenía para mí llevar a cabo este proyecto. A mis niñas, Aitana y Amaia, por todo el tiempo que les he robado, y que les pertenecía...



**ABREVIATURAS UTILIZADAS:**

**FG:** Filtrado glomerular

**FSR:** Flujo sanguíneo renal

**ADH:** Hormona antidiurética

**PG:** Prostaglandinas

**IRA:** Insuficiencia renal aguda

**SDRA:** Síndrome de Distress respiratorio del adulto

**TCRR:** Técnicas continuas de reemplazo renal

**BUN:** Nitrógeno ureico sanguíneo

**CICr:** Aclaramiento de creatinina

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**OR:** Odds ratio

**NAC:** Nefropatía asociada a contraste

**TC:** Tomografía computerizada

**RNM:** Resonancia nuclear magnética

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**ICP:** Intervencionismo coronario percutáneo

**BCIAo:** Balón de contrapulsación intraaórtico

**SCA:** Síndrome Coronario Agudo

**ACTP:** Angioplastia coronaria transluminal percutánea

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos

**SF:** Suero fisiológico

## ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

**DM:** Diabetes Mellitus

**HTA:** Hipertensión arterial

**ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**IECAS:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**PVC:** Presión venosa central

**PCP:** Presión capilar pulmonar

**SVV:** Variación de volumen sistólico

**Vt:** Volumen tidal

**HFVVC:** Hemofiltración veno-venosa continua

**HDFVVC:** Hemodiafiltración veno-venosa continua

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Anatomía e histología renal.....	2
a. Irrigación renal.....	2
b. La nefrona.....	4
2. Fisiología renal.....	7
a. Función uropoyética.....	7
- Filtrado glomerular.....	8
- Membrana capilar glomerular.....	9
- Determinantes del filtrado glomerular.....	10
b. Función endocrino-metabólica.....	16
3. Insuficiencia renal aguda:.....	20
a. Definición.....	20
b. Diagnóstico.....	23
c. Epidemiología y pronóstico .....	26
4. Nefropatía asociada a contraste:.....	29
a. Introducción.....	29
b. Tipos de contrastes.....	29
c. Fisiopatología de la nefropatía asociada a contraste.....	30
d. Incidencia, factores de riesgo y pronóstico.....	32
e. Prevención.....	37
- Hidratación con suero fisiológico.....	39
- Bicarbonato sódico.....	41
- Diuresis forzada.....	42
- N-Acetil-Cisteína.....	43
- Dopamina.....	45
- Fenoldopam.....	45

# ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

- Teofilina.....	46
- Técnicas continuas de reemplazo renal.....	46
OBJETIVOS.....	48
MATERIAL Y MÉTODOS.....	50
RESULTADOS.....	60
- Análisis de la población.....	61
- Contrastes radiológicos.....	64
- Situación clínica de los pacientes en el momento de la exploración radiológica con contraste.....	68
- Nefropatía asociada a contraste.....	71
- Relación entre el tipo de hospital y la NAC.....	73
- Análisis de la eficacia de la profilaxis para la Nefropatía asociada a contraste.....	79
- Predicción de la nefropatía asociada a contraste.....	91
DISCUSIÓN.....	95
CONCLUSIONES.....	118
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	121
BIBLIOGRAFÍA.....	124
ANEXOS.....	141
I. Hoja de recogida de datos.....	142
II. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.....	147
III. Aval Científico SEMICYUC.....	149
IV. Hospitales participantes e investigadores del estudio NEFROCON...	150

# **INTRODUCCION**



## 1. ANATOMIA E HISTOLOGIA RENAL:

Los riñones se disponen en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal. Cada riñón de un ser humano adulto normal pesa unos 150 gr y tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado. La cara medial de cada riñón contiene una región con una muesca, llamada *hilio*, por la que pasan la arteria y vena renales, los linfáticos, la inervación y el uréter, que transporta la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde se almacena hasta que se vacía. El riñón está rodeado de una *cápsula* fibrosa y tensa que protege sus estructuras internas delicadas.

Si se cortan los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la *corteza* externa y las regiones internas de la *médula*. La médula se divide en 8-10 masas de tejido en forma de cono, llamadas *pirámides renales*. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula, y termina en la *papila*, que se proyecta en el espacio de la *pelvis renal*, una continuación en forma de abanico de la porción superior del uréter. El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas *cálices mayores*, que se extienden hacia abajo y se dividen en los *cálices menores*, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter contienen elementos contráctiles que empujan la orina hacia la *vejiga*, donde se almacena hasta que se vacía en la micción <sup>(1)</sup>.

### Irrigación renal:

El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22 % del gasto cardiaco, o 1100 ml/min. La arteria renal entra en el riñón a través del hilio y después se ramifica progresivamente hasta formar las *arterias interlobulares*, las *arterias arciformes*, las *arterias interlobulillares* (también denominadas *arterias radiales*) y las *arteriolas aferentes*, que acaban en los *capilares glomerulares*, donde se filtran grandes

cantidades de líquido y solutos (excepto las proteínas plasmáticas) para comenzar la formación de orina. Los extremos distales de los capilares de cada glomérulo coalescen hasta formar la *arteriola eferente*, que llega a la segunda red capilar, los *capilares peritubulares*, que rodean a los túbulos renales<sup>(1)</sup>. (Figura 1).

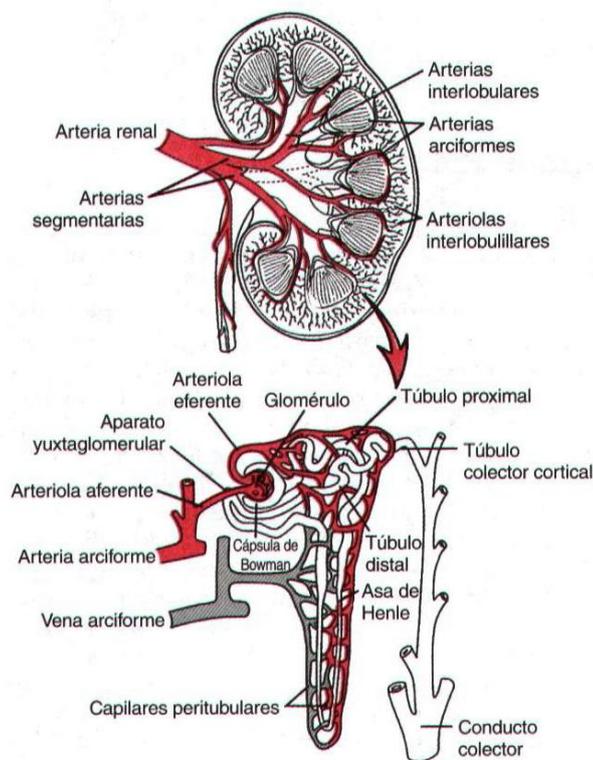


Figura 1: Irrigación renal

La circulación renal tiene la particularidad de contar con dos lechos capilares, los capilares glomerulares y los peritubulares, que están dispuestos en serie y están

separados por las arteriolas eferentes, que ayudan a regular la presión hidrostática en los dos grupos capilares. La alta presión hidrostática en los capilares glomerulares (de unos 60 mmHg) da lugar a una filtración rápida, mientras que una presión hidrostática mucho menor en los capilares peritubulares (de unos 13 mmHg) permite una reabsorción rápida de líquido. Al ajustar la resistencia de las arteriolas aferente y eferente, los riñones pueden regular la presión hidrostática en los capilares glomerulares y peritubulares, cambiando el filtrado glomerular, la reabsorción tubular o ambas en respuesta a las demandas homeostáticas del cuerpo.

Los capilares peritubulares se vacían en los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriolares. Los vasos sanguíneos del sistema venoso forman progresivamente la *vena interlobulillar*, la *vena arciforme*, la *vena interlobular* y la *vena renal*, que deja el riñón junto a la arteria renal y el uréter<sup>(1)</sup>.

### La nefrona:

Cada riñón contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 de *nefronas*, cada una capaz de formar orina. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas. Por tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción gradual del número de nefronas. Después de los 40 años, el número de nefronas funcionantes suele reducirse alrededor de un 10 % cada 10 años, de forma que a los 80 años muchas personas tienen un 40 % menos de nefronas funcionantes que a los 40. Esta pérdida no pone en peligro la vida porque los cambios adaptativos en el resto de las nefronas les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho.

Cada nefrona contiene: 1) un penacho de capilares glomerulares llamado *glomérulo*, por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, y 2) un *túbulo* largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino a la pelvis del riñón.

El glomérulo contiene una red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan y que, comparados con otros capilares, tienen una presión hidrostática alta (de unos 60 mmHg). Los capilares glomerulares están revestidos de células epiteliales y todo el glomérulo está cubierto por la *cápsula de Bowman*.

El líquido filtrado desde los capilares glomerulares circula hacia la cápsula de Bowman y después al *túbulo proximal*, que se encuentra en la corteza del riñón. Desde el túbulo proximal, el líquido fluye hacia el *asa de Henle*, que desciende hasta la médula renal. Cada asa consta de una *rama descendente* y otra *ascendente*. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendentes son muy finas y por tanto se denominan *segmento fino del asa de Henle*. Después de que la rama ascendente del asa ha vuelto a la corteza, su pared se engruesa mucho y se denomina *segmento grueso del asa ascendente*.

Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto, que tienen en su pared una placa de células epiteliales especializadas conocida como *mácula densa*. Más allá de la mácula densa el líquido entra en el *túbulo distal*, que, como el túbulo proximal, se dispone en la corteza renal. A este le sigue el *túbulo conector* y el *túbulo colector cortical*, que conduce al *conducto colector cortical*. Las partes iniciales de 8 a 10 conductos colectores corticales se unen para formar un solo conducto colector mayor que discurre hacia abajo al interior de la médula y se convierte en el *conducto colector medular*. Los conductos colectores se funden para formar progresivamente conductos cada vez mayores que finalmente se vacían en la pelvis renal a través de las puntas de las *papilas renales*. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes y cada uno recoge la orina de unas 4000 nefronas<sup>(1)</sup>.

Diferencias regionales en la estructura de la nefrona: nefronas corticales y yuxtamedulares:

Aunque cada nefrona tiene todos los componentes descritos antes, hay algunas diferencias dependiendo de la profundidad a la que esté la nefrona dentro de la masa renal. Aquellas nefronas que tienen glomérulos localizados en la corteza externa se

denominan *nefronas corticales*; tienen asas de Henle cortas que penetran sólo una distancia corta en la médula. Alrededor del 20-30 % de las nefronas tienen glomérulos que se disponen en la profundidad de la corteza renal cerca de la médula y se denominan *nefronas yuxtamedulares*. Estas nefronas tienen asas de Henle grandes que discurren hasta la médula, en algunos casos con un recorrido completamente intramedular hasta desembocar en las papilas renales.

Las estructuras vasculares que irrigan las nefronas yuxtamedulares también difieren de las que irrigan las nefronas corticales. En las nefronas corticales todo el sistema tubular está rodeado de una red extensa de capilares peritubulares. En las nefronas yuxtamedulares, las arteriolas eferentes largas se extienden desde los glomérulos hasta la médula externa y después se dividen en capilares peritubulares especializados, llamados *vasos rectos*, que se extienden hasta la médula al lado de las asas de Henle. Como las asas de Henle, los vasos rectos vuelven a la corteza y se vacían en las venas corticales. Esta red especializada de capilares en la médula desempeña una función esencial en la formación de una orina concentrada<sup>(1)</sup>.

## 2. FISIOLÓGÍA RENAL: FUNCIÓN UROPOYÉTICA Y FUNCIÓN ENDOCRINOMETABÓLICA

### FUNCIÓN UROPOYÉTICA:

La intensidad con la que se excretan diferentes sustancias en la orina representa la suma de tres procesos renales: 1) filtración glomerular; 2) la reabsorción de sustancias de los túbulos renales hacia la sangre, y 3) la secreción de sustancias desde la sangre hacia los túbulos renales. De forma matemática se expresa:

$$\text{Velocidad de excreción urinaria} = \text{Velocidad de filtración} - \text{Velocidad de reabsorción} + \text{Velocidad de secreción}$$

La formación de orina comienza cuando una gran cantidad de líquido que casi no dispone de proteínas se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. La mayor parte de las sustancias del plasma, excepto las proteínas, se filtran libremente, de manera que su concentración en el filtrado glomerular de la cápsula de Bowman es casi la misma que en el plasma. A medida que el líquido abandona la cápsula de Bowman y pasa a través de los túbulos, se modifica por la reabsorción de agua y solutos específicos de nuevo hacia la sangre o por la secreción de otras sustancias desde los capilares peritubulares hacia los túbulos.

## Filtrado glomerular:

La formación de orina comienza cuando una gran cantidad de líquido que casi no dispone de proteínas se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. Como la mayoría de los capilares, los capilares glomerulares son relativamente impermeables a las proteínas, de manera que el líquido filtrado (llamado *filtrado glomerular*) carece prácticamente de proteínas y elementos celulares, incluidos los eritrocitos.

Las concentraciones de otros constituyentes del filtrado glomerular (FG), como la mayoría de las sales y moléculas orgánicas, son similares a las concentraciones en el plasma. Las excepciones a esta generalización son algunas sustancias con un peso molecular bajo, como el calcio y los ácidos grasos, que no se filtran libremente porque están unidas parcialmente a las proteínas plasmáticas.

Como en otros capilares, el FG está determinado por:

- El equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas que actúa a través de la membrana capilar, y
- El coeficiente de filtración capilar ( $K_f$ ), el producto de la permeabilidad por el área superficial de filtro de los capilares.

Los capilares glomerulares tienen una filtración mucho mayor que la mayoría de los otros capilares por una presión hidrostática glomerular alta y un gran  $K_f$ . En el adulto medio, el FG es de unos 125 ml/min, o 180 l/día. La fracción de flujo plasmático renal que se filtra (la fracción de filtración) es de media de 0,2; esto significa que alrededor del 20 % del plasma que fluye a través del riñón se filtra a través de los capilares glomerulares. La fracción de filtración se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Fracción de filtración} = \text{FG} / \text{Flujo plasmático renal}$$

## Membrana capilar glomerular:

La membrana capilar glomerular es similar a la de otros capilares, excepto en que tiene tres capas principales:

- 1) El endotelio del capilar
- 2) Una membrana basal
- 3) Una capa de células epiteliales (podocitos) rodeando a la superficie externa de la membrana basal capilar.

Juntas, estas capas forman la barrera de filtración que, a pesar de sus tres capas, filtra varios cientos de veces más agua y solutos que la membrana capilar habitual. Incluso con esta elevada intensidad de filtración, la membrana capilar glomerular evita normalmente la filtración de proteínas plasmáticas.

La elevada filtración a través de la membrana capilar glomerular se debe en parte a sus especiales características. El *endotelio* capilar está perforado por cientos de pequeños agujeros, llamados *fenestraciones*, similares a los capilares fenestrados que se encuentran en el hígado. Aunque la fenestración es relativamente grande, las células endoteliales están dotadas de muchas cargas negativas fijas que dificultan el paso de las proteínas plasmáticas.

Rodeando al endotelio está la *membrana basal*, que consta de una red de colágeno y fibrillas de proteoglicanos que tienen grandes espacios a través de los cuales pueden filtrarse grandes cantidades de agua y de solutos. La membrana basal evita con eficacia la filtración de proteínas plasmáticas, en parte debido a las carga eléctrica negativa fuertes de los proteoglicanos.

La parte final de la membrana glomerular es una capa de células epiteliales que recubre la superficie externa del glomérulo. Estas células no son continuas, sino que tienen unas

prolongaciones largas similares a pies (podocitos) que rodean la superficie externa de los capilares. Los podocitos están separados por espacios llamados *poros en hendidura* a través de los cuales se mueve el filtrado glomerular. Las células epiteliales, que tienen también cargas negativas, restringen de forma adicional la filtración de las proteínas plasmáticas. De este modo, todas las capas de la pared capilar glomerular proporcionan una barrera a la filtración de las proteínas plasmáticas.

La capacidad de filtrarse de los solutos se relaciona inversamente con su tamaño:

La membrana capilar glomerular es más gruesa que la de la mayoría de los otros capilares, pero es también mucho más porosa y por tanto filtra líquido con mayor intensidad. A pesar de la elevada filtración, la barrera de filtración glomerular filtra de modo selectivo las moléculas que se filtrarán basándose en su tamaño y en su carga eléctrica. Los electrolitos como el sodio y los compuestos orgánicos pequeños como la glucosa se filtran libremente. A medida que la masa molecular de la molécula se acerca a la de la albúmina, su capacidad para filtrarse se reduce rápidamente, acercándose a cero.

Las moléculas grandes con carga negativa se filtran con menor facilidad que las moléculas con el mismo tamaño molecular y cargas positivas: el diámetro molecular de la albúmina es sólo de unos 6 nm, mientras que los poros de la membrana glomerular tienen unos 8 nm. Sin embargo, la albúmina no se filtra por su carga negativa y la repulsión electrostática ejercida por las cargas negativas de los proteoglicanos de la pared capilar glomerular.

### Determinantes del filtrado glomerular:

El filtrado glomerular (FG) está determinado por:

- La suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica a través de la membrana glomerular, que da lugar a la *Presión de filtración neta*, y:

- El coeficiente de filtración capilar glomerular:  $K_f$

En una fórmula matemática, el FG es igual al producto del  $K_f$  y de la presión de filtración neta:

$$FG = K_f \times \text{Presión de filtración neta}$$

La presión de filtración neta representa la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que favorecen o se oponen a la filtración a través de los capilares glomerulares. Estas fuerzas son:

- 1) La presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares (P hidrostática glomerular:  $P_G$ ), que favorece la filtración.
- 2) La presión hidrostática en la cápsula de Bowman ( $P_B$ ) fuera de los capilares, que se opone a la filtración.
- 3) La presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular ( $\pi_G$ ), que se opone a la filtración
- 4) La presión coloidosmótica de las proteínas en la cápsula de Bowman ( $\pi_B$ ), que favorece la filtración.

En condiciones normales, la concentración de proteínas en el filtrado glomerular es tan baja que la presión coloidosmótica en el líquido de la cápsula de Bowman se considera cero. El FG puede expresarse, por tanto, como:

$$FG = K_f \times (P_c - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

Así, el **flujo sanguíneo renal (FSR)** es muy elevado: unos 1.100 ml/min, o un 22% del gasto cardiaco. Considerando el hecho de que los dos riñones constituyen sólo alrededor del 0,4% del peso total del cuerpo, es fácil advertir que los riñones reciben un flujo extremadamente grande de sangre en comparación a otros órganos.

Como en otros tejidos, el flujo sanguíneo aporta a los riñones nutrientes y se lleva los productos de desecho, pero el elevado flujo renal supera mucho sus necesidades. El objetivo de este flujo adicional es aportar suficiente plasma para la elevada filtración glomerular necesaria para una regulación precisa de los volúmenes del líquido corporal y las concentraciones de solutos. Como podría esperarse, los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo renal están muy ligados al control del FG y a las funciones excretoras de los riñones.

El FSR está determinado por el gradiente de presión a través de los vasos renales (la diferencia entre las presiones hidrostáticas en la arteria renal y en la vena renal), dividido por la resistencia vascular total renal:

$$(\text{Presión en arteria renal} - \text{Presión en vena renal}) / \text{Resistencia vascular renal total}$$

La presión en la arteria renal es aproximadamente igual a la presión arterial sistémica, y la presión en la vena renal es de media 3-4 mmHg en la mayoría de las condiciones. Como en otros lechos vasculares, la resistencia vascular total a través de los riñones está determinada por la suma de las resistencias en segmentos vasculares individuales, incluidas las arterias, las arteriolas, los capilares y las venas. La resistencia de estos vasos está controlada por el sistema nervioso simpático, varias hormonas y mecanismos de control locales internos. Un aumento de la resistencia en cualquiera de los segmentos vasculares de los riñones tiende a reducir el flujo sanguíneo renal, mientras que una reducción en la resistencia vascular aumenta el flujo sanguíneo renal si las presiones en la vena y arteria renales permanecen constantes.

En lo que respecta al sistema nervioso simpático, los estímulos adrenérgicos potentes pueden producir vasoconstricción de las arteriolas renales y disminuir el FSR y el FG. Los impulsos simpáticos moderados o ligeros tienen poca influencia. El efecto que las hormonas ejercen sobre el FG, se recoge en la Tabla 1:

HORMONA	EFFECTO SOBRE EL FG
Noradrenalina	↓
Adrenalina	↓
Endotelina	↓
Angiotensina II	↔ (impide que ↓)
Oxido nítrico obtenido del endotelio	↑
Prostaglandinas	↑

Tabla 1: Efecto de las hormonas sobre el filtrado glomerular

Aunque los cambios en la presión arterial ejercen cierta influencia sobre el flujo sanguíneo renal, los riñones tienen mecanismos efectores para mantener el flujo sanguíneo renal y el FG relativamente constantes entre los 80 y 170 mmHg de presión arterial, un proceso llamado *autorregulación*. Esta capacidad de autorregulación se produce a través de mecanismos que son completamente intrínsecos.

La principal función de la autorregulación en los riñones es mantener un FG relativamente constante que permita un control preciso de la excreción renal de agua y de solutos.

El FG es normalmente de 180 l/día, y la reabsorción tubular de 178,5 l/día, lo que deja 1,5 l/día de líquido que se excreta en la orina. Si no hubiera ninguna autorregulación, un incremento relativamente pequeño en la presión arterial (de 100 a 125 mmHg) provocaría un incremento similar de un 25 % en el FG (de unos 180 a 225 l/día). Si la reabsorción tubular permaneciera constante en 178,5 l/día, esto aumentaría el flujo de orina a 46,5 l/día (la diferencia entre el FG y la reabsorción tubular), un incremento total

de la orina de más de 30 veces. Debido a que el volumen total de plasma es sólo de unos 3 l, tal cambio agotaría rápidamente el volumen sanguíneo.

En realidad, los cambios en la presión arterial suelen ejercer un efecto mucho menor sobre el volumen de orina por dos razones:

- 1) La autorregulación renal impide los grandes cambios en el FG.
- 2) Hay mecanismos adaptativos adicionales en los túbulos renales que provocan un incremento de su reabsorción cuando el FG aumenta, un fenómeno llamado *equilibrio glomerulotubular*.

Incluso con estos mecanismos de control especiales, los cambios en la presión arterial todavía ejercen efectos significativos sobre la excreción renal de agua y de sodio; a esto se le denomina *diuresis por presión* o *natriuresis por presión*, y es crucial en la regulación de los volúmenes de líquido corporal y de la presión arterial.

Para realizar la función de autorregulación, los riñones tienen un mecanismo de retroalimentación que acopla los cambios en la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa al control de la resistencia arteriolar renal. Esta retroalimentación ayuda a asegurar una llegada relativamente constante de cloruro de sodio al túbulo distal y ayuda a evitar las fluctuaciones falsas en la excreción renal que de otro modo tendrían lugar.

El mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular tiene dos componentes que actúan juntos en el control del FG:

- Un mecanismo de retroalimentación arteriolar aferente
- Un mecanismo de retroalimentación arteriolar eferente.

La disminución del cloruro de sodio en la mácula densa produce dilatación de las arteriolas aferentes y aumento de la liberación de renina. Esta renina funciona seguidamente como una enzima que aumenta la formación de angiotensina I que se convierte en angiotensina II. Esta produce vasoconstricción de las arteriolas eferentes,

lo que eleva la presión hidrostática glomerular y restablece un FG normal. Así, el FG varía muy poco aunque ocurran grandes fluctuaciones de la presión arterial dentro de los límites de 75 a 160 mmHg <sup>(1,2)</sup>(Figura 2).

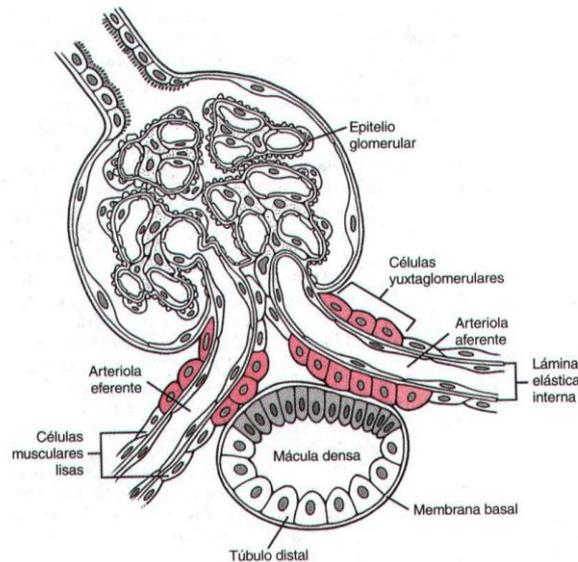


Figura 2: Estructura del aparato yuxtaglomerular

Otro mecanismo que contribuye al mantenimiento del flujo sanguíneo renal y del FG relativamente constantes es la capacidad de cada vaso sanguíneo de resistirse al estiramiento durante el aumento de la presión arterial, un fenómeno denominado *mecanismo miógeno*. Los estudios realizados en vasos individuales de todo el cuerpo han demostrado que responden a un aumento de la tensión en la pared o un estiramiento de la misma con una contracción del músculo liso vascular. El estiramiento de la pared vascular permite un mayor movimiento de los iones calcio desde el líquido extracelular hacia las células, lo que provoca su contracción. Esta contracción impide una distensión excesiva de la pared y al mismo tiempo, mediante un aumento de la

resistencia vascular, ayuda a impedir un aumento excesivo del flujo sanguíneo renal y del FG cuando la presión arterial aumenta.

## FUNCIÓN ENDOCRINO-METABÓLICA

El riñón está dotado de funciones endocrino-metabólicas de gran trascendencia fisiológica y patológica. En algunos casos es un órgano productor y diana (renina), en otros es productor y no diana (eritropoyetina), y en otros es sólo órgano diana (ADH).

Así, además de tener un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio hídrico y electrolítico, y en la excreción de los productos de desecho del metabolismo (como la urea derivada del metabolismo de los aminoácidos, ácido úrico procedente de los ácidos nucleicos, productos finales de la degradación de la hemoglobina como la bilirrubina, y los metabolitos de algunas hormonas), los riñones también tienen las siguientes funciones:

### 1) REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los riñones juegan un papel dominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial mediante la excreción de diversas cantidades de sodio y agua. Además, contribuyen a la regulación de la presión a corto plazo mediante la secreción de factores o sustancias vasoactivas, como la renina (estimulada por el déficit de sodio en la mácula densa, y que se sintetiza en las células mioepiteliales del aparato yuxtaglomerular). Actúa sobre el angiotensinógeno (globulina sintetizada por el hígado) transformándolo en el decapeptido angiotensina I (hormona de acción local, activador de las quininas-prostaglandinas). La angiotensina se convierte en el octapeptido angiotensina II, por

acción de la enzima convertasa que se localiza en el pulmón. La angiotensina II es el agente vasoconstrictor sistémico más potente del organismo. Aún puede formarse un tercer metabolito, la angiotensina III, de acción dudosa. El eje renina-angiotensina estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal, y es uno de los principales elementos que regula la tensión arterial y autorregula el flujo plasmático renal y la filtración glomerular.

## 2) REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Los riñones intervienen regulando el equilibrio ácido-básico, junto con los pulmones y los amortiguadores existentes en los líquidos corporales, mediante la excreción de ácidos y regulando las reservas de las sustancias amortiguadoras. Los riñones son también el único medio a cuyo través se eliminan del cuerpo ciertas clases de ácidos generados en el metabolismo de las proteínas, como los ácidos sulfúrico y fosfórico.

## 3) REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN DE ERITROCITOS

Los riñones secretan eritropoyetina, una sustancia que estimula la producción de hematíes. La hipoxia es un estímulo importante para la secreción de eritropoyetina por los riñones. En las personas normales, los riñones elaboran casi toda la eritropoyetina secretada a la circulación. La anemia en los enfermos con insuficiencia renal se explica en buena parte por la insuficiente producción de esta hormona.

#### 4) REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D<sub>2</sub>

La vitamina D sintetizada por la piel o absorbida por el intestino, se hidroxila en el hígado, transformándose en 25-hidroxicolecalciferol; y se hidroxila de nuevo en el riñón, transformándose en 1,25-dihidroxicolecalciferol, que es el metabolito activo de la vitamina D. Su insuficiente producción en la insuficiencia renal explicaría gran parte de los mecanismos de osteodistrofia renal. La vitamina D juega un papel importante en el metabolismo del calcio y el fósforo.

#### 5) SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas (PG) se sintetizan en las células intersticiales de la médula, en el túbulo colector, - menos en el córtex; pasan a la luz tubular por transporte activo y después se reabsorben y pasan a la circulación o se eliminan por la orina.

La acción de la fosfolipasa sobre los fosfolípidos facilita la liberación de ácido araquidónico. Del ácido araquidónico, por acción de la ciclooxigenasa, derivan la PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> o prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub> procedente de las plaquetas que circulan por el riñón. El tromboxano tiene efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario, mientras que la prostaciclina tiene un potente efecto vasodilatador y antiagregante. La PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> aumentan el flujo plasmático renal y la eliminación de sodio urinario, y estimulan la liberación de calicreína y renina. La PGF<sub>2</sub> cuya producción está en relación directa con el sodio ingerido, inhibe la liberación de renina. La secreción de las prostaglandinas es estimulada por la angiotensina, las quininas y la furosemida, y es inhibida por los antiinflamatorios.

#### 6) SISTEMA CALICREÍNA-QUININAS

Las calicreínas son proteasas producidas por el aparato yuxtaglomerular en el túbulo distal que, activadas por el factor Hageman, transforman el cininógeno (precursor proteico) en cininas. Las cininas estimulan la producción de prostaglandinas y de renina. Hay determinados tipos de calicreínas plasmáticas que sólo intervienen en la cascada de la coagulación-fibrinólisis.

#### 7) SÍNTESIS DE GLUCOSA

Los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y de otros precursores en situación de ayuno prolongado, un proceso que se conoce como gluconeogénesis. La capacidad de los riñones para aportar glucosa a la sangre durante los períodos de ayuno es comparable a la que posee el hígado, y es capaz de rivalizar con ella.

### 3. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

#### 3.1. DEFINICIÓN

La definición clásica de la Insuficiencia renal aguda (IRA) es el descenso agudo de la función renal, que se manifiesta como un aumento de la creatinina sérica o una disminución del volumen de orina. No hay una definición universal de insuficiencia renal aguda, en lo que sí coinciden todas las definiciones es en la importancia del descenso brusco del filtrado glomerular o de su consecuencia, la elevación de los productos nitrogenados en sangre, como marcador universal de la IRA cualquiera que sea su origen. Sin embargo, cada autor utiliza un punto de corte diferente, lo que hace muy difícil la comparación de estudios, existiendo en la literatura médica al menos hasta 35 definiciones distintas.

Ante esta situación, en 2004<sup>(3)</sup>, el grupo ADQI (Adequate Dialysis Quality Initiative) desarrolló el sistema RIFLE a través de un gran consenso de expertos. El propósito de esta definición era estandarizar la clasificación de la IRA que se producía debido a dos de los síndromes más comunes en UCI: la sepsis y el Síndrome de Distress respiratorio del adulto (SDRA). Las características de este sistema aparecen en la figura 3.

Es un sistema que se desarrolló durante la 2ª conferencia de consenso de la Adequate Dialysis Quality Initiative (ADQI) celebrada en Vicenza en 2002<sup>(4)</sup>, con el fin de determinar la intensidad de la insuficiencia renal aguda. RIFLE es el acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a riesgo (*Risk*), daño (*Injury*), fallo (*Failure*), pérdida (prolongada de la función renal) (*Loss*) y fin –irreversible de la función renal (*End*). Los parámetros utilizados para estratificar el deterioro agudo de la función renal son el descenso del filtrado glomerular basal, el aumento de la creatinina sérica y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros elementos del acrónimo (RIF)

y la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución en los dos últimos (LE). Si se alcanzaba un FG > 60 ml/min, se podía considerar que la recuperación había sido completa, si no, se consideraba como recuperación parcial. Los valores correspondientes a cada nivel del sistema aparecen en la figura. La especificidad diagnóstica del sistema RIFLE aumenta conforme nos desplazamos por las letras del acrónimo hacia la derecha, mientras que la sensibilidad lo haría en sentido contrario.

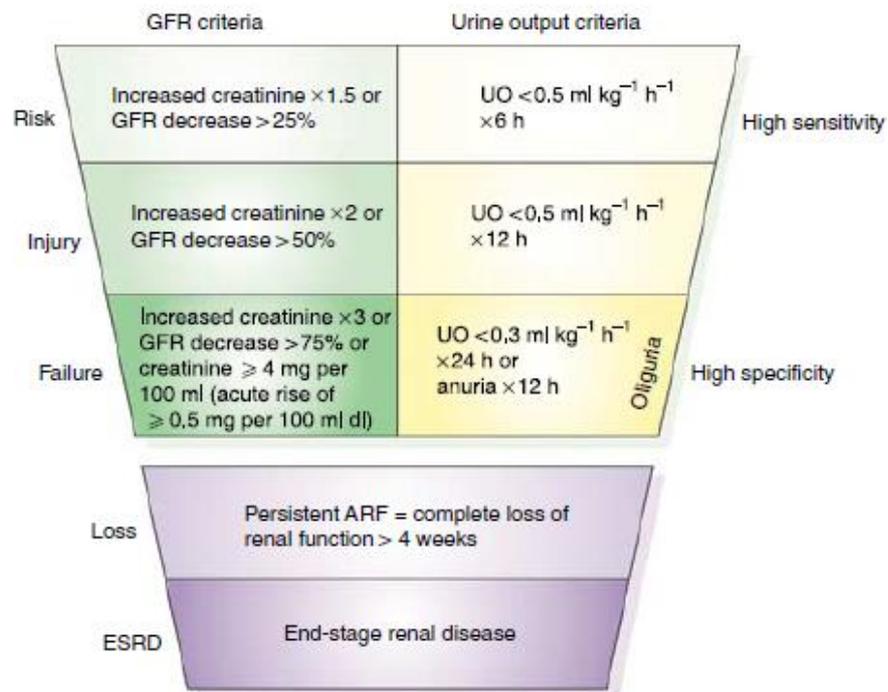


Figura 3: Clasificación RIFLE

Con esta clasificación, se pretende establecer la presencia o ausencia del síndrome clínico de IRA en un paciente o una situación dada, así como describir la severidad de

este síndrome. La clasificación no se diseñó para predecir la mortalidad o el pronóstico adverso, aunque es lógico asumir que una mayor severidad, se traduce en un peor pronóstico.

Hasta el momento, RIFLE se ha validado en más de 550.000 pacientes en todo el mundo.

En 2007, el grupo AKIN (Acute Kidney Injury Network), un grupo internacional, multidisciplinar, propuso algunas pequeñas modificaciones a los criterios RIFLE<sup>(5)</sup> (Fig. 4):

- Se aumenta la categoría R, que incluye elevaciones de la creatinina plasmática de al menos 0,3 mg/dl, incluso aunque no alcance el 50 % de la basal. Estudios recientes han mostrado que cambios más discretos de la creatinina que los especificados para la clase R (aumentos tan pequeños como 0,3 mg/dl), se asocian a peores resultados<sup>(6)</sup>
- Se deja un período ventana de 48 horas para poder establecer la clasificación
- se categoriza a los pacientes como F si éstos son tratados con técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) independientemente de los niveles de creatinina sérica o del gasto urinario al inicio.
- AKIN propone que los estadios 1, 2 y 3 sustituyan a la R, I y F.

En la actualidad, cualquiera de las dos clasificaciones son utilizadas para cuantificar y estratificar la insuficiencia renal.

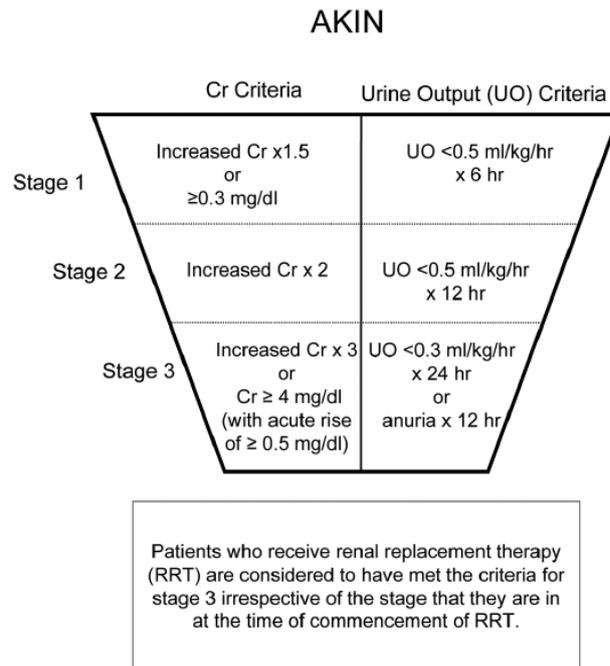


Figura 4: Clasificación de la Insuficiencia renal aguda según los criterios AKIN

### 3.2 DIAGNÓSTICO

Tanto con las definiciones clásicas como con RIFLE o AKIN, la mayoría de los autores se basan en la determinación de **nitrógeno ureico en sangre (BUN)** y la **creatinina**<sup>(3,5-8)</sup>. Son biomarcadores bien establecidos de la función renal, que pueden ser medidos de forma fácil y barata. Ambos son productos del metabolismo proteico, y se aclaran casi por completo a nivel renal. Los niveles de BUN pueden estar afectados por influencias no-renales como la ingesta proteica, deshidratación, función hepática, sangrado gastrointestinal y utilización de esteroides. Los niveles de creatinina también pueden estar afectados por factores no-renales como la masa muscular, edad, sexo y función hepática.

La **creatinina** se filtra en el glomérulo sin reabsorción, metabolismo o secreción tubular. Existe una porción de creatinina excretada por los túbulos (10%), lo que produce una sobreestimación, respecto al filtrado glomerular real, cuando se calcula su aclaramiento. Refleja la pérdida de función del filtrado glomerular, no siendo específica de las lesiones tubulares renales.

Presenta un crecimiento exponencial<sup>(7)</sup>, con una pérdida del 50% de las nefronas, el FG cae un 50% pero no se eleva la creatinina a cifras patológicas. A partir de este momento, pequeñas pérdidas de función parenquimatosa se correlacionan con grandes elevaciones de creatinina, por tanto, es un marcador pobre de disfunción renal precoz, no sólo porque su concentración está influenciada por numerosos factores no renales (como el peso corporal, raza, edad, género, volumen corporal total, fármacos, metabolismo muscular e ingesta proteica), sino también porque su elevación se detecta más tardíamente que los cambios del filtrado glomerular, siendo los cambios en su concentración sólo evidentes cuando los riñones han perdido el 50 % de su capacidad funcional. Por todo esto, aumentos sustanciales en la creatinina sérica a menudo no se detectan hasta pasadas 48-72 h tras la lesión inicial.

La consideración inicial de una concentración de creatinina sérica aislada requiere precauciones adicionales, especialmente si la encontramos en un rango estimado como normal. La creatinina sérica no se eleva por encima de 2 mg/dl hasta que el filtrado glomerular ha descendido a 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>(8)</sup>. Por ello, en el enfermo agudo es necesario conocer sus valores previos siempre que sea posible y no demorar la realización de una nueva determinación más allá de 24 horas (preferentemente antes) si el contexto clínico del paciente es compatible con insuficiencia renal aguda o sugiere que ésta puede estar desarrollándose. Aumentos diarios de la creatinina sérica superiores a 0,5 mg/dl son indicativos de un deterioro agudo de la función renal.

La concentración de **urea** en sangre puede variar no sólo en relación con modificaciones del filtrado glomerular sino por muchas otras circunstancias<sup>(8)</sup>: aporte proteico, catabolismo muscular, nivel de ingesta hídrica, gasto cardíaco y otros factores asociados

con un volumen circulante eficaz bajo, insuficiencia hepática o hemorragia digestiva. Por todas estas razones la concentración sanguínea de urea no es un método adecuado para determinar la función renal. El **nitrógeno ureico sanguíneo** (NUS, o BUN en lengua inglesa) cuantifica la cantidad de nitrógeno de la molécula de urea y presenta por tanto los mismos inconvenientes que la determinación de urea. Sin embargo, teniendo en cuenta los condicionantes anteriores, incrementos diarios de la concentración de urea en sangre por encima de 50 mg/dl son diagnósticos de insuficiencia renal aguda.

El **Filtrado glomerular (FG)** es el parámetro consensuado para conocer la función renal, pero presenta el problema de que su medición a pie de cama no es fácil. Es una medición compleja, precisando recurrir a la determinación del aclaramiento de una sustancia ideal que se filtre por el glomérulo y que su paso por el túbulo no sufra procesos de reabsorción o secreción. Con este fin se emplean la inulina, el yodo-talamato, EDTA, el ácido dietilen-diamino-tetraxético y el contraste yodado iohexol<sup>(9)</sup>, pero su utilización es compleja y cara, lo que dificultan su generalización y desde luego, su empleo en el enfermo crítico<sup>(9,10)</sup>.

La alternativa más frecuente a los métodos anteriores es la determinación del **aclaramiento de creatinina (ClCr)**, que tiene la ventaja de emplear una sustancia endógena como marcador del filtrado glomerular. Sin embargo, este método tiene también inconvenientes derivados de los cambios que pueden observarse en la secreción tubular de creatinina, de las dificultades que pueden encontrarse para recoger adecuadamente el volumen urinario y de que su aplicación exige que el paciente y su función renal estén en un estado de equilibrio, cosa que no se cumple en el enfermo con insuficiencia renal aguda. Para obviar este último inconveniente, tanto Bellomo y cols<sup>(3)</sup> como Herrera y cols<sup>(12)</sup> sugieren emplear en enfermos críticos períodos más cortos de recogida de orina: dos horas en lugar de 24 horas.

Estimación del filtrado glomerular: para obviar los inconvenientes relacionados con la determinación del aclaramiento de creatinina y utilizando como control del filtrado glomerular diferentes sustancias exógenas, se han calculado diversas ecuaciones que lo estiman empleando sólo determinaciones sanguíneas de creatinina, características

antropométricas y de género y ocasionalmente la determinación de otros parámetros sanguíneos (Tabla 2).

Fórmulas para estimar el filtrado glomerular:	
Cockcroft-Gault:	$CCr_{(ml/min)} = \{ (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \} (0.85 \text{ si mujer}) / Cr_{(mg/dl)} \times 72$
MDRD abreviada	$FG_{(ml/min/1.73 m^2)} = 186.3 \times Cr^{(-1.154)} \times \text{edad}^{(-0.203)} \times 0.742(\text{si mujer}) \times 1.21(\text{si raza negra})$
FG (de la Clínica Mayo)	$FG_{(ml/min/1.73 m^2)} = \exp \{ 1.911 + (5.249/Cr) - (2.114/Cr^2) - 0.00686 \times \text{edad} - 0.205(\text{si mujer}) \}$

*CCr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina sérica; SC: superficie corporal; FG: filtrado glomerular*

Tabla 2: Fórmulas empleadas para la estimación del filtrado glomerular

**Otros biomarcadores:** La cistatina C<sup>(13)</sup>, la KIM-1<sup>(14)</sup>, la N-GAL<sup>(15)</sup> y el nephrocheck<sup>(16)</sup> son sustancias incorporadas recientemente en la clínica como marcadores del deterioro funcional renal. Están, todavía en fase de estudio y tratan de obviar los puntos débiles referidos más arriba para la urea y la creatinina séricas. Si se confirman los datos disponibles, la cistatina C tendría la ventaja de identificar la presencia de una IRA veinticuatro a cuarenta y ocho horas antes de que pueda hacerlo el incremento de la creatinina sérica.

### 3.3. EPIDEMIOLOGÍA y PRONÓSTICO

En el año 2000 se publicó el mayor estudio de cohortes hasta la fecha, llevado a cabo por los investigadores de: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney)<sup>(17)</sup>. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, que incluye a pacientes

ingresados en 54 UCIs, en 23 países diferentes. Los criterios de inclusión fueron pacientes con insuficiencia renal aguda, definida como: oliguria (< 200 ml en 12 h), BUN > 84 mg/dl, o inicio de técnicas de reemplazo renal. De los 29.269 pacientes ingresados en UCI, 1738 (5,7 %) presentaron IRA. Las causas más frecuentes de IRA fueron: shock séptico (47,5 %), cirugía mayor (34 %), shock cardiogénico (27 %), hipovolemia (26 %) y administración de nefrotóxicos (19%). La mortalidad intrahospitalaria registrada en este estudio fue del 60,2 %.

A nivel nacional, en 2006 Herrera y cols publicaron el estudio FRAMI<sup>(18)</sup>, sobre la epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Se realizó un estudio prospectivo, incluyendo pacientes adultos ingresados durante 8 meses en 43 UCI españolas. La IRA se definió como creatinina  $\geq$  2 mg/dl, o diuresis < 400 ml/24 horas. En pacientes crónicos, se estableció el aumento de creatinina del 100%, excluyendo aquellos con creatinina basal  $\geq$  4 mg/dl. Se registraron 901 episodios de IRA, correspondientes a una incidencia del 5,7%, siendo las causas más frecuentes la necrosis tubular aguda (38,4%), IRA prerrenal (36,6%), y mixta en el 21,2 % de los episodios. Precisaron depuración renal el 38 % de los pacientes, y la mortalidad fue del 42,3 % durante el episodio de IRA (34,1% en los que ingresan en IRA, frente a 50,9% en los que la desarrollan tras el ingreso). Se detectó una relación independiente con la mortalidad para la edad [Odds ratio (OR) 1,03], antecedente de diabetes (OR 2,06), desarrollo de IRA en la UCI (OR 2,51), oliguria (OR 5,76) y depuración renal (OR 2,32). La recuperación de la función renal se produjo en el 85,6% de los supervivientes y en tan solo un 1,1% se mantenía la depuración renal al alta de UCI.

Posteriormente, desde la primera publicación de los criterios RIFLE, en 2004, se han publicado numerosos artículos que determinan la epidemiología de la IRA basándose en estos criterios. En 2009 Thakar y cols.<sup>(19)</sup> incluyeron 323.395 pacientes ingresados en una de las 191 UCI Veteran Affairs de Estados Unidos. Utilizaron los criterios AKIN, obteniendo una incidencia de IRA de 22%: 17,5 % en estadio 1, 2,4% estadio 2, y un 2% en estadio 3. Tras ajustar por gravedad, la probabilidad de muerte (odds death) aumentaba a medida que aumentaba la severidad de la IRA, estadio 1: 2.2 (2.17-2.30),

estadio 2: 6.1 (5.74-6.44), y estadio 3: 8.6 (8.07-9.15). Una limitación importante en este estudio fue que el 98 % de la población eran varones.

También en 2009 Joannidis y cols.<sup>(20)</sup> estudiaron a 16.784 pacientes ingresados en 330 UCI austriacas. Con los criterios AKIN (usando la creatinina al ingreso en UCI como creatinina basal) y con los criterios RIFLE (usando la creatinina de la fórmula MDRD como creatinina basal), obtuvieron una incidencia de IRA de 28.5 y 35.5% respectivamente. Odds ratios para la mortalidad hospitalaria se basaron en los estadios AKIN mediante regresión logística: estadio 1: 2.07 (1.77-2.43), estadio 2: 1.93 (2.64-3.38), y estadio 3: 2.99 (2.64-3.38), mientras que los odds ratios para los criterios RIFLE usando regresión logística fueron los siguientes: R 1.38 (1.17-1.63), I 1.90 (1.65-2.18), F 2.99 (2.66-3.66).

Muchos de los estudios realizados tienen varias limitaciones (falta de diuresis, creatinina basal o datos incompletos en muchos pacientes) lo cual hace que la incidencia registrada pueda ser incierta. Sin embargo, todos coinciden en que la supervivencia disminuye de forma significativa cuando se establece la IRA, y disminuye a medida que aumenta la gravedad de ésta.

## 4. NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE

### 4.1. INTRODUCCIÓN

Debido al incremento del uso de contrastes en el diagnóstico y en procesos intervencionistas, la nefropatía asociada a contraste (NAC) se ha convertido en una de las mayores causas de insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital. Este aumento de incidencia se ve favorecido, además, por el aumento de comorbilidades en pacientes que reciben contraste, incluyendo la edad avanzada, deterioro renal previo (especialmente en pacientes con diabetes), el uso de grandes volúmenes de contraste y la utilización concurrente de fármacos que afectan la función renal.<sup>(21-25)</sup>

### 4.2. TIPOS DE CONTRASTE

Los contrastes se dividen comúnmente en hiperosmolares, hipo-osmolares e iso-osmolares. La osmolaridad a menudo se expresa en términos del ratio entre el número de átomos iodados y el número de partículas disueltas<sup>(26)</sup>. A medida que el ratio es mayor, mejor es la atenuación de los rayos X, porque hay más átomos iodados y menos partículas en el contraste. Los contrastes con un ratio de 1,5:1 son iones monoméricos e hiperosmolares, con una osmolaridad de 1000 a 2000 mOsm/kg. Los contrastes con un ratio 3:1 son hipo-osmolares, con una osmolaridad en el rango de 500 a 1000 mOsm/kg, y los contrastes con un ratio de 6:1 son iso-osmolares, con una osmolaridad en el rango de 290-300 mOsm/kg.

Los contrastes iso-osmolares han reducido su osmolaridad debido a la creación de un dímero, uniendo 2 moléculas de contraste a través de un sitio común de la cadena, aumentando por tanto, el tamaño de la molécula en solución.

#### 4.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE

La definición más ampliamente utilizada de nefropatía asociada a contraste es el deterioro de la función renal en los tres días siguientes a la administración de contraste endovascular, en ausencia de otra etiología alternativa. Sin embargo, a pesar de la importancia clínica de esta entidad, la patogénesis de la NAC todavía es incierta, y parece que es multifactorial, incluyendo desde alteraciones reológicas, alteración de la hemodinámica renal, hipoxia regional, factores auto y paracrinós (adenosina, endotelina, especies reactivas de oxígeno) hasta efectos citotóxicos directos <sup>(27)</sup>.

La lesión renal se cree que depende de la formación de radicales libres, generados en el ambiente ácido de la médula renal. El estrés hiperosmolar que acompaña al uso de algunos contrastes activa de forma puntual la generación de especies reactivas de oxígeno, produciendo una citotoxicidad directa y una apoptosis de las células tubulares y glomerulares <sup>(28-31)</sup>.

La influencia del contraste en la hemodinámica renal también tiene un papel destacado en la patogénesis de la NAC. La médula externa es un área de riesgo para la lesión renal aguda debido a la vulnerabilidad de esta región al descenso de la tensión de oxígeno. Algunos estudios con animales han documentado una constricción de los vasos rectos que irrigan la médula externa debida al contraste, y un descenso en el flujo sanguíneo medular, ratio de filtración glomerular, velocidad de los hematíes y de la tensión de oxígeno, junto a un incremento en la agregación de los hematíes <sup>(32-35)</sup>. En otro estudio animal, la administración intra-arterial de contraste causa una respuesta bifásica, con un período corto de tiempo de hiperperfusión seguido de vasoconstricción con la consecuente hipoperfusión y, finalmente, restauración del flujo normal en unos minutos <sup>(36)</sup>. La viscosidad del contraste juega también un papel fundamental en la hemodinámica renal <sup>(37)</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl), la administración de contraste durante el intervencionismo coronario supuso una disminución gradual en la velocidad del flujo sanguíneo renal comparado con el nivel basal<sup>(38)</sup>. En otro pequeño estudio, sobre 14 pacientes con ERC que recibían un bolo de contraste hiperosmolar diatrizoato o de contraste hipo-osmolar iopamidol, se detectó un inmediato y progresivo descenso tanto del flujo sanguíneo renal como de la filtración glomerular<sup>(39)</sup>.

El nivel de endotelina, un potente vasoconstrictor endógeno, también está aumentado tras la exposición al contraste, y se cree que está involucrado en la patogénesis de la NAC<sup>(40)</sup>, así como también se han implicado mecanismos inmunológicos<sup>(28)</sup>.

Finalmente, la enfermedad renal ateroembólica puede contribuir al deterioro de la función renal tras procedimientos angiográficos, y debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda tras la exposición a contraste<sup>(41)</sup>.

En cuanto al tipo de contraste, tanto la revisión que realizaron Goldfarb et al<sup>(42)</sup>, y el meta-análisis de Barrett y Carlisle<sup>(43)</sup> combinando 24 estudios randomizados, sugieren que el riesgo de NAC es bajo tanto cuando se usan contrastes hiperosmolares como cuando se usan los hipo-osmolares, siempre que el paciente esté estable y sin deterioro previo de la función renal. A diferencia de los contrastes hiperosmolares, los hipo-osmolares son menos nefrotóxicos en pacientes con deterioro previo de la función renal.

Otro estudio realizó dos síntesis cuantitativas de múltiples cohortes de pacientes con lesión renal previa, con análisis sistemático de los datos agrupados, concluyendo que el riesgo de NAC es similar con el contraste iso-osmolar iodixanol y el hipo-osmolar iopamidol (Isovue, Bracco Diagnostics Inc., Princeton, NJ), mientras que el riesgo de desarrollar NAC es mayor utilizando iohexol, comparándolo tanto con iodixanol e iopamidol<sup>(44)</sup>.

Un meta-análisis reciente<sup>(45)</sup> analiza diversos estudios que comparan iodixanol (contraste iso-osmolar) con contrastes hipo-osmolares. El riesgo relativo combinado fue de 0.68 (IC 95% 0.46-1.01), p 0.06. Por tanto, el iodixanol no se asociaba con una

disminución del riesgo significativo de NAC comparándolo con contrastes hiposmolares. Sin embargo, en pacientes con un deterioro de la función renal, el iodixanol sí que se asociaba con una disminución del riesgo de NAC al compararlo con iohexol (hipo-osmolar).

Aunque hay diversos estudios publicados, con resultados dispares, basándose en la evidencia de los meta-análisis más recientes, que comparan la incidencia de NAC tras la administración de contraste iso-osmolar versus hipo-osmolar, el grupo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomienda utilizar en pacientes con riesgo alto de desarrollar NAC, tanto el contraste iso como el hipo-osmolar, en contra del hiperosmolar<sup>(46)</sup>.

Finalmente, las guías clínicas del American College of Cardiology/American Heart Association para el manejo de Síndrome coronario agudo en pacientes con IRC recomiendan la utilización de contraste isoosmolar como clase I, nivel de evidencia A<sup>(47)</sup>.

Numerosos estudios han mostrado que el volumen de contraste es un factor de riesgo para el desarrollo de NAC. El volumen medio de contraste es mayor en pacientes con NAC, y la mayoría de análisis multivariantes han mostrado que el volumen de contraste es un predictor independiente de NAC<sup>(22,48,49)</sup>. De todos modos, incluso pequeños volúmenes (unos 30 ml) de contraste pueden producir efectos adversos en la función renal en pacientes con factores de riesgo elevados. Como regla general, el volumen de contraste recibido debería no superar dos veces el FG basal en mililitros<sup>(50)</sup>.

#### 4.4. INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO DE LA NAC

El deterioro agudo de la función renal continúa siendo una complicación frecuente en pacientes hospitalizados. La incidencia de la NAC varía ampliamente en la literatura, dependiendo de la población estudiada, de los factores de riesgo asociados y de la

definición utilizada, siendo la más común el incremento de creatinina sérica  $\geq 0.5$  mg/dl o  $\geq 25$  % de la basal, a las 48-72 horas tras la exploración con contraste<sup>(50)</sup>. Sin embargo, la incidencia de NAC ha disminuido en la última década, desde un 15 % hasta el 7 %<sup>(51)</sup>, sobre todo por un mayor conocimiento del problema, la aplicación de mejores medidas preventivas y la mejora de los contrastes iodados, con una menor toxicidad renal. A pesar de ello, continúa estando presente debido al número elevado de procedimientos que requieren contraste y a la mayor morbimortalidad de los pacientes.

Nash y cols.<sup>(52)</sup> constataron que se producía algún grado de insuficiencia renal en un 7,2 % de 4622 pacientes ingresados de forma consecutiva en un hospital terciario. Los contrastes radiológicos fueron la tercera causa más frecuente de insuficiencia renal adquirida en el hospital (tras la hipoperfusión renal y los fármacos nefrotóxicos), siendo responsable del 11 % de los casos, con una tasa de mortalidad del 14 %. La proporción de casos con NAC era muy similar al 12 % de series anteriores, publicadas en 1983<sup>(53)</sup>. Constataron un cambio en el tipo de exploraciones relacionadas con la NAC, con mayor frecuencia de cateterismos cardiacos y menor de angiografías no cardiacas. Aproximadamente un 2.8 % de los cateterismos cardiacos y un 1.7 % de los TC se complicarían con una elevación de la creatinina sérica. Un 49 % de los casos de NAC se produjo tras un cateterismo cardiaco diagnóstico o una angioplastia. Postulan que los cambios realizados en las exploraciones radiológicas pueden haber disminuido la frecuencia de NAC secundaria a angiografías no coronarias. Estos cambios incluyen el uso de contraste no iónico, disminución de la cantidad de contraste utilizada y el uso de otras técnicas radiológicas en pacientes de riesgo, como la RNM. De los pacientes que desarrollaron NAC, los factores de riesgo más frecuentemente identificados fueron la diabetes y la insuficiencia renal previa (creatinina sérica  $> 1,2$  mg/dl)<sup>(52)</sup>. Puesto que la IRC implica una pérdida de nefronas funcionantes, el riesgo de NAC está incrementado en pacientes con un FG menor a  $60$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> <sup>(54)</sup>, por lo que se deberían tomar precauciones especiales en este grupo de pacientes. En estudios anteriores, ya se habían identificado como factores de riesgo, además del deterioro previo de la función renal y la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca, deshidratación, hiponatremia, uso previo de diuréticos, nefrotóxicos, hipoalbuminemia, edad avanzada, sexo femenino y

dosis de contraste <sup>(28,55-63)</sup>. La arteriografía presenta también un riesgo elevado de NAC debido a que la administración de contraste intra-arterial produce una mayor vasoconstricción renal. <sup>(64)</sup>. Grandes series de ICP (intervencionismo coronario percutáneo) han mostrado la asociación entre la NAC y los indicadores de inestabilidad hemodinámica, como la hipotensión periprocedimiento y el uso de balón de contrapulsación intra-aórtico (BCIAo) <sup>(48,49,65,66)</sup>. La hipotensión aumenta el riesgo de NAC puesto que aumenta la probabilidad de isquemia renal y es un factor de riesgo significativo de insuficiencia renal aguda en el paciente crítico <sup>(50)</sup>. La anemia también se ha postulado como un predictor de NAC <sup>(28,67)</sup>. El efecto de los factores de riesgo es aditivo, y la probabilidad de NAC aumenta considerablemente a medida que aumenta el número de factores de riesgo asociados <sup>(22,48)</sup>.

En determinados estudios, se ha constatado también el mayor riesgo para el desarrollo de NAC tras la administración intra-arterial de contraste, comparado con la administración intravenosa <sup>(64,68)</sup>.

Si utilizamos la definición de la NAC en función de una elevación del 25 % de la creatinina sérica (Figura 5), se ha estimado que su frecuencia en un grupo no seleccionado de pacientes cardiológicos, podría ser tan alta como un 15 % <sup>(22,69,70)</sup>. En pacientes con deterioro previo de la función renal, el riesgo es considerablemente mayor, pudiendo llegar a ser  $\geq 50\%$  en pacientes con múltiples factores de riesgo <sup>(22,69,71)</sup>, de ellos, los más importantes serían la insuficiencia renal crónica y la diabetes mellitus.

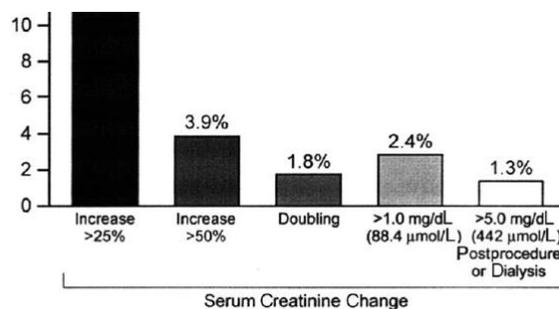


FIGURA 5. Incidencia de NAC dependiendo de la definición utilizada<sup>(69)</sup>. N = 1826 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (adaptado de Am J Med<sup>(22)</sup> y J Invasive Cardiol<sup>(70)</sup>)

Mientras que la mayoría de los casos de NAC reflejan un deterioro transitorio de la función renal, en un pequeño porcentaje de pacientes es necesario el inicio de técnicas dialíticas. Esto varía según los factores de riesgo del paciente en el momento de la administración del contraste, pero generalmente es  $<1\%$ <sup>(22,72)</sup>. En una población de 1826 pacientes consecutivos con intervención coronaria percutánea, se desarrolló IRA con necesidad de diálisis en  $< 1\%$ , mostrándose como predictores independientes para su desarrollo el ClCr, la diabetes y la dosis de contraste. A pesar de que la incidencia hallada fue baja, la mortalidad hospitalaria en el grupo que precisó técnicas dialíticas fue elevada, del 35.7 % y la supervivencia a los dos años del 18.8 %<sup>(22)</sup>. En estudios actuales, la NAC que requiere diálisis se desarrolla en casi el 4% de los pacientes con deterioro renal previo<sup>(50)</sup> y en el 3% de los pacientes con SCA y ACTP primaria. Aunque la NAC que requiere diálisis es relativamente infrecuente, el impacto sobre su pronóstico es considerable, con altas tasas de mortalidad al año<sup>(50)</sup>.

El aumento del riesgo de muerte en estos pacientes se ha documentado en varios estudios<sup>(22,53,70,73)</sup>. En un estudio retrospectivo, incluyendo 16.000 pacientes hospitalizados sometidos a exploraciones radiológicas con contraste, el riesgo de muerte durante la hospitalización fue del 34 % en pacientes que desarrollaron NAC, comparándolo con el 7 % del grupo control, que había recibido contraste pero no había desarrollado la nefropatía<sup>(74)</sup>. La elevada mortalidad hospitalaria también se documenta en un análisis retrospectivo de 7.586 pacientes, de los cuales 3,3% desarrollaron NPC. Entre estos pacientes, la mortalidad hospitalaria fue del 22 %, comparado con sólo el 1.4 % de los pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal<sup>(71)</sup>. La tasa de mortalidad al año tras el desarrollo de la NAC (12.1 %) y a los 5 años (44.6 %) eran altas comparándolas con tasas de 3.7 % y 14.5 % respectivamente, en pacientes que no desarrollaron la

nefropatía ( $p < 0.001$ ), indicando que el riesgo elevado de muerte persiste durante mucho tiempo.

Además del mayor riesgo de muerte, esta entidad se asocia a eventos cardiovasculares tardíos<sup>(69)</sup>, y a una mayor incidencia de complicaciones hospitalarias: bypass, sangrado con necesidad de transfusión y complicaciones vasculares. Al año, la ratio de efectos adversos mayores cardiacos era significativamente más alto en pacientes que desarrollaron NAC. En un estudio en el que se incluyen más de 200 pacientes con IMA para realización de ACTP primaria, aquellos que desarrollaron la nefropatía tuvieron una mayor estancia hospitalaria ( $13 \pm 7$  días, comparando con los  $8 \pm 3$  días en pacientes sin NAC,  $p < 0.001$ ) y un mayor número de complicaciones, todo ello asociado a un riesgo incrementado de muerte<sup>(75)</sup>.

La NAC se ha asociado también a un incremento de la estancia hospitalaria, independientemente de su función renal basal<sup>(76)</sup>

En pacientes ingresados en Cuidados Intensivos con diferentes perfiles de riesgo, se ha reportado una incidencia entre 1.4 y 61 %<sup>(73,77)</sup>. La incidencia más baja se describe en el estudio de Haveman<sup>(73)</sup>, realizado en pacientes de una UCI quirúrgica sometidos a un TC con contraste, y los autores la justifican por la escasa proporción de pacientes diabéticos incluidos, la utilización de contraste no iónico, de baja osmolaridad, y la implementación de medidas preventivas como la hidratación iv y la utilización de N-acetil-cisteína. A pesar de ser una complicación conocida, los datos de NAC en pacientes críticos son escasos, y provienen de bases de datos relativamente pequeñas, con pronósticos descritos a corto plazo<sup>(77-79)</sup>.

En 2011 se publicó un estudio retrospectivo, analizando la realización de 398 TC en 299 pacientes ingresados en una UCI médica<sup>(80)</sup>. Definieron NAC como un aumento de creatinina de 0.5 mg/dl o  $\geq 25$  % a las 48, 72 o 96 horas tras la administración del contraste, y según criterio AKIN estadio 1 (aumento de creatinina de 0.3 mg/dl o 50 % a las 48 horas del contraste). La incidencia de NAC era del 14 % según la definición AKIN, y variaba entre 8 % (definición con aumento de la creatinina a las 48 h) a 23 % (aumento

de creatinina a las 96 h). Tanto la necesidad de TCRR como la mortalidad fueron significativamente mayores en el caso de la NAC. Tras ajuste por otras variables asociadas a la mortalidad en UCI, la incidencia de al menos un episodio de NAC durante la estancia en UCI (criterio AKIN), se asoció de forma independiente a la mortalidad intra UCI (odds ratio 3.85; IC 95 % 1.85-8.00).

También en 2011, Hoste publicó un estudio retrospectivo, unicéntrico, que evaluaba la epidemiología y pronóstico a corto y largo plazo en pacientes críticos<sup>(81)</sup>. Se estudiaron 787 pacientes, con una incidencia de NAC de 16,3 %. En ellos, se realizó TC con contraste a un 78,7 %, y angiografía a un 21,3 %, excluyendo los procedimientos de cateterismo cardiaco. La mayoría de los pacientes que desarrollaron NAC se limitaron a un estadio 1 de la clasificación AKIN, sin embargo, un 24,2 % desarrollaron un estadio 3, y de éstos, un 45,2% precisó tratamiento con TCRR. Cuando la NAC se definía según los criterios de KDIGO<sup>(46)</sup> (incremento de la creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dl en las 48 h tras el procedimiento, o  $\geq 50\%$  de la basal durante los 7 días posteriores al contraste), el porcentaje de pacientes con NAC se incrementaba hasta un 22,2 %. El desarrollo de NAC se asoció a una mayor necesidad de TCRR (4.6 % vs 16.4 %,  $p<0.001$ ), peor función renal al alta, mayor estancia hospitalaria y en UCI, y mayor tasa de mortalidad a los 28 días (13.1 % vs 35.9 %,  $p<0.001$ ) y al año (24 % vs 55.5 %,  $p<0.001$ ). En el análisis multivariante, las variables que se asociaron con el desarrollo de la NAC fueron una mayor creatinina sérica, presión arterial media baja, administración de diuréticos y de fármacos vasoactivos.

#### 4.5. PREVENCIÓN

Dado el impacto negativo que supone el desarrollo de la NAC, se han ensayado distintas terapéuticas para minimizar el efecto de la administración de contrastes a nivel renal. El enfoque más adecuado parece ser el identificar pacientes de riesgo, administrar una adecuada hidratación periprocedimiento y minimizar la cantidad de contraste

administrado. Sin embargo, además de la hidratación, se han evaluado otras medidas preventivas, algunas de ellas con escasa o nula eficiencia para prevenir la NAC. (Tabla 3)

MEDIDAS PREVENTIVAS	EFICACIA
<b><i>Estrategias farmacológicas</i></b>	
- Hidratación	Beneficioso
- Bicarbonato sódico	Datos no consistentes
- Furosemida	Puede ser perjudicial
- Manitol	Puede ser perjudicial
- N-Acetil-Cisteína	Datos no consistentes
- Dopamina	No beneficioso
- Fenoldopam	No beneficioso
- Teofilina/Aminofilina	Datos no consistentes
- Calcioantagonistas	Datos no consistentes
- IECAS/ARA 2	Datos no consistentes
- Péptido Atrial Natriurético	No beneficioso
- Prostaglandina E1	Puede ser beneficioso
- Estatinas	Puede ser beneficioso
<b><i>Estrategias no farmacológicas</i></b>	
- Hemodiálisis	Datos no consistentes
- Hemofiltración	Puede ser beneficioso

Tabla 3. Estrategias evaluadas para disminuir el riesgo de NAC<sup>(28)</sup>

En las guías KDIGO<sup>(46)</sup> se establece que el riesgo de NAC es clínicamente importante cuando la creatinina plasmática basal es  $\geq 1,3$  mg/dl en varones, y  $\geq 1,0$  mg/dl en

mujeres, equivalente a un filtrado glomerular estimado de  $< 60$  ml/minuto por  $1.73 \text{ m}^2$  <sup>(82)</sup>. Aunque otros autores<sup>(83)</sup> mostraron que la incidencia de Insuficiencia renal aguda era significativa sólo cuando la concentración de creatinina basal era  $> 1.8$  mg/dl, se recomienda realizar medidas preventivas cuando el FG estimado sea  $< 60$  ml/min por  $1.73 \text{ m}^2$ . También se han desarrollado varios modelos predictivos para el desarrollo de NAC en pacientes sometidos a intervencionismo percutáneo coronario<sup>(48)</sup>.

En pacientes en riesgo de desarrollar NAC se debería valorar con el radiólogo los riesgos y beneficios de la administración de contrastes radiológicos, valorando la realización de otras pruebas de imagen, teniendo en cuenta que la RNM con gadolinio no es una alternativa segura para muchos pacientes con enfermedad renal previa<sup>(84)</sup>.

Otra estrategia para disminuir el riesgo sería la supresión de fármacos nefrotóxicos, por tanto, sería razonable parar la administración, si es posible, unos días antes, de: AINES, fármacos calcineuríticos, diuréticos de asa a dosis altas, aminoglucósidos y metformina<sup>(50)</sup>.

#### 4.5.1. HIDRATACIÓN CON SUERO FISIOLÓGICO

Una hidratación adecuada periprocedimiento es fundamental para preservar la función renal en pacientes que van a ser sometidos a una exploración con contraste. El objetivo de ésta es mantener un volumen intravascular suficiente para aumentar la perfusión renal, establecer una diuresis adecuada previa a la administración de contraste y evitar la hipotensión.

Estos efectos positivos fueron descritas inicialmente por Solomon et al<sup>(85)</sup> en un estudio randomizado con 78 pacientes con IRC sometidos a angiografía. Se realizó hidratación

con SF 0,45 % (1 ml/kg/h durante 12 horas pre-procedimiento y postprocedimiento) a 28 pacientes, evidenciando una mejor protección frente al deterioro de la función renal que una hidratación con SF 0,45% más manitol (25 pacientes) o furosemida (25 pacientes),  $p = 0.02$ , para el grupo de salino frente al grupo de salino + furosemida. Múltiples estudios posteriores han evaluado también el efecto positivo de la hidratación sobre la función renal.

En el estudio de Mueller et al, la administración intravenosa de SF 0,9% fue superior, comparada con SF 0,45%, para disminuir la tasa de NAC tras intervencionismo coronario percutáneo (0.7% vs 2%, respectivamente,  $p=0.04$ ). Analizando por subgrupos, la hidratación isotónica fue especialmente beneficiosa en mujeres, diabéticos y pacientes que recibieron volúmenes elevados de contraste ( $\geq 250$  ml)<sup>(86)</sup>

La expansión con volumen debe ser intravenosa. La hidratación oral puede tener algún beneficio, pero no hay evidencia suficiente para decir que es tan efectiva como la intravenosa<sup>(87,88)</sup>.

No existe una guía estándar para el uso de SF en la hidratación de los pacientes que van a ser sometidos a una prueba con contraste, y la práctica varía en función de cada centro. De todos modos, hay que tener en cuenta la presencia de distintos escenarios clínicos, como la disminución de la función ventricular izquierda y la presencia de IRC, requiriendo una administración más cautelosa de fluidos. Uno de los regímenes de hidratación más recomendados es la administración de 1 ml/kg/h de SF 0,9% 12 horas antes y después de la angiografía en pacientes con FE normal. Para pacientes con FE disminuida (moderada o severa), la hidratación recomendada incluye la reposición de volumen según el gasto urinario para mantener un estado euvolémico durante las 12 horas pre y post-procedimiento. Según las guías europeas de revascularización miocárdica, todos los pacientes con IRC que vayan a realizarse un cateterismo cardiaco, deberían recibir hidratación iv preventiva con salino isotónico, iniciada al menos 12 horas antes del cateterismo, y manteniéndola al menos 24 horas después. La cantidad de contraste administrado en estos pacientes no debería ser superior a 4 ml/kg<sup>(89)</sup>

#### 4.5.2. BICARBONATO SÓDICO

Se cree que la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico reduce el daño renal por contraste al disminuir la cantidad de radicales libres dependientes del pH. Existen múltiples estudios que se han diseñado para demostrar la eficacia del bicarbonato sódico en la reducción de la tasa de NAC, que proporcionan resultados contradictorios. En tres estudios prospectivos, randomizados, la hidratación preventiva con bicarbonato sódico demostró tener una mejor protección frente a la NAC comparándola con un regimen alternativo de hidratación<sup>(90-92)</sup>. De todos modos, en el ensayo clínico más grande, randomizado, realizado por Brar, en el que se incluyeron 353 pacientes con FG estimado  $\leq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, y al menos un factor de riesgo para la NAC (DM; HTA, IC, o edad > 75 años), la hidratación con bicarbonato sódico no mostró beneficios sobre el salino isotónico<sup>(93)</sup>. Más aún, en un análisis multivariante, retrospectivo, de la Clínica Mayo, el tratamiento con bicarbonato sódico se asoció con un mayor riesgo incluso de NAC (odds ratio 3.10,  $p < 0.001$ )<sup>(94)</sup>. Posteriormente, en 2009 se publicó probablemente la revisión sistemática más completa de ensayos clínicos randomizados controlados. Se analizaron 23 estudios publicados y no publicados, con heterogenicidad significativa entre ellos. Se obtuvo información sobre 3563 pacientes, incluyendo 396 casos de NAC, concluyendo que la efectividad del tratamiento con bicarbonato sódico para prevenir NAC en pacientes de alto riesgo no está clara. Los primeros estudios probablemente sobreestimaron la magnitud de cualquier beneficio, mientras que los últimos estudios más recientes presentan resultados neutros. Concluyen, por tanto, que son necesarios estudios grandes, multicéntricos que clarifiquen si la administración de bicarbonato sódico rutinario para prevenir la NAC debe ser recomendada<sup>(95)</sup>.

#### 4.4.3. DIURESIS FORZADA

La hidratación intensiva combinada con un diurético (diuresis forzada) para mantener un gasto urinario elevado se creyó que permitía una rápida eliminación de contraste y reducía sus efectos tóxicos<sup>(96)</sup>. Sin embargo, diversos estudios llevados a cabo para demostrar que la diuresis forzada era eficaz previniendo la NAC no han tenido los resultados esperados. En un estudio ya mencionado<sup>(85)</sup>, Solomon et al mostraron que la hidratación con salino isotónico 0,45% era superior a la hidratación con salino isotónico 0,45% + manitol, o salino isotónico 0,45% + furosemida. En el estudio randomizado PRINCE (Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation)<sup>(97)</sup>, se incluyeron 98 pacientes a los que se les forzó diuresis con cristaloides intravenosos, furosemida, manitol y bajas dosis de dopamina, comparándolo con hidratación con cristaloides sólo. Se repusieron los fluidos intravenosos de acuerdo con el gasto urinario. De acuerdo con los resultados del estudio, a pesar de obtener un flujo urinario elevado durante las 24 horas siguientes a la administración de contraste en el grupo tratado con diuresis forzada, comparado con el grupo que recibió únicamente hidratación, había sólo un modesto beneficio en la reducción de la NAC a favor del grupo de diuresis forzada. En un subgrupo de pacientes, del grupo de diuresis forzada, con flujo urinario > 150 ml/hora postprocedimiento, la incidencia de NAC fue más dos veces inferior comparada con pacientes que recibieron sólo hidratación (21.6% versus 45.9%,  $p=0.03$ ). Sin embargo, la administración de fluidos y el gasto urinario en el estudio PRINCE se inició sólo tras la exposición al contraste, por tanto, los pacientes podrían haber presentado una depleción de volumen intravascular durante todo el tiempo previo a la administración de fluidos.

En otro pequeño estudio, llevado a cabo por Weinstein et al<sup>(98)</sup>, en 18 pacientes, la administración de furosemida además de la hidratación intravenosa previa a la exposición al contraste, produjo un deterioro significativo de la función renal, mientras que no se apreciaron cambios en el grupo que recibía únicamente hidratación.

En el estudio randomizado MITHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Therapy Compared to Standard Overnight Hydration in the Prevention of Contrast Induced Nephropathy)<sup>(99)</sup>, se evaluó la efectividad de un sistema de hidratación controlado, diseñado para medir el gasto urinario y reemplazarlo con una cantidad igual de volumen de solución salina intravenosa, en la prevención de la NAC. Se evaluaron 135 pacientes, con insuficiencia renal (FG estimado  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) que iban a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea, programada o urgente. Se les asignó o bien diuresis forzada con hidratación controlada, o hidratación con  $1 \text{ ml/kg/h}$  pre y post-procedimiento. En el primer grupo se inició la reposición de volumen aproximadamente 90 minutos antes, y se mantuvo durante el procedimiento y en las 4 horas posteriores, con un bolo inicial de 250 ml de SF 0,9% durante 30 minutos, seguido de bolos iv de furosemida de  $0,5 \text{ mg/kg}$  cuando se obtenía una diuresis horaria  $>300 \text{ ml/h}$ . En este grupo hubo una tendencia a ratios más bajos de NAC (6% vs 17%,  $p=0.06$ ) y una incidencia significativamente más baja de efectos adversos cardiacos mayores a nivel intrahospitalario (6% vs 24%,  $p=0.008$ ).

#### 4.5.4. N-ACETIL-CISTEINA

Se han publicado múltiples estudios y meta-análisis para demostrar la eficacia de la N-Acetil-Cisteína para prevenir la NAC. En el primer estudio randomizado, llevado a cabo por Tepel et al<sup>(100)</sup>, se estudiaron 83 pacientes expuestos a contraste. Se les administró a un grupo profilaxis con N-Acetil-Cisteína oral+hidratación, y a otro grupo hidratación sólo, evidenciando una menor incidencia de NAC en el grupo de pacientes con niveles elevados de creatinina basal que recibieron N-Acetil-Cisteína (2% vs 21% en el grupo control).

Sin embargo, otros muchos estudios no han podido demostrar su eficacia preventiva de la NAC. Briguori et al<sup>(101)</sup>, llevó a cabo un estudio randomizado, donde se estudiaron 183 pacientes a los que se les administró N-Acetil-Cisteína oral + hidratación, no pudiendo

mostrar una diferencia significativa en cuanto a la incidencia de NAC, comparándolo con la hidratación sólo. Otro estudio randomizado, por Webb et al en 487 pacientes con deterioro previo de la función renal, demostró que la N-Acetil-Cisteína intravenosa no era efectiva para prevenir la NAC<sup>(102)</sup>. Finalmente, se publicó el mayor estudio multicéntrico, randomizado (Acetylcysteine for Contrast Induced Nephropathy trial)<sup>(103)</sup> que tampoco pudo demostrar un efecto beneficioso de la N-Acetil-Cisteína para disminuir la incidencia de NAC. Este estudio incluyó a 2308 pacientes con al menos un factor de riesgo para el desarrollo de NAC (>70 años, ERC, DM, ICC, FEVI  $\leq$  45% o shock), ingresados en 46 hospitales de Brasil. Los pacientes se randomizaron para recibir N-Acetil-Cisteína oral: 1200 mg dos veces al día, con dos dosis antes del procedimiento y dos dosis después del mismo, o placebo. El objetivo primario, que era la elevación de creatinina  $\geq$  25% respecto a la basal 48-96 horas tras la angiografía, ocurrió en el 12.7% de pacientes en ambos grupos ( $p=0.97$ ). Los ratios de otros objetivos, incluyendo la elevación de creatinina sérica  $>0.5$  mg/dl (N-Acetil-Cisteína 3.9%, vs placebo 3.8%,  $p=0.85$ ), y la elevación del doble de la creatinina comparada con la creatinina basal (1.1% vs 1.5% respectivamente,  $p=0.41$ ), fueron también similares en ambos grupos.

Una observación importante, respecto a la aparente falta de eficacia de la N-Acetil-Cisteína para prevenir la NAC se deduce del estudio realizado por Hoffmann et al en 50 voluntarios sanos con función renal normal<sup>(104)</sup>. En este estudio, los voluntarios recibían N-Acetil-Cisteína (4 dosis orales de 600 mg/12 horas) en ausencia de la administración de contraste. De acuerdo con los resultados, cuatro horas tras la última dosis de N-Acetil-Cisteína, había un pequeño pero significativo descenso tanto de la creatinina como de la urea, y un significativo aumento del filtrado glomerular. Sin embargo, los niveles de Cistatina C permanecían iguales tras la administración de N-Acetil-Cisteína. Dado que la cistatina C es un marcador fiable de deterioro de la función renal, los autores concluyen que el metabolismo de la creatinina se afecta por la N-Acetil-Cisteína, cuestionando su eficacia en la prevención de la NAC.

#### 4.5.5. DOPAMINA

La disminución del flujo sanguíneo renal debido a vasoconstricción podría ser un factor contribuyente al desarrollo de la NAC. Dado que dosis bajas de dopamina tienen un efecto vasodilatador en la vasculatura renal, su administración podría tener un potencial efecto protector. Sin embargo, no se ha podido demostrar que la dopamina tenga un efecto protector en la función renal en pacientes que van a ser sometidos a una exploración con contraste, e incluso podría estar asociada con un efecto deletéreo tanto en la severidad como en la duración del fallo renal<sup>(105,109)</sup>.

#### 4.5.6. FENOLDOPAM

El Fenoldopam es un agonista selectivo del receptor 1 de la dopamina, que aumenta el flujo plasmático renal, y por tanto, se había sugerido que su administración podría ser protectora para la función renal. Sin embargo, en el estudio multicéntrico, randomizado CONTRAST (fenoldopam mesilato para la prevención de la NAC) se estudiaron 315 pacientes sometidos a procedimientos cardiacos invasivos, con un aclaramiento de creatinina estimado de < 60 ml/min. Un grupo se trató con fenoldopam, iniciado una hora antes del cateterismo, y continuado 12 horas después del mismo, versus administración de placebo en otro grupo. La administración de fenoldopam no disminuyó la incidencia de NAC (33.6% vs 30.1%), no identificando tampoco ningún subgrupo de pacientes que presentara una tendencia a favor del mismo<sup>(106)</sup>.

#### 4.5.7. TEOFILINA

Se ha propuesto que la adenosina, vasoconstrictor renal, interfiere con la función renal y el desarrollo de NAC al atenuar el flujo sanguíneo renal y disminuir la presión de perfusión de filtración glomerular. La Teofilina y Aminofilina son antagonistas no específicos del receptor de la adenosina (A1), que podrían reducir el descenso en el flujo sanguíneo renal y en el ratio de filtración glomerular inducido tras la exposición al contraste<sup>(107)</sup>. Aunque se publicaron diversos estudios randomizados que establecían el posible efecto protector de la teofilina<sup>(108)</sup>, en otros estudios no se demostraba ningún beneficio en la disminución de la NAC comparándolo con placebo<sup>(109,110)</sup>.

#### 4.5.8. TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL

En un estudio prospectivo, unicéntrico, con 114 pacientes con fallo renal previo (creatinina plasmática > 2 mg/dl), que iban a ser sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, se realizó hemofiltración profiláctica (reposición con 1000 ml/h, con balance hídrico 0), antes y después del intervencionismo coronario, comparado únicamente con hidratación. Los pacientes que fueron asignados al grupo de hemofiltración presentaron tasas de NAC significativamente inferiores (5% vs 50%,  $p < 0.001$ ), necesidad de TCRR posterior (3% vs 25%,  $p < 0.001$ ), mortalidad hospitalaria (2% vs 14%,  $p = 0.02$ ) y mortalidad al año (10% vs 30%,  $p = 0.01$ )<sup>(111)</sup>. Otro estudio randomizado, realizado en el mismo centro, demostró que la hidratación combinada con la hemofiltración, ambas realizadas antes y después de la exposición al contraste, versus hemofiltración sólo tras el procedimiento versus hidratación sólo, se asoció a una menor incidencia de NAC (3% vs 26% vs 40% respectivamente,  $p = 0.03$ ), requerimientos de hemodiálisis (0% vs 10% y 30%,  $p = 0.002$ ) y mortalidad hospitalaria (0% vs 10% vs 20%,  $p = 0.03$ )<sup>(112)</sup>.



# **OBJETIVOS**



**OBJETIVOS PRINCIPALES:**

- 1.- Determinar la incidencia de la Nefropatía Asociada a Contraste en pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.
  
- 2.- Definir en esta población aquellos factores de riesgo que se relacionan con la Nefropatía Asociada a Contraste y nos pudieran permitir predecir su desarrollo.
  
- 3.- Determinar los hábitos de aplicación de profilaxis de Nefropatía Asociada a Contraste en las Unidades de Cuidados Intensivos y su impacto sobre el desarrollo de la misma.

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- 4.- Determinar las diferencias en la eficacia de la profilaxis de la Nefropatía Asociada a Contraste realizada mediante el uso de N-Acetil-cisteína comparada con el uso de reposición de fluidos.
  
- 5.- Determinar el impacto del uso de diuréticos sobre la incidencia de la Nefropatía Asociada a Contraste y sobre la mortalidad en nuestros pacientes.
  
- 6.- Evaluar la utilidad de la aplicación del score de Merhan como herramienta para predecir el desarrollo de Nefropatía Asociada a Contraste en nuestra población.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes, multicéntrico, prospectivo, observacional descriptivo.

## POBLACIÓN A ESTUDIO:

- Unidades y Centros: Se invitó a participar en el estudio a todas las Unidades de Cuidados Intensivos del país que se encontraban recogidas en un listado disponible y actualizado de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- Pacientes: Todos los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva que aceptaron participar y fueron sometidos durante su ingreso a una exploración radiológica con contraste durante el período de tiempo de duración del estudio.
- Episodios: Solo se consideró la primera exploración realizada para cada paciente reclutado.

## PERIODO DE ESTUDIO:

El estudio se llevó a cabo durante tres meses, entre el 15 de Diciembre de 2012 y el 15 de marzo de 2013.

## TAMAÑO MUESTRAL:

Tomando como referencia la incidencia de NAC descrita en los estudios más recientes, que oscila entre el 2-7 % y el 16 %<sup>(51,52,80,81)</sup>, y fijando un error alfa de 0.05 y una precisión (amplitud del intervalo de confianza) de  $\pm 3\%$  (0.03), para poder estimar la proporción de NAC necesitaríamos mínimo entre 83 y 573 pacientes. Para un porcentaje de pérdidas del 20% se requeriría un tamaño muestral de  $n=687$ .

En base a este tamaño muestral analizamos posteriormente la potencia del estudio para respaldar los hallazgos del análisis. Respecto de la relación de la NAC con la mortalidad,

la población estudiada asegura una potencia del 95 % para detectar cambios por encima del 15 % con una significación de 0,05 (para dos colas). Con relación al uso de profilaxis y NAC, la población estudiada asegura una potencia del 80 % para detectar cambios por encima del 13 % con una significación de 0,05 (para dos colas). Con respecto a la comparación entre NAC y volumen para prevenir la NAC la población estudiada asegura una potencia del 80 % para detectar cambios por encima del 15,4 % con una significación de 0,05 (para dos colas). Con respecto al análisis del diurético con la mortalidad, la población estudiada asegura una potencia del 99 % para detectar cambios por encima del 12,1 % con una significación de 0,05 (para dos colas).

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tras presentación de las líneas generales del estudio al Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) se seleccionó un comité científico de entre los miembros de este grupo que se responsabilizó de la definición del protocolo definitivo así como de las variables a incluir en el estudio y las definiciones de las mismas.

## **DEFINICIÓN DE CASO:**

Definimos como caso todo paciente ingresado en la UCI sometido a una técnica diagnóstica o terapéutica que precise de la inyección de contraste radiológico (TC con contraste, angio-TC, cateterismo cardiaco, arteriografía y/o radiología intervencionista).

## **DEFINICIÓN DE NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE**

Empleamos la definición más extendida: ascenso de creatinina de 0,5 o > 50 % de la previa en las 72 horas tras la administración del contraste<sup>(50)</sup>. No hemos aplicado ningún criterio de diuresis pues al tener el contraste un efecto directo sobre el volumen de orina, este parámetro podría introducir un sesgo en los resultados.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes mayores de 18 años, ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva, que fueron sometidos a la administración de contrastes radiológicos durante el período de estudio.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Menores de 18 años.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que hubieran sido sometidos ya a una técnica con contraste durante el mismo ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (sólo se consideró la primera exploración).
- Negativa del paciente a participar en el estudio (en aquellos centros donde el Comité de Ética e Investigación Clínica –CEIC- consideró necesario como requisito la firma de un documento de Consentimiento Informado –CI-).

## **VARIABLES**

La definición de las variables registradas fue consensuada por el comité científico del estudio para asegurar la consistencia de los resultados entre los distintos centros participantes.

### **- VARIABLES RESULTADO:**

Presencia o no de nefropatía Asociada a Contraste en función de los niveles de creatinina y diuresis recogidos a las 24, 48, 72 horas y 7 días.

Mortalidad en UCI

Necesidad de inicio de TCRR

- VARIABLES REGISTRADAS:

1. VARIABLES DEPENDIENTES:

- NAC: pacientes que cumplan criterios previamente definidos.
- Técnicas de reemplazo renal: necesidad y motivo de inicio
- Mortalidad

2. VARIABLES INDEPENDIENTES:

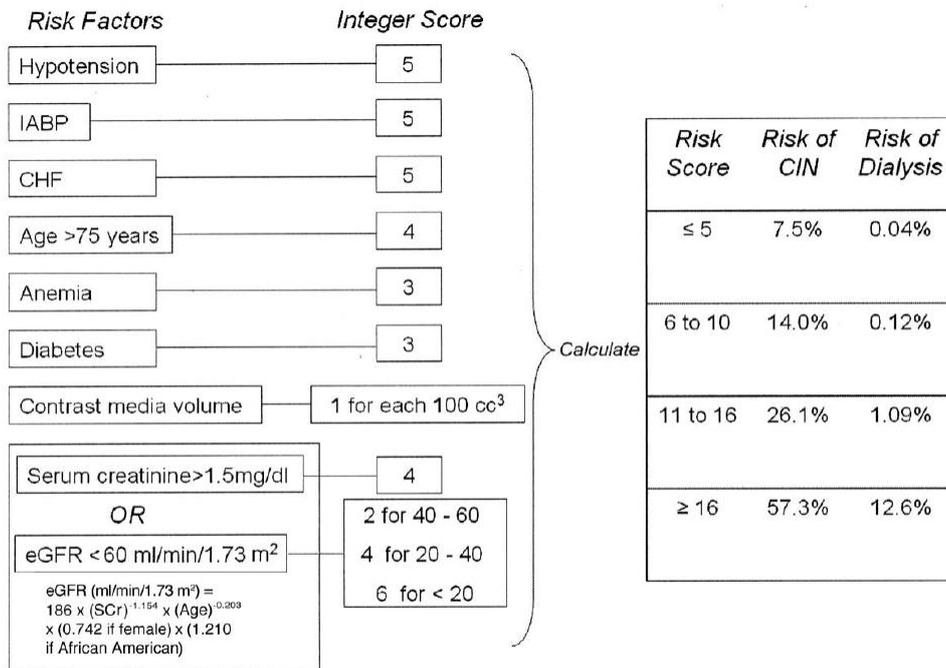
- Datos de la unidad: tipo, nivel hospitalario, existencia de protocolo de profilaxis de la nefropatía por contraste, y tipo de profilaxis.
- Tipo de exploración radiológica y tipo de contraste administrado.
- Variables en el momento de la administración de contraste (creatinina, hemoglobina, albumina y cifras de tensión arterial media entre otras)
- Variables posteriores a la exploración (cifras de creatinina y volumen de diuresis, necesidad de inicio de TCRR y motivo de inicio de TCRR).
- Datos del paciente: edad, sexo, escalas predictivas de severidad: APACHE II al ingreso. Antecedentes personales de riesgo. Días de estancia en UCI y de estancia hospitalaria. Creatinina al alta hospitalaria y aclaramiento de creatinina al alta hospitalaria.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

-Datos del estudio de prevalencia: factores de riesgo: fármacos nefrotóxicos y dosis

-Las definiciones de cada una de las variables se presentan en el Anexo 1.

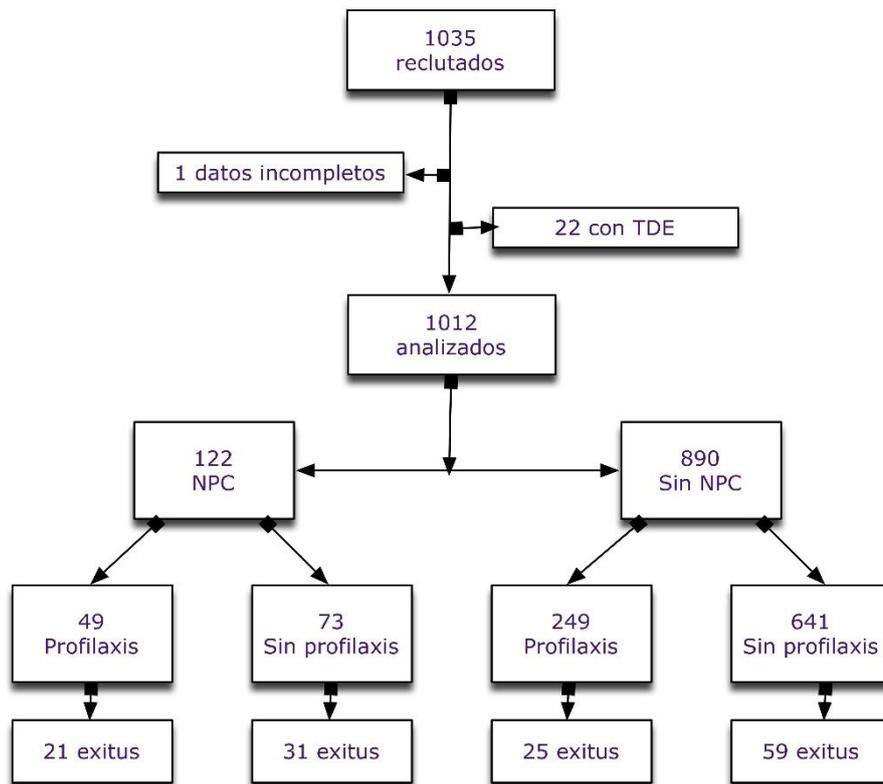
-Escala de predicción de desarrollo de NAC tras la realización de un intervencionismo coronario percutáneo según Mehran et al<sup>(48)</sup> (Figura 6). Como variación sobre el score original, hemos utilizado las cifras de hemoglobina (en lugar del hematocrito), con niveles de 13 gr/dl para los varones, y 12 gr/dl para las mujeres. En lugar de insuficiencia cardiaca grado III/IV, hemos adaptado la FEVI deprimida.



**Figure 5.** Scheme to define contrast-induced nephropathy (CIN) risk score. Anemia = baseline hematocrit value <39% for men and <36% for women; CHF = congestive heart failure class III/IV by New York Heart Association classification and/or history of pulmonary edema; eGFR = estimated glomerular filtration rate; hypotension = systolic blood pressure <80 mm Hg for at least 1 h requiring inotropic support with medications or intra-aortic balloon pump (IABP) within 24 h periprocedurally.

Figura 6. Escala de predicción de desarrollo de NAC (tomada de la cita 48)

DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES



## ESTUDIO ESTADÍSTICO

Las variables continuas se muestran como media (error estándar de la media) o mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se presentan como número (porcentaje).

Aplicamos el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables seguían una distribución normal, y dado que ninguna de las variables analizadas mostraba ajuste a la normalidad, para el análisis univariante hemos empleado test no paramétricos (U de Mann-Whitney para variables continuas con dos categorías de valores posibles, de Wilcoxon para variables pareadas y test de Kruskal-Wallis para variables con más de dos categorías de valores). Las variables categóricas se analizan mediante el test de la Chi-cuadrado. Para todos los test hemos aplicado un valor de  $p < 0,05$ .

Para evaluar las diferencias en el desarrollo de NAC según el criterio diagnóstico empleado, hemos realizado un análisis de concordancia mediante el cálculo del estadístico Kappa y su intervalo de confianza al 95 %. La interpretación del índice Kappa se realiza en base a los criterios mostrados en la Tabla 4.

<b>Valoración del Índice Kappa</b>	
<b>Valor de k</b>	<b>Fuerza de la concordancia</b>
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

Tabla 4. Interpretación del estadístico Kappa

Para el análisis de factores pronóstico, en primer lugar determinamos si las variables “tipo de hospital” y “clase de UCI” interferían en el análisis, para lo que realizamos un análisis multinivel con cálculo del coeficiente de correlación intraclase. Encontramos que estas agrupaciones no incluyen variabilidad en nuestros datos, por lo que finalmente no continuamos con el análisis multinivel. Posteriormente hemos seleccionado aquellas variables con nivel de significación menor de 0,1 en el análisis univariante (y aquellas con fuerte asociación con el pronóstico en la literatura previa), y las hemos incluido en un análisis multivariante realizado mediante regresión logística múltiple por el método de paso atrás. Los resultados del análisis de regresión logística se presentan como OR (IC del 95%).

Para evaluar el efecto de la profilaxis y de distintos tratamientos sobre el desarrollo de NAC hemos aplicado la metodología propuesta por Rosenbaum y Rubin<sup>(113)</sup>. Hemos evaluado primero mediante test univariantes si las diferentes variables se distribuían de forma uniforme entre los pacientes tratados/no tratados. Posteriormente, con las variables que mostraron diferencias significativas hemos construido un modelo multivariante mediante regresión logística múltiple para determinar las que difieren entre tratados/no tratados, y con éstas hemos calculado un score de propensión, con reposición y un caliper de 0,2 veces la desviación típica. Realizamos finalmente una comparación de los resultados del emparejamiento por quintiles y para la población global, y un análisis de regresión incluyendo como variable dependiente la aparición de NAC y como variables independientes la variable tratamiento y el score de propensión calculado. Los resultados se presentan como OR (IC del 95%).

Para analizar el comportamiento de la clasificación de Mehran et al<sup>(48)</sup> en nuestra población (usada para pronosticar el desarrollo de NAC) dibujamos la curva ROC y calculamos el área bajo la curva (AbC) y su intervalo de confianza al 95% para la relación entre escala y NAC.

Para el análisis estadístico y la elaboración de las figuras hemos empleado el paquete estadístico R 3.1.2 para OsX y Prism 6 para Mac Os X (GraphPad Software Inc

®). Para el cálculo del tamaño muestral hemos usado el paquete GraphPad StatMate 2.0 para Windows (GraphPad Software Inc ®).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y de acuerdo con los protocolos y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las guías de Buenas Prácticas Clínicas, tal y como se describe en las normas tripartitas de la ICH para la Buena Práctica Clínica 1996.

Fue sometido a la aprobación de los Comités de Ética en Investigación de los centros participantes y cada CEI determinó la necesidad o no de solicitar la firma de consentimiento informado para la participación en el estudio.



# **RESULTADOS**



## ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN

### POBLACIÓN RECLUTADA INICIALMENTE EN EL ESTUDIO:

Durante el período de estudio, se reclutaron 1035 pacientes. De éstos un paciente no presentaba datos completos y no se incluyó en el estudio en tanto que veintidós (2,1 %) pacientes estaban recibiendo TCRR en el momento de recibir el contraste por lo que no se incluyeron en el análisis estadístico. Finalmente 1012 casos fueron incluidos en el análisis.

### PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES:

Participaron en el estudio 34 hospitales: 2,9 % de Nivel I, 58,8 % de Nivel II y 38,2 % de nivel III. (Figura 7)

Las UCIs participantes fueron polivalentes en un 82,4 % (28), médicas en un 14,7% (5) y quirúrgicas en un 2,9 % (1). (Figura 8)

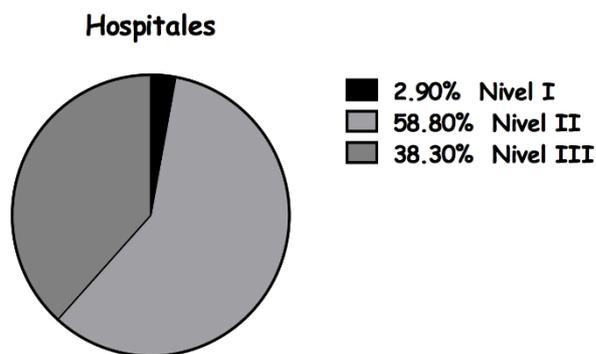


Figura 7. Distribución de los hospitales participantes en el estudio por niveles de complejidad.

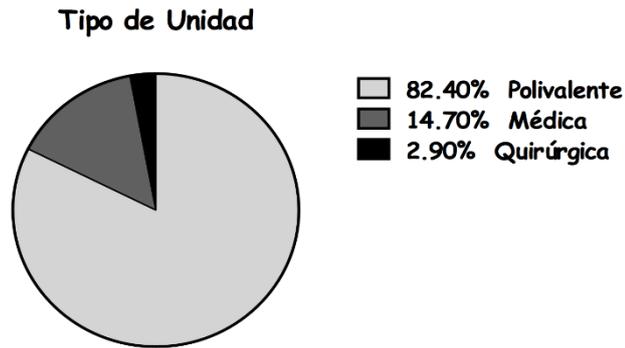


Figura 8. Clasificación de las UCIs participantes

## CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio 1012 casos, con una media de edad de  $62,14 \pm 0,48$  años (18-99) y de los cuales 661 (65,3 %) eran varones. El APACHE II de ingreso fue de  $12,59 (0,24)$ .

En la población reclutada 660 (65,2 %) pacientes presentaban algún antecedente de riesgo para el desarrollo de nefropatía asociada a contraste: 553 pacientes presentaban HTA (54,6 %), 271 diabetes mellitus (26,8 %), 68 insuficiencia cardiaca (6,7 %), 37 cirrosis hepática (3,7 %) y 6 transplante previo (0,6 %). (Tabla 5)

La creatinina basal media de nuestra población fue de 0,98 mg/dl (0,91) y 589 (58,2 %) pacientes presentaban entre sus antecedentes algún grado de disfunción renal previa: 520 (51,4 %) grado I; 19 (1,9 %) grado II, 37 (3,7 %) grado III, y 13 (1,3 %) grado IV.

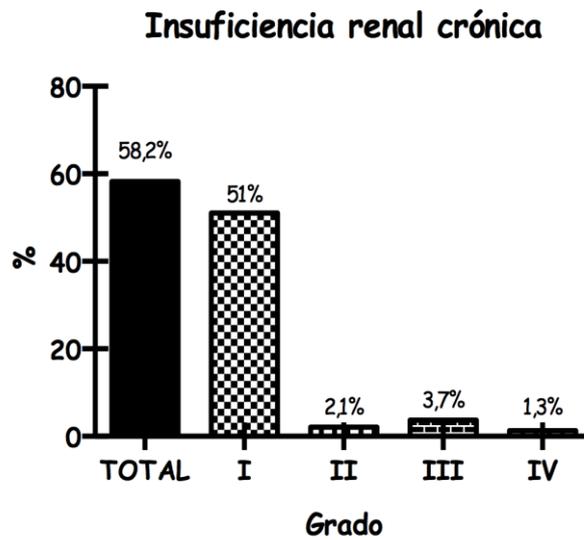


Figura 9. Porcentaje de pacientes que presentaban Insuficiencia Renal Crónica en el momento de la inclusión en el estudio.

EDAD	62,14 (0,48) años	
SEXO	65,3% varones	
ANTECEDENTES DE RIESGO (65,2 %)	DISFUNCIÓN RENAL	58,2 %
	HTA	54,6 %
	DIABETES MELLITUS	26,8 %
	INSUFICIENCIA CARDIACA	6,7 %
	CIRROSIS HEPATICA	3,7 %
	TRANSPLANTE	0,6 %
TIPO DE PACIENTES	CORONARIOS	45,7 %
	MEDICOS	35,1 %
	QUIRÚRGICOS	19,3 %
APACHE DE INGRESO	12,59 (0,24)	

Tabla 5: Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Con respecto a su origen, 462 (45,7 %) eran pacientes coronarios, 355 (35,1 %) eran médicos, y 195 pacientes (19,3 %) eran pacientes quirúrgicos.

## CONTRASTES RADIOLÓGICOS

### EXPLORACIONES REALIZADAS CON CONTRASTE:

La exploración realizada con mayor frecuencia fue el cateterismo cardíaco (Figura 10), en 470 pacientes (46,4% de los casos), seguido del TC con contraste, en 376 pacientes (35,2 %), AngioTC en 105 pacientes (10,4 %) y en último término otros procedimientos, en 81 pacientes (7% de los casos).

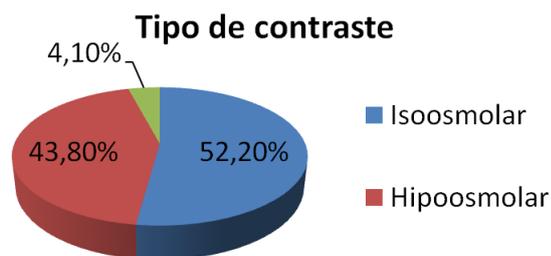
Figura 10:



## TIPO Y VOLUMEN DE CONTRASTE ADMINISTRADO

El tipo de contraste utilizado con más frecuencia fue el isoosmolar [528 (52,2%) pacientes], seguido del hipoosmolar [443 (43,8 %) pacientes]. El contraste hiperosmolar fue utilizado únicamente en 41 (4,1 %) de los procedimientos. (Figura 11)

Figura 11.



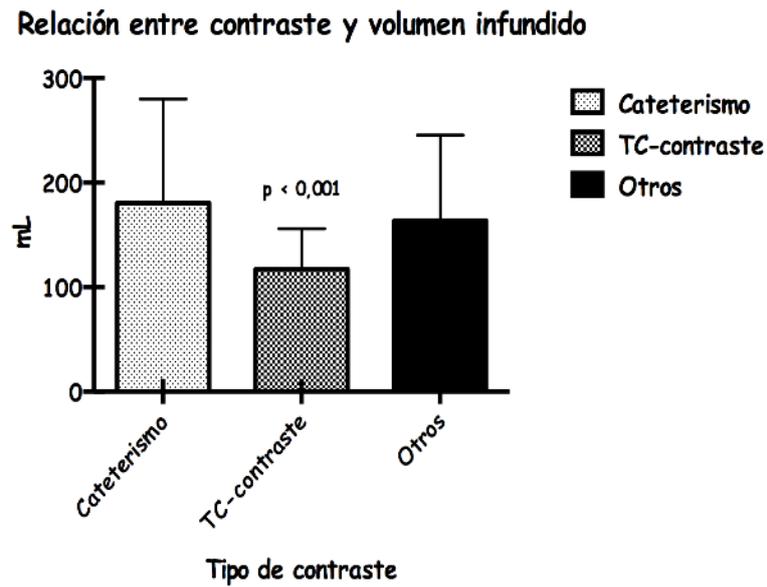
Observamos una relación estrecha entre el tipo de procedimiento y el contraste utilizado, de forma que el contraste isoosmolar se aplicó en 235 (50 %) de los pacientes sometidos a un cateterismo coronario y en 239 (51,8 %) de los sometidos a TC con contraste/angioTC, elevándose hasta 51 (72,5 %) en aquellos pacientes a los que se les aplicó otro procedimiento ( $p > 0,001$ ).

La vía de administración del contraste fue a través de un acceso arterial en 537 (53,1 %) casos y venoso en 475 (46,9 %) casos y el volumen medio de contraste utilizado fue

149,1 (2,49) mL, con diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en relación al tipo de exploración radiológica realizada (Figura 12):

- 177,8 (4,42) mL en cateterismos cardiacos
- 119,5 (1,8) mL en TC/angioTC
- 163,5 (9,6) mL en otras exploraciones

Figura 12:



Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas (p NS) en el volumen infundido para cada uno de los tipos de contraste (Figura 13):

- isoosmolar: 147,86 (3,4)
- hipoosmolar: 150,67 (3,8)
- hiperosmolar: 149,1 (15,7)

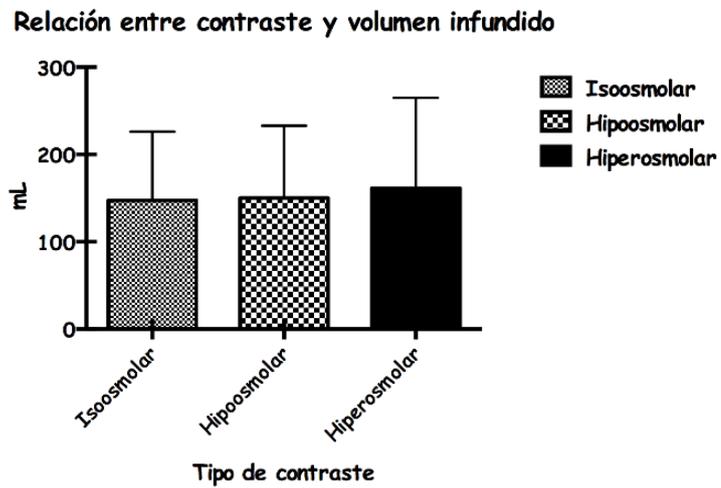


Figura 13

## **SITUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA CON CONTRASTE:**

En el momento de la exploración se registraba la presencia de al menos un factor de riesgo para el desarrollo de la NAC en 703 pacientes (69,5 %) (Tabla 2). Entre ellos destaca la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (AINES: 32,8%, IECAS: 28,3 %, Diuréticos: 20,7 %, Metformina: 7,9 %, Aminoglucósidos: 1,8 %, y anticalcineuríticos en un porcentaje inferior: 0,9 %). Un 19,4 % de los pacientes recibía fármacos vasoactivos, siendo la Noradrenalina el más frecuente (16,8 %). Un 33,6 % de los pacientes estaban en la fase aguda de un infarto de miocardio, y un 20,2 % (204 pacientes) en situación de shock [distributivo 10,7 % (108 pacientes), cardiogénico 6,7 % (68 pacientes), hipovolémico 4,2 % (43 pacientes), y obstructivo 0,2 % (2 pacientes)]. El 6,1 % de los pacientes presentaban una fracción de eyección (FEVI) por debajo del 30 % y un 1,1 % de los pacientes tenía implantado un balón de contrapulsación intraórtico (BCIAo).

En el momento del procedimiento, un 45,3% de los pacientes presentaba hiperglucemia, con unas cifras de glucosa medias de 153,39 (2,4) mg/dL y un 54,9% presentaban anemia (hemoglobina inferior a 13 gr/dL en hombres y 12 gr/dL en mujeres).

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

BCIAo	1,1 %
FEVI baja	6,1 %
IAM	33,6 %
SHOCK	20,2 %
FÁRMACOS	AINES (32,8 %)
	IECAS (28,3 %)
	Diuréticos (20,7 %)
	Metformina (7,9 %)
	Aminoglucósidos (1,8 %)
	Anticalcineuríticos (0,9 %)
VASOACTIVOS (19,4 %)	Noradrenalina (16,8%)
	Dobutamina (4,2%)
	Dopamina (2,5%)
HIPERGLUCEMIA	45,3%
ANEMIA	54,9%

Tabla 2: Situación clínica de los pacientes en el momento de la exploración radiológica con contraste.

## ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DE ORIGEN CORONARIO

Los pacientes coronarios suponen un 45,7% de los casos (462 pacientes). Las características diferenciadas de este grupo frente al perfil general de nuestra población se muestra en la tabla 7.

	<i>Coronarios</i>	<i>No coronarios</i>	<i>P</i>
EDAD	65.8 (0.59)	59.1 (0.7)	0.0001
CREATININA BASAL	1.01 (0.02)	0.95 (0.02)	0.033
CREATININA EXPLORACIÓN	1.04 (0.27)	1.12 (0.03)	0.049
APACHE II	9.32 (0.27)	15.34 (0.34)	0.0001
VOLUMEN DE CONTRASTE	178.4 (4.45)	124.6 (2.12)	0.0001
ANTECEDENTES DE RIESGO	72.3%	59.3%	0.0001
VIA ARTERIAL	98.9%	14.5%	0.0001
FACTORES DE RIESGO PARA LA EXPLORACIÓN:	83.5%	57.6%	0.0001
- AINES	53%	15.8%	0.0001
- IECAS	39.6%	18.7%	0.0001
- VASOACTIVOS	7.4%	29.5%	0.0001

Tabla 7: Características diferenciales de los pacientes de origen coronario.

## NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE

### PROTOCOLOS DE PREVENCIÓN:

Analizando por tipo de hospital (Figura 14) encontramos que en los hospitales de nivel I se disponía de protocolo de prevención tan sólo en un 10,7 % frente a un 18,9 % en los hospitales de nivel II y un 41,9 % en los centros de nivel III ( $p < 0,001$ ). En 20 hospitales (58,8 %) no se disponía de protocolo de prevención para la NAC.

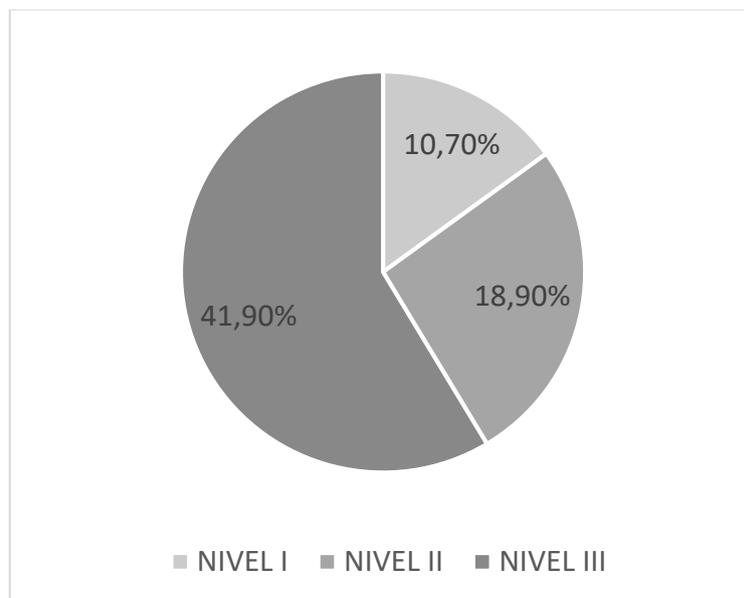


Figura 14. Disponibilidad de protocolos de prevención según la complejidad de los hospitales

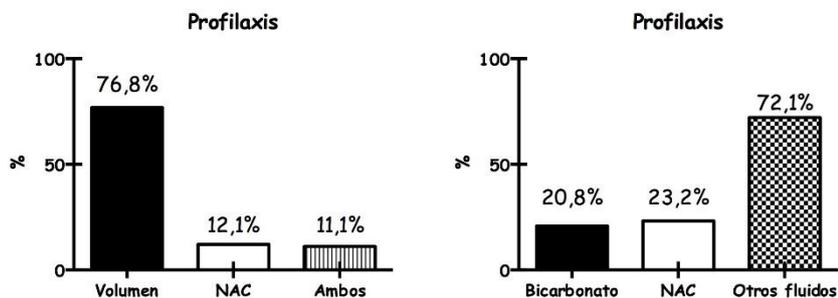
Respecto al tipo de UCI, la existencia de protocolos es significativamente más elevada en las Unidades quirúrgicas (54,8 %) y traumatológicas (96,8 %), que en las polivalentes (26,8 %) y médicas (21,8 %).

### PROFILAXIS FRENTE A LA NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE

Se realizó prevención frente a la NAC en 298 pacientes (29,4 %), con diferencias significativas entre el grupo de pacientes coronarios (18,6%: 86 pacientes de 462) y no coronarios (38,5%: 212 de 550 pacientes), p 0,001.

De los 298 pacientes que recibieron profilaxis, en un 76,8 % se administró fluidoterapia (suero salino 0,9 %, en un 12,1 % se administró N-Acetil Cisteína y en 33 pacientes (11,1 %) se les administraron ambas formas de profilaxis (Figura 15).

En total, la N-Acetil Cisteína fue administrada en 62 pacientes (23,2 %), bicarbonato en 62 (20,8 %) y fluidoterapia a 215 pacientes (72,1 %) (Figura 16).



Figuras 15 y 16. Aplicación de las distintas formas de profilaxis

## INCIDENCIA:

Según la definición de NAC más extendida <sup>(50)</sup> (ascenso de creatinina de 0,5 mg/dl, o más del 50 % de la previa, en las 72 horas tras la administración del contraste), en nuestra población la desarrollan 122 pacientes, con una incidencia por tanto del 12,1 %. Al aplicar la definición de disfunción renal en base a los criterios de la clasificación KDIGO <sup>(46)</sup>, la incidencia registrada es del 10,3 % (104 pacientes). Aunque la diferencia entre ambas cifras es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), el nivel de concordancia entre ambos criterios diagnósticos es muy alto, siendo coincidente el diagnóstico en 97 pacientes, con un índice Kappa de 0,841 (IC 95% 0,814 – 0,895).

Al comparar la incidencia según el origen de los pacientes, observamos que para los pacientes coronarios esta fue del 8.2 % (31 de 462 pacientes), en tanto que en el resto de pacientes fue del 15.3 % (73 de 550 pacientes), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0001$ ).

## RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE HOSPITAL Y LA NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE:

Veinte de los centros que participaron en el estudio (58,8 %) no disponían de protocolo de prevención de NAC y distinguiendo por características del hospital, encontramos que sólo un 10,7 % de los hospitales de nivel I disponen de protocolo frente a un 18,9 % en los de nivel II y un 41,9 % de centros de nivel III ( $p < 0,001$ ).

Encontramos diferencias significativas entre el tipo de hospital y el tipo de exploraciones realizadas, siendo los cateterismos coronarios más frecuentes en los hospitales de nivel

I (78,6 %) y los TC/angioTC más frecuentes en los hospitales de nivel III (53,7 %) ( $p < 0,001$ ).

También el tipo de Unidad condiciona la existencia de protocolo de profilaxis, de modo que su existencia es significativamente más elevada en las unidades quirúrgicas (54,8 %) y traumatológicas (96,8 %), que en las polivalentes (26,8 %) o médicas (21,8 %), existiendo también diferencias en el tipo de exploración realizada en base al tipo de Unidad analizada: el uso de TC/angioTC es más frecuente en UCIs quirúrgicas (83,9 %) y traumatológicas (100 %), siendo el cateterismo coronario más frecuente en las UCIs médicas (64,1 %). En las UCIs de tipo polivalente no hay grandes diferencias entre la realización de cateterismos (48,4 %) y TC/angioTC (44,3 %),  $p < 0,001$ .

Sin embargo, pese a que el nivel de hospital y el tipo de Unidad de Cuidados Intensivos suponen importantes diferencias en las exploraciones realizadas, estas variables no se relacionan con el desarrollo de NAC. La existencia de protocolos específicos de prevención tampoco tuvo influencia en la aparición de NAC. Pese a la ausencia de relación en el análisis univariante inicial, hemos aplicado un análisis multinivel incluyendo como variable de nivel 1 el tipo de hospital, y de nivel 2 el tipo de UCI, pero al realizar el cálculo del coeficiente de correlación intraclase, encontramos que estas agrupaciones no incluyen variabilidad en nuestros datos por lo que finalmente no continuamos con el análisis multinivel.

### *FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE NAC. ANÁLISIS UNIVARIANTE:*

Los resultados del análisis de la relación de las variables analizadas con el desarrollo de NAC se muestran en la Tabla 8.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

	NAC
Incidencia según el tipo de paciente <i>p</i> = 0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coronarios = 8,2 %</li> <li>- Médicos = 13,5 %</li> <li>- Quirúrgicos = 18,5 %</li> </ul>
Edad (años) <i>p</i> < 0,005	NAC = 66,11 (1,38) No NAC = 61,59 (0,51)
Algún antecedente de riesgo OR 1,83 (IC 1,18-2,83)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrosis hepática = OR 3,29 (IC 1,58-6,84)</li> <li>- Insuficiencia cardiaca = OR 2,65 (IC 1,48-4,77)</li> <li>- Trasplante = OR 7,45 (IC 1,49-37,31)</li> <li>- IRC ≥ Grado II = OR 3,1 (IC 1,76-5,46)</li> </ul>
Algún factor de riesgo en el momento del contraste OR 1,72 (IC 1,09-2,72)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diuréticos = OR 2,94 (IC 1,97-4,39)</li> <li>- Fármacos vasoactivos = OR 3,12 (IC 2,08-4,67)</li> <li>- Shock = OR 4,26 (IC 2,86-6,33)</li> <li>- IAM = OR 0,55 (IC 0,35-0,86)</li> </ul>
Incidencia según el tipo de exploración <i>p</i> < 0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cateterismos cardiacos = 7,9 %</li> <li>- TC con contraste = 16,1 %</li> <li>- Otras exploraciones = 15,9 %</li> </ul>
Incidencia según la vía de administración <i>p</i> = 0.002	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración venosa = 15.3%</li> <li>- Administración arterial = 9.1%</li> </ul>
Creatinina basal (mgr/dL) <i>p</i> < 0,001	NAC = 1,13 (0,05) No NAC = 0,96 (0,01)
APACHE II <i>p</i> < 0,001	NAC = 16,89 (0,74) No NAC = 12,00 (0,25)
Hemoglobina gr/dL <i>p</i> < 0,001	NAC = 11,07 (0,24) No NAC = 12,46 (0,08)

Tabla 8: Desarrollo de NAC en relación a las variables analizadas. Análisis univariante.

La incidencia se relacionó con la edad de forma significativa, siendo ésta más avanzada en los pacientes que desarrollaron NAC [66,11 (1,38) años vs 61,59 (0,51) años,  $p < 0,005$ ] y con un aumento de incidencia proporcional al aumento de edad de la población estudiada (Tabla 9).

NAC (p 0.06)	<30 años	7,7 %
	30-50 años	9,2 %
	50-60 años	8,2 %
	60-70 años	13,9 %
	> 70 años	15,2 %

Tabla 9: Relación de la edad con el desarrollo de Nefropatía asociada a contraste

Fue así mismo discretamente superior en pacientes de sexo femenino, aunque sin presentar significación estadística: 13,4 % mujeres (47 de 351) vs 11,3 % hombres (75 de 661).

Los pacientes que desarrollan NAC presentan mayor nivel de gravedad medido por APACHE II [16,89 (0,74) vs 12,00 (0,25),  $p < 0,001$ ], cifras más bajas de hemoglobina [11,07 (0,24) vs 12,46 (0,08) gr/dL,  $p < 0,001$ ] y más elevadas de glucosa en sangre [165,3 (7,2) vs 151,8 (2,5) mgr/dL, (p 0,06)].

Analizamos posteriormente la presencia de aquellos antecedentes personales identificados en la literatura como factores de riesgo de lesión renal: Diabetes Mellitus, Cirrosis hepática, Insuficiencia cardiaca, Transplante renal, Hipertensión arterial (HTA) e Enfermedad renal crónica, y detectamos que la incidencia de NAC es más elevada en los pacientes con al menos uno de estos antecedentes [incidencia del 14,1 % (93 de 660 pacientes)] frente a los que no los presentan [incidencia del 8,2 % (29 de 352 pacientes)],

con una Odds Ratio de 1,83 (IC 1,18 – 2,83). Concretamente encontramos diferencias significativas para la presencia de Cirrosis hepática, Insuficiencia cardiaca, Trasplante renal y Enfermedad renal crónica (Tabla 10).

NAC (p<0,001)	Función renal normal	11,8 % (50 de 423 pacientes)
	ERC grado I	10,2 % (53 de 520 pacientes)
	ERC grado II	15,8 % (3 de 29 pacientes)
	ERC grado III	27 % (10 de 37 pacientes)
	ERC grado IV	46,2 % (6 de 13 pacientes)

Tabla 10: Relación entre la presencia de IRC y desarrollo de NAC

Analizamos así mismo la presencia de factores de riesgo potencialmente relevantes para la función renal, que estaban presentes en el momento de la exploración radiológica, concretamente la presencia de insuficiencia cardiaca, una FEVI por debajo del 30 %, IAM, shock o necesidad de soporte con BCIAo, necesidad de soporte con fármacos vasoactivos y la administración de fármacos con potencial efecto nefrotóxico (AINES, aminoglucósidos, anfotericina B, fármacos calcineuríticos, diuréticos, IECAS/ARA II o metformina). Cuando no se registró la presencia de alguno de estos factores de riesgo en el momento de la exploración, la incidencia registrada de NAC fue de 8,4 % (26 de 309 pacientes), pero si se había registrado algún factor de riesgo, ésta se elevaba hasta el 13,7 % (96 de 703) (p<0,05), con una OR de 1.72 (IC 1,09-2,72).

La incidencia de NAC es significativamente más elevada en los pacientes quirúrgicos (36 de 195 pacientes, 18,5 %), seguido de los pacientes médicos (48 de 355, 13,5 %) y en último lugar de los pacientes de origen coronario (38 de 462, 8,2 %), (p 0,001).

En cuanto al tipo de exploración realizada, la incidencia es superior en el TAC cuando la exploración realizada consistió en un TAC/AngioTC [16,1 % (74 de 461)], siendo inferior

para los cateterismos coronarios [7,9 % (37 de 470)] u otras exploraciones [15,9 % (11 de 69)].

En nuestra población, ni el tipo de contraste administrado ni el volumen empleado mostraron una relación significativa con el desarrollo de NAC. La incidencia encontrada fue de 11,4 % (60 de 528) con el uso de contraste isoosmolar, 13,1 % (58 de 443) para el hipoosmolar y de 9,8 % (4 de 41) para el hiperosmolar. En los pacientes que desarrollaron NAC el volumen de contraste empleado fue de 147,08 (7,3) mL frente a 149,4 (2,6) mL en los que no la desarrollaron (p NS).

Finalmente encontramos que la incidencia de NAC era superior en aquellos casos a los que se aplicó algún tipo de profilaxis [incidencia 16,4% (49 de 298 pacientes)] comparada con la de los que no la recibieron [10,2% (73 de 714 pacientes)] (p 0,05), con una OR de 1,73 (IC 1,17-2,55). La incidencia de NAC registrada según el tipo de profilaxis administrada fue la siguiente (p 0,001):

- a. Reposición de volumen: 12,7 % (29 pacientes de 229)
- b. N-Acetil-Cisteína: 27,8 % (10 pacientes de 36)
- c. Volumen + N-Acetil-Cisteína: 30,3 % (10 pacientes de 33)

### ***FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE NAC: ANÁLISIS MULTIVARIANTE***

Para determinar aquellas variables que se relacionan de forma independiente con el desarrollo de NAC construimos un modelo de regresión logística múltiple incluyendo en el mismo aquellas variables que se detectaron como significativas en el análisis univariante y añadiendo la Diabetes Mellitus dado que, a pesar de no obtener significación estadística en nuestros datos, es un factor de riesgo reconocido en la

bibliografía. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. El análisis del ajuste del modelo, realizado mediante el test de Hosmer y Lemeshow, fue satisfactorio ( $p$  0,743) (Tabla 11)

<i>Variables</i>	<i>Coficiente</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>
Creatinina basal	0,389	0,02	1,58	1,07-2,33
Apache II	0,029	0,045	1,03	1,01-1,06
Hemoglobina	-0,114	0,007	0,89	0,82-0,97
Diuréticos	0,670	<0,001	2,15	1,40-3,31
Shock	0,969	<0,001	2,73	1,71-4,36

Tabla 11: Análisis multivariante

## ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA PROFILAXIS PARA LA NAC

Se administró profilaxis a un 29,4% del total de los pacientes, preferentemente a pacientes quirúrgicos [53,8% (105 de 195 pacientes)], seguido de pacientes médicos [30,1% (107 de 355)] y en último lugar, pacientes coronarios [18,6% (86 de 452)] ( $p < 0,001$ ).

Se aplicó profilaxis al 27,6% de los pacientes que no presentaban ningún antecedente de riesgo frente al 30,5% de los que si lo presentaban ( $p$  NS). Por otra parte, se realizó profilaxis en el 25,9 % de los pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo en el momento de la exploración (80 de 309 pacientes), frente al 31 % de los que presentaban al menos un factor de riesgo (218 de 703 pacientes) ( $p$  0,057). (Figura 17)

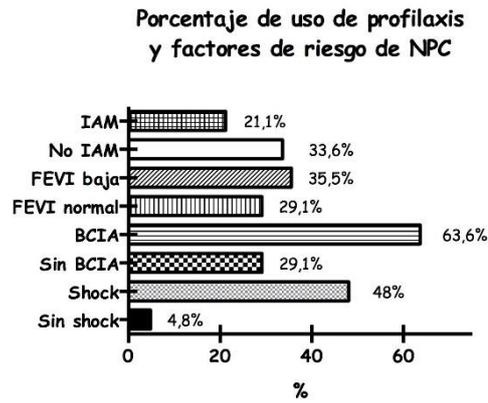


Figura 17: Porcentaje de uso de profilaxis y factores de riesgo de NAC

Del grupo de pacientes que desarrolló NAC, un 40,16 % había recibido profilaxis previa a la exploración en tanto que entre los pacientes que no la desarrollaron se había aplicado profilaxis al 27,98 % de los casos, con una diferencia absoluta en el desarrollo de NAC de 6,2 % (IC 1,2-11,2) ( $p < 0,008$ ) y una OR de 1,73; IC 1,17-2,55). (Figura 18 )

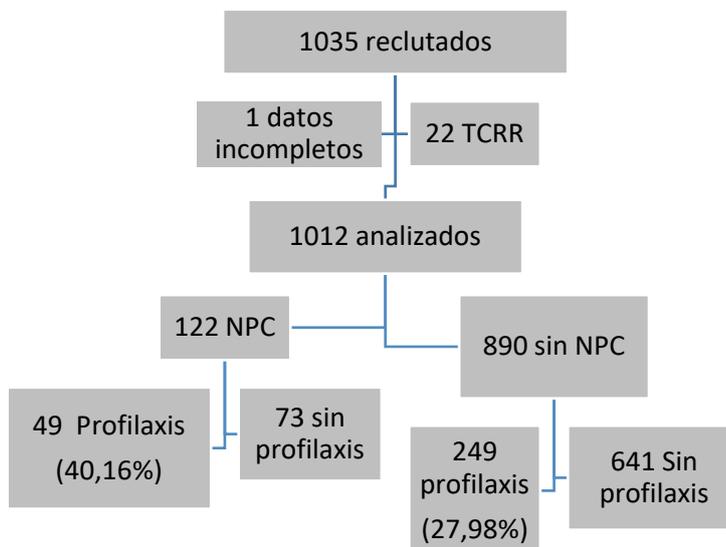


Figura 18: Uso de profilaxis y desarrollo de NAC

Analizamos posteriormente el perfil de los pacientes que recibieron profilaxis en comparación con los que no la recibieron y detectamos en un análisis univariante diferencias significativas para la existencia de antecedente de ERC, edad, , tipo de paciente, puntuación de APACHE II, tipo de exploración realizado, niveles de creatinina basal y creatinina en el momento de la exploración, tipo y volumen de contraste empleado, cifras de glucosa y hemoglobina plasmáticas, tratamiento con AINEs, IECAs o vasopresores, soporte con IABP, IAM o shock. Sin embargo, la mayor parte de estas variables perdieron significación al ser incluidas en un análisis multivariante mediante regresión logística múltiple (Tabla 12).

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Edad	0,93	0,97-9,99	P 0,007
Hemoglobina	0,86	0,79-0,92	P<0,001
Creatinina basal	2,54	1,48-4,36	P 0,001
ERC grado $\geq$ II	2,75	1,4-5,4	P 0,003

Tabla 12: Análisis multivariante

Dado que el uso de profilaxis aparecía como factor protector para el desarrollo de NAC en el análisis univariante, pero esta relación desaparecía en el análisis multivariante (OR 1,09, IC 0,69-1,69), y considerando que la variabilidad tan elevada en el perfil de los pacientes podría artefactuar los resultados de la regresión, se calculó un Score de Propensión (PS) en un intento de emparejar casos con perfil de riesgo semejante respecto de la variable profilaxis. Para el cálculo del PS se consideró el tipo de hospital y paciente, edad, IRC, creatinina basal, APACHE II, Creatinina el día del contraste, volumen

de contraste, glucemia y hemoglobina el día de la exploración, uso de vasopresores, AINEs e IECAs, y la presencia de shock (Figuras 19 a 21).

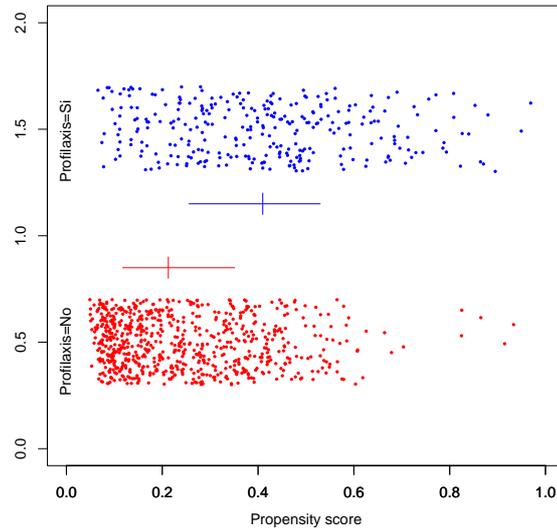


Figura 19: Distribución del score de propensión entre los grupos con y sin profilaxis

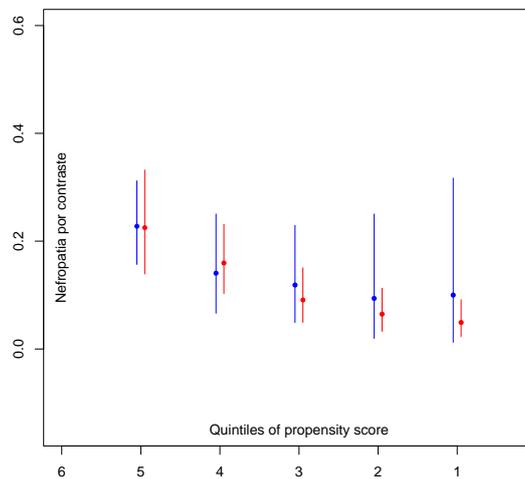


Figura 20: Frecuencia de aparición de la NAC según los quintiles de distribución del score de propensión

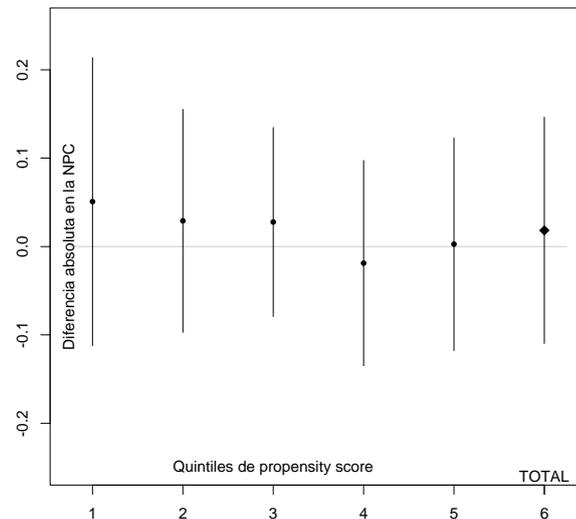


Figura 21: Diferencia absoluta de frecuencia según los quintiles.

Tras realizar el emparejamiento, se evaluó la diferencia de las variables antes y tras el mismo, valorando la razón de varianzas entre tratados y no tratados (considerando óptima una razón próxima a 1) y la significación estadística ( $p < 0,05$ ).

Respecto al tipo de paciente, la razón de varianzas pasó de 1,07 a 1,01 ( $p < 0,001$  a 0.41); respecto a la edad la razón de varianzas pasó de 1,01 a 0,98 ( $p$  0,002 a 0.68); para la presencia de insuficiencia renal crónica la razón de varianzas pasó de 2,50 a 0.80 ( $p$  0,004 a 0.15); para la creatinina basal la razón de varianzas pasó de 2,10 a 0.95 ( $p$  0,002 a 0.40); para la hemoglobina la razón de varianzas pasó de 1,22 a 1,07 ( $p < 0,001$  a 0.27); para la administración de AINEs la razón de varianzas pasó de 0.78 a 0.92 ( $p$  0,003 a 0.45) y para la presencia de cirugía cardíaca la razón de varianzas pasó de 0,96 a 1 ( $p$  0,59 a 0.97).

La estimación cruda del efecto del tratamiento sería de un descenso de NAC del 6,09% (IC 95% -1,76, 13,9%) con una OR de 0,80 (IC 0,57-1,11), pero tras controlar por score de propensión y por las variables Apache II, tipo de contraste y uso de vasopresores (relacionadas con la aparición de NAC en el análisis de regresión y no incluidas en el escore de propensión) el efecto final estimado no fue significativo (OR 0.99, IC 95% 0.63-1.56).

### Análisis de la diferencia entre NAC y la profilaxis con volumen para el desarrollo de la NAC:

Para valorar el efecto de la profilaxis mediante aporte de fluidos y el desarrollo de NAC, hemos seleccionado los 298 pacientes que recibieron profilaxis y los hemos analizado en base a la aparición de NAC y la profilaxis usada. Desarrollaron NAC 20 de 69 (29%) pacientes que recibieron N-Acetil-Cisteína frente a 29 de 229 (12,7%) que recibieron solo volumen.

Para controlar las posibles variables de confusión calculamos un nuevo score de propensión para aquellas variables que mostraban diferencias significativas en su distribución entre los pacientes que recibieron N-Acetil-Cisteína y los que recibieron solo volumen (Figuras 22 a 24). En el modelo incluimos: el tipo de hospital, paciente y exploración, la edad, la creatinina basal, la creatinina el día de la exploración, el antecedente de diabetes o HTA, tratarse de un paciente sometido a cirugía cardíaca, recibir diuréticos, AINES e IECAs o tratarse de un paciente con IAM. Tras el emparejamiento todas las variables fueron bien balanceadas.

La distribución del score entre los dos grupos se muestra en la siguiente figura 22:

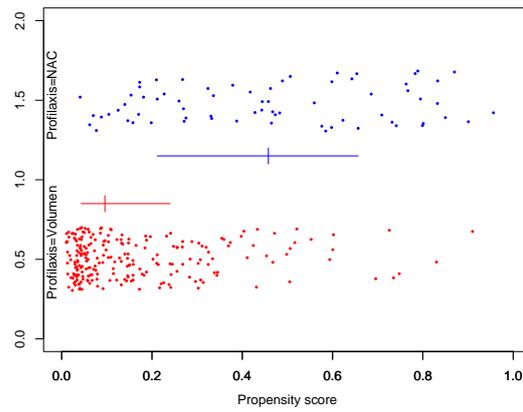


Figura 22: Distribución del score de propensión entre el grupo que ha recibido profilaxis con fluidos y el grupo que ha recibido N-Acetil-Cisteína.

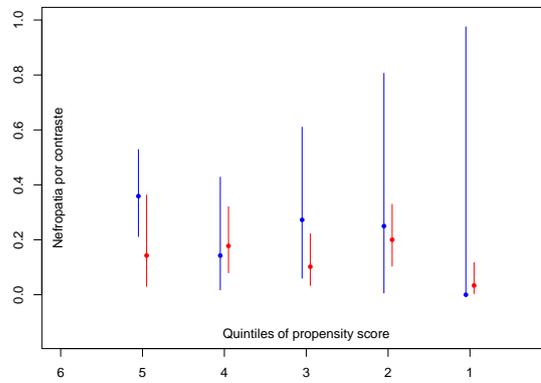


Figura 23: Frecuencia de aparición de la NAC según los quintiles de distribución del score de propensión

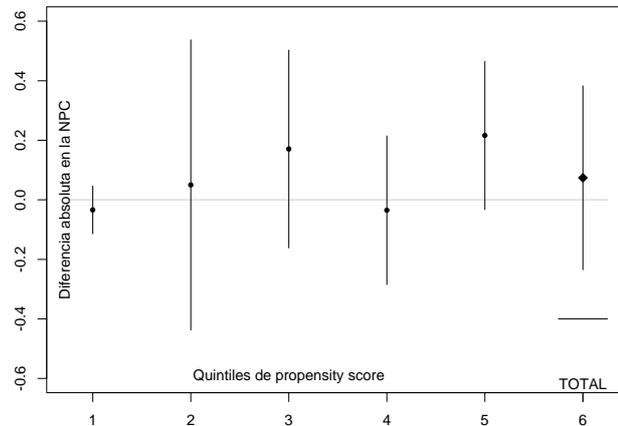


Figura 24: Diferencia absoluta de frecuencia según los quintiles de distribución del score de propensión

Observamos una diferencia absoluta en el desarrollo de NAC de 5,84% (1,68-9,99), con un riesgo significativamente mayor para la N-Acetil-Cisteína con una OR de 2,82 (IC 1,47-5,39), p 0,003). Tras controlar por el score de propensión, aunque se mantiene una tendencia a mayor incidencia de NAC en los pacientes que reciben N-Acetil-Cisteína, el efecto final estimado no fue significativo (OR 1,99, IC 95% 0,91-4,32).

Efecto de la profilaxis para la NAC y el pronóstico de los pacientes:

No detectamos diferencias en la necesidad de TCRR al alta del hospital entre aquellos que recibieron (2 de 252, 0,8%) y no recibieron (2 de 625, 0,3%) profilaxis (OR 2,49, IC 0,35-17,79).

Fallecieron 46 de los 298 pacientes a los que se les administró profilaxis, frente a 90 de 714 sin profilaxis. La mortalidad fue superior para los pacientes con profilaxis, con una diferencia absoluta en la mortalidad del 5,84% (IC 1,67-9,99) y una OR de 1.27 (IC 0.86-1.86).

Una vez más tras controlar por score de propensión y por las variables Apache II y antecedente de trasplante (relacionadas con la aparición de NAC en el análisis de regresión y no incluidas en el score de propensión) el análisis confirmó la ausencia de relación, con una OR de 0.70 (IC 0.44-1.13).

#### Relación entre el uso de diuréticos, desarrollo de NAC y mortalidad:

Detectamos NAC en 48 (23%) de 209 pacientes que habían recibido diuréticos frente a 74 (9,2 %) de 803 que no los recibieron ( $p < 0,001$ ). Respecto a la mortalidad, fallecieron 48 (23%) de los pacientes que recibieron diuréticos frente a 88 (11%) que no los recibieron ( $p < 0,001$ ).

Analizando el perfil de aquellos pacientes que habían recibido tratamiento diurético encontramos que las variables que mostraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con o sin diuréticos en el análisis multivariante fueron: la edad, antecedente de cirrosis, de cardiopatía, de ERC, la cifra de hemoglobina, cirugía cardíaca, uso de vasopresores y necesidad de BCIAo. Con ellas calculamos un score de propensión que se empleó posteriormente para evaluar la relación de los diuréticos con la aparición de NAC y con la mortalidad (Figuras 25 a 27).

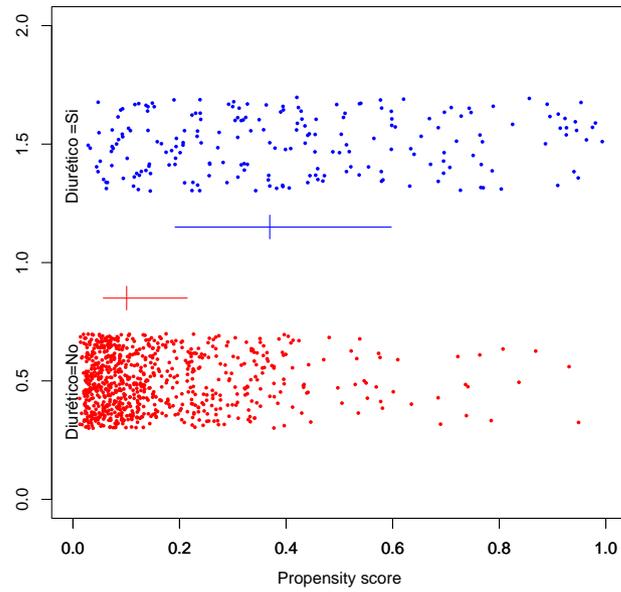


Figura 25: Distribución del score de propensión entre los grupos con y sin diuréticos.

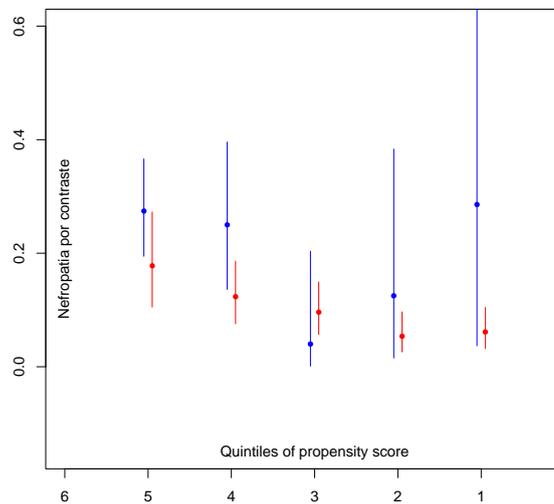


Figura 26: Frecuencia de aparición de la NAC según los quintiles de distribución del score de propensión.

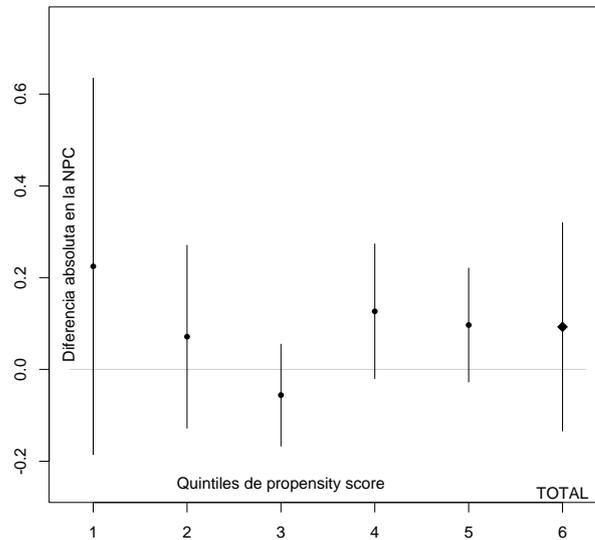


Figura 27: Diferencia absoluta de frecuencia según los quintiles de distribución del score de propensión.

La estimación cruda de la relación entre diuréticos y NAC muestra, en nuestra población, una OR de 2.94 (IC 1.97-4.39) y una diferencia absoluta de NAC del 13,75% (IC 7,41-20,09). Tras ajustar por score de propensión y por las variables creatinina basal, Apache II y shock (relacionadas con la aparición de NAC en el análisis de regresión y no incluidas en el score de propensión), la OR pasa a 1.89 (IC 1.17-3,04).

Se realiza un análisis con respecto a la mortalidad, según los quintiles de distribución del score de propensión, mostrado en las figuras 28 y 29.

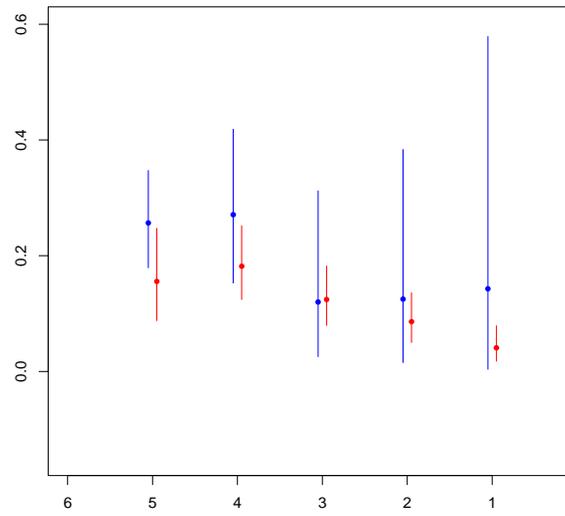


Figura 28: Análisis de la mortalidad según los quintiles de distribución del score de propensión.

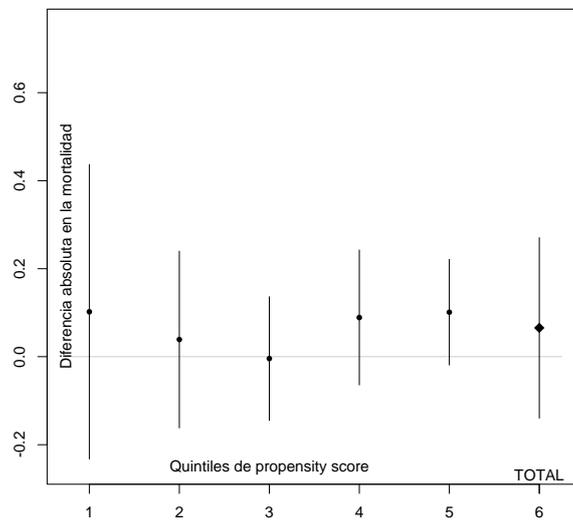


Figura 29: Diferencia absoluta de frecuencia según los quintiles de distribución del score de propensión

La estimación cruda de la relación entre mortalidad y uso de diuréticos muestra una OR 2.43 (IC 1.64-3.56), con una diferencia absoluta en la mortalidad del 73,91% (IC 82,07-65,74). Tras ajustar por el score de propensión y por las variables Apache II y antecedente de trasplante (relacionadas con la mortalidad en el análisis de regresión y no incluidas en el score de propensión), encontramos una OR de 1.85 (IC 1.13-3,03).

Por tanto, en nuestra población, los diuréticos se relacionan de forma independiente tanto con el desarrollo de la NAC como con la mortalidad.

## PREDICCIÓN DE LA NAC

Aplicamos a nuestra población el score diseñado por Mehran et al<sup>(48)</sup> para predecir la aparición de NAC tras la realización de un intervencionismo coronario percutáneo. Tras el análisis, encontramos en nuestra población diferencias significativas en los valores del score entre pacientes con NAC (10.65, 0.16) y sin NAC (6.95, 0.46). La incidencia de NAC según el grado de la clasificación de Mehran en base a nuestros resultados y los obtenidos en el estudio original<sup>(48)</sup> se muestra en la tabla 13 y figura 30.

	<i>Nuestra población</i>	<i>Mehran</i>
GRADO I (< 5 puntos)	4.6 %	7.5 %
GRADO II (6-10 puntos)	12.9 %	14 %
GRADO III (11-15 puntos)	20.7 %	26.1 %
GRADO IV (≥ 16 puntos)	28 %	57.3 %

Tabla 13: Incidencia de NAC en nuestra población según la clasificación de Mehran. Comparación de nuestros resultados con los del estudio original <sup>(48)</sup>.

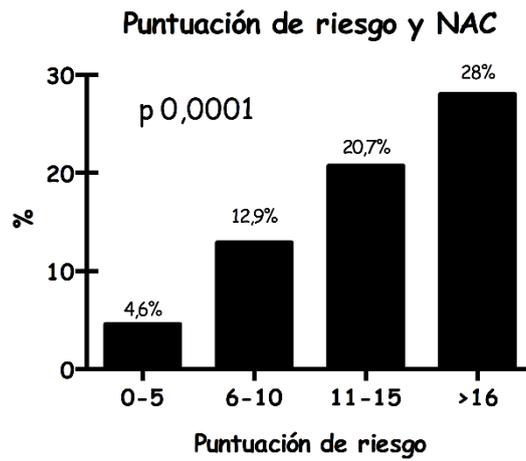


Figura 30: Representación gráfica de la incidencia de NAC en función de la puntuación de riesgo obtenida según Mehran <sup>(48)</sup>

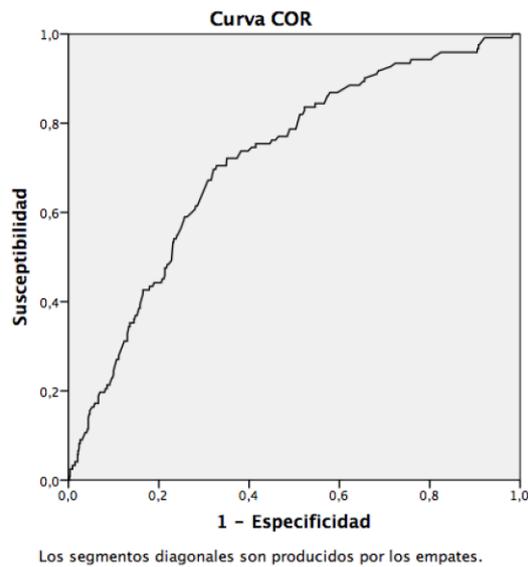


Figura 31: Curva ROC para la detección de NAC.

El área bajo la curva para detectar la aparición de NAC fue de 0.72 (IC 95 % 0.67 – 0.76) (Figura 31). Al introducir el score de Mehran en un modelo de regresión con el resto de variables que predijeron la NAC en nuestra población, encontramos una relación significativa independiente entre ambas, con una OR de 1.10 (IC 95% 1.05-1.15), coeficiente 0.094,  $p < 0.001$ .

Dado la herramienta diseñada por Mehran está orientada a su aplicación en pacientes sometidos a procedimientos coronarios y que nuestra población presenta un elevado porcentaje de estos pacientes, para poder discriminar su comportamiento en otros grupos de pacientes hemos realizado el análisis de forma independiente en pacientes con y sin intervencionismo coronario percutáneo (ICP).

En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP (Tabla 14) encontramos diferencias significativas en la puntuación obtenida para pacientes con NAC [12.6 (0.98)] o sin NAC [6.47 (0.22)] ( $p < 0.001$ ) y una incidencia muy próxima a la publicada en el artículo original.

	<i>Nuestra población (ICP)</i>	<i>Mehran</i>
GRADO I (< 5 puntos)	2.5 %	7.5 %
GRADO II (6-10 puntos)	5.6 %	14 %
GRADO III (11-15 puntos)	13.3 %	26.1 %
GRADO IV ( $\geq$ 16 puntos)	40.6 %	57.3 %

Tabla 14: Incidencia de NAC entre pacientes sometidos a ICP. Comparativa de nuestros datos con los originales de la población estudiada por Mehran<sup>(48)</sup>.

El área bajo la curva para detectar la aparición de NAC en este subgrupo fue de 0.80 (IC 95% 0.72-0.87). Al introducir el score en un modelo de regresión con el resto de variables que predijeron la NAC en nuestra población, obtenemos una OR de 1.20 (IC 95% 1.12-1.27), coeficiente 0.178,  $p < 0.001$ .

Sin embargo, al analizar los pacientes no sometidos a un ICP, encontramos diferencias menos acentuadas en los valores del score entre pacientes con NAC [9.78 (0.47)] y sin NAC [7.42 (0.23)] ( $p < 0.001$ ) y una desviación importante en las incidencias según los grados de clasificación del score (Tabla 15).

	<i>Nuestra población (No ICP)</i>	<i>Mehran</i>
<i>GRADO I (&lt; 5 puntos)</i>	6.5 %	7.5 %
<i>GRADO II (6-10 puntos)</i>	19.6 %	14 %
<i>GRADO III (11-15 puntos)</i>	26.3 %	26.1 %
<i>GRADO IV (<math>\geq 16</math> puntos)</i>	20 %	57.3 %

Tabla 15: Incidencia de NAC en el grupo de pacientes no coronarios de nuestra población. Comparativa de nuestros resultados con los de la población original de Mehran<sup>(48)</sup>.

El área bajo la curva para detectar la aparición de NAC fue de 0.66 (IC 95% 0.60 – 0.72). Al introducir el score en un modelo de regresión con el resto de variables que predijeron la NAC en nuestra población, encontramos una OR de 1.07 (IC 1.01 – 1.12), coeficiente 0.06,  $p 0.03$ .

# DISCUSIÓN



Esta Tesis Doctoral forma parte de una de las líneas de trabajo del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos, de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). El interés fundamental del mismo es conocer la incidencia, los factores contribuyentes, los hábitos de aplicación de protocolos de prevención y las consecuencias del desarrollo de la Nefropatía asociada a Contraste (NAC) en los enfermos críticos de nuestra población. Es un proyecto de investigación realizado de forma conjunta con la Dra. M<sup>a</sup> del Carmen Gómez González, médico intensivista del Hospital Infanta Luisa y Virgen del Rocío, de Sevilla, quien evalúa en su tesis doctoral la capacidad de varios modelos predictivos para la evaluación clínica de la aparición y desarrollo de la Nefropatía asociada a contraste.

Hasta el momento, han sido muchas las publicaciones que evaluaban el impacto de esta entidad a nivel de la población general <sup>(22,28,48-50,52-67,69-73)</sup>. Últimamente han ido apareciendo series que consideran que la aparición de NAC es superior en los pacientes críticos <sup>(80,81)</sup>, siendo además un condicionante para el pronóstico, sin embargo, hasta el momento, no se habían publicado datos referentes a la población española. El gran interés de este trabajo es el de incluir una muestra considerable de pacientes críticos, recogidos de forma prospectiva en 33 unidades de cuidados intensivos distribuidas por toda la geografía española (se adjunta listado en ANEXO 4), siendo, por tanto, una muestra representativa del comportamiento de los pacientes críticos a nivel estatal.

Hemos realizado un estudio descriptivo de las distintas características del paciente, tanto en lo referente a sus antecedentes personales, como a los factores de riesgo presentes en el momento de la administración de contraste, considerando los descritos en la literatura. Se ha incluido únicamente los pacientes que recibían contraste por primera vez durante el ingreso, descartando aquellos en los que se había realizado una exploración radiológica previa. Posteriormente, se hace un seguimiento de la función renal y del pronóstico a corto plazo.

Cabe destacar que la Insuficiencia renal aguda en el ámbito de Cuidados Intensivos reviste unas características propias que la hacen una entidad diferente a la contemplada en otras áreas hospitalarias, tanto en su presentación como en su abordaje, puesto que

nos enfrentamos en general a pacientes con gran morbilidad y con unos elevados índices de gravedad. Son muchos los factores de riesgo que pueden contribuir al empeoramiento de su función renal, siendo uno de los más estudiados la administración de contraste yodado<sup>(52)</sup>, que además, en los últimos tiempos ha ido en aumento debido al auge de las pruebas diagnósticas aplicadas a este grupo de pacientes. Nosotros preferimos utilizar el término de “Nefropatía asociada a contraste” en vez de “Nefropatía inducida por contraste”, puesto que en el ámbito específico de la UCI, el desarrollo de insuficiencia renal es la mayoría de las veces de origen heterogéneo. Además de la nefropatía causada por contraste, otros factores como la sepsis, hipotensión, hipovolemia y nefrotoxicidad pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la insuficiencia renal aguda<sup>(81)</sup>.

Distintos estudios realizados en pacientes críticos nos han demostrado en los últimos años que los enfermos que desarrollan una insuficiencia renal en la UCI fallecen de la propia insuficiencia renal<sup>(74)</sup>, y que la mortalidad asociada a la misma no ha mejorado a pesar de los nuevos tratamientos ofrecidos<sup>(114)</sup>. Más aún, esta mortalidad asociada a la Insuficiencia renal aumentará la morbilidad derivada del proceso patológico del paciente<sup>(115)</sup>.

La gran mayoría de las series publicadas en la literatura que estudian esta entidad, son series que incluyen un perfil único de paciente, sobre todo pacientes cardiacos<sup>(22,26,28,46-50,66-68,82-112,114-116)</sup>, donde la administración de contraste se realiza para intervencionismo coronario percutáneo. Al analizar estudios llevados a cabo con pacientes críticos, la regla general suele ser también focalizar sobre un único perfil de paciente, médicos<sup>(80)</sup> o quirúrgicos<sup>(73)</sup>, en los que la exploración con contraste analizada es el TAC. La serie publicada por Hoste<sup>(81)</sup> recoge datos referentes a pacientes médicos y quirúrgicos, excluyendo pacientes coronarios, donde las exploraciones analizadas son el TAC y la angiografía con contraste intra-arterial e intravenoso. En nuestro estudio, se ha recogido una larga serie de casos (descartando datos incompletos y aquellos que estaban ya sometidos a TCRR), pudiendo analizar un total de 1012 pacientes, constituyendo una muestra representativa de los enfermos críticos a nivel estatal, mucho más amplia que

estudios previos. A diferencia de las series anteriores, la mayoría de las UCIS participantes tenían carácter polivalente (82,4%), aunque también había UCIs médicas (14,7%) y quirúrgicas (2,9%), permitiendo por tanto, una perspectiva más amplia, con distinto perfil de pacientes: médicos, quirúrgicos, politraumatismos y coronarios.

En nuestra población, tenemos una mayoría de pacientes varones (65 %), con una edad media de 62 años. Generalmente se trata de pacientes pluripatológicos, puesto que un 65,2% tenía algún antecedente de riesgo para el empeoramiento de la función renal, destacando la hipertensión arterial (54,6%), la presencia de disfunción renal previa (51,4%), y la diabetes mellitus en el 26,8% de los casos. Casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio son coronarios (45,7%), y esto es congruente con que la exploración realizada con mayor frecuencia haya sido el cateterismo cardíaco (46,4% de los casos) y la vía de administración de contraste más frecuente haya sido intra-arterial (53,1% de las exploraciones). Sin embargo, al tratarse de una serie muy amplia, siendo la mayoría de Unidades participantes polivalentes, el número de pacientes no coronarios es significativo, siendo de gran interés el análisis del desarrollo de nefropatía asociada a contraste en este perfil de pacientes.

Tras el cateterismo cardíaco, la segunda exploración más frecuente ha sido el TC con contraste, seguido del AngioTC. El tipo de contraste que con mayor frecuencia se utiliza en las UCIs españolas, coincidiendo con las recomendaciones internacionales del grupo KDIGO<sup>(46)</sup>, es el iso-osmolar, seguido del hipo-osmolar<sup>(46,47)</sup>. Esta práctica clínica está ya implantada en la gran mayoría de los centros hospitalarios, aunque destacamos que en un pequeño porcentaje de procedimientos (4.1%) se siguió utilizando el contraste hiperosmolar a pesar de la escasa evidencia para su uso en la literatura <sup>(46,47)</sup>. La exploración que mayor volumen de contraste utiliza es el cateterismo cardíaco, quizá debido a que la mayoría de exploraciones eran diagnósticas y terapéuticas, pudiendo ser en ocasiones más complejas y prolongadas que el resto de exploraciones radiológicas.

Además de la importante presencia de comorbilidad, la complejidad de los pacientes críticos viene dada también por la elevada presencia, en un 69,5 % de los casos, de factores de riesgo para el empeoramiento de la función renal en el momento de la

exploración radiológica, destacando la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos, la presencia de IAM o baja fracción de eyección, o la presencia de shock con administración de fármacos vasoactivos, incluso con utilización de BCIAo, aunque en un porcentaje muy bajo (1.1%). Todo ello condiciona que el grupo de pacientes estudiado presente un nivel de gravedad considerable, estimado por APACHE II, con una puntuación media en el momento del ingreso de 12,59.

## PREVENCIÓN DE LA NAC

Está establecido que el riesgo de NAC es clínicamente significativo cuando el filtrado glomerular estimado es de menos de 60 ml/minuto por 1.73 m<sup>2</sup>(46,82), siendo el enfoque más adecuado el identificar pacientes de riesgo, administrar una adecuada hidratación periprocedimiento y minimizar la cantidad de contraste administrado(46,48,50,82-95). Pese a estas recomendaciones, donde se enfatiza la necesidad de identificar a los pacientes de riesgo, encontramos que únicamente disponían de protocolo de prevención menos de la mitad de los centros (41,2%), siendo más frecuente en los hospitales de mayor complejidad (nivel III). También se detectaron diferencias significativas en cuanto al tipo de UCI, con mayor disponibilidad de protocolo en las UCIs quirúrgicas (54.8%) y las traumatológicas (96.8%).

Con estos datos, observamos que se realizó prevención frente a la nefropatía por contraste a un 29,4% de los pacientes, sobre todo en el grupo de pacientes no coronarios, donde se realizó profilaxis en el 38,5% de los casos, probablemente por la mayor percepción de gravedad y potencial disfunción multiorgánica, y por tratarse la mayoría de veces de exploraciones programadas, disponiendo de tiempo suficiente para implantar un protocolo de prevención. En los pacientes coronarios, las medidas preventivas se aplicaron únicamente a un 18,6% de los casos. Esto podría estar justificado por los menores niveles de gravedad presentes en este grupo, y por la

urgencia de la exploración, puesto que la mayoría de los cateterismos cardiacos eran angioplastias primarias o de rescate. Revisando otras series de pacientes críticos <sup>(73,77-81)</sup>, se observa que la gran mayoría no incluyen pacientes coronarios, siendo estos evaluados de forma individual como grupo en la mayoría de los estudios, probablemente por la distinta concepción de las Unidades Coronarias a nivel europeo o americano, fundamentalmente dirigidas por Cardiólogos y no por Intensivistas. En estos casos, la forma más frecuente de prevención es la hidratación intravenosa con/sin administración de N-Acetil-Cisteína. En cuanto al tipo de profilaxis administrado en nuestra serie, existe consenso en la administración de fluidos (76,8% de los casos), siguiendo las recomendaciones de las guías KDIGO, con un nivel de evidencia IA<sup>(46)</sup> para la administración intravenosa de fluidos, tanto salino isotónico como bicarbonato sódico, en los pacientes de mayor riesgo para el desarrollo de NAC. En nuestra población, lo más frecuente fue la administración de salino intravenoso en un 72,1%, frente a un 20,8% de administración de bicarbonato. Estos datos coinciden con la serie de Hoste et al. <sup>(81)</sup>, que es la más reciente en cuanto al análisis de pacientes críticos, donde el porcentaje de pacientes que recibieron medidas preventivas es superponible al de nuestra población (39 % de los pacientes). Estas medidas se aplicaron sobre todo a los pacientes de mayor riesgo (ClCr<60 ml/min o creatinina plasmática > 1.2 mg/dl), administrando fluidoterapia con salino isotónico o bicarbonato, asociado a N-Acetil-Cisteína en un porcentaje elevado de los pacientes.

La N-Acetil-Cisteína es un potente antioxidante que elimina una amplia gama de radicales libres derivados del oxígeno, y se postuló que podría ser capaz de prevenir la NAC a través de una mejora de la hemodinámica renal y de una reducción de la lesión tisular oxidativa directa. Sin embargo, se han publicado numerosos estudios y metaanálisis sobre su efecto profiláctico con resultados contradictorios<sup>(100-104)</sup>. A pesar de no existir recomendaciones claras para su uso, siendo incluso cuestionada su eficacia como prevención de NAC, puesto que en el estudio de Hoffmann et al<sup>(104)</sup>, atribuyen el efecto de la disminución de las cifras de creatinina a la alteración que produce la N-Acetil-Cisteína en su metabolismo,-no modificando los niveles de Cistatina C, que es un marcador fiable de deterioro de la función renal-, en nuestra población observamos que

su utilización sigue estando muy extendida. Se administra de forma única en un 12.1% de los pacientes, y combinada con fluidos en un 11.1%. Por tanto, finalmente, la N-acetilcisteína se administró a un 23.2% de los pacientes.

## INCIDENCIA DE LA NAC

La incidencia de NAC descrita en la literatura es muy variable, debido a que se han utilizado diferentes definiciones para su diagnóstico. Nosotros hemos aplicado la definición clásica<sup>(50)</sup>: incremento de creatinina sérica  $\geq 0.5$  mg/dl o  $\geq 50$  % de la basal en las 72 horas siguientes a la administración de contraste, sin aplicar ningún criterio de diuresis, pues al tener el contraste un efecto diurético, este parámetro no resulta fiable. En nuestra población, obtenemos una incidencia global de NAC de 12,1% con importantes diferencias entre el grupo de pacientes coronarios (NAC 8.2%) frente al resto de pacientes (15,3%), siendo estos resultados inferiores a las últimas series publicadas de pacientes críticos. Lakhali et al <sup>(80)</sup>, reporta una incidencia del 16 %, definiendo la nefropatía asociada a contraste como una elevación de la creatinina plasmática  $\geq 25$  % en las 72 horas siguientes a la administración de contraste. También Hoste et al<sup>(81)</sup> presenta una incidencia superior, del 16,3%, definiendo la NAC como un aumento del 25 % de la creatinina sérica o  $\geq 0,5$  mg/dl en las 72 horas siguientes a la administración de contraste. En ambas series, se incluían únicamente pacientes críticos, descartando pacientes coronarios, pudiendo explicar las diferentes incidencias por el distinto punto de corte de los niveles de creatinina plasmática aplicado en la definición.

Si aplicamos la definición de disfunción renal en base a los criterios de la clasificación KDIGO<sup>(46)</sup> (ascenso de creatinina mayor o igual a 0.3 mg/dl en un período de 48 horas, o mayor o igual al 50% de la basal en un período de 7 días), la incidencia registrada es del 10.3%. A pesar de que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambas

( $p < 0.001$ ), el nivel de concordancia entre ambos criterios es muy elevado, coincidiendo en el diagnóstico de 97 pacientes, con un índice Kappa de 0.841 (IC 95% 0,814-0,895). Estos resultados también difieren de los aportados por el grupo de Hoste<sup>(81)</sup>, en los que la incidencia aumenta a 22,2% al aplicar los criterios KDIGO. Una posible explicación a estas diferencias podría ser que, aunque el punto de corte de los niveles de creatinina es más bajo (0,3 mg/dl en vez de 0,5 mg/dl), el período de tiempo para el análisis es inferior: 48 horas frente a las 72 horas del criterio clásico, pudiendo incluir pacientes con azoemia transitoria en las definiciones más cortas, que estarían excluidos de las definiciones que consideran los tres primeros días.

En un metanálisis reciente, llevado a cabo por McDonald<sup>(117)</sup>, se reportó un riesgo similar para el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes que habían sido sometidos a un TC con contraste intravenoso, frente al grupo control, que se sometieron a un TC sin administración de contraste. Con esto, se postula que el aumento de los niveles de creatinina sérica y su correspondiente descenso de FG, que ocurre tras los procedimientos radiológicos con contraste, puede ocurrir de forma independiente a la administración de contraste yodado. El escaso valor predictivo de los niveles de creatinina sérica para el diagnóstico de la lesión renal por contraste ha llevado a aumentar los esfuerzos dirigidos a identificar biomarcadores sanguíneos y urinarios, más específicos para el daño de la célula epitelial renal. De esta forma, distintos estudios preliminares<sup>(118-119)</sup> sugieren que el ascenso de los niveles de determinados biomarcadores tras la administración de contraste, incluyendo NGAL, son prometedores y una alternativa para identificar el daño renal. Sin embargo, todavía se requieren estudios en grandes muestras de pacientes para evaluar mejor su papel, y hasta el momento, seguimos utilizando los niveles de creatinina sérica como marcador de lesión renal.

**Características diferenciales de los pacientes coronarios:**

Los pacientes coronarios constituyen casi la mitad de nuestra población (45,7%), presentando una serie de características propias que los diferencian del resto de pacientes. Además de la menor incidencia en la aplicación de profilaxis, estos pacientes difieren del resto en la mayor presencia de factores de riesgo para el desarrollo de NAC. Son pacientes de mayor edad (65.8 años, frente a 59.1 años de los pacientes no coronarios), peor función renal, referido tanto a la creatinina basal (1.01 vs 0.95 mg/dl) como a la que presentan en el momento de la exploración (1.04 vs 1.12 mg/dl), mayor administración de volumen de contraste (178.4 ml vs 124.6 ml), mayor incidencia de antecedentes de riesgo (72.3% vs 59.3%), mayor porcentaje de administración de contraste por vía arterial (98.9% vs 14.5%) y mayor presencia de factores de riesgo de empeoramiento de la función renal en el momento de la exploración (83.5% vs 57.6%). Sin embargo, a pesar de todos estos factores en contra, y del porcentaje bajo de profilaxis aplicada, la incidencia de NAC fue inferior a la del grupo no coronario. La justificación de estos datos podría estar en relación con la diferencia en el perfil de gravedad de estos pacientes, con un APACHE II medio de 9.32 frente a un APACHE II medio de 15.34 en el resto. El APACHE II es un score de medición de gravedad utilizado ampliamente como predictor de mortalidad en pacientes críticos<sup>(120)</sup>, incluyendo pacientes críticos con lesión renal aguda. En un estudio realizado sobre una población de pacientes sépticos, Iglesias et al<sup>(121)</sup> mostró la relación de APACHE II como predictor en el desarrollo de insuficiencia renal aguda (odds ratio 1.03; IC 95% 1.003-3.92),  $p$  0.062. Aunque el valor de  $p$  en el análisis multivariante fue superior a 0.05, el APACHE II predijo la aparición de insuficiencia renal aguda en el análisis univariante. Estos datos posteriormente han sido corroborados también por otros autores<sup>(122)</sup> sugiriendo que la medición de la gravedad de la enfermedad por APACHE II podría ser útil en la predicción del desarrollo de lesión renal aguda.

Además de la patología de origen de los pacientes, en la muestra general también detectamos diferencias significativas entre el tipo de hospital y las exploraciones

realizadas, siendo los cateterismos cardíacos más frecuentes en los hospitales de nivel I y los TC con contraste/angioTC más frecuentes en los de mayor complejidad (nivel III); y entre el tipo de exploración y el tipo de UCI, realizando un mayor porcentaje de TC con contraste/angioTC en UCIs quirúrgicas y traumatológicas, y cateterismo cardíaco en las médicas, sin grandes diferencias en las UCIs polivalentes. Tras analizar los datos, pese a que el nivel de hospital y el tipo de Unidad de Cuidados Intensivos suponen importantes diferencias en las exploraciones realizadas, estas variables no se han relacionado con el desarrollo de NAC.

En cuanto a las características demográficas, obtenemos una mayor proporción de NAC en mujeres aunque este dato no presenta significación estadística en nuestra muestra, sí que había sido considerado como factor de riesgo en la literatura<sup>(69)</sup>. La incidencia se relacionó de forma significativa con la edad, siendo evidente sobre todo a partir de los 60 años, y con un aumento de incidencia proporcional al aumento de edad. Son conocidos los cambios a nivel renal que se producen con la edad: descenso en el filtrado glomerular, secreción tubular y capacidad de concentración, con una mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes. Presentan, además, con mucha frecuencia múltiples comorbilidades y una exposición frecuente a insultos yatrogénicos, contribuyendo todo ello al mayor riesgo de desarrollo de la NAC<sup>(28, 123)</sup>. Este hecho es un factor a destacar, puesto que la tendencia actual en las Unidades de Cuidados Intensivos es la de presentar cada vez más, un mayor porcentaje de pacientes ancianos, siendo uno de los grupos de mayor riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal. Nuestros datos son concordantes con las series publicadas, *Mendoza et al*<sup>(124)</sup> observaron una incidencia de insuficiencia renal del 24.7% en un grupo de 1411 pacientes, siendo la mediana de edad significativamente más elevada en el grupo que desarrolló insuficiencia renal, estableciendo, finalmente, una edad superior a 65 años como factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal. De igual forma, las series publicadas referentes a la NAC presentan tasas significativamente más elevadas en pacientes de mayor edad<sup>(48,69,81)</sup>. En este grupo se debería tener especial

precaución en evitar la hipovolemia y los fármacos nefrotóxicos, además de evitar la administración de contrastes iodados. En situaciones de hipovolemia, el diagnóstico debería ser precoz, y el tratamiento enérgico. Son pacientes que a menudo están expuestos a múltiples fármacos por presencia de distintas comorbilidades, y los esfuerzos además, deberían ir dirigidos a evitar la combinación de aquellos que sean nefrotóxicos, monitorizando sus niveles plasmáticos cuando sea posible. También habría que ser cuidadosos con la administración de fármacos potencialmente inductores de hipovolemia, como son los diuréticos y laxantes. Son pacientes con especial susceptibilidad al desarrollo de infecciones, que además se suelen acompañar en muchas ocasiones de hipovolemia, y que requieren habitualmente una administración adecuada de fluidos y una terapia antibiótica adecuada y precoz. Son, por tanto, un grupo de pacientes, especialmente sensibles al desarrollo de complicaciones y en concreto al deterioro de su función renal, especialmente cuando están ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

La presencia de anemia, factor reconocido como predictor independiente de NAC<sup>(48)</sup>, también se asocia en nuestra población a un mayor riesgo en su desarrollo, así como los perfiles de pacientes con mayor gravedad, representados con valores superiores de APACHE II.

Obtenemos un elevado porcentaje de pacientes que, como se ha comentado previamente, presenta algún antecedente personal identificado en la literatura como factor de riesgo de lesión renal, y como cabría esperar, la incidencia de NAC en este grupo fue superior. En general, estos factores de riesgo dependientes del paciente, se caracterizan por ser procesos fisiopatológicos que limitan la capacidad de los riñones para compensar de forma adecuada el stress hemodinámico y microcirculatorio inducido por el contraste<sup>(125)</sup>. Las patologías con mayor peso fueron las relacionadas con una disminución de la perfusión renal (cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca), pacientes transplantados y la presencia de un deterioro previo de la función renal, factor reconocido como el más potente predictor de NAC. En algunas series se llega a afirmar que la presencia de enfermedad renal crónica aumenta 10 veces el riesgo de desarrollar

NAC<sup>(28)</sup>. En nuestra población, observamos un aumento de la incidencia a medida que aumenta el estadio de la ERC. Cabe destacar que con la presencia de un grado 2, equivalente a un ClCr de 60-90 ml/min, obtenemos ya un porcentaje de NAC del 15.8 %, que aumenta de forma significativa, a un 27% en pacientes con un grado 3, (ClCr 30-60 ml/min), y así, de forma exponencial a medida que aumenta el estadio. Podemos afirmar que, puesto que la ERC implica una pérdida de nefronas funcionantes, se deberían tomar precauciones especiales en este grupo de pacientes, incluidos como factor de riesgo independiente de desarrollo de NAC en todas las series consultadas<sup>(28,52,54-63)</sup>, sobre todo en estadios 3 a 5, correspondientes a un FG inferior a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, tal y como queda establecido en las recomendaciones del grupo KDIGO<sup>(46)</sup>, pero también en estadios inferiores, puesto que la incidencia de NAC en estos grupos, es también superior a la de la población general.

Además de la ERC, la creatinina en el momento de la exploración radiológica también fue significativamente superior en el grupo de pacientes que desarrolló NAC (1,13 vs 0,96 mg/dl). Hay que recordar que en los pacientes críticos, la función renal es dinámica y puede comprometerse durante su estancia en UCI en múltiples situaciones (shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca, lesión renal inducida por nefrotóxicos...), teniendo, por tanto, un mayor riesgo. En nuestros pacientes, la función renal debería ser evaluada diariamente, en base a tomar las precauciones necesarias para evitar la aparición de lesión renal aguda, sobre todo en los grupos de mayor riesgo.

De forma sorprendente, no hallamos significación estadística en los pacientes diabéticos, que es un grupo de riesgo ampliamente reconocido en la literatura<sup>(22,28,52,69,71)</sup>, sobre todo cuando se asocia a insuficiencia renal. Sin embargo, en pacientes diabéticos con función renal preservada y sin presencia de otros factores de riesgo, la incidencia de NAC suele estar discretamente aumentada, o incluso ser comparable a la de la población sana<sup>(28)</sup>. Nosotros no hemos realizado esta distinción en nuestra muestra. El porcentaje de pacientes diabéticos en nuestra serie es del 26,8%, y no hemos establecido tampoco la diferenciación entre el grupo de coronarios y no coronarios, desconociendo por tanto el peso que los pacientes diabéticos representan en ambos grupos. Probablemente el

realizar estos análisis nos podría haber aclarado la falta de significación estadística entre este grupo de pacientes y el desarrollo de NAC.

Como se ha comentado previamente, el efecto de los factores de riesgo es aditivo, y la probabilidad de desarrollo de NAC se incrementa a medida que aumentan el número de estos factores<sup>(22,48)</sup>. En nuestra serie, obtenemos una incidencia de NAC del 13.7% en aquellos pacientes que presentan al menos un factor de riesgo, frente al 8.4% de pacientes que no presentaban ninguno. La administración de diuréticos se relacionó con una mayor incidencia de NAC, probablemente por favorecer la hipoperfusión renal secundaria a hipovolemia, que podría contribuir, junto con la hipoperfusión renal generada por el contraste, al desarrollo de esta entidad<sup>(32-36)</sup>. Debemos recordar que la disminución de la perfusión renal ha sido postulada, en el estudio de Nash et al como el principal factor de riesgo de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados<sup>(52)</sup>. También en el estudio realizado por Hoste et al<sup>(81)</sup> en pacientes críticos, la administración el día de la exploración con contraste de diuréticos y fármacos vasoactivos, junto con la creatinina basal y la hipotensión arterial, fueron las variables asociadas al desarrollo de NAC en el análisis de regresión logística multivariante. En nuestra población, la utilización de fármacos vasoactivos y la presencia de shock se ha relacionado también de forma significativa con el desarrollo de NAC, probablemente por la situación de hipoperfusión renal que ello implica, y por la mayor gravedad que presentan estos pacientes. Sin embargo, la presencia de IAM en nuestra muestra se relaciona con un porcentaje inferior de NAC con respecto a los pacientes que no están en la fase aguda de un Infarto de miocardio: 8,2 % vs 14 %, p 0,005, OR 0,55 (IC 95 % 0,35 – 0,86). Esto es debido a que la mayoría de pacientes catalogados como IAM son pacientes sometidos a una prueba de cateterismo cardiaco de rescate tras fibrinólisis o para realización de ACTP primaria. Como hemos señalado con anterioridad, este grupo de pacientes, clasificado como pacientes coronarios, presenta una incidencia de NAC significativamente inferior al del resto de pacientes no coronarios.

La mayor incidencia de NAC en relación al tipo de exploración realizada, se obtuvo con el TC, exploración que se realiza con mayor frecuencia en hospitales de mayor

complejidad (tipo III). Los pacientes sometidos a TC con contraste, en su mayoría procedentes de UCIS quirúrgicas y traumatológicas, presentan un nivel de gravedad superior. De hecho, analizando la incidencia de NAC según el origen de los pacientes, obtenemos tasas significativamente superiores en pacientes quirúrgicos.

Estos datos son concordantes con una mayor incidencia de NAC en pacientes cuya administración de contraste fue la intravenosa (la mayoría correspondientes a TC). Aunque en la literatura se postula que la administración de contraste por vía intraarterial implica un riesgo mayor de NAC<sup>(28,64,67)</sup> al producir una mayor vasoconstricción renal, en nuestra población, esta forma de administración corresponde en su gran mayoría a pacientes coronarios sometidos a cateterismos cardiacos, donde la incidencia de NAC es inferior. En el estudio realizado por Hoste et al<sup>(81)</sup> en pacientes críticos en el que se excluyeron los intervencionismos coronarios percutáneos, se obtiene un riesgo similar de desarrollo de NAC tanto con la administración intravenosa como con la intraarterial. Con todos estos datos, podemos postular que en los pacientes críticos, además de la vía de administración de contraste, son otros los factores que quizá presenten mayor peso a la hora de desencadenar la lesión renal.

También observamos una incidencia superior de NAC en aquellos casos a los que se les aplicó algún tipo de profilaxis (16,4% vs 10,2% en pacientes que no la recibieron), coincidiendo con otras series publicadas<sup>(81)</sup>. En nuestra población, obtenemos además, diferencias significativas en función del tipo de profilaxis aplicada, siendo la incidencia de NAC superior en aquellos casos en los que se realizó profilaxis con la combinación de fluidos y N-Acetil-cisteína, y en aquellos casos en los que se administró N-Acetil-Cisteína como única forma de profilaxis. Esto se podría explicar por el sesgo de selección a la hora de aplicar las distintas medidas preventivas en pacientes de mayor gravedad. En nuestro caso, se aplicaron las medidas con mayor frecuencia en pacientes de menor edad, pacientes no coronarios, con un índice mayor de gravedad y en los que se utilizó un menor volumen de contraste. No se tuvieron en cuenta ni los antecedentes personales de riesgo ni los factores de riesgo que presentaba el paciente en el momento de la exploración. Únicamente se valoró la creatinina plasmática en el momento de la

administración de contraste, y la presencia de ERC. La profilaxis se realizó con mayor frecuencia a partir de un estadio II, correspondiente a un ClCr de 60-90 ml/min, donde se aplicaron las medidas a un 63,2 % de los pacientes. Precisamente el grupo de ERC fue el que con mayor frecuencia desarrolló la NAC, sobre todo a partir de un estadio III. Además, cuando analizamos el patrón de profilaxis en estos pacientes, observamos que en aquellos que presentaban peor función renal de base, se opta por administrar N-Acetil-Cisteína o N-Acetil-Cisteína asociada a volumen, mientras que a los pacientes con mejor función renal se les administra con mayor frecuencia fluidos. Aunque la utilidad de la N-Acetil-Cisteína como forma de profilaxis queda en entredicho en los distintos estudios comentados previamente<sup>(101-104)</sup>, observamos que esta práctica sigue estando muy extendida en la mayoría de Unidades de Cuidados Intensivos españolas, y que además, se aplican precisamente al grupo de pacientes de mayor riesgo, lo que podría explicar la mayor incidencia de NAC en los pacientes que reciben estas medidas preventivas.

La expansión de volumen intravascular con cristaloides intravenosos puede contrarrestar el efecto de la vasoconstricción renal provocada por el contraste, disminuyendo su concentración y viscosidad en la luz tubular, atenuando de forma potencial la lesión de las células epiteliales tubulares<sup>(125)</sup>, sin embargo, existe también un porcentaje de pacientes, que pese a que sí se establece la fluidoterapia como medida preventiva (de forma única o asociada a la N-Acetil-Cisteína), siguen desarrollando lesión renal. Por tanto, dada la compleja fisiopatología de la NAC, y la presencia de otros múltiples factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes críticos, además del contraste, no podemos descartar la limitación del efecto beneficioso de las medidas aplicadas. Esto podría sugerir la necesidad de realizar un estudio prospectivo que evalúe el efecto de las medidas preventivas en este grupo específico de pacientes críticos.

Finalmente, con todos estos datos, cuando realizamos el análisis de regresión logística múltiple, observamos que las principales variables relacionadas con el desarrollo de la NAC fueron la función renal previa, el nivel de gravedad medido por APACHE II, el grado

de anemia, la administración de diuréticos y la presencia de shock en el momento de la exploración con contraste.

Al analizar la eficacia de la profilaxis para el desarrollo de NAC, lo primero que destacamos es la escasa aplicación de estas medidas en nuestra población, realizadas únicamente a menos de un tercio de los pacientes, sobre todo en hospitales de tercer nivel. Aunque estas medidas se han implementado con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de origen quirúrgico o médico, frente al grupo de pacientes coronarios, no hemos identificado un patrón claro en su administración. Probablemente, la escasa disponibilidad de protocolos en hospitales de primer y segundo nivel podría estar relacionado con la ausencia de formación docente, que exige una mayor frecuencia de revisiones sistemáticas. También podría estar en relación al mayor volumen de pacientes y la mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas en hospitales más grandes, sin embargo, estas diferencias no se han podido contrastar con otros estudios, realizados la gran mayoría en hospitales de tercer nivel, donde no reflejan la existencia o no de protocolos de prevención, sino la frecuencia con la que ésta se administra. En nuestra serie, al analizar el perfil de los pacientes que recibieron profilaxis, se detectaron diferencias significativas en su aplicación en el análisis univariante para la existencia de ERC, edad, tipo de paciente, nivel de gravedad estimado según puntuación de APACHE II, tipo de exploración, tipo y volumen de contraste empleado, cifras de glucosa y hemoglobina plasmáticas, tratamiento con AINES, IECAS o vasopresores, soporte con BCIAo, IAM o presencia de shock. Sin embargo, la mayor parte de estas variables fueron perdiendo significación al ser incluidas en el análisis multivariante mediante regresión logística múltiple.

Un problema importante de los estudios en biomedicina es el efecto confusor que diferentes variables pueden ejercer sobre el resultado del experimento. Un modo habitual de controlar este potencial sesgo es mediante el uso de regresión logística. Una alternativa es el uso de análisis mediante score de propensión. Con este último método intentamos imitar las condiciones presentes en un ensayo clínico controlado. En los estudios controlados, mediante la aleatorización, pretendemos asegurar que la

probabilidad de que un sujeto se incluya en el grupo de intervención o de control sea la misma para todos los participantes, es decir, que los sujetos participantes sean idénticos para todas las variables relevantes salvo para la que es objeto de estudio. En 1983, Rosenbaum y Rubin<sup>(113)</sup> propusieron el método del score de propensión para solventar este problema en los estudios observacionales. Se trata en esencia de encontrar para cada caso un control que sea idéntico en todas las variables excepto la de interés. Nosotros, hemos aplicado esta metodología para evaluar el efecto de la profilaxis de la NAC sobre nuestra población, y no hemos podido encontrar una disminución de la incidencia de NAC en aquellos casos en los que se aplicó la profilaxis.

Puesto que se obtuvo un riesgo significativamente mayor en el desarrollo de NAC en aquellos pacientes que recibieron N-Acetil-Cisteína como medida preventiva, se aplicó también el score de propensión para las variables que mostraron diferencias significativas en su distribución, entre los pacientes que recibieron N-Acetil-Cisteína y los que recibieron únicamente fluidoterapia. Aunque se mantiene una tendencia a mayor incidencia de NAC en los pacientes que reciben N-Acetil-Cisteína, el efecto final estimado tampoco fue significativo.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, aunque la mortalidad fue superior en el grupo que recibió profilaxis, al realizar el análisis controlando por score de propensión, no pudimos demostrar una relación significativa entre ambos. Tampoco se pudo demostrar una mayor incidencia de TCRR al alta hospitalaria en aquellos pacientes que recibieron profilaxis, aunque el porcentaje de pacientes que precisaron estas técnicas fue muy bajo.

Detectamos un aumento de NAC en aquellos pacientes que recibían diuréticos en el momento de la exploración, relacionado también con un aumento significativo de la mortalidad, todo ello confirmando al ajustar por score de propensión. La administración de diuréticos es muy frecuente en la Unidad de Cuidados Intensivos para evitar la sobrecarga hídrica, y para transformar un fracaso renal agudo oligúrico en no oligúrico en un intento de mejorar el pronóstico de la lesión renal. En varios estudios multicéntricos llevados a cabo en pacientes críticos, la presencia de oliguria y sobrecarga hídrica se

asoció con un aumento de la mortalidad<sup>(126,127)</sup>. La oliguria se considera un biomarcador precoz y sensible de lesión renal<sup>(128)</sup>, de hecho, el acúmulo de fluidos es una complicación lógica de la lesión renal aguda oligúrica debido a la alteración en la excreción de agua y sodio. Además de la repercusión renal, existe una evidencia creciente que demuestra un pronóstico desfavorable en la evolución de aquellos pacientes que presentan sobrecarga hídrica y Síndrome de Distress respiratorio del adulto (SDRA)/Lesión pulmonar aguda (ALI)<sup>(129,130)</sup>, pacientes sometidos a cirugía abdominal<sup>(131)</sup>, cirugía cardíaca<sup>(132)</sup> o en pacientes sépticos<sup>(133)</sup>. El estudio PICARD<sup>(134)</sup> demuestra una asociación entre sobrecarga hídrica y mortalidad en pacientes críticos con lesión renal aguda, con una menor probabilidad de recuperación renal. Cuando evalúan la utilización de diuréticos, concluyen que su uso aumenta el riesgo de muerte o no recuperación de la función renal (OR 1,77, IC 95% 1.14-2.76)<sup>(135)</sup>. Sin embargo, los investigadores del BEST Kidney (the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney)<sup>(136)</sup> no encontraron una asociación significativa entre el uso de diuréticos y mortalidad (OR ajustado 1.21, IC 95% 0.96-1.5). En el estudio de Teixeira et al<sup>(137)</sup>, coinciden en que tanto el balance hídrico como el gasto urinario son predictores independientes de mortalidad en adultos críticos con lesión renal aguda, sin embargo, afirman que el uso de diuréticos, en contraposición al estudio PICARD, se asocia de forma independiente con un aumento de la supervivencia.

Los diuréticos de asa pueden ser potencialmente beneficiosos para prevenir o minimizar la severidad de la lesión renal aguda. Disminuyen la demanda de oxígeno y previenen el daño hipóxico. Además, se ha visto que la furosemida mejora la hemodinámica renal, atenúa la angiogénesis relacionada con la isquemia y disminuye la apoptosis en modelos animales. Sin embargo, en el caso de la utilización concomitante de contraste yodado, la utilización de diuréticos puede incrementar el riesgo de lesión renal aguda, y ser perjudicial cuando ésta está ya establecida<sup>(85)</sup>. Se postula que la furosemida puede provocar cambios hemodinámicos sistémicos y a nivel renal, que exacerbarían los propios cambios producidos por el contraste. Una disminución en la resistencia vascular cortical podría desviar la sangre de la circulación medular. Esto unido a la

vasoconstricción provocada por el contraste, podría producir una disminución crítica en la tensión de oxígeno en las nefronas medulares, provocando un daño isquémico.

Este empeoramiento de la función renal, es lo que podría estar asociado al aumento de mortalidad que hemos registrado en el grupo de pacientes que reciben diuréticos. En el estudio más reciente de pacientes críticos con nefropatía asociada a contraste<sup>(81)</sup>, se confirman también estos datos, dado que el porcentaje de pacientes que recibían diuréticos era superior en el grupo de pacientes que fallecieron frente a los supervivientes (43,2% vs 24,9%,  $p < 0.001$ ). Todos estos datos son concordantes con los resultados obtenidos en nuestra población, donde la administración de diuréticos en el momento de la exploración con contraste, se relaciona de forma independiente tanto con el desarrollo de NAC como con la mortalidad.

## **PREDICCIÓN DE LA NAC**

Con los datos expuestos, se ha evidenciado que el riesgo de NAC aumenta de forma considerable en función del número de factores de riesgo presentes<sup>(22,48)</sup>. Aunque la combinación de dos o más factores de riesgo es relativamente frecuente en la práctica clínica diaria, se desconoce el riesgo acumulativo de determinadas variables en la función renal. En base a esto, Mehran<sup>(48)</sup> estableció un score de riesgo para el desarrollo de NAC y lesión renal aguda con necesidad de diálisis en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Se basó en parámetros de presión arterial, soporte hemodinámico con BCIAo, presencia de ICC, edad, anemia, DM, volumen medio de contraste y función renal basal. Estableció un sistema de puntuación, que determinaba el riesgo de desarrollar NAC, demostrando que un aumento del score implicaba un aumento exponencial del riesgo de desarrollar NAC. La falta de herramientas similares orientadas al paciente general de Cuidados Intensivos ha justificado que en muchos centros se use este score o alguna variación del mismo como

predictor para poblaciones generales, pero su validez no ha sido hasta el momento probada.

Al aplicar a nuestra población el score diseñado por Mehran<sup>(48)</sup>, obtenemos también una incidencia creciente a medida que aumenta la puntuación obtenida. Sin embargo, a pesar de que nuestra población general incluye pacientes coronarios y no coronarios, obtenemos una incidencia menor a la obtenida por Mehran en una población de pacientes exclusivamente coronarios. Al introducir el score en un modelo de regresión con el resto de variables que predijeron la NAC en nuestra población, obtenemos una relación significativa independiente entre ambas.

Cuando aplicamos el score a nuestro subgrupo de pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, seguimos obteniendo diferencias significativas en cuanto a la puntuación obtenida para pacientes que desarrollan NAC frente a los que no la desarrollan, con una incidencia muy próxima a la publicada en el artículo original, confirmando esta relación significativa en el modelo de regresión.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes no coronarios, esta relación no está tan clara, obteniendo diferencias menos acentuadas en los valores del score entre pacientes que desarrollan NAC y los que no la desarrollan, con desviaciones importantes en las incidencias según los grados del score. En este grupo de pacientes, obtenemos un área bajo la curva ROC significativamente inferior (0.66, IC 95% 0.60-0.72), con una OR 1.07 (IC 95% 1.01-1.12). Por tanto, se podría considerar la aplicación del score de Mehran en el grupo de pacientes coronarios, para establecer el riesgo individual de desarrollar NAC tras un ICP, pero no sería tan válido para el global de pacientes, donde probablemente se tendría que incluir también el perfil de gravedad estimado por APACHE II, que se ha mostrado como la característica diferencial más importante entre ambos grupos, con el fin de establecer el riesgo de desarrollo de NAC.

En el trabajo desarrollado por la Dra. Carmen Gómez en su Tesis Doctoral, en un intento de dotar al clínico de una o varias herramientas de decisión que le ayudaran a la hora de indicar medidas diagnósticas y/o terapéuticas, se definió un modelo predictivo en

aquellos pacientes ingresados en UCI que fueran a ser sometidos a una exploración radiológica con administración de contraste iodado, confeccionado con regresión logística binaria. El que presentaba una mayor área bajo la curva ROC (0.76; IC 95%: 0.70-0.81) fue el Modelo estadístico, presentando también una mejor gráfica de calibración. Se desarrolló además, otro modelo clínico con variables que se utilizan en tiempo real para el diagnóstico del paciente y para su aplicación en el entorno de Cuidados Intensivos de una forma más práctica (Área bajo la curva ROC 0.75; IC 95%: 0.71-0.79). Las variables predictoras que tuvieron valor pronóstico fueron: hemoglobina, índice de APACHE III al ingreso, utilización de fármacos vasoactivos y utilización de diuréticos.

Con todos estos datos expuestos, pensamos que este trabajo es de enorme interés clínico, constituyendo una muestra muy representativa, que nos acerca al perfil de pacientes críticos de nuestro país. Nos permite conocer sus características demográficas, su perfil de gravedad y el comportamiento clínico tras la administración de contraste, enfatizando en todos los factores de riesgo que se han identificado como potencialmente lesivos para la función renal, de manera que se puedan identificar los perfiles de pacientes de mayor riesgo para una mejor prevención. Sin embargo, es interesante conocer la escasa proporción de protocolos de prevención que existen en las Unidades de Cuidados Intensivos españolas, su perfil de aplicación y la todavía importante percepción de que la N-Acetil-cisteína constituye una buena herramienta de profilaxis, especialmente en pacientes de mayor riesgo. También destacamos que el origen multifactorial de la lesión renal aguda en Cuidados Intensivos y los múltiples factores que influyen en su patogénesis, además de la administración de contraste iodado, podrían justificar la ausencia de un beneficio claro de las medidas preventivas en cuanto a una disminución de la incidencia de NAC o una disminución de la mortalidad. Además, nos permite conocer las características diferenciales entre el grupo de pacientes coronarios y el resto de pacientes críticos, y su distinto comportamiento clínico.

Quizás una de las limitaciones más importantes del estudio, a tenor de las últimas publicaciones científicas<sup>(116,117)</sup>, es la ausencia de grupo control y la falta de un mayor seguimiento clínico para determinar su curso evolutivo a largo plazo. Otros sesgos que podríamos apuntar es que el análisis se realiza sobre una población muy heterogénea, y en centros diferentes, que aunque pudiera restar potencia al análisis estadístico, le da mayor validez externa, puesto que los resultados son más generalizables. Con respecto al efecto sobre los resultados, creemos que no es importante pues hemos realizado el análisis multinivel y no mostró efecto de los centros, habiendo analizado de forma separada a pacientes coronarios y no coronarios por regresión logística.

Sólo hemos analizado el primer episodio, y no podemos determinar si la repetición de exploraciones sucesivas en algunos pacientes podrían influir sobre los resultados de la mortalidad.

Por último, la aplicación de la profilaxis fue muy heterogénea, y se realizó a criterio de los investigadores al no ser un estudio controlado, aunque este sesgo se ha intentado controlar mediante el score de propensión.

Al analizar los datos referentes al pronóstico de los pacientes que desarrollan NAC, observamos que son similares a los publicados por McDonald en un meta-análisis<sup>(117)</sup> y en un estudio retrospectivo unicéntrico<sup>(138)</sup> posterior, donde se analizan 21.346 pacientes, incluyendo en ambos casos un grupo control, en los que no se administra contraste intravenoso. En ambos casos, no se demuestra que la administración de contraste produzca un riesgo más elevado de lesión renal aguda (al menos, utilizando los niveles de creatinina plasmática como criterio diagnóstico), tampoco incrementa la necesidad de diálisis o de la mortalidad, incluso entre pacientes con comorbilidades identificadas como predisponentes de nefrotoxicidad. Es posible, como se ha apuntado previamente, que la creatinina plasmática no sea el mejor marcador de lesión renal, y que tengamos que basarnos en el futuro en otros biomarcadores más selectivos y precoces, sin embargo, en la actualidad, todos los estudios consultados en la literatura, y también los incluidos en los trabajos comentados, se siguen basando en criterios de creatinina para definir la NAC. Probablemente, otro factor confusor haya sido la

administración de contraste iso-osmolar en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo, pudiendo atenuar potencialmente efectos adversos en este grupo. El porcentaje de pacientes que acaban en diálisis es muy bajo, y esto podría ser también una limitación para evaluar este efecto adverso. Además de todo lo anteriormente expuesto por McDonald et al, que son conclusiones de estudios no específicos de pacientes críticos, es probable, que dada la heterogeneidad de la lesión renal aguda en el ámbito de Cuidados Intensivos, el contraste iónico sea un factor más, indistinguible del resto de factores que contribuyen al deterioro de la función renal. Es evidente que los pacientes críticos que desarrollan una lesión renal aguda, presentan un peor pronóstico a corto y largo plazo <sup>(74,115)</sup>, y esto ha llevado a que se hayan realizado distintas aproximaciones para predecir el desarrollo de lesión renal aguda, hasta el momento sin claro beneficio en pacientes de Cuidados Intensivos.

# **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES:

1. La incidencia de NAC en nuestra población es del 12,1 %, con claras diferencias entre el grupo de pacientes coronarios y no coronarios.
2. Los factores relacionados con su aparición son: el deterioro de la función renal previa (ERC estadio  $\geq$  II), nivel de gravedad estimado por puntuación de APACHE II, grado de anemia, administración de diuréticos y situación de shock.
3. La aplicación de medidas preventivas no disminuye la incidencia de NAC ni disminuye la mortalidad en nuestra población.
4. Se detecta una mayor incidencia de NAC en pacientes que recibieron N-Acetil-Cisteína respecto a los que recibieron únicamente fluidoterapia, aunque estas diferencias no son significativas.
5. Los diuréticos se constituyen como factor de riesgo importante, aumentando la incidencia de NAC y aumentando la mortalidad.
6. La escala de Mehran es útil en pacientes coronarios sometidos a Intervencionismo coronario percutáneo, pero no sería aplicable al global de pacientes críticos.



# **PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**



Con los datos recogidos en la presente Tesis Doctoral, se han presentado diferentes comunicaciones, tanto en el Congreso Nacional de SEMICYUC, como en el Congreso Europeo de la ESICM (European Society of Intensive Care Medicine):

- “Contrast-associated Acute Kidney Injury according to the type of contrast-enhanced radiographic examination. Preliminary results of the NEFROCON study”

Gómez González, C., Mas-Font S., Herrera-Rojas D., Alcalá-Llorente M.A., Sánchez-Morán F., García-García M.A., Tizón-Varela A., NEFROCON Investigators.  
27th Annual Congress ESICM. Barcelona 27 septiembre-1 octubre 2014.

- “Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de nefropatía por contraste en la Unidad de Cuidados Intensivos. Datos preliminares del estudio NEFROCON”.

Mas Font S, Gómez González, C, Montoiro Allue R, Herrera Gutiérrez M, Sabater Riera J, Villa Díaz P, Mudarra Reche C, Bua Ocaña S, Arteta Arteta D.  
50º Congreso Nacional SEMICYUC. San Sebastián, junio 2015.

- “Profilaxis para la nefropatía por contraste aplicada en pacientes críticos. Datos preliminares del estudio NEFROCON”.

Mas Font S, Gómez González, C., Alcalá Llorente, M.A., Broch Porcar M.J., Juan Díaz, M., Torres Sánchez, E., Navas Pérez, A., Rovira Anglés, C., Rodríguez Martínez, E.  
Presentada en el 50º Congreso Nacional SEMICYUC. San Sebastián, junio 2015.

- “Is Contrast-Associated Acute Kidney Injury (CA-AKI) associated to the type of Hospital and ICU? Preliminary results of the NEFROCON study”.

Gomez-Gonzalez, C., Mas-Font, S., Alcalá-Llorente, M.A., García M.A., Argüeso, M., Juan, M. Nefrocon Investigators.  
ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Berlín, 3-7 de octubre de 2015.

- “Contrast-Associated Acute Kidney Injury (CA-AKI) according to the type and dose of contrast in contrast enhanced radiographic examinations. Preliminary results of the NEFROCON study”.

Gomez-Gonzalez, C., Mas-Font, S., Herrera Rojas, M.D., Sánchez Morán F., Gómez, E., Mudarra, C., Enciso, V. Nefrocon Investigators.

ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Berlín, 3 -7 de octubre de 2015.

- “Preventive measures for development of Contrast Associated Acute Kidney Injury in critical patients. Preliminary results of the NEFROCON study”.

Mas Font, S., Gómez González, C., Herrera Gutiérrez, M., González de Molina, F.J., Catalán Ibars, R., Aldunate Calvo, S. And The Nefrocon investigators.

ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Berlín, 3-7 de octubre de 2015.

- “Risk factors of Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Spanish intensive care patients: preliminary results of the NEFROCON study”.

Mas Font, S., Gómez González, C., Herrera Rojas, D., Herrera Gutiérrez, M., Del Baño Aledo, D., Broch Porcar, M.J. , Moreno Clarí, E. and the Nefrocon Investigators.

ESICM LIVES 2015. 28th Annual Congress. Berlin, 3-7 octubre de 2015.

- “Predictive Model for Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Critical Patients”.

C. Gomez-Gonzalez, S. Mas-Font, A. Puppo-Moreno, M. Herrera-Gutierrez, M. Garcia-Garcia, S. Aldunate-Calvo, NEFROCON Investigators .

ESICM 2016. 29th Annual Congress. Milan. 3 octubre de 2016.

# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Guyton AC, Hall JE. Formación de la orina por los riñones: Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control. En: Guyton AC, editor. Tratado de fisiología médica. 9ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1996. Pág. 303-322.
2. Rose B.D. Renal circulation and glomerular filtration rate. En: Rose B.D., editor. Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders. 4<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, Inc; 1994. Pag. 20-65.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). *Critical Care* 8: R204-R212, 2004
4. Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, Palevsky PM, Ronco C. The Acute Dialysis Quality Initiative II. The Vicenza Conference. *Adv Ren Replace Ther* 2002, 9(4):290-293.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007, 11,R31.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury: mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-70.
7. Brady HR. et al. Acute Renal Failure En: Brenner BM. The Kidney. Filadelfia: Saunders; 1996.
8. Liaño García F, Alvarez Rangel LE, Juno E. Definiciones de Insuficiencia renal aguda. En: Guías SEN. Actuación en el Fracaso Renal Agudo. Gainza FJ, Liaño, edit. *Nefrología* 2007; 27(3):3-14.
9. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: (supl): S21-S266, 2002.

10. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function. Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 354;2473-2483, 2006.
11. Liaño F, Pascual J and The Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818, 1996.
12. Herrera-Gutierrez M.E., Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega J.F. Replacement of 24-hours creatinine clearance by 2-hours creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med* 33(11):1900-6, 2007.
13. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115-1122.
14. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thodhani R, Bonventre JF. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62:237-244.
15. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, MaQ, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231-1238.
16. Hoste E, McCullough P, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:2054-2061.
17. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.

18. Herrera-Gutierrez M.E., Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera J.A. Epidemiología del Fracaso Renal Agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Medicina Intensiva* 2006, 30(6): 260-267.
19. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render MI. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37:2552-2558.
20. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schuster-schitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG: Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-1702.
21. Murphy S, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:117-182.
22. McCullough P, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375.
23. McCullough P, Sandberg KA. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(suppl 5):S3-S9
24. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542-1548.
25. Best P, Lennon R, Ting HH et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-1119
26. Tepel M, Aspelin P, Lameire N: Contrast-Induced Nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113:1799-1806

27. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney International*, 2006;69:S8-S10.
28. Sundarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2011;4:85-89.
29. Beerli R, Symon Z, Brezis M, et al. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. *Kidney Int.* 1995;47(6):1806-1810.
30. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol.* 2002;37(8):438-434.
31. Katholi RE, Woods WT, Taylor GJ et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):64-71.
32. Erley CM, Heyne R, Rossmeier S, Vogel T, Risler T, Osswald H. Adenosine and extracellular volume in radiocontrast media-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;67:S192-S194.
33. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49(5):1268-1275.
34. Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, non-ionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol.* 2010;45(8):453-457.
35. Liss P, Nygren A, Hansell P. Hypoperfusion in the renal outer medulla after injection of contrast media in rats. *Acta Radiol.* 1999;40(5):521-527.
36. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. 1977 Memorial Award Paper. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol.* 1990;25(4):453-460.

37. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, et al. Viscosity of contrast media perturb renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(11):2912-2920.
38. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int*. 1992;41(5):1408-1415.
39. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(5):1451-1458.
40. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int*. 1993;44(6):1217-1223.
41. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1781-1787.
42. Goldfarb S, Spinler S, Berns JS, Rudnick MR: Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. *Invest Radiol* 1993;28(Suppl 5):S7-S10;discussion S11-S12.
43. Barrett BJ, Carlisle EJ: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
44. 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;68:2256-2263.
45. 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;250:68-86.
46. Lameire N, Kellum J, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Critical Care* 2013; 17:205.

47. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction -executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:652-726.
48. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-1399.
49. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:338-343.
50. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *JACC* 2008; 51(15):1419-28.
51. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-1519.
52. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-Acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 930-936
53. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-248.
54. McCullough PA, Adam A, Becher CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98:27K-36K.
55. 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.
56. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS Jr. Et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977;86:56-59.

57. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-620.
58. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a non-ionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110:119-124.
59. Hill JA, Winniford M, Cohen MB, et al. Multicenter trial of ionic versus non-ionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1993;72:770-775.
60. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41:1274-1279.
61. Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. A prospective controlled study. *NEJM* 1989;320:143-149.
62. Spiegel DM, Breyer JA. Serum albumin: a predictor of long-term outcome in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:283-285.
63. Spiegel DM, Anderson M, Campbell U, et al. Serum albumin: a marker for morbidity in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993;21:26-30.
64. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan R. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649-655
65. Lindsay J, Canos DA, Apple S, et al. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol* 2004;94:786-789.

66. Dangas G, Lakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95:13-9.
67. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z et al. Low haematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 6:706-713.
68. Campbell DR, Flemming BK, Mason WF, et al. A comparative study of the nephrotoxicity of iohexol, iopamidol and ioxaglate in peripheral angiography. *Can Assoc Radiol J* 1990: 41:133-137.
69. Mc Cullough P, Adam A, Becker C, Davidson Ch, et al. Epidemiology and Prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A):5K-13K.
70. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MG. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22
71. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105(19):2259-2264.
72. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73
73. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1199-1205.
74. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.

75. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-1785.
76. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-19.
77. Huber W, Jeschke B, Kreyman B, Henning M, Page M, Samhofer H, Eckel F, Schmidt U, Umgelter A, Schweigart U, Classen M. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002; 37:471-481.
78. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann K, Reichenberger J, Neu B, Classen M. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 2001; 27:1200-1209.
79. Rashid AH, Brieva JL, Stokes B. Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerised tomography and prevalence of risk factors. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:968-975.
80. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy JP, Regnier B, Wolff M, Pajot O. Acute kidney injury network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: Incidence and outcome. *Journal of Critical Care* 2011; 26:593-599.
81. Hoste E, Doom S, De Waele J, Delrue L, Defreyne L, Benoit D, Decruyenaere J. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 2001; 37:1921-1931.
82. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006. 98:21K-26K.

83. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:711-718.
84. Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:461-469.
85. Solomon R, Werner C, Mann D, Délia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331(21):1416-1420
86. Mueller C, Buerkle G, Buettner JH, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162(3):329-336.
87. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93(1):C29-C34.
88. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2120-2126.
89. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization : the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-2555.
90. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328-2334.
91. Brifuori C, Airoidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115(10):1211-1217.

92. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154(3):539-544.
93. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1038-1046.
94. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):10-18.
95. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R. et al. Systematic review : sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-638.
96. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332(10):647-655.
97. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study . Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(2):403-411.
98. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron*. 1992;62(4):413-415.
99. Bartorelli AL, Ferrari C, Trabattoni D, et al. TCT-332. Furosemide-Induced Diuresis with Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. The MYTHOS trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:B77.

100. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343(3):180-184.
101. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(2):298-303.
102. Webb JG, Pate GE, Humphries KG, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004;148(3):422-429.
103. ACT Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcysteine for Contrast-Induced nephropathy (ACT) trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials* 2009;10:38.
104. Hoffmann U, Fischeder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(2):407-410.
105. Gare M, Havi YS, Ben-Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1682-1688.
106. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(17):2284-2291.
107. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998;11(3):151-156.
108. Huber W, Ilgmann K, Page M et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002;223(3):772-779.

109. Abizaid AS; Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83(2):260-263.
110. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1146-1149.
111. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by heemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349(14):1333-1340.
112. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119(2):155-162.
113. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70:41-55.
114. Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005;21:239-249.
115. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Räsänen P, Pettilä V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2005;31:1222-1228.
116. Brown J, DeVries J, Winthrop P et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008; 155:260-266.
117. McDonald J, Mc Donald R, Comin J, Williamson E, Katzberg R, Hassan Murad M, Kallmes D. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;267(1):119-128.

118. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26:287-92.
119. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and Cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine?. *Int J Cardiol* 2008;127:290-301.
120. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985;13(10):818-829.
121. Iglesias J, Marik PE; Levine JS: Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor-alpha as predictive factors for ARF in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis* 2003;41:62-75.
122. Chawla L, Seneff M, Nelson D et al. Elevated plasma concentration of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:22-30.
123. Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz, D, Ronco C. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review. *Intensive Care Med* 2010;36:1454-1464.
124. deMendoza A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915-921.
125. Weisbord S, Palevsky P. Contrast-associated Acute kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015;31:725-735.
126. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996, 24:192-198.

127. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008. 12:R74.
128. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int* 2011, 80:760-767.
129. Sakr Y, Vincent JL, Reinghart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung C, Artigas A, Ranieri VM. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005, 128:3098-3108.
130. Wiedermann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006, 354:2564-2575.
131. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005, 103:25-32.
132. Stein A, de Souza LV, Beletinin CR, Menegazzo WR, Viegas JR, Costa Pereira EM, Elck R, Araujo L, Consolim-Colombo F; Irigoyen MC. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit Care* 2012, 16:R99.
133. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006, 34:344-353.
134. Bouchard J, Soroko S, Chertow G, Himmelfarb J, Ikizler T, Paganini E, Mehta R. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76:422-427.
135. Mehta R, Pascual M, Soroko S, Chertow G, for the PICARD study group. Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288:2547-2553.

136. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA, Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1669-1677.
137. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticoolo S, Forfori F, Pelaia P, Rocco M, Ronco C, Belluomo C, Bove T, Carlini M, Michetti V, Cruz D. NEFROINT Investigators. Fluid Balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Critical Care* 2013;17:R14.
138. McDonald R, McDonald J, Carter R, Hartman R, Katzberg R, Kallmes D, Williamson E. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for diaysis or mortality. *Radiology* 2014;273(3):714-725.

# ANEXOS



**ANEXO I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATÍA POR CONTRASTE EN PACIENTES CRÍTICOS**

**DATOS REFERENTES AL HOSPITAL:**

HOSPITAL:				Nº CENTRO:	
INVESTIGADOR PRINCIPAL				E-MAIL:	
INVESTIGADOR SECUNDARIO				E-MAIL:	
Nº CAMAS HOSPITAL			Nº CAMAS UCI:		
TIPO DE UCI:	Médica	Quirúrgica	Polivalente	Cirugía Cardíaca	Coronaria
TIPO DE HOSPITAL:	I NIVEL	II NIVEL	III NIVEL	PUBLICO	PRIVADO

**DATOS DEL PACIENTE:**

Nº PACIENTE:	EDAD:	SEXO: M F	APACHE 2 al ingreso:	Creatinina basal:
		PESO: TALLA (cm.)		
ANTECEDENTES PERSONALES DE RIESGO (SI/NO/NSNC):	Diabetes Mellitus		Transplante renal	Mieloma múltiple
	Cirrosis Hepática		HTA	Arteriopatía Aórtica
	Insuficiencia Cardíaca		Insuficiencia renal crónica: estadio	
TIPO DE PACIENTE:	Médico		Quirúrgico	Coronario

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

**DATOS EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN:**

TIPO DE EXPLORACIÓN	Cateterismo cardiaco	TAC con contraste	AngioTC
	Arteriografía	RX intervencionista	Otras:
CONTRASTE	Hiperosmolar	Hipo-osmolar	Iso-osmolar
	Volumen de contraste:	Vía de administración:	Arteria Vena
FACTORES DE RIESGO (SI/NO/NSNC)	Insuficiencia cardiaca	FEVI < 30 %	IAM
	BCIAo	Shock:	Cardiogénico
			Hipovolémico
			Distributivo
			Obstrutivo
	Drogas vasoactivas:	Dopamina ≥ 5 mcg/kg/min	
		Noradrenalina > 0,1 mcg/kg/min	
		Dobutamina ≥ 5 mcg/kg/min	
	Fármacos y dosis diaria:	AINES	
		Aminoglucósidos	
Anfotericina B			
Fármacos Calcineuríticos			
Diuréticos			
Metformina			
IECAS/ARA II			
VARIABLES EN EL MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE:	Creatinina: (mg/dl)	TAM > 70 mmHg: SI NO	Hemoglobina:
	Albúmina (gr/dl):	Glucemia (mg/dl):	TCRR: SI NO
	Precarga cardiaca:	PVC	PCP
		GEDVI	SVV (si valorable)
¿SE HA REALIZADO PROFILAXIS?	NO	SI, ¿cómo?	Expansión de volumen (SF 0,9 %: 1 ml/kg/h)
			N-Acetil Cisteina
			HCO <sup>3</sup> 1 M
			TCRR
¿EXISTE PROTOCOLO EN EL SERVICIO?	SI	NO	
BIOMARCADORES: Tipo y lugar de determinación (sangre/orina):	Valor previo a la administración de contraste:	6 h siguientes	24 h siguientes
		12 h siguientes	48 h siguientes

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

**DATOS POSTERIORES A LA EXPLORACIÓN:**

CREATININA	A las 24 h:		A las 48 h:	Al alta de UCI:
	A las 72 h:		A los 7 días:	
DIURESIS (ml)	A las 24 h:	A las 72 h:	A las 48 h:	Al alta de UCI:
NECESIDAD DE TCRR	NO		SI	Días desde la administración de contraste:
				Duración:
				Modalidad:
MOTIVO DE INICIO TCRR:	Sobrecarga hídrica		Oliguria	↑ Urea/Creatinina
	Acidosis metabólica		Hiperpotasemia	Otras
DÍAS DE ESTANCIA EN UCI:				

**SEGUIMIENTO AL ALTA DE UCI:**

CREATININA AL ALTA HOSPITALARIA	
DIALISIS AL ALTA HOSPITALARIA	SI NO
DIAS DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL	
EXITUS	SI NO
CICr AL ALTA HOSPITALARIA (si disponible)	

**ACLARACIONES SOBRE VARIABLES:**

1. CREATININA BASAL: En caso de no disponer de analíticas previas del paciente, estimaremos su creatinina basal en función de la fórmula MDRD (calculadora o nomogramas para FG estimado de 60 ml/min), según recomendaciones del grupo ADQI.

2. ANTECEDENTES PERSONALES DE RIESGO:

Insuficiencia renal crónica: Si el paciente está estudiado, en seguimiento por Nefrología, estratificar el grado según estadios:

CKD estadio 1: ClCr > 90 ml/min

CKD estadio 2: ClCr 60-90 ml/min

CKD estadio 3: ClCr 30-60 ml/min

CKD estadio 4: ClCr 15-30 ml/min

CKD estadio 5: ClCr < 15 ml/min

3. FACTORES DE RIESGO EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO: Son situaciones clínicas del paciente presentes en el momento en que se realiza la exploración con contraste.

4. VARIABLES EN EL MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE:

- Los datos analíticos (creatinina, albúmina, glucemia) son los disponibles en las horas previas a la administración de contraste. Si no disponemos del dato de ese momento, servirían los valores de la analítica de esa mañana.
- Precarga cardiaca: Anotar cualquiera de los parámetros que estéis utilizando para determinar la precarga cardiaca del paciente: PVC, Swan-Ganz (PCP), parámetros de PiCCO (de termodilución o la SVV si es valorable en ese paciente: no está en respiración espontánea, no presenta arritmias, no está ventilado con Vt bajos...)
- Biomarcadores: si algún centro dispone de ellos, sobre todo NGAL, que lo determine antes de la exploración, y a las 6 h, 12 h, 24 h y 48 h siguientes. Especificar el biomarcador utilizado y si su determinación es en sangre o en orina.

5. DATOS POSTERIORES A LA EXPLORACIÓN:

- a. Determinar la creatinina a las 24, 48, 72 horas y 7 días después de la administración de contraste (si todavía está ingresado en UCI), así como al alta de UCI. Si es posible, anotar también la diuresis en estos mismos períodos, para

## ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO SOBRE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE

calcular el ClCr. La diuresis será de 24 horas, p.ej, la diuresis a las 48 horas será la recogida durante 24 horas, al 2º día tras la administración de contraste.

- b. Necesidad de TCRR: si durante el ingreso se han iniciado TCRR, anotar los días que habían pasado tras la administración de contraste, qué modalidad se ha utilizado (HFVVC, HDFVVC) y cuál ha sido el criterio para empezar.

Se recogerán únicamente los datos referentes a la primera exploración radiológica del paciente. Aunque sea sometido a más exploraciones, éstas ya no se contabilizarán en el estudio.

Si no disponemos de alguno de los datos, poner en la casilla NS/NC (no sabe, no contesta). Es preferible a dejarla en blanco, a efectos del análisis posterior de las variables.

## ANEXO II: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



**AGENCIA VALENCIANA DE SALUT**  
Departament de Salut de Castelló

### INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ

Doña Georgina Queral Capdevila, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castelló,

#### CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ en su reunión del día 23 de julio de 2012 tras la evaluación de la propuesta realizada por el promotor: Grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos del Proyecto de investigación "Estudio epidemiológico prospectivo sobre la nefropatía por contraste en pacientes críticos".

Servicio: Medicina Intensiva.  
Investigador Principal: Sonia Mas Font.

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

#### EMITE UN INFORME FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

<b>Presidenta</b>	<b>D<sup>a</sup> Amparo Barreda Aznar</b> Farmacéutica Atención Primaria
<b>Vicepresidente</b>	<b>D. Emilio Ibáñez Benages</b> Farmacéutico Hospitalario
<b>Secretaria</b>	<b>D<sup>a</sup> Georgina Queral Capdevila</b> Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho
<b>Vocales</b>	<b>D. Francisco Pérez Climent</b> Miembro en calidad de Director Médico. <b>D. Juan Vicente Esplugues Mota</b> Farmacólogo Clínico <b>D. Raimundo García Boyero</b> Facultativo especialista Hematología <b>D. José Luis Diago Torrent</b> Facultativo Especialista Cardiología <b>D<sup>a</sup> Amparo Ferrandiz Selles</b> Jefe de Servicio UCI <b>D<sup>a</sup> Pilar Mon Carro</b> Diplomada en Enfermería <b>D. Tamim Malek Tayfour</b> Facultativo Especialista Alergología



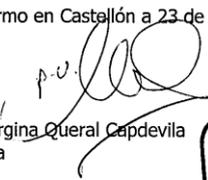
**AGENCIA VALENCIANA DE SALUT**  
Departament de Salut de Castelló

**D. Antonio Palau Canos**  
Facultativo Especialista Medicina Digestiva  
**D. Antonio Belenguer Benavides**  
Facultativo Especialista Neurología  
**D. Mario Ferrer Vázquez**  
Facultativo Especialista Pediatría  
**D<sup>a</sup> Neus Rodríguez Bacardit**  
Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria  
**D<sup>a</sup> José Alejandro Díaz Gutiérrez**  
Miembro lego  
**D. Ismael García Costa**  
Facultativo Especialista Traumatología

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 23 de julio de 2012

  
Fdo. Georgina Queral Capdevila  
Secretaria



### ANEXO III: AVAL SEMICYUC



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS



Fecha 24 de Septiembre de 2012

Estimada Dra. Mas,

Le informamos que tras valoración del Comité Científico de la SEMICYUC, le ha sido concedido el Aval Científico de la SEMICYUC al proyecto **"ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO SOBRE LA NEFROPATÍA POR CONTRASTE EN PACIENTES CRÍTICOS: INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO"**

Le recordamos los compromisos adquiridos con la SEMICYUC tras la concesión del aval solicitado

- Reconocer en las actividades, publicaciones y documentos que la actividad o publicación goza de apoyo por la SEMICYUC, mostrando en lugar claramente visible el logo de la SEMICYUC. Dicho reconocimiento deberá estar separado y perfectamente diferenciado de otros logos de empresas que financien la actividad, a menos que sean entidades sin ánimo de lucro.
- Informar sobre el desarrollo de la actividad o publicación.

Le remitimos el logo de la SEMICYUC, para incluirlo en el estudio junto con el término: "Con el Aval Científico de la SEMICYUC".

Con el fin de poder cumplir el compromiso adquirido por parte de la SEMICYUC, relacionado con la difusión de información referente a la actividad a través de la página Web de la SEMICYUC por correo electrónico e incluirlo en la Web, debe remitir a la Secretaría de SEMICYUC todo el material necesario en soporte electrónico.

Quedando a su disposición para cualquier aclaración que estime oportuna le saluda atentamente,

María del Mar Zorrilla  
Secretaria SEMICYUC

**ANEXO IV: HOSPITALES PARTICIPANTES E INVESTIGADORES PRINCIPALES DEL ESTUDIO NEFROCON.**

1. Hospital Universitario Puerto Real. Dr. Julián López Alvaro.
2. Complejo Hospitalario de Ourense. Dra. Ana Tizón Varela.
3. Hospital Morales Meseguer (Murcia). Dra. Lola del Baño Aledo.
4. Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares). Dra. Patricia Villa.
5. Hospital Universitario de Valme (Sevilla). Dra. Dolores Herrera Rojas.
6. Hospital Universitario "12 de octubre" Madrid: UCI de Traumatología y Emergencias. Dra. Carolina Mudarra Reche.
7. Hospital Universitario de Móstoles (Madrid). Dra. Susana Búa Ocaña.
8. Hospital de Sagunto (Valencia). Dr. Miguel Angel García García.
9. Hospital Infanta Luisa, Sevilla. Dra. Carmen Gómez González.
10. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Dra. Conxita Rovira Anglés.
11. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Hospital de Sabadell. Dra. Ana Maria Navas Pérez.
12. Hospital Universitario "12 de octubre": UCI Polivalente (Madrid). Dr. Enrique Torres Sánchez.
13. Hospital Universitario de Henares (Coslada-Madrid). Dra. Victoria Enciso Calderón.
14. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Dr. Carlos López Núñez
15. Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga). Dr. Manuel Herrera Gutiérrez.
16. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Dra. Eva M<sup>º</sup> Gómez Peñalver.
17. Hospital Universitario La Fe (Valencia). Dra. M<sup>a</sup> Jesús Broch Porcar.
18. Hospital General Universitario Castellón. Dra Esther Moreno Clarí.
19. Hospital La Plana (Villarreal, Castellón). Dr. Fernando Sánchez Morán.
20. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Dr. Joan Sabater.
21. Hospital Mutua Terrassa. Dr. Francisco Javier González de Molina Ortiz.

22. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Dr. Basilio Soto Espinosa de los Monteros.
23. Hospital Moises Broggi-Sant Joan Despí (Barcelona). Dr. Miguel Rodríguez López.
24. Hospital General de Vic (Barcelona). Dra. Rosa M<sup>a</sup> Catalán Ibars
  
25. Complejo Hospitalario de Navarra. Dra. Sara Aldunate.
26. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva (Valencia). Dr. Manuel Rodríguez Serra.
27. Hospital Clínico Universitario (Valencia). Dra. Mónica Argüeso García.
28. Hospital de Requena (Valencia). Dr. Enver Rodríguez Rodríguez
29. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Dra. Raquel Montoiro Allué.
30. Hospital General de Ciudad Real. Dra. Mar Juan Díaz.
31. Hospital General de la Defensa de Zaragoza. Dra. Paula Millán Taratiel.
32. Clínica Santa Isabel (Sevilla). Dr. Donald Arteta Arteta.
33. Hospital Obispo Polanco (Teruel). Dr. José Carlos Torralba Allué.