

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Prevalencia y pronóstico de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo de pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lorenzo Hernando Marrupe

Directores

**Javier Botas Rodríguez
Francisco Fernández-Avilés**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA
TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO
PERCUTÁNEO DE PACIENTES CON SÍNDROME
CORONARIO AGUDO Y FUNCIÓN RENAL NORMAL**

Tesis doctoral - Lorenzo Hernando Marrupe

Directores:

- Profesor Javier Botas Rodríguez.
- Profesor Francisco Fernández-Avilés.

Madrid, 2015

Tesis doctoral realizada en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección de los doctores D. Javier Botas Rodríguez y D. Francisco Fernández-Avilés, que para la obtención del grado de Doctor presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Lorenzo Hernando Marrupe.

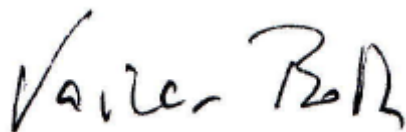
D. JAVIER BOTAS RODRÍGUEZ, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid. Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

Certifica:

Que el trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis titulada "PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y FUNCIÓN RENAL NORMAL" ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado D. Lorenzo Hernando Marrupe en la Unidad de Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón de Madrid, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral.

Tras su redacción, la presente memoria ha sido enviada por mí, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el Tribunal designado.

Para que conste donde proceda, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el certificado en Madrid, Octubre 2015.



Dr. Javier Botas Rodríguez

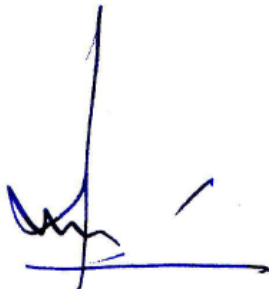
D. FRANCISCO FERNÁNDEZ-AVILÉS, catedrático de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

Certifica:

Que el trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis titulada “PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y FUNCIÓN RENAL NORMAL” ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado D. Lorenzo Hernando Marrupe en la Unidad de Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón de Madrid, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral.

Tras su redacción, la presente memoria ha sido enviada por mí, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el Tribunal designado.

Para que conste donde proceda, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el certificado en Madrid, Octubre 2015.



Dr. Francisco Fernández-Avilés

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Javier Botas Rodríguez, director de esta tesis, por animarme a convertirme en doctor, por todo el tiempo que ha dedicado a este trabajo y por sus aportaciones, que tanto han enriquecido el texto y mi formación como cardiólogo.

Al Dr. Francisco Fernández-Avilés, codirector de esta tesis y Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid por su interés, colaboración y ayuda en todo cuanto ha sido necesario para la elaboración de esta tesis.

A todos mis compañeros del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, adjuntos y residentes, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este proyecto.

A mis compañeros del Hospital Clínico San Carlos, Hospital de La Princesa y Hospital Príncipe de Asturias con los cuales me formé y trabajé durante mis primeros años de adjunto.

A todos los profesionales del Servicio de Hematología del Hospital de Getafe y del Hospital Ramón y Cajal, por estar ahí cuando los necesité en los momentos difíciles.

A mi familia, especialmente a mis padres Félix y Mercedes, por su sacrificio, por su dedicación, por sus consejos, por ayudarme después de cada tropiezo...mil gracias.

A mi querida esposa Dulce, con quien tengo la suerte de poder compartir los buenos y malos momentos, y a nuestros hijos Marco y Diana, que iluminan nuestra vida, porque allá donde están ellos está el Paraíso.

A Marco y Diana

A Dulce

ÍNDICE

ÍNDICE	7
RESUMEN	13
1.- INTRODUCCIÓN	23
1.1. Medios de contraste.	26
1.2. Patogénesis de la nefropatía inducida por contraste.....	28
1.3. Incidencia y factores de riesgo.....	30
1.3.1. Enfermedad renal crónica.....	33
1.3.2. Nefropatía diabética.	33
1.3.3. Edad.....	34
1.3.4. Anemia.	34
1.3.5. Dosis y tipo de contraste.	35
1.3.6. Tipo de procedimiento radiológico.	35
1.3.7. Acceso vascular y riesgo de daño renal agudo.....	36
1.3.8. Escalas de riesgo de nefropatía inducida por contraste.....	36
1.4. Características clínicas de la nefropatía inducida por contraste.	39
1.5. Diagnóstico de nefropatía inducida por contraste.	40
1.6. Diagnóstico diferencial.....	42
1.7. Prevención de la nefropatía inducida por contraste.	45
1.7.1. Medidas generales.	45
1.7.2. Detectar fármacos concomitantes potencialmente perjudiciales.	46
1.7.3. Medios de contraste.	48
1.7.4. Hidratación.	51
1.7.5. Métodos para guiar la fluidoterapia.....	53
1.7.6. Profilaxis farmacológica.....	54
1.7.6.1. N-acetilcisteína.....	54
1.7.6.2. Acido ascórbico o vitamina C.....	60

1.7.6.3. Inhibición de la vasoconstricción renal.....	60
1.7.6.4. Estatinas a altas dosis.....	61
1.7.6.5. Citrato de sodio.	63
1.7.7. Hemofiltración y hemodiálisis profiláctica.....	64
1.7.8. Dispositivos invasivos.....	66
1.7.8.1. Sistema <i>RenalGuard</i>	66
1.7.8.2. Sistema de infusión renal <i>Benephit</i>	67
1.8. Seguimiento del paciente que ha padecido una nefropatía inducida por contraste.	67
1.9. Conclusiones y recomendaciones.	68
2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	71
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	74
3.1. Población del estudio y variables analizadas.	75
3.1.1. Cateterismo cardiaco.....	77
3.1.2. Seguimiento.	78
3.2. Definiciones.....	79
3.3. Análisis estadístico.....	83
4.- RESULTADOS	85
4.1. Características basales y prevalencia de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.	86
4.2. Análisis detallado de las diferencias entre los grupos con y sin nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.....	95
4.2.1. Variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular.....	95
4.2.2. Motivo de ingreso.	96
4.2.3. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	97
4.2.4. Datos de laboratorio.	98

4.2.5. Datos de la intervención coronaria percutánea.....	101
4.2.6. Análisis multivariable: predictores independientes de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.	102
4.3. Pronóstico de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.	105
4.3.1. Fase hospitalaria.	105
4.3.2. Seguimiento a largo plazo.	107
5.- DISCUSIÓN	121
5.1. Prevalencia de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo de pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal.	123
5.2. Factores predictores de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo de pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal. .	125
5.2.1. Anemia y elevación de troponina.....	125
5.2.2. Shock cardiogénico.	127
5.2.3. Función ventricular izquierda.....	128
5.2.4. Diabetes Mellitus.	128
5.2.5. Volumen de contraste.....	129
5.2.6. Proteína C reactiva.....	129
5.3. Pronóstico intrahospitalario y a largo plazo de los pacientes con nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.....	131
5.3.1. Pronóstico intrahospitalario de los pacientes con nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.	131
5.3.2. Pronóstico a largo plazo de los pacientes con nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.	132
5.3.3. Valor pronóstico de la hemoglobina al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo.	135
5.4. Limitaciones y fortalezas.....	137
6.- CONCLUSIONES	139

7.- BIBLIOGRAFÍA	142
-------------------------------	------------

Cuadro de abreviaturas utilizadas en este trabajo

AKIN: Acute Kidney Injury Network.

BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico.

CK: creatincinasa.

Cr: creatinina.

DE: desviación estándar.

EVP: enfermedad vascular periférica.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IAM: infarto agudo de miocardio.

HR: hazard ratio (razón de tasas instantáneas).

IC: intervalo de confianza.

ICP: intervención coronaria percutánea.

IR: insuficiencia renal.

NAC: N-Acetilcisteína.

NIC: nefropatía inducida por contraste.

OR: odds ratio (razón de oportunidades).

PCR: proteína C reactiva.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

SS: suero salino.

TFG-MDRD: tasa de filtrado glomerular (Modification of Diet in Renal Disease).

RESUMEN

Introducción y objetivos

El incremento de la creatinina plasmática tras una intervención coronaria percutánea no es infrecuente y se ha asociado a un pronóstico adverso. Además, el desarrollo de nefropatía tras el intervencionismo coronario percutáneo se asocia a un importante aumento de la morbi-mortalidad (mortalidad intrahospitalaria en torno al 20%) y a un incremento de la estancia y de los costes hospitalarios.

Las causas de insuficiencia renal aguda tras un procedimiento de revascularización coronaria percutánea son muy variadas, e incluyen nefrotoxicidad por el contraste, alteraciones hemodinámicas, toxicidad farmacológica o ateroembolia. El grado de insuficiencia renal preexistente es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía post-intervencionismo coronario y por lo tanto las medidas nefroprotectoras se focalizan en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, los pacientes con síndrome coronario agudo tratados mediante revascularización percutánea pueden constituir también una población con un mayor riesgo de nefropatía post-intervencionismo coronario percutáneo.

El mejor tratamiento de esta grave complicación es la prevención. En las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST solo se recomiendan medidas nefroprotectoras en pacientes con síndrome coronario agudo e insuficiencia renal crónica, por lo que la realización de estudios en los pacientes con función renal normal podría identificar un subgrupo de los mismos que también se beneficien de estas medidas preventivas.

Existen pocos estudios que hayan evaluado de forma específica la prevalencia y pronóstico a largo plazo de la nefropatía post-intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal.

El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia, los factores de riesgo y el pronóstico hospitalario y a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal que desarrollan nefropatía tras un intervencionismo coronario percutáneo.

Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico con seguimiento prospectivo de 470 pacientes consecutivos ingresados por síndrome coronario agudo sin shock cardiogénico y sometidos a intervencionismo coronario percutáneo sin insuficiencia renal pre-existente (creatinina al ingreso $\leq 1,3$ mg/dl).

La nefropatía post-intervencionismo coronario fue definida como un incremento de la creatinina basal de $\geq 0,5$ mg/dl o $\geq 25\%$ del valor basal.

El intervencionismo coronario fue realizado según técnicas estándar utilizando el acceso radial en la mayoría de los casos (394 [83,8%]). En todos los casos los medios de contraste utilizados fueron el iohexol y el iodixanol. Se registró el número de vasos principales afectados en la coronariografía, la vía de acceso, la dosis de contraste, el tiempo de escopia y el número y tipo de stent utilizado. También se registró el tratamiento antitrombótico empleado, las complicaciones hemorrágicas en relación con el acceso, el éxito angiográfico y la presencia de alguna complicación durante el procedimiento y la hospitalización.

Los objetivos analizados fueron la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias, los reingresos en el primer año y los eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiaca y total en el seguimiento a largo plazo.

Todos los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo en nuestra institución son seguidos prospectivamente durante un mínimo de 12 meses. En nuestro estudio realizamos un seguimiento a muy largo plazo para este tipo de complicación, con una media de seguimiento $26,7 \pm 14$ meses.

Resultados

De los 470 pacientes analizados 30 (6,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,3-8,9%) desarrollaron nefropatía post-intervencionismo coronario percutáneo a pesar de presentar niveles de creatinina plasmática normales en el momento del ingreso. La necesidad de diálisis en los pacientes con nefropatía post-intervencionismo coronario percutáneo es poco frecuente ya que el deterioro de la función renal suele ser reversible. En nuestra población únicamente un paciente (0,2%) precisó de diálisis. Los pacientes que requieren diálisis tienen una elevada mortalidad hospitalaria y a largo plazo. El único paciente de nuestro estudio que precisó de tratamiento renal sustitutivo falleció durante el ingreso.

Los factores predictores independientes del fracaso renal agudo tras el intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal fueron la hemoglobina al ingreso (*Odds ratio* [OR] = 0,706; [IC] del 95%, 0,545-0,914; $p=0,008$) y el pico de troponina I previo al intervencionismo (OR = 1,016; IC del 95%, 1,002-1,031; $p=0,025$). Por lo tanto, los pacientes con síndrome coronario agudo que presentan una baja concentración de hemoglobina al ingreso y mayores niveles de

marcadores de necrosis miocárdica, aunque presenten una función renal normal, son una población con mayor riesgo de nefropatía post-intervencionismo coronario percutáneo.

Durante el seguimiento hospitalario los pacientes con nefropatía post-intervencionismo coronario percutáneo presentaron una mayor proporción de fenómeno de flujo lento o *no-reflow* resuelto (0 [0%] frente a 2 [6,7%]; $p < 0,001$) y una mayor mortalidad intrahospitalaria (2 [0,5%] frente a 2 [6,7%]; $p < 0,001$) sin presentar mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso vascular (7 [1,6%] frente a 1 [3,3%]; $p = 0,475$), ni de perforación coronaria (1 [0,2%] frente a 0 [0%]; $p = 0,794$), ni de infarto post-intervencionismo coronario percutáneo (4 [0,9%] frente a 0 [0%]; $p = 0,6$).

Los pacientes que sobreviven a un episodio de insuficiencia renal aguda tras un procedimiento de revascularización percutánea podrían mantener un elevado riesgo de eventos a largo plazo, aunque son pocos los estudios que han analizado este aspecto. En el presente trabajo, en el que se realizó un seguimiento a muy largo plazo, los pacientes que deterioraron la función renal presentaron una mayor incidencia de mortalidad cardiaca (9 [2%] frente a 3 [10%]; $p = 0,008$) y mortalidad total (27 [6,1%] frente a 5 [16,7%]; $p = 0,027$). También se detectó una mayor incidencia de mortalidad no cardiaca (18 [4,1%] frente a 2 [6,7%]; $p = 0,499$), que no resultó ser estadísticamente significativa.

Además, los pacientes que deterioraron la función renal tras el intervencionismo coronario percutáneo presentaron una menor supervivencia en el seguimiento a largo plazo ($43 \pm 3,4$ frente a $51,4 \pm 0,6$ meses; *log-rank* $p = 0,024$).

En el análisis de regresión de Cox la nefropatía post-intervencionismo no resultó ser predictor independiente de mortalidad total, pero podría ser un predictor independiente de mortalidad cardiaca (*Hazard ratio* = 5,4; IC del 95%, 1,35-21,3; $p = 0,017$).

Conclusiones:

La nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con síndrome coronario agudo y función renal preexistente normal no es infrecuente e influye en la supervivencia a largo plazo.

Esta complicación es un marcador de mal pronóstico hospitalario y a largo plazo. Por este motivo, la función renal debería ser estrechamente monitorizada en todos los pacientes con síndrome coronario agudo que vayan a ser sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo y se tendrían que considerar estrategias de nefroprotección incluso en aquellos con función renal normal al ingreso, especialmente en el subgrupo de pacientes con anemia o elevación de troponina.

En los pacientes con síndrome coronario agudo, el deterioro de la función renal tras el intervencionismo aporta información complementaria para la estratificación del riesgo a largo plazo y puede ser útil para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento y un seguimiento más intensivo.

ABSTRACT

Introduction and objectives

Increased plasmatic levels of creatinine following percutaneous coronary intervention are not uncommon and have been associated with adverse prognoses. The development of percutaneous coronary intervention-associated nephropathy is associated with a substantial increase in morbidity and mortality (hospital mortality of around 20%), prolonged hospital stays, and higher hospital costs.

There are many causes of acute kidney injury following percutaneous coronary revascularization procedure, including: contrast-induced nephrotoxicity, hemodynamic alterations, drug-induced toxicity and atheroembolism. The most important risk factor for developing percutaneous coronary intervention-associated nephropathy is the degree of preexisting renal disease; therefore, nephroprotective measures are usually taken into consideration in this patient subgroup. Nonetheless, patients with acute coronary syndrome that undergo percutaneous coronary intervention are also at a higher risk of developing subsequent nephropathy.

The optimal management of this serious complication is prevention; however, the current guidelines of the European Society of Cardiology for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation only recommend nephroprotective measures in patients with acute coronary syndrome and chronic kidney disease. Therefore, studies including patients with normal renal function could help identify a subgroup of patients who would also benefit from these preventative measures.

There are only few studies have specifically evaluated the long-term prognosis and prevalence of percutaneous coronary intervention-associated nephropathy in patients with acute coronary syndrome and normal renal function.

The aim of this study was to analyze the prevalence, risk factors, in-hospital and long-term prognosis of patients with acute coronary syndrome and normal renal function who developed percutaneous coronary intervention-associated nephropathy.

Methods

This was an observational retrospective single-center study with a prospective follow-up of 470 consecutive patients hospitalized for acute coronary syndrome without cardiogenic shock who underwent percutaneous coronary intervention. All the patients included had normal renal function on admission (admission creatinine \leq 1.3 mg/dl).

Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy was defined as an increase in baseline creatinine \geq 0.5 mg/dl or \geq 25 percent above the baseline.

Percutaneous coronary interventions were performed utilizing the standard techniques, usually using radial access (394 [83.8%]). In all cases, the contrast media used were iohexol and iodixanol. The information obtained during the procedure was: number of main vessels affected in the coronary arteriography, type of access, contrast dose, fluoroscopy time, number of stents used, and their type. We also registered the antithrombotic treatment used, the hemorrhagic complications according to access route, angiographic results, and the presence of complications during the procedure and the hospitalization.

The objectives analyzed were hospital mortality, in-hospital complications, rate of

readmissions within the first year, cardiovascular events, cardiac mortality and total mortality in the long-term follow up.

At our hospital, all patients who underwent percutaneous coronary intervention were prospectively followed up for a minimum of 12 months. The mean follow-up was 26.7 ± 14 months.

Results

Of the 470 patients analyzed, 30 (6.4%; 95% confidence interval [95%CI], 4.3%-8.9%) developed percutaneous coronary intervention-associated nephropathy, despite normal levels of creatinine on admission.

The need for renal replacement therapy in patients with percutaneous coronary intervention-associated nephropathy is uncommon since the deterioration of renal function is usually reversible. In our population, only one patient (0.2%) required dialysis. Patients requiring dialysis are known to have a higher in-hospital and long-term mortality. In our study, the patient that required renal replacement therapy, died during the hospitalization.

Independent predictive factors for percutaneous coronary intervention-associated nephropathy were: hemoglobin levels on admission (Odds ratio [OR] = 0.706; 95%CI, 0.545-0.914; $p=0.008$) and the peak of troponin I prior to percutaneous coronary intervention (OR = 1.016; 95%CI, 1.002-1.031; $p=0.025$). Therefore, patients admitted with an acute coronary syndrome with lower levels of hemoglobin and elevated myocardial necrosis markers on admission are at increased risk of percutaneous coronary intervention-associated nephropathy in spite of having normal renal function.

During the hospital admission, patients with percutaneous coronary intervention-associated nephropathy had a higher rate of coronary slow-flow or resolved no-reflow phenomenon (0 [0%] versus 2 [6.7%]; $p < 0.001$) and greater in-hospital mortality (2 [0.5%] versus 2 [6.7%]; $p < 0.001$). Nevertheless, there were no differences in the number of hemorrhagic complications related to the vascular access (7 [1.6%] versus 1 [3.3%]; $p = 0.475$) nor coronary perforation (1 [0.2%] versus 0 [0%]; $p = 0.794$) nor myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention (4 [0.9%] versus 0 [0%]; $p = 0.6$).

Patients who survive an episode of acute kidney injury following a percutaneous revascularization procedure may continue to be at risk for future events in the long-term, although there are only very few publications that have reported long term results. In our study, with a very long-term follow-up, patients with percutaneous coronary intervention-associated nephropathy had a higher incidence of cardiac mortality (9 [2%] versus 3 [10%]; $p = 0.008$) and total mortality (27 [6.1%] versus 5 [16.7%]; $p = 0.027$). A higher incidence of non-cardiac mortality was also detected (18 [4.1%] versus 2 [6.7%]; $p = 0.499$), although was not statistically significant.

In addition, patients whose renal function deteriorated after percutaneous coronary intervention had shorter long-term survival (43 ± 3.4 months versus 51.4 ± 0.6 months; log rank test, $p = 0.024$).

In the Cox regression analysis, percutaneous coronary intervention-associated nephropathy was not found to be an independent predictor for total mortality, but could be a predictor for cardiac mortality (Hazard ratio = 5.4; 95%IC, 1.35-21.3; $p = 0.017$).

Conclusions

Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy in patients with acute coronary syndrome and normal renal function is not uncommon and influences long-term survival.

This complication is a marker for poor in-hospital and long-term prognosis. Therefore, renal function should be monitored in all patients with acute coronary syndrome scheduled to undergo percutaneous coronary intervention, and nephroprotective strategies should be considered even for patients with normal renal function on admission, especially in the subgroup of patients with anemia or elevated troponin.

In patients with acute coronary syndrome, impaired renal function following percutaneous coronary intervention provides additional information for the long-term risk stratification and may be useful to identify patients who might benefit from a more intensive management and closer follow-up.

1.- INTRODUCCIÓN

El contraste radiológico puede producir una forma de insuficiencia renal (IR) aguda, generalmente reversible, que comienza inmediatamente después de su administración. Este deterioro de la función renal tras la administración del contraste se conoce con el nombre de nefropatía inducida por contraste (NIC). La NIC es una de las complicaciones de mayor importancia clínica relacionadas con el uso de medios de contraste yodado. El incremento progresivo de pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos con contraste intravascular sitúa la NIC como un problema muy relevante, especialmente en el área cardiológica. Durante casi veinte años, se ha mantenido como la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados y casi la mitad de los casos aparecen después de una coronariografía o intervención coronaria percutánea (ICP)¹⁻².

Aunque las definiciones de NIC varían en función de los estudios realizados, los más clásicos la definen como un incremento de la creatinina plasmática mayor de 0,5 mg/dl o del 25-50% por encima del nivel basal en las primeras 48-72 horas tras la exposición al medio de contraste y no se debe a ningún otro mecanismo³⁻⁶. En el año 2005 el grupo AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) propuso el término de lesión renal aguda, en lugar de insuficiencia renal aguda, en un intento de mejorar el diagnóstico y la clasificación de los pacientes que sufren una disminución de la función renal⁷. Según dicha terminología la lesión renal aguda se define como una reducción súbita de la función renal, dentro de un periodo de 48 horas, diagnosticado por un incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0,3 mg/dl, o un incremento igual o mayor al 50%, o una reducción en el volumen urinario menor a 0,5 ml/kg/h por más de 6 horas. Por lo tanto la clasificación AKIN se basa en dos parámetros funcionales: la creatinina sérica y la cuantificación de la diuresis.

La lesión renal aguda que provoca el contraste en el riñón comienza a los pocos minutos de la exposición; de hecho, los primeros marcadores de daño tubular aparecen en orina en las primeras horas. Sin embargo, la creatinina sérica presenta un ascenso más

lento, que se inicia el primer día hasta un pico máximo a los 3-5 días tras la administración del contraste.

En los pacientes que sufren NIC después de una ICP la repercusión en el pronóstico es muy importante⁸⁻¹³. Aparte de las complicaciones renales y de más complicaciones generales y cardíacas, se han descrito prolongación de la estancia hospitalaria y aumento de la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes que sufren una NIC en comparación con los que no¹³. Los pacientes que presentan esta complicación tienen, tras ajuste por comorbilidad, una tasa de muerte intrahospitalaria del 22% frente al 1,4% de los que no la presentan⁹. Gruberg et al observaron en 440 pacientes con IR grave que la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes complicados con NIC fue del 17% frente al 3,9% de los pacientes sin deterioro adicional de la función renal ($p < 0,01$)¹⁴.

Además los pacientes que reciben el alta hospitalaria tras desarrollar NIC presentan tasas de mortalidad significativamente mayores que los pacientes sin esta complicación. Rihal et al, en un análisis retrospectivo de 7586 pacientes sometidos a ICP, comunicaron entre los pacientes que desarrollaban una NIC una tasa de mortalidad en el seguimiento a un año del 12,5% y a los 5 años del 44,6%⁹.

Por otro lado, diversos estudios clínicos han demostrado una correlación entre la magnitud de la variación de la función renal después de la coronariografía y el pronóstico de los pacientes, lo que indica que incluso pequeñas disminuciones de la función renal se asocian a mayores tasas de mortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria¹⁵⁻¹⁶.

En un análisis económico del 2007 de los costos directos asociados a la NIC se detectaba que esta complicación incrementaba en una media de 10345 dólares la estancia hospitalaria y en 11812 dólares el gasto sanitario en el primer año¹⁷.

1.1. Medios de contraste.

Los medios de contraste incrementan la absorción de los rayos X a su paso a través del cuerpo. El elemento fundamental de todas estas sustancias es el yodo que por su elevado número atómico absorbe gran cantidad de radiación y es el responsable de las imágenes radiopacas. Los medios de contraste se clasifican en iónicos y no iónicos, según se disocien o no en partículas al disolverse en agua. A su vez, todos los medios de contraste constan de 1 o 2 anillos de benceno, por lo que también se pueden clasificar en monómeros y dímeros¹⁸. Estas clasificaciones no son excluyentes.

La osmolaridad de una sustancia depende del número de partículas disueltas en una solución acuosa. Asimismo, de acuerdo a su osmolaridad podemos clasificar los medios de contraste en 3 tipos:

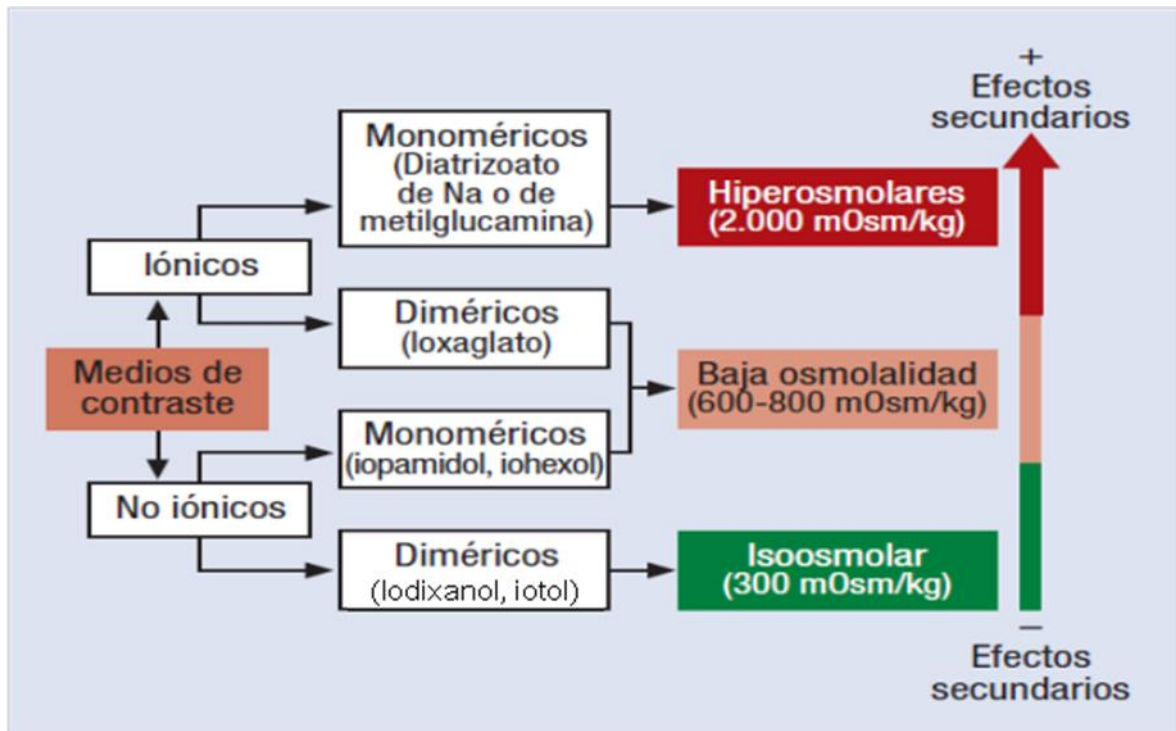
1.- Contrastes de primera generación. Son agentes iónicos y monoméricos. Este tipo de contrastes tienen una osmolaridad muy elevada. La osmolalidad de estos compuestos está en torno a 2000 mOsmol/Kg (6 veces superior a la del plasma).

2.- Contrastes de osmolaridad no muy alta o de baja osmolaridad (contrastos de segunda generación). Su osmolalidad se encuentra en torno a 600-800 mOsmol/Kg.

3.- Contrastes isoosmolares: Son los agentes más modernos. Estos compuestos no iónicos presentan una osmolalidad similar a la del plasma, en torno a 300 mOsmol/Kg.

En la figura 1.1 se describen los diferentes medios de contraste.

Figura 1.1: Tipos de contraste¹⁹.



Todas estas sustancias son capaces de producir reacciones adversas, siendo la hiperosmolaridad la causante de la mayoría de las reacciones renales adversas. Cada vez hay más datos que indican que la osmolaridad del contraste es un factor importante en el desarrollo de la NIC en pacientes con IR con o sin diabetes²⁰⁻²². Estudios iniciales demostraron que los medios de contraste de baja osmolaridad se asociaban a una incidencia menor de NIC que los medios de contraste hiperosmolares cuando se utilizaban en pacientes con riesgo de daño renal^{20, 22}.

Estudios clínicos más recientes en el ámbito de la cardiología parecen demostrar que el uso de contrastes isoosmolares en pacientes en riesgo disminuye la incidencia de NIC en comparación con los contrastes de baja osmolaridad²³⁻²⁵. De esta forma, la incidencia de NIC en pacientes de alto riesgo es menor cuando se usan agentes isoosmolares²³. El inconveniente que tienen los contrastes isoosmolares es que son más caros.

En una reciente comunicación en el Congreso de la Sociedad Española de Cardiología del 2014 Pinar Bermúdez et al analizaban el impacto presupuestario del uso de un contraste isoosmolar (iodixanol) frente a la utilización de medios de contraste de baja osmolaridad en el desarrollo de NIC en pacientes de alto riesgo sometidos a coronariografía o ICP. Se estimó el coste del tratamiento de la NIC en 4145 Euros/episodio. El coste incremental del uso de iodixanol fue ampliamente compensado por una reducción en los costes de la NIC. Se concluía que desde la perspectiva del entorno hospitalario español, la utilización progresiva de iodixanol (contraste isoosmolar) en lugar de contrastes de baja osmolaridad en pacientes de alto riesgo sometidos a coronariografía o ICP podría generar una reducción del gasto sanitario derivado principalmente de una menor incidencia de NIC y de sus costes asociados²⁶.

1.2. Patogénesis de la nefropatía inducida por contraste.

Pese a ser una entidad muy prevalente (es la tercera causa de fracaso renal agudo en los pacientes hospitalizados)⁵, el mecanismo por el cual el contraste produce deterioro de la función renal no es bien conocido²⁷⁻²⁹. Existen varias teorías basadas en estudios experimentales en animales que intentan explicar la disminución del filtrado glomerular que se produce tras la administración de los medios de contraste:

1.- Citotoxicidad directa: los medios de contraste pueden producir un efecto tóxico directo sobre las células renales³⁰. El efecto citotóxico directo del contraste yodado favorece fenómenos de vacuolización, apoptosis, necrosis e inhibición de la reabsorción tubular de proteínas.

2.- Vasoconstricción renal: la elevada osmolalidad de los medios de contraste provoca un desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores. Este

desequilibrio a favor de la vasoconstricción renal produciría una reducción del flujo renal medular y una disminución de la tasa de filtrado glomerular³¹⁻³⁶. La viscosidad de los medios de contraste puede favorecer el deterioro del flujo sanguíneo a nivel medular. El lecho vascular de la medula renal está compuesto de largos vasos de pequeño diámetro. El flujo sanguíneo es posible gracias a una baja viscosidad que puede ser marcadamente alterada por los medios de contraste²⁹. El incremento de la viscosidad puede aumentar la presión intersticial tubular y reducir aún más el flujo renal medular.

3.- Daño tubular asociado a la generación de radicales libres³⁷⁻³⁸. Este mecanismo podría explicar el posible efecto protector de las sustancias antioxidantes como la N-acetilcisteína.

Es posible que en la realidad coexistan varias o todas estas teorías.

Katholi et al, en un estudio realizado sobre 93 pacientes, demostraban que la administración de contrastes de baja osmolalidad provocaba una reducción del 18% en el aclaramiento de creatinina. La utilización de teofilina, un antagonista del receptor de la adenosina, evitaba la caída del aclaramiento de creatinina³¹. En comparación, al utilizar contrastes de elevada osmolalidad se producía una mayor reducción del aclaramiento de creatinina (42%) que solo se corregía parcialmente con la teofilina, lo que sugería la existencia de un daño tubular concurrente.

La NIC se caracteriza por una rápida recuperación de la función renal, situación excepcional en otros tipos de necrosis tubular aguda. Si el daño tubular agudo provoca la NIC, no está claro como la recuperación es tan rápida (en pocos días), comparado con la lenta normalización de la función renal en otras causas de necrosis tubular aguda. Dos posibilidades podrían explicar la corta duración de la necrosis tubular aguda en esta entidad. La primera posibilidad es que el grado de necrosis tubular sea menor que el provocado en

otras situaciones. La otra teoría sería que el deterioro del filtrado glomerular fuera provocado por cambios estructurales en las células epiteliales del túbulo más que necrosis establecida. Este mecanismo sería similar a la disfunción post-isquémica que se produce en el miocardio contundido. Además es posible que factores prerrenales y la existencia de una obstrucción intratubular pueda contribuir a la patogénesis.

1.3. Incidencia y factores de riesgo.

La incidencia de NIC publicada en la literatura oscila entre 0,6-14,5%, y dicha variabilidad en parte se puede explicar por los siguientes motivos³⁹:

- Ausencia de una definición estandarizada en los diferentes estudios.
- Ausencia de estandarización en el periodo de tiempo transcurrido desde la exposición al contraste hasta la medición de la creatinina sérica.
- Diferencias en el tipo de procedimiento.
- Diferencias en la cantidad, tipo de contraste y medidas profilácticas utilizadas.
- Diferencias en la presencia de factores de riesgo en las poblaciones estudiadas.

En pacientes de bajo riesgo la incidencia de NIC se estima en torno al 2-7%; mientras que, en pacientes de alto riesgo la incidencia es 6 veces mayor¹⁴. En los pacientes con enfermedad renal preexistente la incidencia puede ser de hasta el 50%⁴⁰⁻⁴¹.

La incidencia de NIC está aumentando como consecuencia del aumento del número de procedimientos radiológicos que se realiza y el aumento de la población de edad avanzada con comorbilidades como la hipertensión, la diabetes mellitus y la enfermedad renovascular.

Habitualmente, la necesidad de diálisis es poco frecuente ya que el deterioro de la función renal suele ser reversible, aunque debemos tener en cuenta que la mortalidad de aquellos pacientes que requieren este tratamiento está en torno al 30%^{12, 42}.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de NIC es la IR preexistente. Otros factores de riesgo han sido enumerados en la tabla 1.1 y deben ser tenidos en cuenta a la hora de llevar a cabo las medidas preventivas que analizaremos más adelante.

Tabla 1.1. Factores de riesgo asociados a mayor deterioro de la función renal^{12, 18, 43-}

44

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MAYOR DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

Insuficiencia renal preexistente (Creatinina > 1,5 mg/dl)

Diabetes Mellitus

Insuficiencia cardiaca

Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Shock cardiogénico / Inestabilidad hemodinámica

Uso de balón de contrapulsación aórtico

Hipovolemia

Anemia

Mieloma múltiple

Elevadas dosis de contraste

Uso de contrastes de osmolalidad muy alta

Edad avanzada

Enfermedad vascular periférica

Trasplante renal

Uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, etc...)

Infarto agudo de miocardio

Intervencionismo coronario percutáneo urgente

Entre todos los procedimientos en que se utiliza contraste intravascular, las intervenciones sobre las arterias coronarias (angiografías e intervenciones coronarias percutáneas diagnósticas o terapéuticas) son las que más se asocian a la NIC⁵. De estos el subgrupo que además ha sufrido un infarto agudo de miocardio y precisa una angioplastia primaria es el que tiene mayor propensión a una NIC, con una incidencia que llega al 19%⁴³.

1.3.1. Enfermedad renal crónica.

La incidencia de NIC es más elevada entre los pacientes con IR crónica, y la magnitud del riesgo está directamente asociada con la severidad de la disfunción renal^{9, 22, 41, 45-46}. Rihal et al en un estudio realizado sobre 7586 pacientes sometidos a ICP detectaron una incidencia de NIC del 3,3%. Esta incidencia aumentaba al 22% entre los pacientes con creatinina sérica de 2 a 2,9 mg/dl, y al 31% en aquellos pacientes con niveles de creatinina mayores o iguales a 3 mg/dl⁹.

La magnitud del riesgo de NIC probablemente siga una relación continua con el deterioro de la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, los niveles de filtrado glomerular que provocan un significativo aumento del riesgo no están bien definidos. Es probable, que los pacientes no diabéticos con tasas de filtrado glomerular por encima de 45 ml/min solo tengan un modesto incremento del riesgo de NIC.

1.3.2. Nefropatía diabética.

Entre los pacientes con enfermedad renal crónica, los pacientes diabéticos son los que presentan mayor riesgo de NIC.

Parfrey et al llevaron a cabo un estudio prospectivo que comparaba el riesgo de NIC en pacientes diabéticos y no diabéticos con valores de creatinina basal mayores de 1,69

mg/dl sometidos a una tomografía axial computarizada con contraste. Estos autores detectaron que los pacientes diabéticos mostraban una mayor incidencia de NIC (8,8% frente a 4%)⁴¹.

De forma similar, Rudnick et al, en un ensayo aleatorizado que incluía 250 pacientes con niveles de creatinina por encima de 1,5 mg/dl que recibían iohexol durante una ICP, detectaron que los pacientes diabéticos sufrían una mayor incidencia de NIC (33% frente a 12%)²². En este mismo ensayo en el subgrupo de pacientes con niveles de creatinina inferiores a 1,5 mg/dl (341 pacientes) no se detectaron diferencias significativas en la incidencia de NIC entre los pacientes diabéticos y no diabéticos²².

1.3.3. Edad.

Debido a la disminución de la tasa de filtrado glomerular y de secreción tubular asociada al envejecimiento, muchas veces asociada a una mayor prevalencia de otros factores de riesgo como la propia insuficiencia renal, el riesgo de los pacientes mayores de 75 años de desarrollar NIC es 2 veces superior a la población general⁴⁷.

1.3.4. Anemia.

Para un determinado grado de tasa de filtrado glomerular, a menor hematocrito, mayor riesgo de desarrollar NIC; y ese riesgo es mayor a medida que las tasas de filtrado son menores⁴⁸. Por otro lado, los descensos de hematocrito en relación al propio procedimiento también incrementan el riesgo de NIC⁴⁸.

1.3.5. Dosis y tipo de contraste.

El riesgo de deterioro de la función renal tras la administración de contrastes yodados es dosis dependiente, de esta forma, menores dosis de contraste son más seguras pero no están libres de riesgo^{12, 22, 46, 49}. Las dosis bajas de contraste han sido definidas en diferentes estudios en un rango entre 30 a 125 ml^{12, 46, 49}. Manske et al definían el concepto de baja dosis de contraste por la fórmula 5 ml/kg (con un valor máximo de 300 ml) dividido por la concentración de creatinina sérica⁴⁰. Sin embargo, los pacientes diabéticos con niveles de creatinina por encima de 5 mg/dl podrían presentar un elevado riesgo incluso con dosis tan pequeñas como 20-30 ml de contraste⁴⁰.

El tipo de contraste utilizado también modifica el riesgo de NIC. El uso de los agentes de contraste de primera generación (agentes hiperosmolares) aumenta el riesgo de NIC cuando son comparados frente a los contrastes de baja osmolalidad o isoosmolares²². Esto es particularmente cierto si tales agentes son administrados en pacientes con alto riesgo de NIC sin utilización de adecuadas medidas preventivas.

1.3.6. Tipo de procedimiento radiológico.

La mayoría de los estudios que han identificado los factores de riesgo de la NIC han sido realizados en el contexto de una ICP. El riesgo de NIC en los pacientes sometidos a tomografía computarizada es bastante bajo si se compara con aquellos sometidos a angiografía coronaria, incluso entre los pacientes con IR crónica. En un estudio realizado por Weisbord et al sobre 421 pacientes con una tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73m² únicamente un 3,5% presentaron elevaciones de creatinina plasmática superiores a 0,5 mg/dl tras la realización de la tomografía computarizada⁵⁰. Esta incidencia puede ser mayor en aquellos pacientes sometidos a estudios emergentes⁵¹.

1.3.7. Acceso vascular y riesgo de daño renal agudo.

A diferencia del acceso femoral, el acceso radial no implica la manipulación de los catéteres en la aorta descendente. Por lo tanto, el riesgo de lesión renal aguda después de una ICP puede estar influenciado por la localización del acceso vascular. En un reciente estudio realizado sobre un total de 82225 procedimientos de ICP se comparó el riesgo de lesión renal aguda entre los pacientes tratados a través de un acceso radial y un acceso femoral. En este estudio el riesgo de lesión renal aguda era significativamente menor en los procedimientos realizados por vía radial⁵².

1.3.8. Escalas de riesgo de nefropatía inducida por contraste.

Como hemos descrito, la prevención de la NIC es importante, ya que esta patología se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria. Antes de iniciar cualquier tipo de medida profiláctica, debería efectuarse una valoración individualizada del riesgo de NIC.

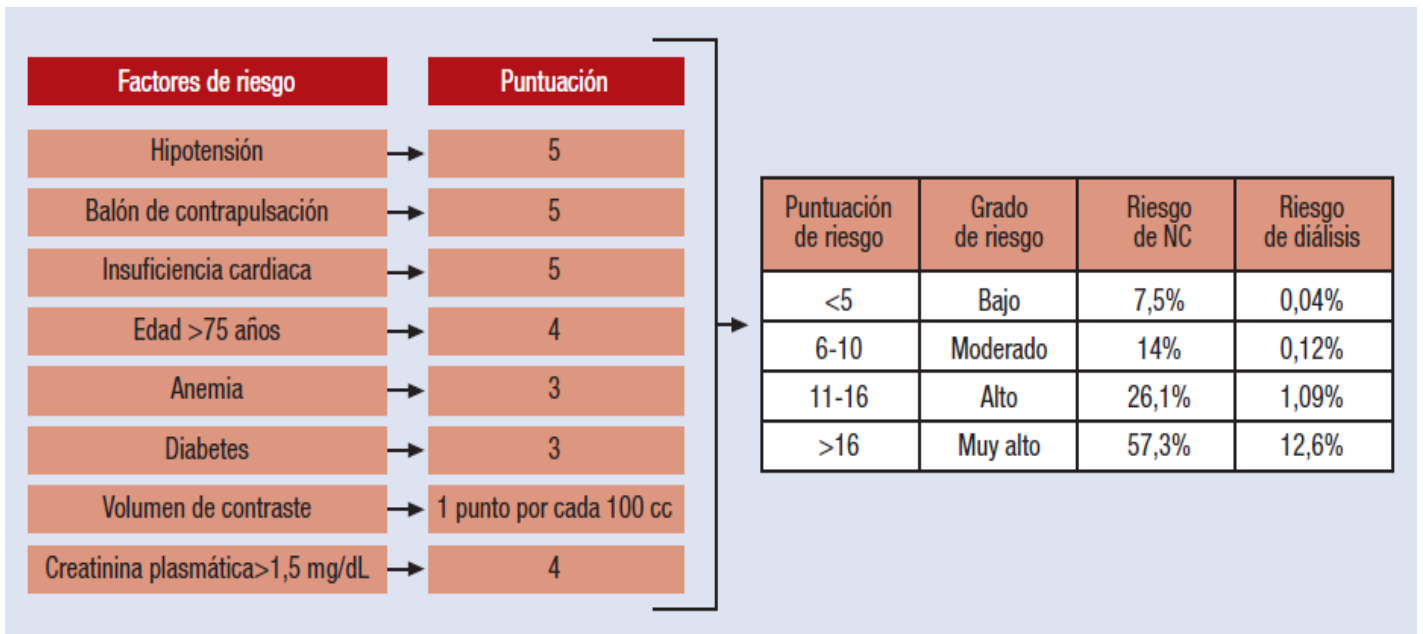
Anteriormente hemos descrito los factores de riesgo asociados a la NIC. La combinación de dos o más de estos factores de riesgo aumenta considerablemente la probabilidad de NIC, por lo que se han desarrollado escalas para poder estratificar el riesgo de estos pacientes. El identificar prospectivamente a los pacientes en riesgo de sufrir una NIC podría ser de un inmenso valor ya que el tratamiento profiláctico se podría enfocar a la población de alto riesgo.

Las guías actuales de Revascularización Miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de tratamiento profiláctico únicamente en pacientes con función renal alterada (especialmente si la tasa de filtrado glomerular es menor de 40 ml/min/1,73 m²)⁵³, aunque dicha aproximación tiene una limitada sensibilidad y especificidad.

Para una mejor estratificación de los pacientes, se han hecho esfuerzos para desarrollar herramientas de predicción o escalas de riesgo que permitan identificar a los pacientes con más posibilidades de desarrollar NIC. Con este propósito se han publicado varios artículos con el objetivo de crear una puntuación de riesgo con la cual estratificar a los pacientes.

La escala más utilizada hasta ahora ha sido la de Mehran et al que se basa en la presencia de 8 factores (hipotensión arterial, uso de balón de contrapulsación intraaórtico, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, edad mayor de 75 años, anemia y volumen de contraste)⁴⁷. Este esquema de estratificación de riesgo se describe en la figura 1.2. Esta sencilla puntuación de riesgo permite la estratificación de los pacientes en 4 categorías de riesgo (bajo, moderado, alto y muy alto). Uno de los problemas de este modelo es que no se puede usar antes del procedimiento para la predicción del riesgo de NIC porque utiliza alguna variable relacionada con el procedimiento como es el volumen de contraste utilizado.

Figura 1.2: Esquema para la estratificación del riesgo de la NIC⁴⁷.



Para eliminar esta última limitación, Gurm et al han creado una nueva calculadora de riesgo de NIC que únicamente utiliza variables pre-procedimiento⁵⁴. La cohorte de estudio incluyó 68573 procedimientos de ICP realizados en 46 hospitales entre enero de 2010 y junio de 2012 en Michigan. La metodología utilizada consistió en el desarrollo de modelos aleatorizados *forest* (*random forest models*) empleando 46 variables pre-procedimiento y de laboratorio para estimar el riesgo de NIC en pacientes sometidos a ICP. Las 15 variables más influyentes fueron seleccionadas para su inclusión en un modelo reducido. Las variables incluidas en este modelo reducido fueron: la forma de presentación (indicación y momento de la ICP, forma de presentación de la cardiopatía isquémica, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca en las dos últimas semanas, fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] antes de la ICP), diabetes mellitus, características del paciente (edad, peso, altura) y parámetros de laboratorio (creatininasa-MB, creatinina, hemoglobina, troponina I y troponina T). El modelo demostró un excelente poder de estratificación del riesgo de NIC empleando al área bajo la curva ROC y la mejora en la reclasificación global. Los autores concluyen que el riesgo de NIC en los pacientes que van a ser sometidos a una ICP puede

ser calculado de forma fiable utilizando un novedoso instrumento informático fácil de usar (<https://bmc2.org/calculators/cin>). Este algoritmo de predicción de riesgo puede mostrarse útil tanto para la toma de decisiones clínicas y ajuste del riesgo a pie de cama, como para evaluar la calidad de las actuaciones realizadas.

1.4. Características clínicas de la nefropatía inducida por contraste.

La NIC comienza inmediatamente después del estudio radiológico. En el 80% de los casos de NIC la elevación de creatinina se produce en las primeras 24 horas⁵. La mayoría de pacientes con NIC presentan un fracaso renal agudo no oligúrico, de grado moderado y transitorio. La recuperación de la función renal suele iniciarse dentro de los 3 a 5 días posteriores al procedimiento⁵⁵. Sin embargo, con el paso de los días, en algunos pacientes se produce un incremento importante de los niveles de creatinina plasmática, que pueden exceder los 5 mg/dl y ocasionalmente requerir diálisis. Esto es más frecuente en los pacientes con IR avanzada con creatinina basal mayor de 4 mg/dl⁵⁵.

La IR persistente ha sido descrita en pacientes con mayor deterioro de la función renal, particularmente diabéticos⁵⁶.

La necesidad de diálisis en la NIC ha sido bien descrita en los pacientes sometidos a una coronariografía. Como hemos comentado anteriormente, tales pacientes representan un grupo de mayor riesgo. McCullough et al en una revisión de 1826 pacientes sometidos a coronariografía describieron una incidencia de IR aguda del 14,4% y de diálisis del 0,8%. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que requirieron diálisis fue significativamente mayor que la de aquellos en los que la función renal permaneció estable (36% frente a 1%,

respectivamente). La supervivencia a 2 años del grupo de pacientes sometidos a diálisis fue únicamente del 19%¹².

1.5. Diagnóstico de nefropatía inducida por contraste.

El diagnóstico de la NIC está basado en el característico aumento de la creatinina plasmática que tiene lugar inmediatamente después de la administración del medio de contraste. La NIC se define clásicamente como un deterioro de la función renal traducido en un aumento relativo de la creatinina de un 25-50% o un aumento absoluto de creatinina de 0,5 mg/dl respecto a la basal que ocurre durante los primeros 3 días tras la administración de contraste y no se debe a ningún otro mecanismo³⁻⁶.

En el año 2005 el grupo AKIN propone el término de lesión renal aguda, y clasifica el deterioro renal que pueden sufrir los pacientes en tres estadios en función de dos parámetros funcionales: la creatinina sérica y la cuantificación de la diuresis. Esta nueva clasificación incluye incrementos de tan sólo 0,3 mg/dl sobre creatinina sérica basal como IR en estadio 1⁷.

La concentración de creatinina sérica, por su sencillez y su rapidez, ha venido utilizándose como una medida de la función renal. Así, en la clínica diaria es habitual interpretar los valores de función renal basándose en la creatinina sérica. No obstante, la concentración de creatinina se ve afectada por diversos factores (masa muscular, sexo, raza, tipo de alimentación), aparte de otros factores relacionados con la propia filtración de la creatinina, como la secreción tubular, la producción y la excreción extrarrenal⁵.

En estadios iniciales de la IR con un filtrado glomerular ya reducido la creatinina plasmática puede encontrarse dentro de lo considerado normal, por lo que una creatinina

plasmática normal o casi normal no necesariamente implica que el filtrado glomerular se ha mantenido. Esta situación se denomina enfermedad renal oculta⁵.

Como la cifra de creatinina plasmática no es el mejor indicador de función renal, para una evaluación más fiable de la misma puede usarse una estimación de la tasa de filtrado glomerular o del aclaramiento de creatinina. En el campo de la NIC, Mehran et al⁴⁷ no encontraron diferencias significativas entre los modelos que usaron la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina en la predicción de la nefropatía tras ICP.

El presente estudio realiza una evaluación inicial de la función renal previa al ICP utilizando la creatinina plasmática, considerando como función renal normal valores de creatinina menores o iguales a 1,3 mg/dl. Las razones para utilizar la creatinina plasmática como marcador de función renal han sido varias:

1.- La concentración de creatinina sérica por su sencillez y rapidez sigue siendo uno de los métodos habituales para interpretar la función renal en la práctica clínica diaria.

2.- El único estudio en el que se analiza la nefropatía tras ICP en pacientes con función renal normal utilizó la creatinina sérica como discriminador⁵⁷.

3.- Las escalas de riesgo que permiten identificar a los pacientes con más posibilidades de desarrollar nefropatía tras ICP, como la de Mehran et al⁴⁷, utilizan la creatinina sérica como marcador de riesgo. Además, una reciente calculadora para la predicción de complicaciones renales en ICP que utiliza variables preprocedimiento incluye también la creatinina plasmática y no el cálculo del filtrado glomerular como marcador de riesgo⁵⁴.

4.- El criterio más utilizado en los estudios para definir la NIC se basa en el aumento relativo o absoluto de la creatinina sérica³. De esta forma, utilizar como discriminador inicial de la función renal la tasa de filtrado glomerular para posteriormente definir la nefropatía tras ICP en función de los valores de creatinina sérica podría resultar confuso.

5.- La reciente clasificación AKIN de lesión renal aguda también utiliza la magnitud del incremento de la creatinina plasmática como parámetro funcional renal⁷.

Atendiendo fundamentalmente a la relevancia clínica que sigue teniendo la creatinina sérica, a que las principales escalas de riesgo de NIC siguen utilizando la creatinina y a que las definiciones de daño por contraste utilizadas de forma generalizada se basan en este parámetro, se decidió utilizar la creatinina sérica como el indicador inicial de la función renal de los pacientes incluidos en este estudio.

1.6. Diagnóstico diferencial.

En el caso del cateterismo cardiaco, en el diagnóstico diferencial de la IR aguda tras procedimiento, hay que incluir la ateroembolia renal. La ateroembolia renal es una enfermedad sistémica producida por la rotura de una placa de ateroma con la formación de microémbolos de cristales de colesterol que van a parar a una o más regiones del cuerpo y entre ellas, el riñón. Estos cristales de colesterol quedan enclavados en las pequeñas arteriolas o capilares distales, provocando granulomas a cuerpo extraño con células gigantes, polimorfonucleares y eosinófilos. La ateroembolia renal tiene las siguientes características diferenciales respecto a la NIC (tabla 1.2)^{18, 55}:

1.- Presencia de manifestaciones extrarrenales, dado que los émbolos de colesterol pueden localizarse en otras regiones además de en el riñón. La afectación extrarrenal más

frecuente es la cutánea que tiende a afectar a los dedos de los pies. Pueden además producirse manifestaciones gastrointestinales y también se pueden detectar dichos émbolos en el fondo de ojo.

2.- Un hallazgo muy característico en las pruebas de laboratorio es la eosinofilia, también se puede producir hipocomplementemia y elevación de la velocidad de sedimentación globular.

3.- El inicio del deterioro de la función renal puede ocurrir días o incluso semanas tras el procedimiento.

4.- La pérdida de la función renal es progresiva, siendo su recuperación lenta y discreta. En ocasiones no se recupera la función renal.

Tabla 1.2. Diagnóstico diferencial entre nefropatía inducida por contraste y ateroembolia renal.

	Nefropatía inducida por contraste	Ateroembolia renal
Evolución de la función renal	Recuperación en 3-5 días	Deterioro progresivo
Piel	Normal	<i>Livedo reticularis</i> , coloración azul de los dedos con pulso conservado
Retina	Normal	Émbolos de colesterol
Eosinofilia	No	Si
Complemento	Normal	Bajo
Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular	Normal	Elevada

1.7. Prevención de la nefropatía inducida por contraste.

El mejor tratamiento de la NIC es la prevención. Esta patología es una complicación frecuente del cateterismo cardiaco, especialmente de las intervenciones urgentes como la angioplastia primaria⁴³. Además, la NIC se asocia a una mayor incidencia de complicaciones, prolongación de la estancia hospitalaria e incremento de la morbi-mortalidad⁸⁻¹². Varios ensayos han detectado que el incremento de la creatinina plasmática tras la coronariografía es un predictor independiente de mortalidad⁵⁸. Por lo tanto, las estrategias preventivas son necesarias. A continuación, se describe la utilidad de las diferentes medidas preventivas.

1.7.1. Medidas generales.

Aunque lo más importante para prevenir la NIC es detectar a los pacientes en riesgo de sufrirla (tabla 1.1), en todos los pacientes que van a ser sometidos a una coronariografía deberíamos adoptar una serie de medidas preventivas generales¹⁸. Estas medidas generales son las siguientes:

- 1.- Evitar situaciones de hipovolemia.

- 2.- Retrasar el cateterismo, siempre que sea posible, hasta que hayan sido corregidos aquellos factores de riesgo que aumentan la incidencia de NIC.

- 3.- Utilizar la menor cantidad de contraste posible (catéteres de pequeño calibre, diluir el contraste, usar guías con marcas para posicionar balones y stent, etc...).

4.- Evitar repetir procedimientos en 48-72 horas y antes de que la creatinina haya retornado a su valor basal.

1.7.2. Detectar fármacos concomitantes potencialmente perjudiciales.

Varios grupos farmacológicos pueden aumentar la probabilidad de sufrir una NIC debido a su efecto en la integridad renal. Habría que intentar retirar los posibles fármacos nefrotóxicos durante las 24 horas previas y posteriores al procedimiento.

1.7.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

Deben suspenderse antes de administrar el contraste, por el riesgo aumentado de fracaso renal, pues altera el mecanismo hemodinámico glomerular⁵⁹.

1.7.2.2. Tratamiento antihipertensivo.

Es importante mantener una adecuada presión arterial antes del procedimiento. Evitar cifras de presión arterial 20-30 mmHg más bajas que las habituales del enfermo y, en la medida de lo posible, no administrar contraste si la presión arterial es inaceptablemente baja. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se asocian más frecuentemente a la NIC, especialmente en pacientes en situación de depleción⁶⁰.

1.7.2.3. Diuréticos.

En muchas ocasiones son imprescindibles para el paciente, pero el clínico debe saber que, aunque no son tóxicos, aumentan el riesgo de hipovolemia.

La furosemida fue utilizada en la prevención de la NIC con la idea de que el mantenimiento de la diuresis tras la administración del contraste podría ser beneficioso.

Varios ensayos de pequeño tamaño han investigado el efecto de los diuréticos en relación con la NIC. Solomon et al llevaron a cabo un ensayo sobre 78 pacientes con IR crónica sometidos a coronariografía que fueron aleatorizados a suero salino hipotónico, suero salino hipotónico asociado a 25 gramos de manitol y suero salino hipotónico asociado a 80 mg de furosemida. La incidencia de NIC fue menor en el grupo tratado únicamente con suero salino. El manitol no se asoció a beneficio, mientras que la furosemida aumentaba levemente el riesgo⁶¹.

Majumdar et al compararon la combinación de manitol y furosemida frente a placebo en 92 pacientes con insuficiencia renal moderada (creatinina plasmática media de 2,8 mg/dl) sometidos a coronariografía. En este ensayo la utilización de estos diuréticos se asoció a un incremento significativo del riesgo de NIC⁶².

Los diuréticos producen una situación de hipovolemia y no han demostrado reducir la incidencia de NIC, por lo que la recomendación actual es que deben suspenderse de manera programada al menos el día antes del procedimiento⁶³.

1.7.2.4. Aminogluucosidos.

Se debe evitar su administración debido a su conocido daño medular e intersticial renal.

1.7.2.5. Tacrolimus y ciclosporina A.

Estos fármacos suelen ser imprescindibles para el paciente, por lo que se tendrá que tener en cuenta para intentar reducir el volumen de contraste administrado.

1.7.2.6. Metformina.

La metformina es un antidiabético oral que cuando se acumula en el organismo debido a una disminución del filtrado glomerular y especialmente en situaciones de hipoperfusión, puede asociarse a acidosis láctica grave. Su uso en pacientes que se van a someter a inyección de contraste intravascular es controvertido. La *Food and Drug Administration* recomendó retirar la metformina el día de la prueba y reintroducirla en 2-3 días⁵⁹. Sin embargo, recientemente una revisión sistemática de las guías reconoce que actualmente no hay evidencia suficiente para suspender la metformina en pacientes con función renal previa normal a los que se administra una cantidad moderada de contraste⁶⁴.

La evaluación de la función renal tras la angiografía en pacientes tratados con metformina y la suspensión de dicho fármaco en caso de deterioro de la función renal puede ser una alternativa razonable a la suspensión sistemática de la metformina en todos los pacientes⁵³. En pacientes con insuficiencia renal, es aconsejable suspender la metformina antes del procedimiento.

1.7.3. Medios de contraste.

Como comentamos en el apartado 1.2, los medios de contraste de baja osmolalidad y los isoosmolares reducen la incidencia de NIC y las reacciones de hipersensibilidad. Los contrastes no iónicos de baja osmolalidad son menos hiperosmolares que los clásicos medios de contraste, aunque hay que tener en cuenta que siguen siendo hiperosmolares respecto al plasma. Estos son los medios de contraste actualmente administrados en la

mayoría de los procedimientos angiográficos, como resultado de su mejor tolerancia y disminución de las reacciones de hipersensibilidad.

La ventaja de los agentes de baja osmolalidad en cuanto a la prevención de la NIC cuando se comparan con los agentes hiperosmolares en pacientes con función renal normal es leve^{22, 45, 65}. Por el contrario la utilización de dichos contrastes en pacientes con IR preexistente se asocia con una significativa reducción de la incidencia de NIC. Rudnick et al tras la realización de un ensayo aleatorizado sobre 1196 pacientes sometidos a una coronariografía concluían que los pacientes diabéticos o con IR eran los que más se beneficiaban de la utilización de este tipo de contrastes²². En cualquier caso el uso de contrastes hiperosmolares ha sido abandonado en el momento actual por su mayor probabilidad de otros efectos adversos, además de los renales, como: hipotensión, náuseas, vómitos, reacción alérgica, etc...

Cuando se comparan los agentes de baja osmolalidad frente a los isoosmolares, estos últimos parecen disminuir la incidencia de NIC en aquellos pacientes diabéticos y con IR.

El estudio NEPHRIC (Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media) fue un ensayo multicéntrico aleatorizado y a doble ciego en el que se comparó la nefrotoxicidad de iodixanol (contraste isoosmolar) e iohexol (contraste de baja osmolaridad) en 129 pacientes diabéticos con concentraciones de creatinina sérica de 1,5 a 3,5 mg/dl que se sometieron a angiografía coronaria o aortofemoral.²³ La incidencia de NIC fue del 3% en el grupo de iodixanol y del 26% en el de iohexol ($p=0,002$).

Se observó un efecto beneficioso similar de iodixanol en el estudio RECOVER (Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque and Hexabrix in Patients With Renal

Impairment Undergoing Coronary Angiography)²⁴. En este estudio aleatorizado sobre 300 pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 ml/min, los pacientes recibieron iodixanol (contraste isoosmolar) o ioxaglato (contraste de baja osmolaridad) y se les realizó una coronariografía con o sin ICP. La incidencia de NIC fue del 7,9% en los pacientes que recibieron iodixanol y del 17% en los que recibieron ioxaglato ($p = 0,021$). La incidencia de NIC fue también significativamente menor en el subgrupo de pacientes con IR y diabetes que recibieron iodixanol que en los que recibieron ioxaglato ($p = 0,041$).

Hernández et al también compararon la incidencia de NIC y los cambios de la creatinina sérica tras el uso del contraste isoosmolar iodixanol o el contraste de baja osmolaridad ioversol en 250 pacientes diabéticos sometidos a coronariografía y/o ICP⁶⁶. El uso de iodixanol presentaba una incidencia significativamente menor de NIC que el uso de ioversol en este grupo de pacientes. Los resultados de este último estudio son importantes porque el mismo se llevo a cabo en una cohorte general de pacientes diabéticos, el 70% de ellos con valores basales normales de tasa de filtrado glomerular, siendo posible que esta sea una población en la que no se apliquen sistemáticamente medidas preventivas de NIC en la práctica clínica.

A pesar de estos resultados positivos con iodixanol (contraste isoosmolar), no todos los ensayos demuestran diferencias en la incidencia de NIC entre los medios de contraste isoosmolares y los de baja osmolaridad. En un ensayo aleatorizado en 414 pacientes con enfermedad renal crónica que se sometieron a procedimientos de cateterismo cardiaco, no se observaron diferencias en la incidencia de NIC entre iodixanol (contraste isoosmolar) y iopamidol (contraste de baja osmolaridad). En este estudio de Solomon et al, el aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,5 mg/dl con respecto al valor basal tras la administración de contraste no fue significativamente diferente entre los dos grupos del estudio (el 4,4% con iopamidol frente al 6,7% con iodixanol; $p=0,39$)⁶⁷.

En general, se puede concluir que el mayor beneficio de la utilización de contrastes de baja osmolalidad e isoosmolares se obtiene en pacientes con alto riesgo de NIC (pacientes diabéticos o con creatinina mayor de 1,5 mg/dl).

Recientemente las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2014 para la revascularización miocárdica recomiendan el uso de contrastes de baja osmolaridad o isoosmolares en los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a ICP⁵³.

1.7.4. Hidratación.

Basándose en la observación de una mayor incidencia de NIC en los pacientes deshidratados y en el efecto beneficioso de la hidratación comparada con otros tratamientos, la administración de sueroterapia periprocedimiento se ha convertido en un estándar de la profilaxis de la NIC⁶⁸. La hidratación es una medida preventiva efectiva, barata, segura y práctica⁶¹.

El objetivo de una correcta hidratación del paciente es poder mantener un volumen intravascular adecuado que evite episodios de hipotensión y mantenga el flujo renal.

Algún estudio sugiere que la hidratación con suero salino fisiológico (0,9%) puede ser más efectiva que el suero salino hipotónico⁶⁹.

En cuanto a la vía de administración de la sueroterapia pocos son los ensayos que han evaluado el papel de la hidratación oral y, además, con resultados contradictorios⁷⁰⁻⁷¹.

Los protocolos de fluidos utilizados son diferentes, pero la mayor parte de los estudios coinciden en que la combinación de fluidoterapia intravenosa e hidratación oral es la mejor pauta para prevenir la NIC, sobre todo en pacientes de riesgo medio-alto. La dosis

recomendada por las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología de revascularización miocárdica de 2010 y 2014, siempre que la logística lo permita, es suero salino fisiológico (0,9%) iniciado 12 horas antes del procedimiento, a una velocidad de 1ml/kg/h, y mantenerlo hasta 24 horas tras la finalización^{53, 72}. Esta dosis debería reducirse a 0,5 ml/kg/h si la fracción de eyección es menor del 35% o su clasificación NYHA para insuficiencia cardiaca es mayor de 2⁷². Además se aconseja la hidratación oral, al menos con una ingesta de 500 ml de líquidos el día de la prueba y hasta 2500 ml las 24 horas siguientes⁷³.

También se han ensayado protocolos de hidratación con bicarbonato sódico, sobre la hipótesis de que la alcalinización de la orina podría reducir la formación de radicales libres y el daño tubular. Esta teoría ha sido analizada en varios ensayos aleatorizados y meta-análisis. Los resultados muestran datos no concluyentes dado que algunos de estos estudios demuestran reducción de la incidencia de NIC⁷⁴⁻⁷⁸ y otros no encuentran beneficio⁷⁹⁻⁸³. Una hipótesis es que en aquellos ensayos en los que el bicarbonato no funcionaba la orina no se alcalinizara adecuadamente.

Uno de los primeros estudios prospectivos sobre la prevención de la NIC con bicarbonato fue llevado a cabo por Merten et al. En este ensayo 119 pacientes con creatinina de al menos 1,1 mg/dl fueron aleatorizados a recibir suero salino o una solución de 154 mEq/l de bicarbonato sódico⁷⁶. Estas soluciones fueron administradas en un bolo de 3 ml/kg/h una hora antes del procedimiento más una infusión de 1 ml/kg/h durante 6 horas tras procedimiento. La incidencia de NIC fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron hidratación con bicarbonato sódico, por tanto, la hidratación con bicarbonato sódico podría ser más efectiva que el suero salino en la prevención de la NIC, al menos en protocolos de hidratación de 7 horas. Sin embargo, en un reciente estudio, Klima et al compararon una pauta prolongada de suero salino con dos pautas cortas de hidratación con bicarbonato sódico detectando una menor incidencia de NIC con suero salino⁸⁴.

Teniendo en cuenta estos resultados contradictorios las actuales guías de práctica clínica no realizan recomendaciones específicas acerca del uso del bicarbonato sódico en la prevención de la NIC, recomendándose únicamente pautas de hidratación con suero salino^{53, 85}.

1.7.5. Métodos para guiar la fluidoterapia.

Como hemos comentado previamente la fluidoterapia es la piedra angular en la prevención de la NIC. Uno de los métodos para guiar la administración de sueros en los pacientes sometidos a una angiografía es la medición de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Brar et al llevaron a cabo un estudio aleatorizado con el objetivo de establecer la eficacia de un protocolo de hidratación guiado por la presión telediastólica del ventrículo izquierdo⁸⁶. Se incluyeron un total de 396 pacientes con una tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m² y al menos un factor de riesgo de NIC (diabetes mellitus, antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y edad mayor de 75 años). Todos los participantes recibieron suero salino (volumen de 3ml/kg) una hora antes del cateterismo. Los pacientes en los que se realizaba fluidoterapia guiada por los niveles de presión telediastólica del ventrículo izquierdo recibían un volumen de 5 ml/kg/h si la presión era inferior a 13 mmHg, 3 ml/kg/h si la presión se encontraba entre 13 y 18 mmHg y 1,5 ml/kg/h si la presión era mayor de 18 mmHg. El grupo control recibía 1,5 ml/kg/h. Los pacientes en los que se realizaba expansión de volumen guiada por presión telediastólica sufrieron una menor incidencia de NIC (6,7% frente a 16,3%; p=0,005).

Estos datos sugieren que en los pacientes sometidos a un cateterismo cardiaco, una estrategia de fluidoterapia intensiva guiada por presión telediastólica, podría ser eficaz en la prevención de la NIC.

1.7.6. Profilaxis farmacológica.

1.7.6.1. N-acetilcisteína.

En los últimos años, muchos estudios se han orientado a identificar posibles fármacos que sirvan de protección frente a la NIC. Muchos de ellos, como los antagonistas del calcio, el manitol, la teofilina o el fenoldopam, no han mostrado eficacia; existiendo información contradictoria con la N-acetilcisteína.

La N-acetilcisteína es un fármaco con propiedades antioxidantes, barato, seguro y bien tolerado. Esta droga es un potente antioxidante que elimina una gran variedad de radicales libres, este mecanismo podría prevenir la NIC mejorando la hemodinámica renal y evitando el daño directo del estrés oxidativo. Numerosos estudios han evaluado el papel de esta sustancia en la prevención de la NIC.

El primer estudio realizado con N-acetilcisteína para la prevención de esta patología y que informó de la reducción del riesgo de deterioro de la función renal tras la utilización de este fármaco fue realizado por Tepel et al en 83 pacientes con enfermedad renal crónica a los que se les efectuó una tomografía computarizada con dosis fijas de un contraste de baja osmolaridad (iopromida)⁸⁷. La incidencia de NIC fue del 2% en los pacientes que recibieron N-acetilcisteína y del 21% en el grupo control ($p = 0,01$).

Posteriores estudios prospectivos aleatorizados de pequeño tamaño han sugerido que el efecto beneficioso de la N-acetilcisteína se extendía a los pacientes sometidos a una coronariografía y que la administración de N-acetilcisteína junto con una hidratación adecuada reducía de manera significativa la NIC en pacientes de alto riesgo⁸⁸⁻⁹².

Como consecuencia de la falta de mejores alternativas, la N-acetilcisteína ha ganado una amplia aceptación, aunque existen estudios con resultados contradictorios en los que no se demuestra el efecto beneficioso de este fármaco⁹³⁻⁹⁷. En estos estudios existen marcadas diferencias respecto al perfil de riesgo de los pacientes incluidos, las dosis y vía de administración de la N-acetilcisteína, el tipo y cantidad de contraste utilizado y el protocolo de hidratación, lo que dificulta sacar conclusiones sobre la verdadera utilidad de este fármaco.

En la tabla 3 se resumen las características y los resultados de algunos de los ensayos realizados con N-acetilcisteína para la prevención de la NIC en pacientes a los que se realiza una coronariografía⁸⁸⁻⁹⁸.

Tabla 1.3 Resumen de los ensayos realizados con N-Acetilcisteína (NAC) para la prevención de la NIC en pacientes en los que se realiza una coronariografía⁸⁸⁻¹⁰⁰.

Referencia	Pacientes (n)	Creatinina basal (mg/dl)	Régimen de N-Acetilcisteína	Cantidad de contraste (ml)	Incidencia de NIC
Ensayos que muestran un efecto favorable de la N-Acetilcisteína					
Shyu et al⁹²	121	NAC: 2,8±0,8 Placebo: 2,8±0,8	400mg/12h, durante 48h	NAC: 119±3 Placebo: 115±48	NAC: 3,3% Placebo: 24,6%; p<0,001
Diaz-Sandoval et al⁸⁹	54	NAC: 1,7±0,1 Placebo: 1,6±0,1	600mg/12h, una dosis antes y tres dosis después del procedimiento	NAC: 179±8 Placebo: 189±12	NAC: 8% Placebo: 45%; p=0,005
Kay et al⁹⁰	200	NAC: 1,3 (0,8-3,7) Placebo: 1,2 (0,8-3)	600mg/12h, durante 48h	NAC: 120(70-380) Placebo: 130(75-320)	NAC: 4% Placebo: 12%; p=0,03
MacNeill et al⁹¹	43	NAC: 1,9±0,4 Placebo: 1,9±0,4	600mg, dos dosis previas y tres dosis después del procedimiento	NAC: 103±52 Placebo: 116±63	NAC: 5% Placebo: 32%; p=0,046
Baker et al⁸⁸	80	NAC: 1,9±0,6 Placebo: 1,8±0,4	150mg/kg en 500cc de SS iv 30 minutos antes del procedimiento, seguido de 50mg/kg en 500cc de SS en 4 h	NAC: 238±165 Placebo: 222±162	NAC: 5% Placebo: 21%; p=0,045

Referencia	Pacientes (n)	Creatinina basal (mg/dl)	Régimen de N-Acetilcisteína	Cantidad de contraste (ml)	Incidencia de NIC
Ensayos en los que no se demuestra efecto beneficioso					
Durham et al⁹⁸	79	NAC: 2,2 ±0,4 Placebo: 2,3±0,5	1200mg 1 hora previa y tres dosis después del procedimiento	NAC: 77,4±35,9 Placebo: 84,7±42,1	NAC: 26,3% Placebo: 22%; p=NS
Boccalandro et al⁹⁴	179	NAC: 1,8 ±0,6 Placebo: 1,9±0,6	600mg/12h, durante 48h	NAC: 192±142 Placebo: 191±120	NAC: 13% Placebo: 12%; p=NS
Allaqaband et al⁹³	85	NAC: 2,2±1,0 Placebo: 2,0±0,8	600mg/12h, durante 48h	NAC: 122±65 Placebo: 122±75	NAC: 17,7% Placebo: 15,3%; p=NS
Goldenberg et al⁹⁶	80	NAC: 2,0±0,4 Placebo: 1,9±0,3	600mg/12h, durante 48h	NAC: 111±43 Placebo: 121±49	NAC: 10% Placebo: 8%; p=NS
Briguori et al⁹⁵	183	NAC: 1,5±0,4 Placebo: 1,5±0,4	600mg/12h, durante 48h	NAC: 194±127 Placebo: 200±144	NAC: 6,5% Placebo: 11%; p=NS
Oldenmeyer et al⁹⁷	96	NAC: 1,6±0,8 Placebo: 1,7±0,7	1500mg/12h, 4 dosis empezando la noche previa al procedimiento	NAC: 134±71 Placebo: 127±73	NAC: 8,2% Placebo: 6,4%; p=NS
Investigadores ACT-Trial⁹⁹	2308	NAC: 1,2±0,5 Placebo: 1,2±0,5	1200mg/12h, durante 48h	NAC: 100 (70-130) Placebo: 100 (70-130)	NAC: 12,7% Placebo: 12,7%; p=NS
Thiele et al¹⁰⁰	251	NAC: 0,92 (0,78-1,1) Placebo: 0,88 (0,76-1,02)	1200mg/12h, durante 48h	NAC: 180 (140-230) Placebo: 160 (120-220)	NAC: 14% Placebo: 20%; p=NS

NAC: N-Acetilcisteína. NIC: Nefropatía inducida por contraste. NS: no significativo. SS: Suero salino.

Uno de los últimos estudios que analiza el efecto preventivo de la N-acetilcisteína es el ACT Trial⁹⁹. En este estudio se aleatorizó a 2308 pacientes sometidos a un procedimiento intravascular con al menos un factor de riesgo para NIC (edad mayor de 70 años, IR, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca o hipotensión) a recibir N-acetilcisteína (1200 mg) o placebo. Los fármacos del estudio se administraron por vía oral dos veces al día durante 2 dosis antes y 2 dosis después del procedimiento. La incidencia de NIC fue del 12,7% en ambos grupos. El objetivo combinado de mortalidad o necesidad de diálisis a los 30 días también fue similar en ambos grupos. De esta forma, este gran ensayo aleatorizado encontró que la N-acetilcisteína no reducía el riesgo de NIC u otros resultados clínicamente relevantes en pacientes de riesgo sometidos a angiografía vascular coronaria y periférica. Sin embargo, este ensayo podría plantear alguna duda. Aunque los pacientes con IR crónica definidos por la tasa de filtrado glomerular fueron 823, únicamente 362 pacientes presentaban niveles de creatinina plasmática superiores a 1,5 mg/dl. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes incluidos con IR crónica solo presentaban leves reducciones de la tasa de filtrado glomerular, sin estar claro si tales pacientes tienen un aumento del riesgo de NIC, ni si se benefician de la administración de N-acetilcisteína.

Tampoco el estudio LIPSIA-N-ACC, prospectivo, aleatorizado, realizado sobre 251 pacientes sometidos a angioplastia primaria, la administración intravenosa de N-acetilcisteína a dosis de 1200 mg / 12 h durante dos días, demostró reducir la incidencia de NIC¹⁰⁰.

Debido a las discrepancias en los resultados de los estudios realizados, la eficacia de la N-acetilcisteína ha sido evaluada en varios metaanálisis^{79, 101-108}. Algunos de estos metaanálisis han informado de beneficios sustanciales en la prevención de la NIC con N-acetilcisteína, mientras que otros han reportado leves reducciones de riesgo y ocasionalmente no significativas.

En base a los resultados de estos ensayos las actuales guías de revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología no recomiendan la administración de N-acetilcisteína dentro de las medidas preventivas de la NIC⁵³.

1.7.6.2. Acido ascórbico o vitamina C.

El ácido ascórbico es otro de los fármacos antioxidantes con el que se ha explorado la posibilidad de protección frente al daño renal agudo por contraste.

Un reciente metaanálisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados, con una población analizada de 1536 pacientes con IR crónica sometidos a coronariografía, ha sugerido la existencia de un menor riesgo de NIC entre los pacientes que reciben ácido ascórbico (9,6 % frente a 16,8%; IC95%, 0,47-0,97; p=0,034)¹⁰⁹. Las dosis administradas de ácido ascórbico variaban de 1 a 3 gramos en diferentes protocolos de administración.

A pesar de este resultado positivo, en el momento actual no existe ninguna recomendación en relación a la utilización del ácido ascórbico como medida preventiva de la NIC. Dado el potencial efecto nefroprotector del ácido ascórbico deben ampliarse las investigaciones respecto a la dosis óptima y la mejor vía de administración.

1.7.6.3. Inhibición de la vasoconstricción renal.

Dado que los medios de contraste producen un desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores con reducción del filtrado glomerular, se ha especulado si la utilización de agentes vasodilatadores podría prevenir la NIC.

Numerosos fármacos vasodilatadores como la dopamina¹¹⁰, el fenoldopam¹¹¹, los calcioantagonistas¹¹², el péptido natriurético atrial¹¹³ y los antagonistas de la endotelina¹¹⁴ se han utilizado en la prevención de la NIC.

La mayor parte de los estudios realizados con estos fármacos no han demostrado prevenir el deterioro de la función renal después de la administración de contraste.

Respecto a la utilidad de la teofilina en la prevención de la NIC existen datos contradictorios en los ensayos realizados. Teniendo en cuenta el estrecho margen terapéutico, la posible aparición de efectos secundarios y la existencia de resultados contradictorios, la teofilina no es un agente profiláctico adecuado¹⁸.

1.7.6.4. Estatinas a altas dosis.

Las estatinas, fármacos asociados principalmente con la reducción de colesterol LDL, han demostrado poseer efectos pleiotrópicos que incluyen la mejora de la producción de óxido nítrico endotelial, acciones antiinflamatorias y antioxidantes¹¹⁵. Por lo tanto, las estatinas podrían considerarse como candidatos prometedores para la prevención de la NIC.

En primer lugar, las estatinas pueden modular la hipoperfusión renal después de la administración de contraste por regulación a la baja de los receptores de angiotensina y disminución de la síntesis de endotelina-1¹¹⁶. En segundo lugar, el daño tóxico sobre las células tubulares por los radicales libres de oxígeno y citoquinas proinflamatorias puede ser reducida por los efectos antiinflamatorios de las estatinas que inhiben la expresión del factor tisular de los macrófagos¹¹⁷. Además, sus efectos no lipídicos se han podido demostrar en unas pocas horas después del inicio del tratamiento con estatinas.

Aunque muchos ensayos clínicos han demostrado que las altas dosis de estatinas proporcionan más beneficios clínicos en la prevención de eventos cardiovasculares en el seguimiento, como la atorvastatina 80 mg que reduce más el riesgo cardiovascular en comparación con estatinas a dosis bajas¹¹⁸⁻¹¹⁹, el umbral de las estatinas para reducir los riesgos de la NIC sigue siendo desconocido.

En un metaanálisis de ensayos aleatorizados, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con estatinas a dosis altas a corto plazo para la prevención de la NIC, las estatinas parecían reducir la incidencia de NIC¹²⁰. Teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios incluidos en este metaanálisis, los autores sólo realizaban una recomendación limitada a favor de la utilización de las estatinas para reducir la incidencia de NIC.

El reciente estudio PRATO-ACS, realizado sobre una población de 504 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sometidos a una estrategia invasiva precoz, aleatorizó a los pacientes a recibir rosuvastatina (40 mg al ingreso, seguida de 20 mg/día) o ningún tratamiento con estatinas¹²¹. La incidencia de NIC fue significativamente menor en el grupo de tratamiento con estatinas (6,7% frente a 15,1%; $p=0,003$). Además, el tratamiento con estatinas se asoció con una menor tasa de muerte o infarto de miocardio no fatal a los 6 meses de seguimiento.

En base a los últimos estudios comentados, las actuales guías de práctica clínica sobre revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la utilización de estatinas a altas dosis como medida preventiva de la NIC (Rosuvastatina 20 - 40 mg o Atorvastatina 80 mg o Simvastatina 80 mg) - indicación clase IIa con nivel de evidencia A⁵³.

Un reciente metaanálisis, surgido tras la publicación de las guías de revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología, confirma el efecto

protector de las estatinas frente a la NIC. Los datos analizados a partir de nueve estudios aleatorizados con un total de 5143 pacientes mostraban que el tratamiento previo con estatinas se asociaba con una reducción significativa del riesgo de NIC. El efecto beneficioso de las estatinas se observaba tanto en pacientes con función renal normal como en pacientes con insuficiencia renal e independientemente de la administración concomitante de N-acetilcisteína¹²².

Aunque las estatinas parecen poseer un efecto preventivo frente a la NIC, se necesitan más estudios para determinar el régimen apropiado de tratamiento con estatinas, incluyendo el tipo, la dosis y la duración del tratamiento.

1.7.6.5. Citrato de sodio.

De forma teórica la alcalinización de la orina mediante un preparado de citrato podría evitar la NIC mediante la supresión de la generación de radicales libres de oxígeno que se forman, principalmente, en un medio ácido.

Un estudio aleatorizado publicado en 2013 en el *European Heart Journal* por Markota et al demostraba que los pacientes que se sometían a una angiografía coronaria y recibían citrato de sodio experimentaban índices más bajos de NIC¹²³. En este ensayo se aleatorizaron a 202 pacientes programados para ser sometidos a una angiografía coronaria a recibir hidratación con y sin citrato. La incidencia de la NIC dos días después de la angiografía fue menor en aquellos pacientes que recibieron citrato (4 frente a 20%; $p < 0,001$). El pH de la orina fue más alto en aquellos pacientes que recibieron citrato antes de la angiografía. Además se observó una importante correlación existente entre el pH de la orina justo antes de la angiografía coronaria y el cambio en los niveles de creatinina a las 48 horas tras la intervención, de tal forma que la elevación de los niveles de creatinina tras la angiografía fue menor en aquellos pacientes cuyo pH pre-angiografía era mayor de 6.

Estos resultados requieren confirmación por otros ensayos antes de poder generalizar la utilización del citrato como medida preventiva de la NIC.

1.7.7. Hemofiltración y hemodiálisis profiláctica.

Es controvertido si las terapias de depuración extrarrenal pueden reducir el riesgo de NIC.

La efectividad de la hemofiltración en pacientes con alto riesgo de NIC fue comparada frente a la hidratación con suero salino fisiológico en un ensayo italiano llevado a cabo por Marenzi et al¹²⁴. En este ensayo se incluyeron 114 pacientes con IR crónica (creatinina plasmática mayor de 2 mg/dl). La hemofiltración se asoció con los siguientes beneficios: menor incremento de la concentración de creatinina plasmática, menor requerimiento de terapia de sustitución renal y reducción de la mortalidad intrahospitalaria y al año.

Sin embargo estos resultados han sido cuestionados por varias razones:

1.- La menor incidencia de elevación en las concentraciones de creatinina con hemofiltración puede ser directamente atribuida al mismo procedimiento de hemofiltración.

2.- La terapia de sustitución renal (hemodiálisis o hemofiltración) fue indicada por oligoanuria persistente de más de 48 horas. Sin embargo, la presencia de oligoanuria como único requerimiento para la terapia sustitutiva no es común en la práctica clínica habitual y particularmente en la NIC donde la resolución espontánea es frecuente. Esto puede haber provocado un incremento artificial de la incidencia de terapia sustitutiva en el grupo control.

3.- La hemofiltración era realizada en una unidad de cuidados intensivos, lo cual puede relacionarse con mayores cuidados y una mejor monitorización en el grupo de pacientes sometidos a hemofiltración.

Sin embargo, la hemofiltración permitió significativos beneficios relacionados con la supervivencia a corto y largo plazo. El mayor beneficio en términos de supervivencia fue observado en el subgrupo de pacientes con mayores valores de creatinina (creatinina plasmática mayor de 4mg/dl). Por lo tanto, en los pacientes con IR crónica a los que se les realiza una coronariografía, la hemofiltración periprocedimiento podría ser efectiva en la prevención del deterioro de la función renal y estar asociada con una mayor supervivencia a corto y largo plazo. Los pacientes con mayor grado de deterioro de la función renal son los que más se benefician de este procedimiento.

A pesar de estos resultados no debemos olvidar que la hemofiltración es una técnica invasiva, cara, no exenta de complicaciones y que en este caso implica importantes dudas logísticas, por lo que la aplicabilidad de estos hallazgos en la práctica clínica es dudosa.

Otro método propuesto de protección renal en aquellos pacientes de alto riesgo a los que se efectúa una coronariografía es la hemodiálisis post-procedimiento, con el objetivo de retirar el agente de contraste de la circulación. Los ensayos realizados indican que la hemodiálisis elimina eficazmente el contraste pero no influye en la incidencia de NIC. Por lo tanto, la hemodiálisis profiláctica no se recomienda¹²⁵⁻¹²⁶.

En 2012 se publicó un metaanálisis que valoraba en conjunto las terapias de remplazo renal en la prevención de la NIC¹²⁷. Este metaanálisis incluía ocho estudios con hemodiálisis y tres estudios realizados con hemofiltración. Las terapias de depuración renal en conjunto no mostraron beneficio. Analizando los estudios con hemofiltración no se

detectó una menor incidencia de NIC con esta técnica y la hemodiálisis parecía aumentar el riesgo de NIC.

1.7.8. Dispositivos invasivos.

1.7.8.1. Sistema *RenalGuard*.

Este dispositivo aprobado en Europa en 2007 es un controlador de líquidos en circuito cerrado. La idea es utilizar una sustitución continua de líquido en combinación con diurético, para producir elevadas tasas de flujo de orina. Este elevado flujo urinario promovería un rápido tránsito de los agentes de contraste, potencialmente tóxicos, a través de las nefronas, protegiendo el riñón.

Dos estudios han evaluado los beneficios de este sistema en pacientes con alto riesgo de NIC sometidos a angiografía¹²⁸⁻¹²⁹. En ambos estudios el *RenalGuard* disminuyó la incidencia de NIC.

El estudio REMEDIAL II publicado en 2011 incluyó a 292 pacientes con alto riesgo de NIC (tasa de filtrado glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m² o elevada puntuación en un algoritmo de estratificación de riesgo de NIC). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir un protocolo de hidratación con bicarbonato sódico (grupo control) o un protocolo de hidratación con suero salino fisiológico y furosemida controlado por el sistema *RenalGuard*. Ambos grupos de pacientes recibieron N-acetilcisteína. Los pacientes del grupo *RenalGuard* presentaron una menor incidencia de nefropatía inducida por contraste (11% frente a 20,5%; $p=0,025$)¹²⁸.

El estudio MYTHOS trató de determinar la eficacia del sistema *RenalGuard* en una población con un menor riesgo de NIC. En este estudio se incluyeron 170 pacientes con una

tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m². Se comparo el sistema *RenalGuard* frente a un protocolo estándar de hidratación con suero salino fisiológico. El sistema *RenalGuard* redujo el riesgo de NIC y además parecía asociarse a una menor incidencia de eventos clínicos adversos post-procedimiento¹²⁹.

1.7.8.2. Sistema de infusión renal *Benephit*.

El sistema *Benephit* es un catéter de bajo perfil que permite la infusión directa de fármacos en las arterias renales.

Weisz et al realizaron un estudio en 285 pacientes con riesgo de desarrollar NIC, mediante la infusión de fenoldopam directamente en las arterias renales a través de este dispositivo. La incidencia de NIC fue significativamente inferior a la calculada mediante los sistemas de estratificación de riesgo¹³⁰.

1.8. Seguimiento del paciente que ha padecido una nefropatía inducida por contraste.

Lo primero a tener en cuenta en el seguimiento de un paciente que ha sufrido una NIC es que debe monitorizarse su función renal hasta que recupere sus cifras de creatinina basales o hasta una semana después de la estabilización de los parámetros funcionales renales⁵⁻⁶.

Teniendo en cuenta que los pacientes que reciben el alta hospitalaria tras una NIC presentan tasas de mortalidad significativamente mayores que los pacientes sin esta complicación, estos enfermos deberían recibir un seguimiento clínico más estrecho y se debería documentar tal complicación en el informe clínico del paciente. Se deben recoger

también los casos en los que se requieren técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis o hemofiltración), así como el tipo y la cantidad de contraste que se ha utilizado durante el procedimiento.

En los pacientes con antecedente de NIC se debería limitar, siempre que sea posible, la realización de nuevas pruebas con utilización de medios de contraste.

Si un paciente con antecedente de NIC precisara de un nuevo procedimiento con utilización de medios de contraste sería razonable esperar al menos 3 semanas, se debería considerar al mismo como a un enfermo con alto riesgo de deterioro de la función renal y se deberían poner en marcha todas las medidas nefroprotectoras a nuestro alcance.

1.9. Conclusiones y recomendaciones.

El mejor tratamiento para la prevención de la NIC es desconocido. Sin embargo, sí podemos ofrecer una serie de recomendaciones profilácticas que han demostrado su utilidad en los estudios realizados.

Como hemos descrito, la prevención de la NIC es importante, ya que esta patología se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria. Lo más importante para prevenir la NIC es detectar a los pacientes en riesgo de sufrirla. Se han publicado varios artículos con el objetivo de crear una puntuación de riesgo con la cual estratificar a los pacientes. Uno de estos esquemas de estratificación de riesgo se describe en la figura 1.2⁴⁷. Para facilitar la toma de decisiones también se han creado escalas informatizadas (<https://bmc2.org/calculators/cin>)⁵⁴.

Una vez que hemos calculado el riesgo individual de NIC mediante estas herramientas de predicción, procederemos a iniciar una serie de medidas profilácticas de forma individualizada. Inicialmente se deben adoptar unas medidas generales:

1.- Retirada de fármacos nefrotóxicos durante 48 horas (antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos nefrotóxicos, diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, etc..).

2.- Utilizar bajas dosis de contraste (menos de 350 ml o menos de 4ml/kg).

3.- Evitar repetir procedimientos en 48-72 horas y antes de que la creatinina haya retornado a su valor basal.

En los pacientes de bajo riesgo, además de estas medidas generales no serían necesarias muchas más precauciones. Dado que se deben evitar las situaciones de hipovolemia se instaurará un protocolo de hidratación oral (ingesta de líquidos mayor de 2 litros) el día previo y durante las 24 horas posteriores al procedimiento.

En aquellos pacientes con riesgo moderado/alto, además de las medidas generales es preciso:

1.- Utilizar un protocolo de hidratación intravenosa. La fluidoterapia es la piedra angular en la prevención de la NIC. Múltiples estudios aleatorizados han demostrado su efectividad. Los protocolos de fluidos utilizados son diferentes pero todos los estudios coinciden en que la combinación de fluidoterapia intravenosa e hidratación oral es la mejor pauta para prevenir la NIC, sobre todo en pacientes de riesgo medio-alto. La cantidad y tipo de suero a administrar debe ser mejor definida, pero un régimen profiláctico razonable sería: suero salino fisiológico (0,9%) iniciado 12 horas antes de proceder al procedimiento, a una

velocidad de 1ml/kg/h, y mantenerlo hasta 24 horas tras su finalización. Además se aconseja la hidratación oral, al menos con una ingesta de 500 ml de líquidos el día de la prueba y hasta 2500 ml las 24 horas siguientes^{69, 73}.

2.- Utilizar medios de contraste de baja osmolaridad o incluso isoosmolares^{22, 45, 65}.

3.- Utilización de estatinas a altas dosis (Rosuvastatina 20 - 40 mg o Atorvastatina 80 mg o Simvastatina 80 mg)⁵³.

4.- Aunque no se recomienda el uso rutinario de la hemofiltración ni del sistema RenalGuard, dichos tratamientos podrían considerarse en combinación con las anteriores medidas preventivas en los pacientes de muy alto riesgo^{74, 124, 128-129}.

5.- Aunque las actuales guías de revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología no recomiendan la administración de N-acetilcisteína dentro de las medidas preventivas de la NIC⁵³, teniendo en cuenta los resultados decepcionantes con otras alternativas farmacológicas, el posible beneficio en el subgrupo de pacientes de alto riesgo, la disponibilidad, seguridad y bajo coste de este fármaco; la N-acetilcisteína podría considerarse para la prevención de la NIC en pacientes con alto riesgo o en aquellos en los que no se pueda realizar un adecuado protocolo de hidratación. Un régimen profiláctico razonable sería administrar N-acetilcisteína a dosis de 600-1200 mg/12 horas (por vía oral o intravenosa) el día previo y el día del procedimiento¹³¹⁻¹³².

2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las causas de insuficiencia renal aguda tras un procedimiento de revascularización coronaria percutánea son muy variadas, e incluyen nefrotoxicidad por el contraste, alteraciones hemodinámicas, toxicidad farmacológica o ateroembolia. El grado de insuficiencia renal preexistente es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía tras ICP y por lo tanto las medidas nefroprotectoras se focalizan en este subgrupo de pacientes^{12-13, 47}. Sin embargo, los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados mediante ICP pueden constituir también una población con un mayor riesgo de nefropatía tras ICP^{9, 133}. Las alteraciones hemodinámicas en el marco de un SCA, la utilización de elevados volúmenes de contraste, el elevado riesgo cardiovascular de esta población, la reducción del volumen circulante secundario a la sudoración y a los vómitos y la imposibilidad de una adecuada profilaxis de la NIC en procedimientos emergentes son factores que pueden contribuir al desarrollo de la nefropatía tras ICP en este subgrupo de pacientes.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado de forma específica la prevalencia y pronóstico a largo plazo de la nefropatía tras ICP en pacientes con SCA y función renal normal.

El mejor tratamiento de esta grave complicación es la prevención. En las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de pacientes con SCA sin elevación persistente del segmento ST solo se recomiendan medidas nefroprotectoras en pacientes con SCA e insuficiencia renal crónica¹³⁴⁻¹³⁵, por lo que la realización de estudios en los pacientes con función renal normal podría identificar a un subgrupo de los mismos que también se beneficien de estas medidas preventivas.

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Analizar la prevalencia de la nefropatía tras ICP de los pacientes sin insuficiencia renal preexistente que ingresaron por SCA entre los años 2007 y 2011 en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
2. Evaluar los factores de riesgo de la nefropatía tras ICP en una población de pacientes con SCA y función renal normal al ingreso. La identificación de factores de riesgo de nefropatía tras ICP en esta población podría identificar un subgrupo de pacientes sobre los que el inicio de medidas preventivas y la monitorización de la creatinina plasmática durante el ingreso tendría una gran importancia.
3. Evaluar el pronóstico intrahospitalario en función del antecedente de nefropatía tras ICP. Análisis de las complicaciones intrahospitalarias en relación con el procedimiento intervencionista y de la mortalidad intrahospitalaria en función del deterioro de la función renal tras la ICP.
4. Evaluar los reingresos hospitalarios en el primer año y de los eventos cardiovasculares y la supervivencia a largo plazo en función del antecedente de nefropatía tras ICP. Los objetivos analizados fueron la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias, los reingresos en el primer año y los eventos cardiovasculares y la mortalidad cardíaca y total en el seguimiento a largo plazo. Conocer la evolución a largo plazo de los pacientes que desarrollan nefropatía tras ICP sería de un gran interés para determinar si estos pacientes podrían beneficiarse de un seguimiento clínico más estrecho y de unas medidas terapéuticas preventivas más agresivas.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

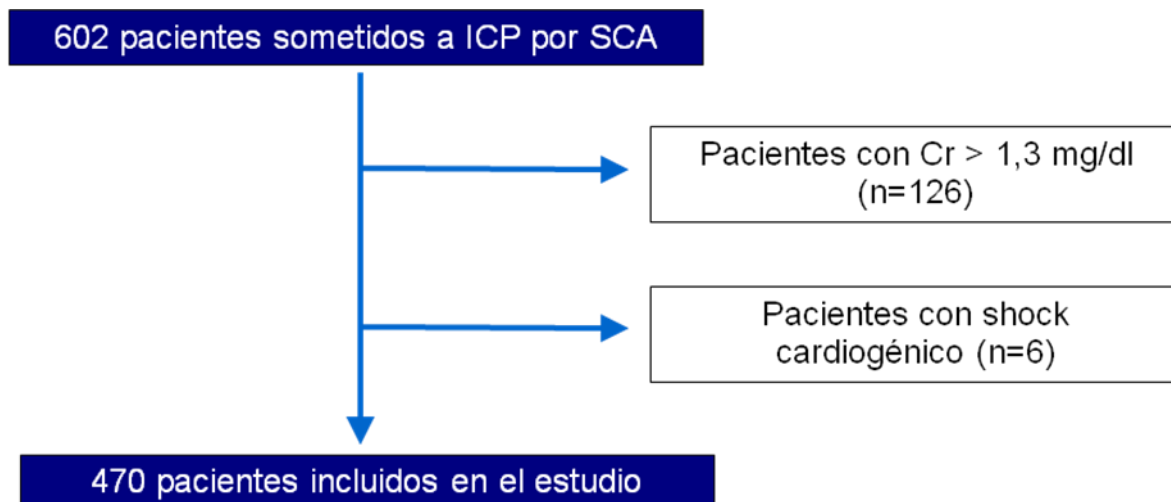
3.1. Población del estudio y variables analizadas.

El Hospital Universitario Fundación Alcorcón es una institución sanitaria pública sin ánimo de lucro, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Es uno de los mayores hospitales del área sur de Madrid.

La Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Fundación Alcorcón inició su actividad en el año 2003 y cuenta con un volumen histórico de más de 12000 procedimientos. Dicha Unidad ofrece cobertura a la población de Alcorcón y además realiza procedimientos diagnósticos y terapéuticos de pacientes de hospitales cercanos como el Hospital Universitario de Móstoles y el Hospital Universitario de Fuenlabrada, hospitales que no tienen Servicio de Cardiología Intervencionista. En este estudio no se incluyó a los pacientes que fueron remitidos desde otros hospitales para la realización de una coronariografía. Todos estos pacientes son trasladados tras la realización de la ICP a sus centros de referencia, con la consiguiente dificultad para conocer la evolución durante el final del ingreso.

Durante los años 2007-2011 un total de 602 pacientes consecutivos pertenecientes a nuestro área fueron sometidos a una ICP en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón por SCA con o sin elevación del segmento ST. Se excluyó del análisis a los pacientes con insuficiencia renal detectada en el momento del ingreso (valor de creatinina al ingreso mayor de 1,3 mg/dl) (n=126) y a los pacientes en situación de shock cardiogénico (n=6). En total, 132 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión (figura 3.1).

Figura 3.1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.



Cr: creatinina. ICP: intervención coronaria percutánea. SCA: síndrome coronario agudo.

El grupo de estudio está formado por 470 pacientes (edad media 65 ± 12 años y 381 [81,1%] varones) con SCA y sin insuficiencia renal pre-existente ni shock cardiogénico sometidos a revascularización percutánea.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico donde las variables se recogieron de forma prospectiva.

Se registraron en la base de datos de la unidad distintas variables clínicas y epidemiológicas como edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, otras comorbilidades, tratamiento previo, etc...

Se realizó analítica con hemograma y bioquímica en el momento de la llegada a urgencias, curva de marcadores de necrosis miocárdica (6 y 12 h) y analítica completa a las ocho de la mañana del día siguiente al ingreso.

Tras la ICP, como parte del protocolo habitual de nuestro centro, se realizó nueva curva de marcadores de necrosis miocárdica a las 6 y 12 horas y valoración de la función renal al día siguiente. La cantidad y el momento de la extracción de análisis adicionales se realizaron según el criterio del médico responsable. Se registró el valor de creatinina al ingreso y durante la hospitalización.

El aclaramiento de creatinina se estimó, mediante la fórmula simplificada del MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)¹³⁶⁻¹³⁷:

$$\text{Filtrado glomerular (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times Cr^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer y/o } 1,210 \text{ si afroamericano)}$$

La ecuación abreviada del estudio MDRD¹³⁶ solo requiere conocer la edad y el sexo del paciente, y el resultado obtenido se corrige por superficie corporal. Se considera que la ecuación abreviada del MDRD tiene mayor fiabilidad que la fórmula de Cockcroft-Gault⁵.

3.1.1. Cateterismo cardiaco.

El intervencionismo coronario fue realizado según técnicas estándar utilizando el acceso radial en la mayoría de los casos (394 [83,8%]).

En todos los casos los medios de contraste utilizados fueron el iohexol (Omnipaque 300[®], contraste de baja osmolaridad) y el iodixanol (Visipaque 320[®], contraste isoosmolar). El medio de contraste más frecuentemente utilizado, hasta en un 84,5% de los procedimientos, fue el contraste isoosmolar iodixanol.

Se registró el número de vasos principales con lesiones ateroscleróticas significativas en la coronariografía, la vía de acceso, la dosis de contraste, el tiempo de escopia y el

número y tipo de stent utilizado. También se registró el tratamiento antitrombótico empleado, las complicaciones hemorrágicas en relación con el acceso, el éxito angiográfico y la presencia de alguna complicación durante el procedimiento y la hospitalización.

Nuestro centro dispone de un protocolo de profilaxis de NIC para aquellos pacientes que ingresan con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban al ingreso valores normales de creatinina plasmática, probablemente ninguno de ellos recibió medidas preventivas para NIC, más allá de las medidas generales (retirada de fármacos nefrotóxicos, evitar situaciones de hipovolemia, administración de estatinas a altas dosis...). La decisión de instaurar una pauta de hidratación tras el cateterismo, el tipo y la dosis de fluidoterapia y la necesidad de terapia de sustitución renal quedaron a criterio del médico responsable del paciente.

3.1.2. Seguimiento.

Todos los pacientes sometidos a ICP en nuestra institución son seguidos prospectivamente durante un mínimo de 12 meses. La media de seguimiento en el presente trabajo fue de $26,7 \pm 14$ meses.

Los datos de seguimiento se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica electrónica de nuestro hospital, así como a través de entrevistas por vía telefónica realizadas de forma rutinaria y estandarizada al mes, al año y al final del seguimiento.

Los objetivos analizados fueron la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias, los reingresos en el primer año y los eventos cardiovasculares y la mortalidad cardíaca, no cardíaca y total en el seguimiento a largo plazo.

3.2. Definiciones.

La terminología utilizada para definir el deterioro de la función renal tras la administración de medios de contraste es variada y depende de la literatura revisada. Teniendo en cuenta que las causas de insuficiencia renal aguda tras un procedimiento de revascularización coronaria percutánea pueden ser múltiples (nefrotoxicidad del contraste, alteraciones hemodinámicas, toxicidad farmacológica, ateroembolia...) se ha preferido utilizar durante la exposición del presente trabajo el término de nefropatía tras ICP en vez de NIC.

La nefropatía tras ICP se definió como un incremento $\geq 25\%$ o $\geq 0,5$ mg/dl del valor de creatinina sérica en las 72 horas siguientes al procedimiento, dado que esta es la definición más habitualmente utilizada en la literatura^{3-6,47}. No se utilizó la clasificación AKIN de lesión renal aguda al no disponer de datos de cuantificación de diuresis tras la ICP en nuestra población.

Se definió infarto agudo de miocardio como la elevación de troponina I, al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda. Se definió el infarto post-ICP según los criterios de la última clasificación universal de infarto de miocardio (elevación de troponina I mayor de 1ng/ml en pacientes con valores basales normales o aumento de más del 20% en pacientes con troponina elevada en situación de estabilidad o en disminución, asociado a datos clínicos, electrocardiográficos o de imagen de isquemia o hallazgos angiográficos compatibles con alguna complicación)¹³⁸.

Se definió anemia de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud: hemoglobina < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres.

La función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) se estimó por ecocardiograma. El shock cardiogénico se definió como una presión arterial sistólica < 90 mmHg durante al menos 1 hora acompañada de hipoperfusión tisular, que precisó soporte inotrópico y/o implante de balón intraaórtico de contrapulsación.

Como mortalidad cardiaca se consideró la debida a SCA, insuficiencia cardiaca y arritmia ventricular.

Se definió éxito angiográfico como la presencia de un flujo TIMI mayor o igual a 2 en ausencia de estenosis residual mayor del 20%.

Durante el seguimiento, se consideró revascularización de la lesión diana como la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización (percutáneo o quirúrgico) del segmento coronario con stent, realizado en presencia de reestenosis angiográfica (estenosis > 50%) y síntomas o signos de isquemia miocárdica. Asimismo, se definió revascularización del vaso diana como una nueva revascularización percutánea o quirúrgica del vaso previamente tratado en presencia de una estenosis severa (estenosis > 70%) y síntomas o signos de isquemia miocárdica.

Se clasificaron las complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso vascular utilizando la escala BARC (Tabla 3.1)¹³⁹.

Tabla 3.1. Escala BARC (Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding)¹³⁹.

ESCALA BARC

Tipo 0: Sin sangrado.

Tipo 1: Sangrado que no requiere realizar estudios adicionales, hospitalización ni ser manejado por algún profesional de la salud.

Tipo 2: Cualquier sangrado clínicamente manifiesto que no cumple criterios para tipo 3, 4 o 5 y que cumple al menos uno de los siguientes criterios: requiere intervención no quirúrgica por profesional de la salud, requiere hospitalización o requiere una pronta valoración.

Tipo 3a: Sangrado que condiciona un descenso de 3 a 5 g/dl de hemoglobina.

Tipo 3b: Sangrado que condiciona descenso de más de 5 g/dl de hemoglobina. Sangrado que condiciona taponamiento cardiaco. Sangrado que requiere intervención quirúrgica para su control. Sangrado que requiere agentes vasoactivos intravenosos.

Tipo 3c: Hemorragia intracraneal. Sangrado intraocular con compromiso de la visión.

Tipo 4: Sangrados relacionados con la cirugía de revascularización coronaria. Hemorragia intracraneal peri-operatoria (dentro de las primeras 48 horas tras la cirugía). Re-operación con el propósito de controlar el sangrado. Trasfusión de al menos 5 concentrados de

hematíes en un periodo de 48 horas. Sangrado por drenaje torácico de más de 2 litros en un periodo de 24 horas.

Tipo 5a: Sospecha de sangrado fatal (no evidente) y no confirmado por autopsia o imagen pero clínicamente sospechado.

Tipo 5b: Sangrado fatal evidente o confirmado por estudio de imagen o por autopsia.

3.3. Análisis estadístico.

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS versión 20 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se describen como valor absoluto seguido del porcentaje.

Las diferencias en los resultados de una variable cuantitativa entre los dos grupos de pacientes fueron analizadas mediante el test t de Student. Las diferencias entre variables categóricas fueron analizadas mediante el test χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher según procediese.

Se realizó un análisis de regresión logística por pasos hacia atrás para determinar los factores predictores independientes de nefropatía tras ICP. Las variables incluidas en este análisis fueron las variables relacionadas significativamente con el desarrollo de disfunción renal en el modelo univariable y las consideradas de relevancia clínica: hemoglobina al ingreso, troponina I máxima pre-ICP, CK máxima pre-ICP, tasa de filtrado glomerular, FEVI, volumen de contraste y PCR al ingreso. Todas estas variables fueron recogidas previo al desarrollo de la nefropatía tras ICP. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

La supervivencia libre de muerte total y muerte cardiaca en los grupos con y sin nefropatía tras ICP se comparó mediante el análisis de Kaplan-Meier (*log-rank test*).

Se realizó un análisis de regresión de Cox multivariable por pasos hacia atrás para determinar los predictores independientes de mortalidad total y cardiaca. Las variables

incluidas en estos análisis han sido las descritas como principales predictoras de mortalidad en el contexto de SCA¹³⁴: edad, FEVI (variable continua), hemoglobina al ingreso (variable continua), diabetes mellitus y nefropatía tras ICP. Los resultados se expresan en *hazard ratio* (HR) y su IC95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

4.- RESULTADOS

4.1. Características basales y prevalencia de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

El grupo de estudio está formado por 470 pacientes (edad media 65 ± 12 años y 381 [81,1%] varones) con SCA y sin insuficiencia renal pre-existente ni shock cardiogénico sometidos a revascularización percutánea. La población estudiada presentaba una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. El motivo por el que más frecuentemente se indicó la realización del cateterismo fue un SCA sin elevación del segmento ST (338 [71,9%]). La mayor parte de los pacientes presentaban función ventricular izquierda dentro de límites normales.

Las características clínicas basales de los 470 pacientes incluidos en el estudio se presentan en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Características clínicas basales de los 470 pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervencionismo coronario percutáneo sin insuficiencia renal pre-existente ni shock cardiogénico.

Características clínicas basales	
(n=470)	
Edad (años), media ± DE	65 ± 11,8
Sexo (varón), n (%)	381 (81,1%)
Diabetes Mellitus, n (%)	141 (30%)
Dislipemia, n (%)	303 (64,5%)
Hipertensión arterial, n (%)	301 (64%)
Tabaquismo activo, n (%)	154 (32,8%)
Enfermedad vascular periférica, n (%)	63 (13,4%)
Antecedente de infarto, n (%)	67 (14,3%)
Angioplastia previa, n (%)	76 (16,2%)
SCACEST al ingreso, n (%)	132 (28,1%)
Angioplastia primaria, n (%)	55 (11,7%)
SCASEST al ingreso, n (%)	338 (71,9%)
IAM sin elevación del ST, n (%)	177 (37,7%)
Angina inestable, n (%)	161 (34,3%)
FEVI ecocardiograma, media ± DE	54,3 ± 9,1
FEVI < 50% al ingreso, n (%)	80 (17,4%)

Creatinina al ingreso (mg/dl), media ± DE	0,94 ± 0,18
TFG-MDRD (ml/min/1,73m²), media ± DE	85,3 ± 21,8

DE: desviación estándar. FEVI: función ventricular izquierda. IAM: infarto agudo de miocardio. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. TFG-MDRD: tasa de filtrado glomerular (Modification of Diet in Renal Disease).

De los 470 pacientes analizados 30 (6,4%; IC95%: 4,3-8,9%) desarrollaron nefropatía tras ICP a pesar de presentar niveles de creatinina plasmática normales en el momento del ingreso. Como hemos comentado previamente la necesidad de diálisis en los pacientes con nefropatía tras ICP es poco frecuente ya que el deterioro de la función renal suele ser reversible. En nuestra población únicamente un paciente (0,2%) precisó de diálisis. Debemos tener en cuenta que la mortalidad de aquellos pacientes que requieren este tratamiento es elevada⁴², de hecho el único paciente de nuestro estudio que precisó de tratamiento renal sustitutivo falleció durante el ingreso.

Las tablas 4.2 y 4.3 muestran las características basales y los datos angiográficos y del procedimiento intervencionista de los pacientes que desarrollaron nefropatía tras ICP frente a los que no presentaron esta complicación.

Tabla 4.2. Datos clínicos y de laboratorio de los pacientes según el desarrollo de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

	Sin nefropatía post- ICP (n=440)	Nefropatía post-ICP (n=30)	p
Edad (años), media \pm DE	65 \pm 11,7	65,1 \pm 12,6	0,973
Sexo (varón), n (%)	360 (81,8%)	21 (70%)	0,110
Diabetes Mellitus, n (%)	132 (30%)	9 (30%)	1,000
Dislipemia, n (%)	279 (63,4%)	24 (80%)	0,066
Hipertensión arterial, n (%)	280 (63,6%)	21 (70%)	0,482
Tabaquismo activo, n (%)	146 (33,2%)	8 (26,7%)	0,462
EVP, n (%)	60 (13,6%)	3 (10%)	0,572
Antecedente de infarto, n (%)	65 (14,8%)	2 (6,7%)	0,219
Angioplastia previa, n (%)	73 (16,6%)	3 (10%)	0,343
SCACEST al ingreso, n (%)	121 (27,5%)	11 (36,7%)	0,280
Angioplastia primaria, n (%)	52 (11,8%)	3 (10%)	0,764
SCASEST al ingreso, n (%)			
IAM sin elevación del ST	161 (36,6%)	16 (53,3%)	0,067
Angina inestable	158 (35,9%)	3 (10%)	0,004
FEVI ecocardiograma (%), media \pm DE	54,8 \pm 8,7	47,9 \pm 12,6	<0,001
FEVI < 30% al ingreso, n (%)	18 (4,2%)	4 (13,3%)	0,023

Creatinina al ingreso (mg/dl), media ± DE	0,94 ± 0,17	0,90 ± 0,24	0,218
TFG-MDRD (ml/min/1,73m²), media ± DE	84,8 ± 20,0	93,1 ± 39,6	0,044
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml), media ± DE	7,6 ± 20,8	16,6 ± 28	0,026
CK máxima pre-ICP (mg/dl), media ± DE	286,5 ± 539,8	537,4 ± 782,1	0,018
Glucemia basal (mg/dl), media ± DE	115,5 ± 34,0	118 ± 28,9	0,698
LDL-colesterol (mg/dl), media ± DE	107,2 ± 35,9	105,9 ± 30,5	0,851
HDL-colesterol (mg/dl), media ± DE	37,2 ± 11,1	36,7 ± 13	0,827
Hemoglobina al ingreso (g/dl), media ± DE	13,8 ± 1,6	12,9 ± 1,8	0,005
PCR al ingreso (mg/dl), media ± DE	16,7 ± 31,3	29,5 ± 46	0,071
Tratamiento previo al ingreso con estatinas, n (%)	181 (41,1%)	12 (40%)	0,903

CK: creatinasa. DE: desviación estándar. EVP: enfermedad vascular periférica. FEVI: función ventricular izquierda. IAM: infarto agudo de miocardio. ICP: intervención coronaria percutánea. PCR: proteína C reactiva. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación

del segmento ST. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
TFG-MDRD: tasa de filtrado glomerular (Modification of Diet in Renal Disease).

Tabla 4.3. Datos angiográficos y del procedimiento intervencionista según el desarrollo de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

	Sin nefropatía post-ICP (n=440)	Nefropatía post-ICP (n=30)	p
Tiempo de escopia (min), media ± DE	15,7 ± 10,6	15,9 ± 11,4	0,921
Volumen de contraste (ml), media ± DE	254,1 ± 105,1	269,7 ± 129,7	0,437
Acceso radial, n (%)	367 (83,4%)	27 (90%)	0,773
Número de vasos enfermos, n (%)			
1 vaso	227 (51,9%)	15 (50%)	0,293
2 vasos	151 (34,6%)	8 (26,7%)	
3 vasos	59 (13,5%)	7 (23,3%)	
Número de stents implantados, n (%)	1,53 ± 0,85	1,77 ± 1,04	0,146
Stent farmacoactivo, n (%)	157 (36,4%)	8 (26,7%)	0,555
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, n (%)	145 (33%)	9 (30%)	0,739
Implante de BCIAo durante el intervencionismo, n (%)	8 (1,8%)	0 (0%)	0,456

Revascularización completa, n (%)	274 (63,3%)	20 (66,7%)	0,580
Éxito angiográfico, n (%)	438 (99,5%)	30 (100%)	0,711
Infarto post-ICP, n (%)	4 (0,9%)	0 (0%)	0,600
Fenómeno de flujo lento o <i>no-reflow</i> resuelto, n (%)	0 (0%)	2 (6,7%)	<0,001
Perforación coronaria, n (%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0,794
Hemorragia relacionada con acceso vascular (BARC ≤ 2), n (%)	7 (1,6%)	1 (3,3%)	0,475
Hemorragia relacionada con acceso vascular (BARC ≥ 3), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Necesidad de diálisis tras ICP, n (%)	0 (0%)	1 (3,3%)	<0,001

BARC: Bleeding Academic Research Consortium. BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico. ICP: intervención coronaria percutánea.

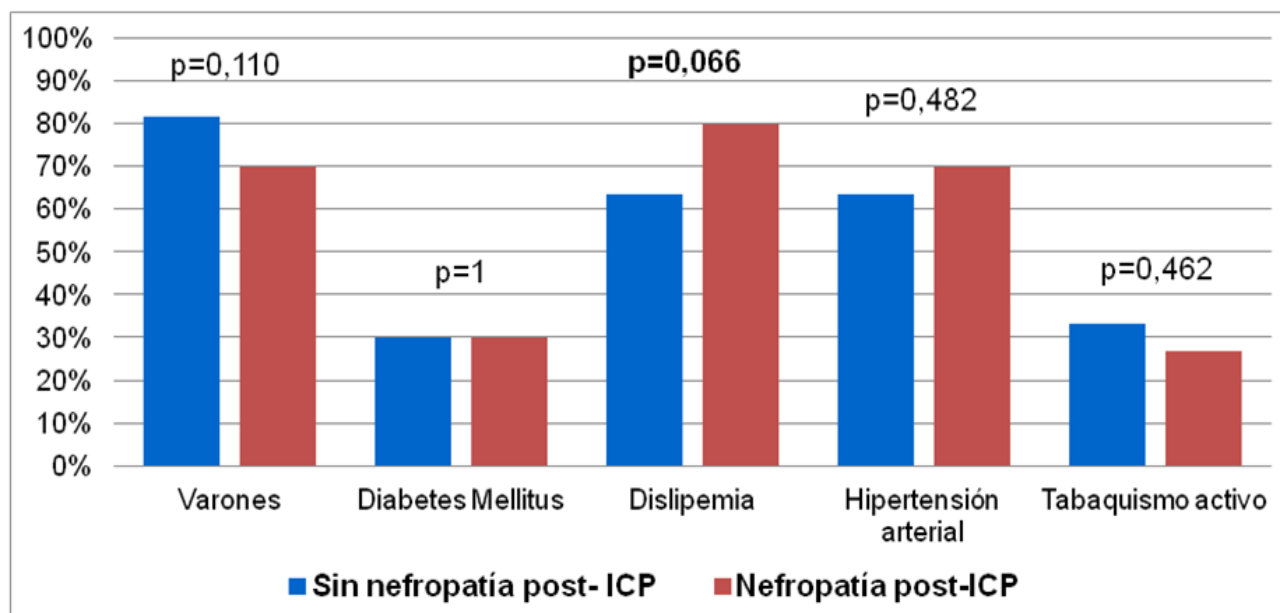
4.2. Análisis detallado de las diferencias entre los grupos con y sin nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

4.2.1. Variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular.

Los pacientes con criterios de nefropatía tras ICP no presentaban mayor edad ni mostraban diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género.

El grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP presentaban una tendencia a una mayor prevalencia de dislipemia (279 [63,4%] frente a 24 [80%]; $p=0,066$), sin mostrar diferencias en el resto de factores de riesgo cardiovascular analizados (figura 4.1).

Figura 4.1. Variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular.

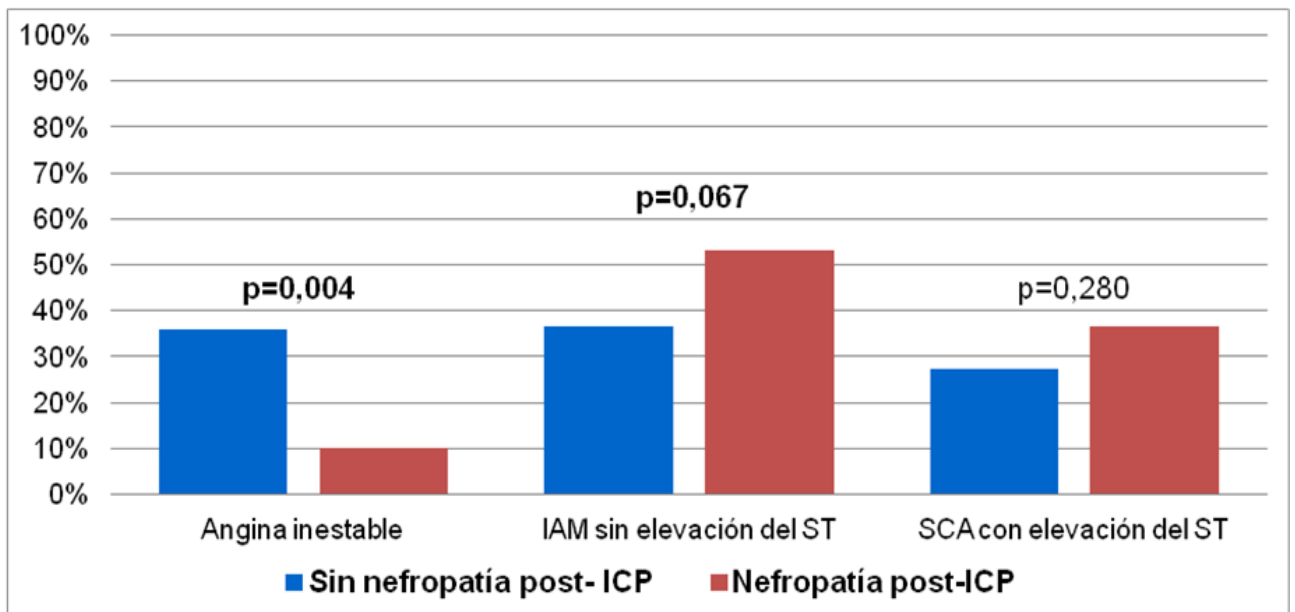


ICP: intervención coronaria percutánea.

4.2.2. Motivo de ingreso.

El grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP mostraba una menor prevalencia de angina inestable (158 [35,9%] frente a 3 [10%]; $p=0,004$) y una tendencia a mayor prevalencia de infarto sin elevación del segmento ST (161 [36,6%] frente a 16 [53,3%]; $p=0,067$) (figura 4.2).

Figura 4.2. Motivo de ingreso.

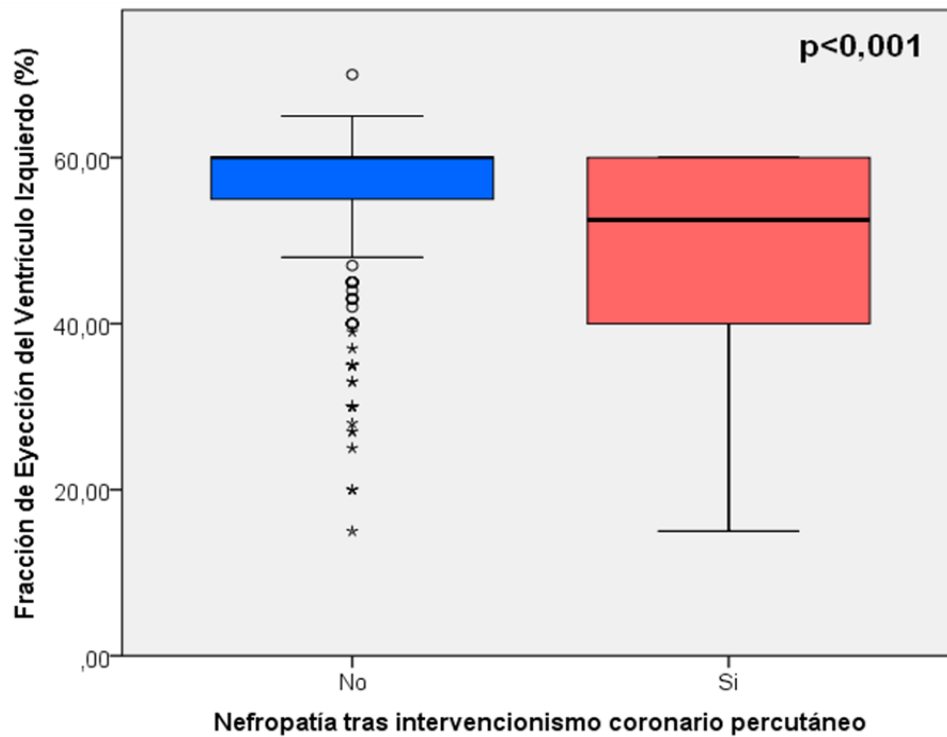


IAM: infarto agudo de miocardio. ICP: intervención coronaria percutánea. SCA: síndrome coronario agudo.

4.2.3. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP presentaba una menor FEVI al ingreso ($54,8 \pm 8,7$ frente a $47,9 \pm 12,6$; $p < 0,001$) (figura 4.3).

Figura 4.3. Relación entre nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo y fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

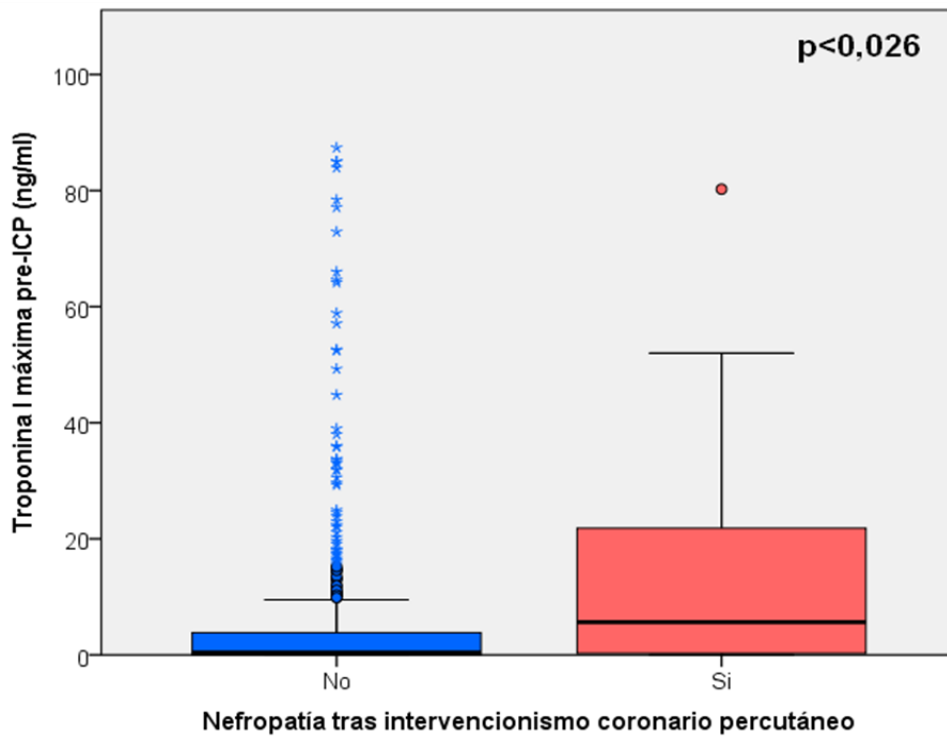
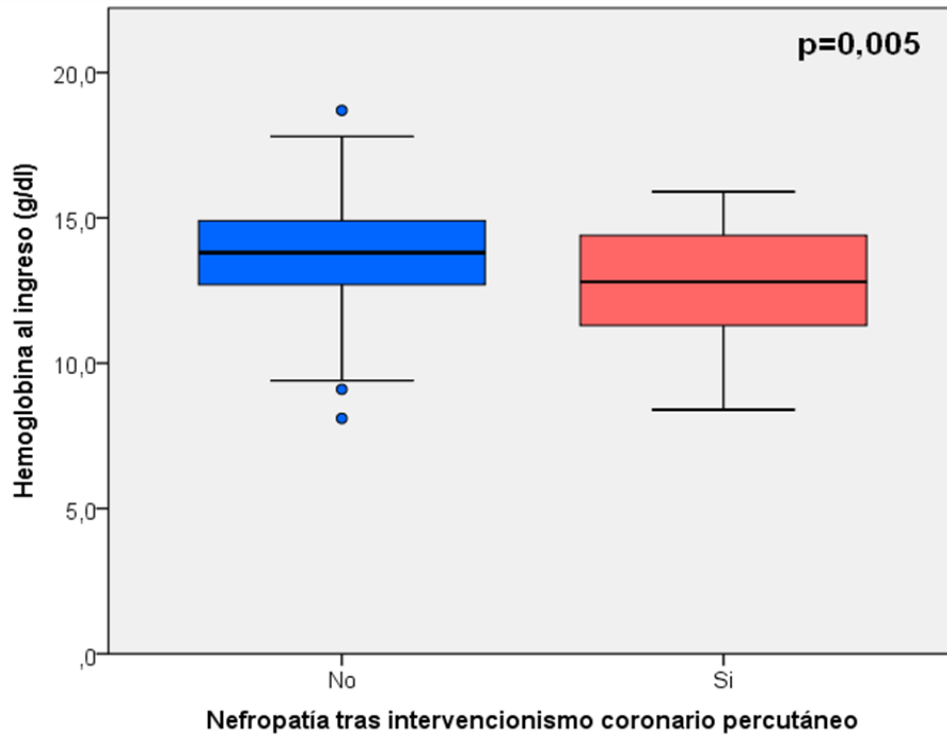


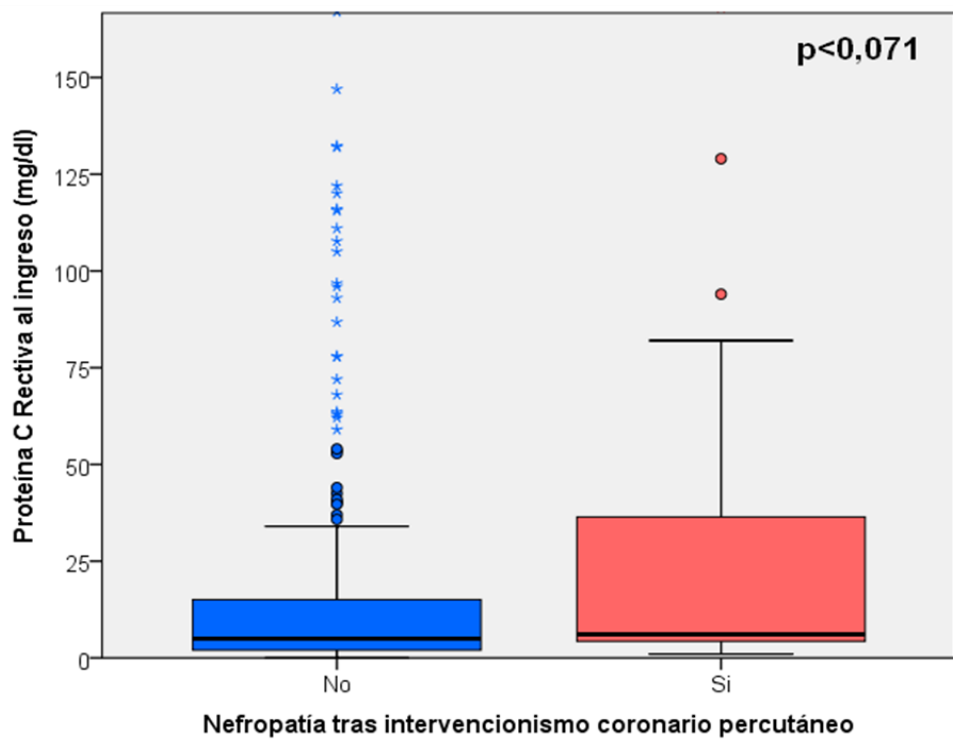
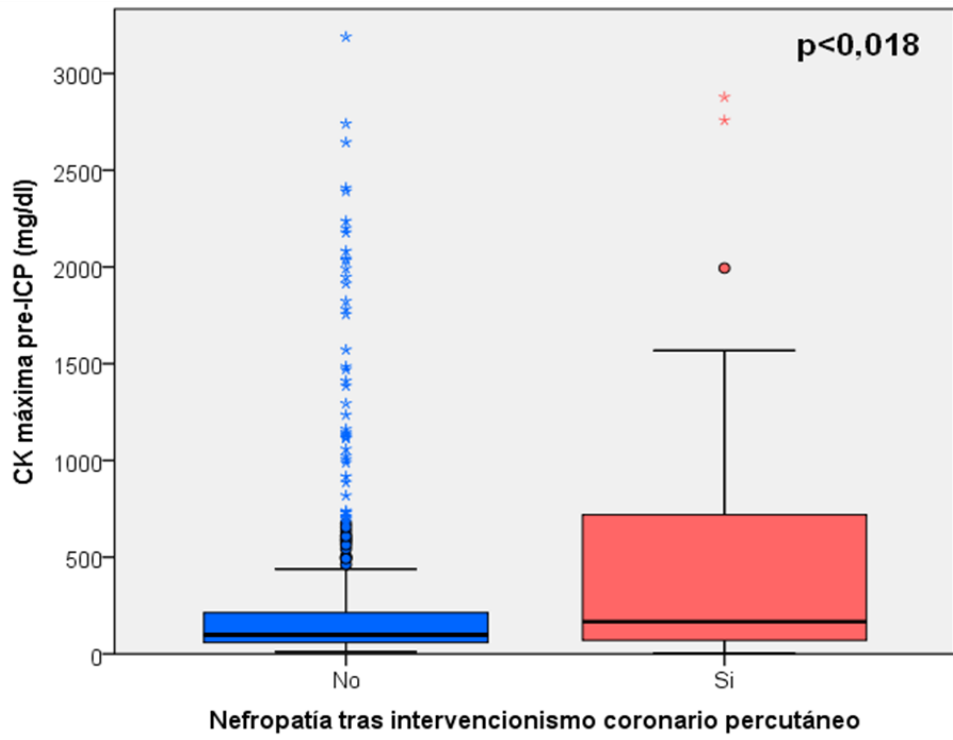
4.2.4. Datos de laboratorio.

El grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP mostraba una menor concentración de hemoglobina previa al ICP ($13,8 \pm 1,6$ frente a $12,9 \pm 1,8$ g/dl; $p=0,005$), una mayor elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponina I [$7,6 \pm 20,8$ frente a $16,6 \pm 28$ ng/dl; $p=0,026$] y creatinina [286,5 \pm 539,8 frente a 537,4 \pm 782,1 mg/dl; $p=0,018$]) y una tendencia a mayores niveles de proteína C reactiva ($16,7 \pm 31,3$ frente a $29,5 \pm 46$ mg/dl; $p=0,071$) (figura 4.4).

Un hallazgo sorprendente en el análisis univariable fue detectar una mayor tasa de filtrado glomerular en el grupo de pacientes que presentó nefropatía tras ICP ($84,8 \pm 20,0$ frente a $93,1 \pm 39,6$ ml/min/1,73m²; $p=0,044$). Hay que tener en cuenta que en ambos grupos de pacientes la tasa de filtrado glomerular media estaba muy por encima de 60 ml/min/1,73m². Probablemente en los pacientes con función renal normal el riesgo de desarrollar nefropatía tras ICP no dependa tanto de pequeñas variaciones en el rango de la normalidad de la tasa de filtrado glomerular como de otros factores. De hecho este hallazgo perdió su significación estadística en el análisis multivariable.

Figura 4.4. Relación entre nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo y diferentes parámetros analíticos (Hemoglobina al ingreso, Troponina I máxima pre-ICP, CK máxima pre-ICP y Proteína C Reactiva al ingreso).

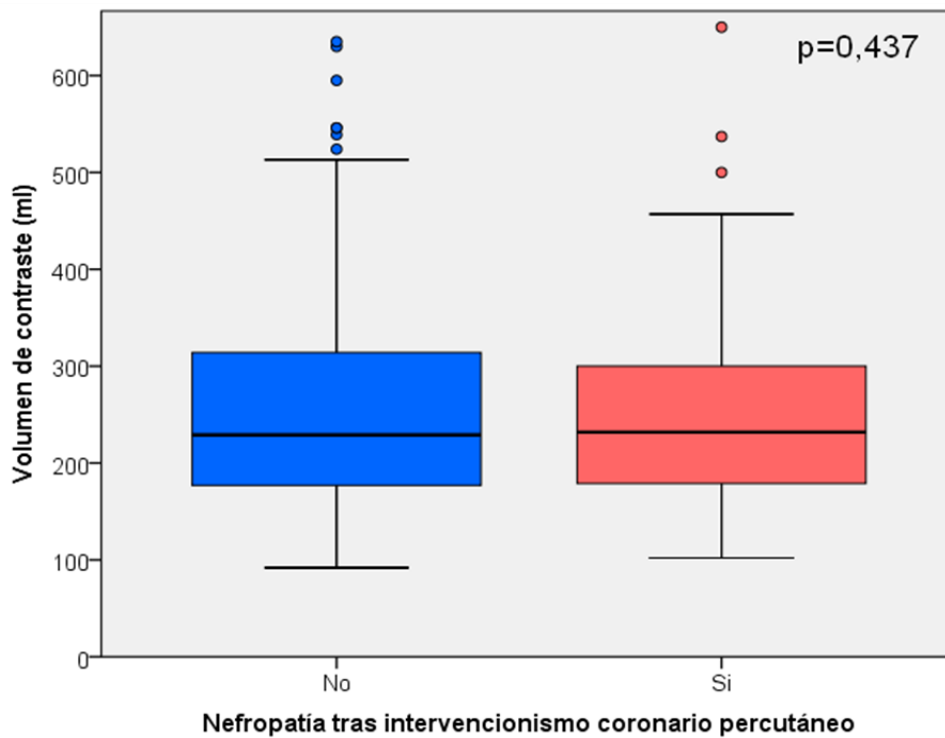




4.2.5. Datos de la intervención coronaria percutánea.

El desarrollo de nefropatía tras ICP no se asociaba a diferencias en cuanto a las características del procedimiento de ICP. Destacar que no se encontraron diferencias en cuanto al volumen de contraste utilizado ni en cuanto al acceso arterial (variables que se han relacionado en estudios previos con el desarrollo de NIC^{12, 22, 46, 49, 51}).

Figura 4.5. Relación entre nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo y volumen de contraste utilizado.



4.2.6. Análisis multivariable: predictores independientes de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

Se realizó un análisis de regresión logística por pasos hacia atrás para determinar los factores predictores independientes de nefropatía tras ICP (Tabla 4.4). Las variables incluidas en este análisis fueron las variables relacionadas significativamente con el desarrollo de disfunción renal en el modelo univariable y las consideradas de relevancia clínica: hemoglobina al ingreso, troponina I máxima pre-ICP, CK máxima pre-ICP, tasa de filtrado glomerular, FEVI, volumen de contraste y PCR al ingreso. Todas estas variables fueron recogidas previo al desarrollo de la nefropatía tras ICP. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Tabla 4.4. Análisis multivariable de regresión logística por pasos hacia atrás: factores predictores independientes de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

	OR	IC del 95%	p
FEVI ecocardiograma (%)	0,978	0,938-1,021	0,310
Volumen de contraste (ml)	1,002	0,998-1,006	0,433
PCR al ingreso (mg/dl)	1,002	0,991-1,013	0,756
CK máxima pre-ICP (mg/dl)	0,999	0,998-1,001	0,310
TFG-MDRD (ml/min/1,73m ²)	1,014	0,997-1,032	0,112
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,725	0,542-0,971	0,031
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml)	1,027	0,994-1,060	0,106
FEVI ecocardiograma (%)	0,976	0,938-1,017	0,245
Volumen de contraste (ml)	1,002	0,998-1,006	0,422
CK máxima pre-ICP (mg/dl)	0,999	0,998-1,001	0,302
TFG-MDRD (ml/min/1,73m ²)	1,014	0,997-1,032	0,115
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,718	0,540-0,955	0,023
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml)	1,027	0,994-1,061	0,107
FEVI ecocardiograma (%)	0,973	0,936-1,011	0,165
CK máxima pre-ICP (mg/dl)	0,999	0,998-1,001	0,285
TFG-MDRD (ml/min/1,73m ²)	1,013	0,996-1,031	0,132
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,709	0,533-0,942	0,018
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml)	1,027	0,995-1,060	0,102
FEVI ecocardiograma (%)	0,975	0,938-1,014	0,205
TFG-MDRD (ml/min/1,73m ²)	1,012	0,995-1,030	0,164

Hemoglobina al ingreso (mg/dl)	0,718	0,542-0,949	0,020
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml)	1,011	0,995-1,027	0,190
TFG-MDRD (ml/min/1,73m²)	1,012	0,995-1,029	0,174
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,681	0,521-0,889	0,005
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml)	1,014	0,999-1,029	0,077
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,706	0,545-0,914	0,008
Troponina I máxima pre-ICP (ng/ml)	1,016	1,002-1,031	0,025

CK: creatinina. FEVI: función ventricular izquierda. IC: intervalo de confianza. ICP: intervención coronaria percutánea. PCR: proteína C reactiva. OR: odds ratio. TFG-MDRD: tasa de filtrado glomerular (Modification of Diet in Renal Disease).

En el análisis de regresión logística los factores predictores independientes de nefropatía tras ICP fueron la concentración de hemoglobina al ingreso (*odds ratio* [OR] = 0,706; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,545-0,914; p=0,008) y el máximo nivel de troponina I pre-ICP (OR = 1,016; IC del 95%, 1,002-1,031; p=0,025).

4.3. Pronóstico de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

4.3.1. Fase hospitalaria.

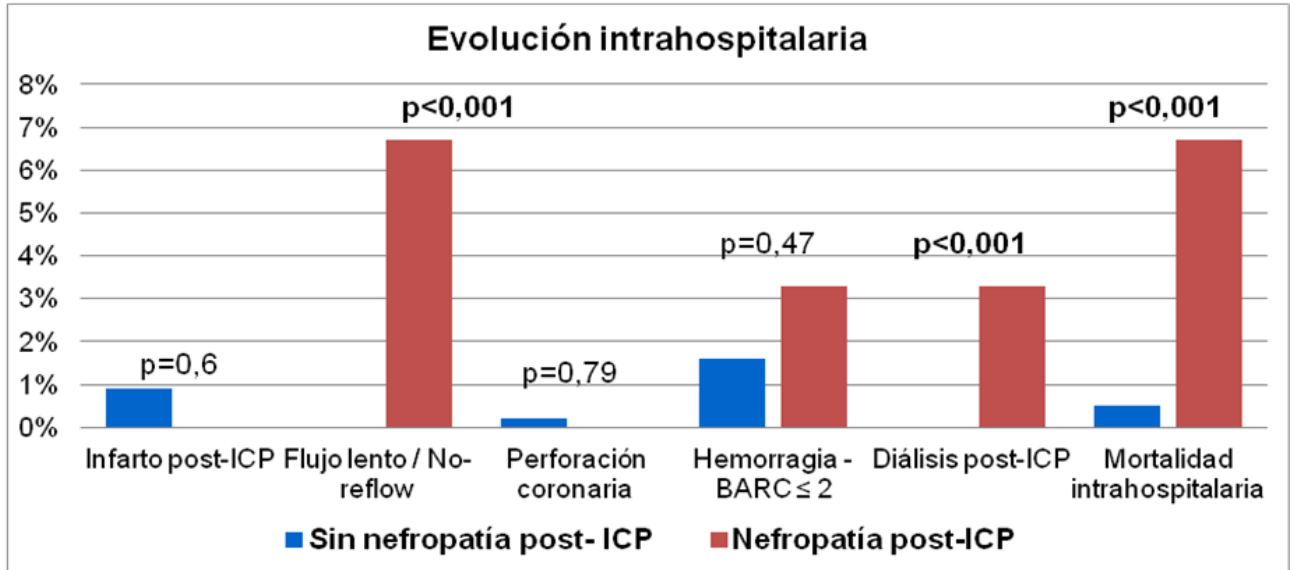
Durante el seguimiento hospitalario los pacientes con nefropatía tras ICP presentaron una mayor proporción de fenómeno de flujo lento o *no-reflow* resuelto (0 [0%] frente a 2 [6,7%]; $p < 0,001$) y una mayor mortalidad intrahospitalaria (2 [0,5%] frente a 2 [6,7%]; $p < 0,001$) sin presentar mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso vascular (7 [1,6%] frente a 1 [3,3%]; $p = 0,475$), ni de perforación coronaria (1 [0,2%] frente a 0 [0%]; $p = 0,794$), ni de infarto post-ICP (4 [0,9%] frente a 0 [0%]; $p = 0,6$) (Figura 4.6).

Todas las complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso vascular fueron *BARC* - *Bleeding Academic Research Consortium* tipo 1 o 2¹³⁹. Recordar que el intervencionismo coronario fue realizado por acceso radial en la mayoría de los casos (394 [83,8%]), lo que hace que las complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso vascular fueran muy poco frecuentes.

El paciente que presentó la perforación coronaria precisó de una pericardiocentesis evacuadora y sellado de la disección con dos *stents* recubiertos de politetrafluoroetileno. La evolución posterior fue satisfactoria.

Uno de los pacientes que presentó nefropatía tras ICP (3,3%) precisó de tratamiento de depuración extrarrenal durante el ingreso. Este paciente falleció durante la fase hospitalaria tras un re-infarto agudo de miocardio. Las otras tres muertes acontecidas durante la fase hospitalaria fueron motivadas por patología infecciosa (cuadros sépticos).

Figura 4.6. Evolución intrahospitalaria.



BARC: Bleeding Academic Research Consortium. ICP: intervención coronaria percutánea.

4.3.2. Seguimiento a largo plazo.

Como comentamos anteriormente, todos los pacientes sometidos a ICP en nuestra institución son seguidos prospectivamente durante un mínimo de 12 meses. En nuestro estudio realizamos un seguimiento a muy largo plazo con una media de seguimiento de 26,7 \pm 14 meses.

Durante este periodo de tiempo se analizó la aparición de nuevos eventos clínicos: nuevo reingreso hospitalario en el primer año, nueva ocurrencia de SCA con y sin elevación del segmento ST, necesidad de nueva revascularización sobre la lesión o el vaso tratado, aparición de nuevo accidente cerebrovascular y el número de muertes cardíacas, muertes no cardíacas y muertes totales.

En el seguimiento a largo plazo, los pacientes con nefropatía tras ICP presentaron una mayor incidencia de mortalidad cardíaca (9 [2%] frente a 3 [10%]; $p=0,008$) y mortalidad total (27 [6,1%] frente a 5 [16,7%]; $p=0,027$) (tabla 4.5 y figura 4.7). También se detectó una mayor incidencia de mortalidad no cardíaca (18 [4,1%] frente a 2 [6,7%]; $p=0,499$), que no resultó ser estadísticamente significativa. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del resto de eventos clínicos analizados (tabla 4.5 y figura 4.7).

En nuestra población el reingreso en el primer año fue muy frecuente. Este evento se presentó en un 49,6% de nuestra población, aunque el grupo de pacientes con nefropatía tras ICP no mostró un mayor riesgo de reingreso hospitalario en el primer año de seguimiento.

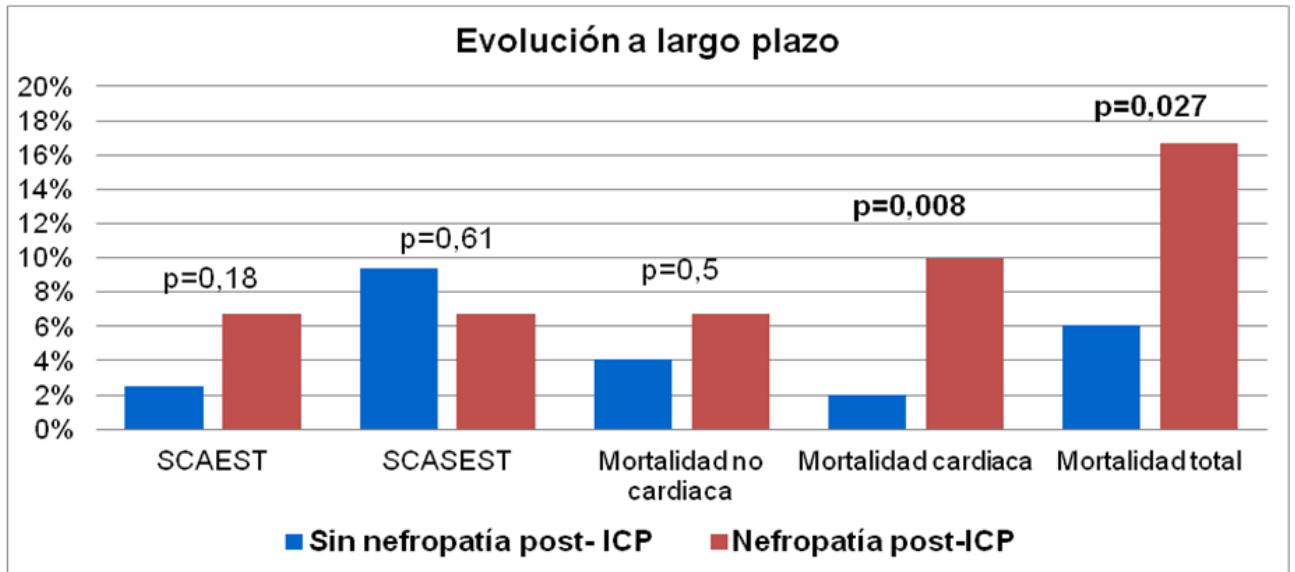
En la figura 4.8 se detalla en un diagrama de flujo la mortalidad de los 470 pacientes incluidos en el estudio y en la tabla 4.6 se exponen las causas de mortalidad en el seguimiento a largo plazo.

Tabla 4.5. Eventos en el seguimiento a largo plazo en los pacientes con y sin nefropatía tras ICP.

	Sin nefropatía post-ICP (n=440)	Nefropatía post-ICP (n=30)	p
Reingreso en el primer año, n (%)	220 (50%)	13 (43,3%)	0,480
SCACEST, n (%)	11 (2,5%)	2 (6,7%)	0,184
SCASEST, n (%)	41 (9,4%)	2 (6,7%)	0,614
Revascularización de la lesión diana, n (%)	30 (6,9%)	0 (0%)	0,137
Revascularización del vaso diana, n (%)	43 (9,9%)	1 (3,3%)	0,235
Accidente cerebrovascular, n (%)	12 (2,8%)	0 (0%)	0,357
Mortalidad no cardíaca, n (%)	18 (4,1%)	2 (6,7%)	0,499
Mortalidad cardíaca, n (%)	9 (2%)	3 (10%)	0,008
Mortalidad total, n (%)	27 (6,1%)	5 (16,7%)	0,027

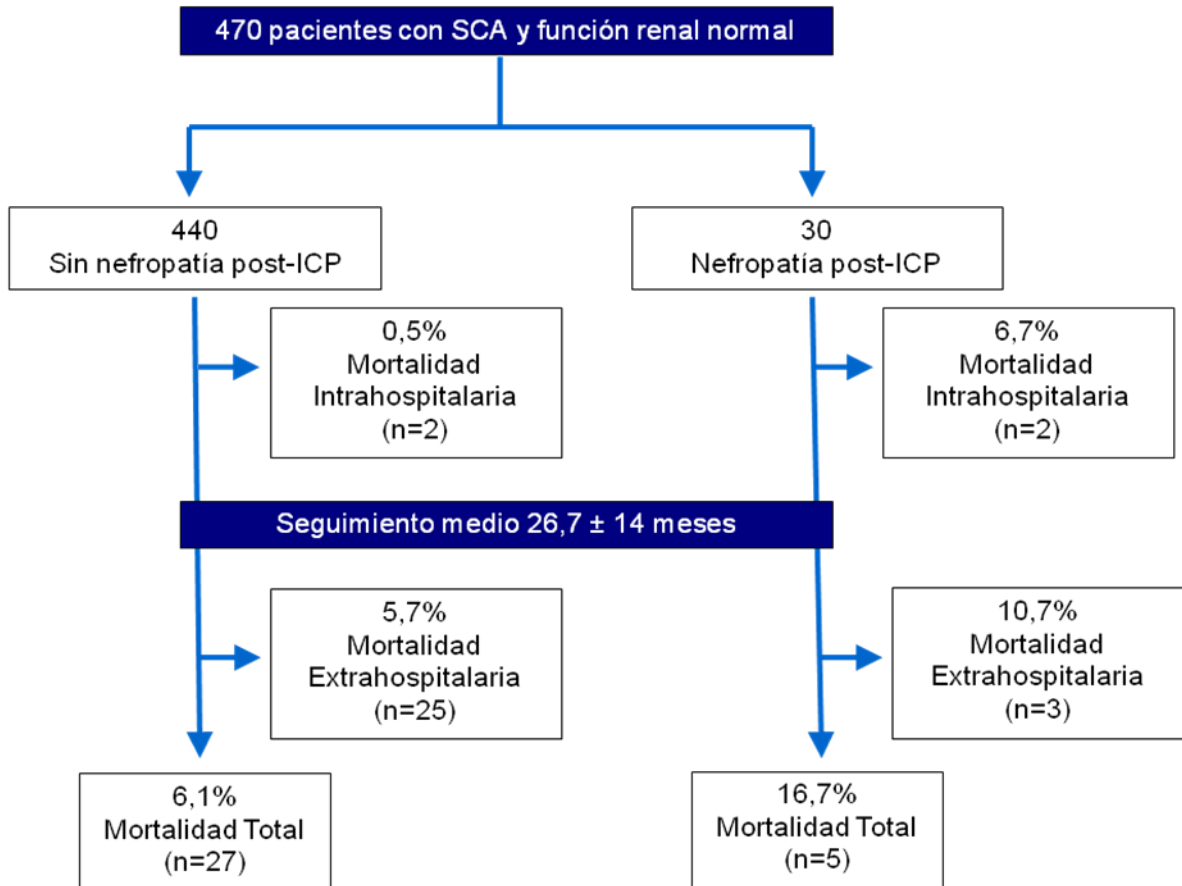
ICP: intervención coronaria percutánea. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Figura 4.7. Evolución a largo plazo.



ICP: intervención coronaria percutánea. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Figura 4.8. Diagrama de flujo de mortalidad total de los 470 pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal.



ICP: intervención coronaria percutánea. SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 4.6. Causas de mortalidad en el seguimiento a largo plazo.

	Nefropatía post-ICP (n=28)	Sin nefropatía post-ICP (n=438)
Insuficiencia Cardíaca	1	3
Muerte Súbita / Fibrilación Ventricular	0	4
Síndrome coronario agudo	1	2
Accidente cerebrovascular	0	2
Insuficiencia respiratoria	1	3
Proceso infeccioso	0	4
Cáncer	0	5
Hemorragia	0	1
Isquemia crítica de miembros inferiores	0	1
Total	3	25

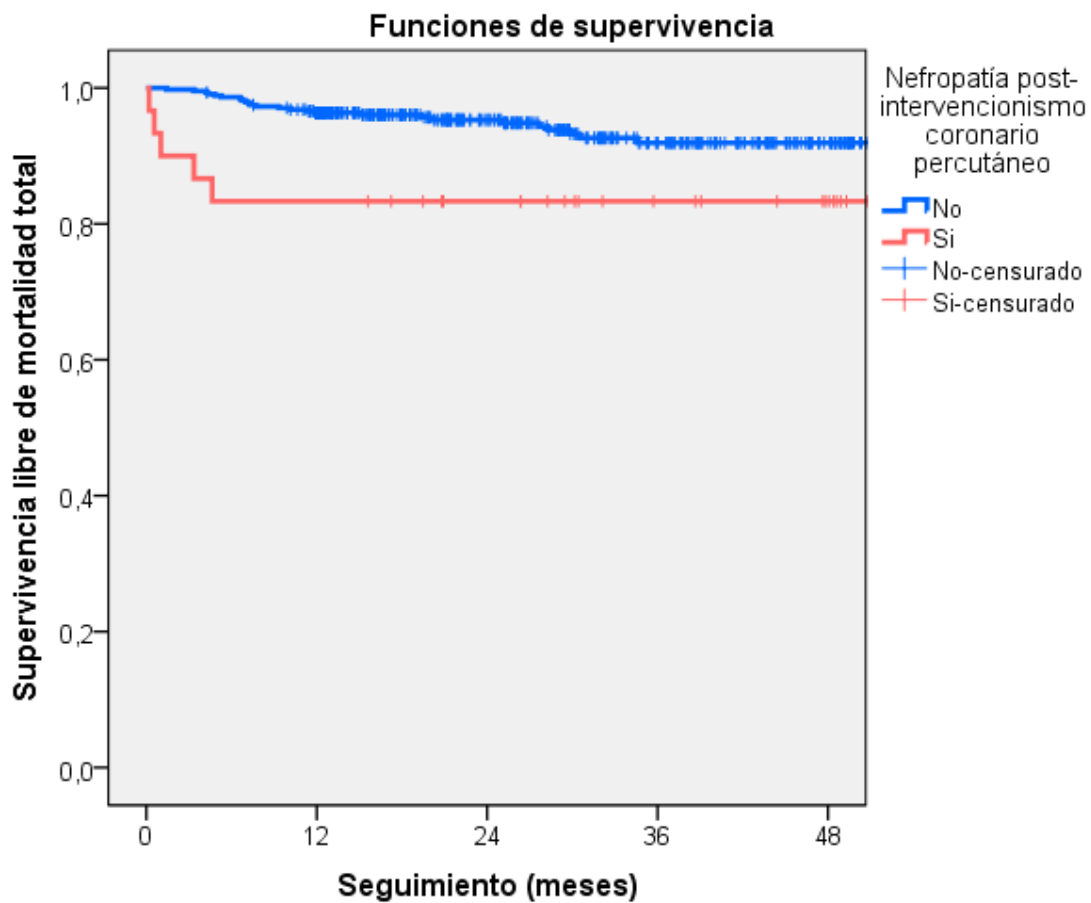
ICP: intervención coronaria percutánea.

La supervivencia libre de muerte total y muerte cardíaca en los grupos con y sin nefropatía tras ICP se comparó mediante el análisis de Kaplan-Meier (*log-rank test*).

Los pacientes que deterioraron la función renal tras ICP presentaron una menor supervivencia en el seguimiento a largo plazo ($43 \pm 3,4$ frente a $51,4 \pm 0,6$ meses; *log-rank* $p=0,024$).

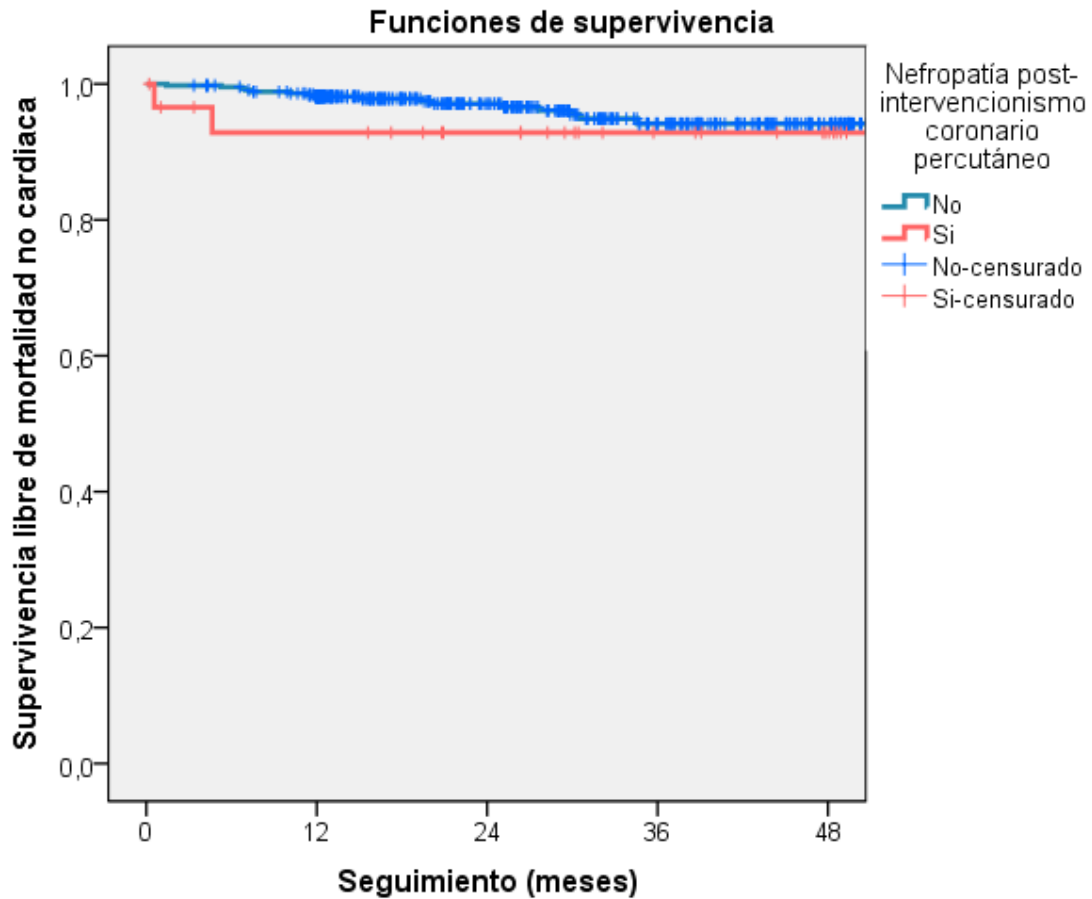
En las figuras 4.9, 4.10 y 4.11 se observan las curvas de supervivencia para mortalidad total, mortalidad no cardíaca y mortalidad cardíaca estratificadas según la aparición de nefropatía tras ICP.

Figura 4.9. Curvas de supervivencia para mortalidad total estratificadas según la aparición de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo (Log-rank test, $p=0,024$).



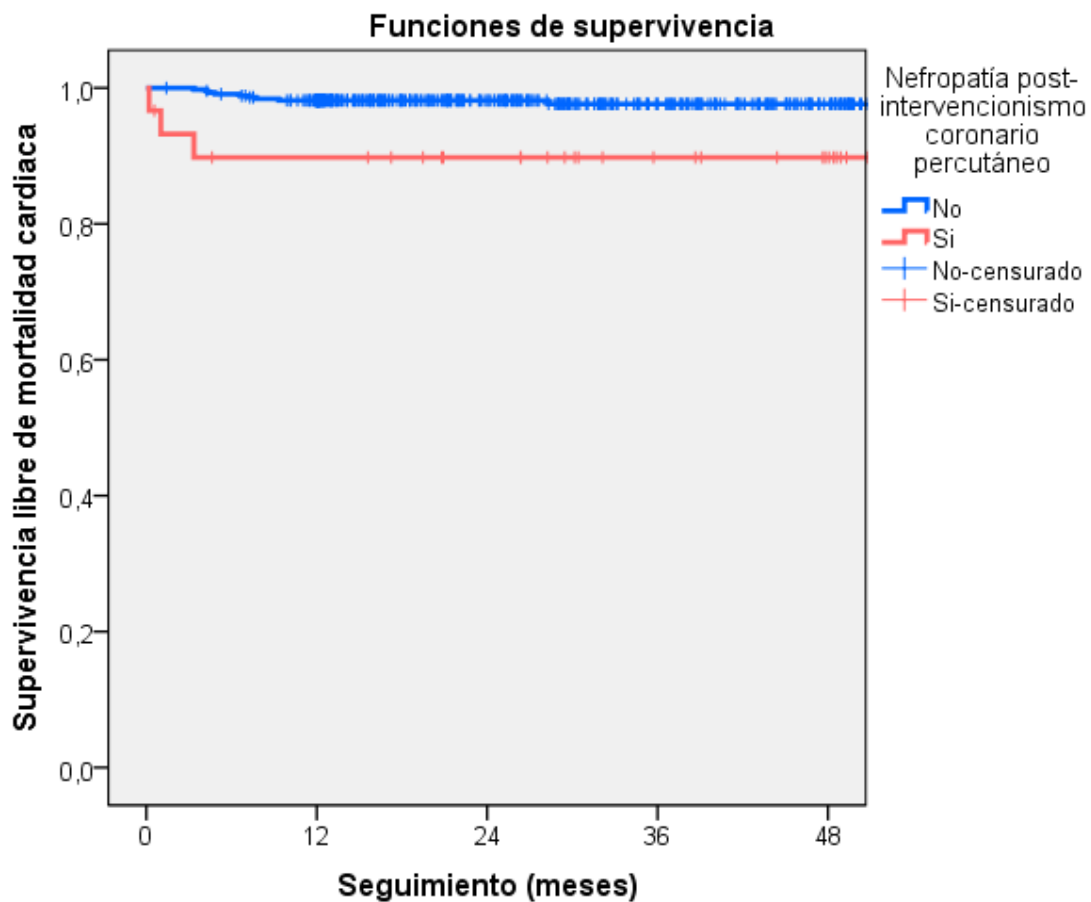
Pacientes, n	440	401	218	123	49	Sin Nefropatía post-ICP
Pacientes, n	30	25	20	12	7	Nefropatía post-ICP

Figura 4.10. Curvas de supervivencia para mortalidad no cardiaca estratificadas según la aparición de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo (Log-rank test, $p=0,507$).



Pacientes, n	440	401	218	123	49	Sin Nefropatía post-ICP
Pacientes, n	30	25	20	12	7	Nefropatía post-ICP

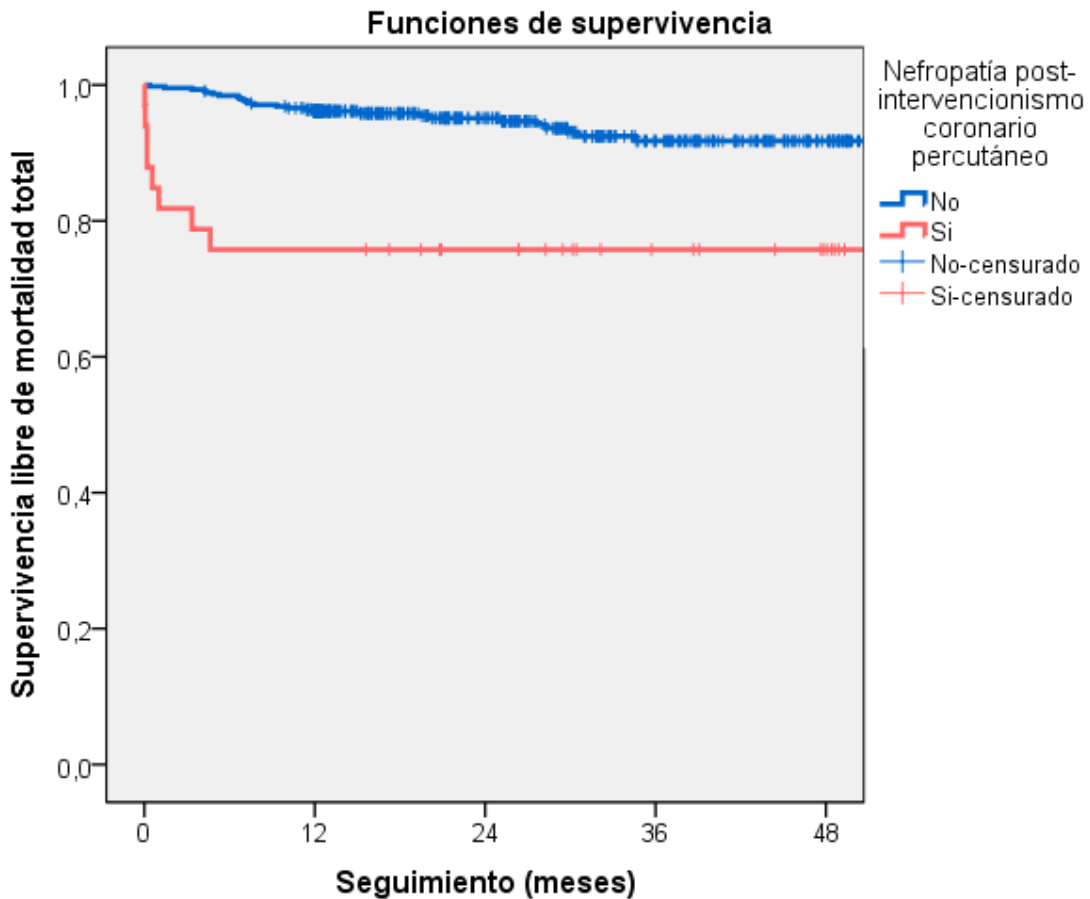
Figura 4.11. Curvas de supervivencia para mortalidad cardiaca estratificadas según la aparición de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo (Log-rank test, $p=0,005$).



Pacientes, n	440	401	218	123	49	Sin Nefropatía post-ICP
Pacientes, n	30	25	20	12	7	Nefropatía post-ICP

Se realizó también un análisis de supervivencia sin excluir a los pacientes en situación de shock cardiogénico (figura 4.12). Las curvas de Kaplan-Meier que incluyen a los pacientes con shock cardiogénico también muestran menor supervivencia en el seguimiento a largo plazo en los pacientes con nefropatía tras ICP ($39,1 \pm 3,7$ frente a $51,3 \pm 0,6$ meses; *log-rank* $p < 0,001$).

Figura 4.12. Curvas de supervivencia para mortalidad total estratificadas según la aparición de nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo, sin excluir a los pacientes en situación de shock cardiogénico (Log-rank test, $p < 0,001$).



Pacientes, n	443	403	219	124	50	Sin Nefropatía post-ICP
Pacientes, n	33	25	20	12	7	Nefropatía post-ICP

Además estas curvas muestran como la reducción de la supervivencia tiene lugar fundamentalmente en los primeros 12 meses tras el desarrollo de la nefropatía tras ICP. Es posible que los pacientes con función renal normal que desarrollan nefropatía tras ICP presenten un peor pronóstico en los primeros 12 meses, y que posteriormente, al ser pacientes que habitualmente normalizan sus niveles de creatinina en el seguimiento, igualen su riesgo al del resto de la población.

De los 30 pacientes que desarrollaron nefropatía tras ICP, 5 habían fallecido antes del año. De los 25 pacientes que sobrevivieron al año hemos podido revisar de forma retrospectiva las analíticas de 18 pacientes (72%). Trece de estos pacientes (72,2%) presentaban niveles de creatinina menores de 1,3 mg/dl al año de seguimiento.

Se realizó un análisis de regresión de Cox multivariable por pasos hacia atrás para determinar los predictores independientes de mortalidad total y cardíaca (tabla 4.7 y 4.8). Las variables incluidas en estos análisis han sido las descritas como principales predictoras de mortalidad en el contexto de SCA¹³⁴: edad, FEVI (variable continua), hemoglobina al ingreso (variable continua), diabetes mellitus y nefropatía tras ICP. Los resultados se expresan en *hazard ratio* (HR) y su IC95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Tabla 4.7. Análisis de regresión multivariable de Cox por pasos hacia atrás: predictores independientes de mortalidad total.

	HR	IC del 95%	p
Edad (años)	1,081	1,033-1,131	0,001
FEVI ecocardiograma (%)	0,963	0,937-0,991	0,009
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,677	0,540-0,849	0,001
Diabetes Mellitus	0,999	0,469-2,129	0,998
Nefropatía post-ICP	0,619	0,217-1,762	0,369
Edad (años)	1,081	1,034-1,130	0,001
FEVI ecocardiograma (%)	0,963	0,937-0,991	0,009
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,677	0,541-0,847	0,001
Nefropatía post-ICP	0,619	0,220-1,740	0,363
Edad (años)	1,079	1,032-1,127	0,001
FEVI ecocardiograma (%)	0,962	0,936-0,988	0,005
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,659	0,531-0,819	<0,001

FEVI: función ventricular izquierda. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

En el análisis de regresión multivariable de Cox los predictores independientes de mortalidad total fueron la edad (*hazard ratio* [HR] = 1,079; IC del 95%, 1,032-1,127; p=0,001), la FEVI (HR = 0,962; IC del 95%, 0,936-0,988; p=0,005) y la concentración de hemoglobina previa al procedimiento (HR = 0,659; IC del 95%, 0,531-0,819; p<0,001).

Tabla 4.8. Análisis de regresión multivariable de Cox por pasos hacia atrás: predictores independientes de mortalidad cardiaca.

	HR	IC del 95%	p
Edad (años)	1,100	1,018-1,190	0,016
FEVI ecocardiograma (%)	0,949	0,909-0,990	0,016
Diabetes Mellitus	3,853	1,127-13,177	0,032
Nefropatía post-ICP	3,714	0,892-15,456	0,071
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	0,744	0,521-1,064	0,105
Edad (años)	1,111	1,033-1,196	0,005
FEVI ecocardiograma (%)	0,943	0,904-0,984	0,007
Diabetes Mellitus	4,145	1,216-14,121	0,023
Nefropatía post-ICP	5,375	1,354-21,340	0,017

FEVI: función ventricular izquierda. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Los predictores independientes de mortalidad cardiaca fueron la edad (HR = 1,1; IC del 95%, 1,033-1,296; p=0,005), la FEVI (HR = 0,94; IC del 95%, 0,904-0,984; p=0,007), la diabetes mellitus (HR = 4,1; IC del 95%, 1,216-14,121; p=0,023) y la nefropatía tras ICP (HR = 5,4; IC del 95%, 1,35-21,3; p=0,017).

Como se puede observar la nefropatía tras ICP resultó ser un predictor de mortalidad cardiaca de mayor impacto que la presencia de un marcador de riesgo clásico como la diabetes mellitus.

5.- DISCUSIÓN

El uso de diferentes contrastes yodados en diversas técnicas diagnósticas y terapéuticas es cada vez mayor, lo que sumado a su empleo en personas con mayor comorbilidad y en procedimientos más complejos, hace que las lesiones renales en relación a la utilización de contrastes aumenten.

Los principales hallazgos del presente trabajo son:

1.- Este estudio demuestra que la nefropatía tras ICP en pacientes con SCA y función renal normal no es infrecuente. Por este motivo, la función renal debería ser estrechamente monitorizada en todos los pacientes con SCA que vayan a ser sometidos a una ICP.

2.- En el caso de los pacientes con SCA que vayan a ser sometidos a una ICP la presencia de anemia o elevación de marcadores de necrosis miocárdica va a aumentar el riesgo de nefropatía tras ICP, lo que obligaría a considerar estrategias de nefroprotección en esta población.

3.- Aunque en la mayoría de los casos el deterioro de la función renal tras la ICP es reversible, dicha complicación es muy relevante, dado que sitúa al paciente en un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria y a largo plazo.

5.1. Prevalencia de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo de pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal.

La prevalencia de NIC en los estudios realizados es variable. Esta variabilidad resulta de las diferencias en la presencia de factores de riesgo, de la cantidad y tipo de contraste utilizado y de la definición de NIC adoptada por cada estudio. Aunque el riesgo de NIC en la población general es bajo (un 0,6-3%, dependiendo de la definición utilizada)⁴, la frecuencia puede ser considerablemente superior en determinados subgrupos de riesgo. Entre todos los procedimientos en que se utiliza contraste intravascular, las intervenciones sobre las arterias coronarias son las que más se asocian a la NIC. De estos pacientes, el subgrupo que ha sufrido un infarto de miocardio y precisa una angioplastia primaria es el que tiene mayor propensión a una nefropatía tras ICP, con una incidencia que llega al 19%⁴³.

Por otro lado, hay pocos estudios que evalúen la nefropatía tras ICP en el subgrupo de pacientes con función renal normal. Solo se ha encontrado un estudio que evaluara la incidencia y resultados de la nefropatía tras ICP en pacientes con función renal normal, el de Roy et al⁵⁷, y en este estudio sólo se analizaban pacientes diabéticos. Por lo tanto, la población analizada en este estudio (pacientes con SCA y función renal normal) es una población poco evaluada en la literatura.

El presente trabajo demuestra que la nefropatía tras ICP en pacientes con SCA y función renal normal no es infrecuente (6,4%; IC95%: 4,3-8,9%). Este grupo de pacientes parece presentar una prevalencia de nefropatía tras ICP mayor que la comunicada en población general⁴.

Roy et al⁵⁷ comunicaron una prevalencia de NIC del 12,3% en un grupo de 570 pacientes diabéticos sin IR y sin infarto agudo de miocardio. En un subestudio del ensayo CADILLAC¹⁴⁰, la incidencia reportada de NIC tras angioplastia primaria fue tan sólo el 4,6%. Marenzi et al⁴³ comunicaron, en un grupo de 208 pacientes sometidos a angioplastia primaria, una incidencia de NIC del 19%. Bouzas-Mosquera et al¹³³ en un estudio sobre 602 pacientes consecutivos sometidos a cateterismo urgente reportaron una incidencia de NIC del 12%. La prevalencia de la nefropatía tras ICP en este estudio ha sido intermedia respecto a los trabajos comentados. Estas diferencias en la prevalencia se podrían explicar por los diferentes criterios de inclusión y exclusión de cada estudio y por las diferencias en la cantidad y tipo de contraste utilizado.

La posibilidad de necesitar diálisis en la NIC ha sido bien descrita en los pacientes sometidos a ICP. Estos pacientes representan una población con un pronóstico adverso. En una revisión llevada a cabo por McCullough et al sobre 1826 pacientes sometidos a coronariografía, la incidencia de IR aguda fue del 14,4% y un 0,8% de los pacientes precisó diálisis. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que requirieron diálisis fue significativamente mayor que la de aquellos en los que la función renal permaneció estable (36% frente a 1%, respectivamente). La supervivencia a 2 años del grupo de pacientes sometidos a diálisis fue únicamente del 19%¹².

El riesgo de diálisis puede ser mucho mayor en el grupo de pacientes con IR crónica. Gruberg et al comunicaron un riesgo de diálisis en pacientes con IR crónica con nefropatía tras ICP del 19,3%. La mortalidad intrahospitalaria del grupo de pacientes que precisó de tratamiento con diálisis fue del 22,6% frente a 14,5% de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con nefropatía tras ICP que no requirieron diálisis y del 4,9% en aquellos pacientes sin nefropatía tras ICP¹⁴.

En el presente estudio el riesgo de diálisis en el grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP fue del 3,3% (n=1). Este paciente falleció durante el ingreso hospitalario.

5.2. Factores predictores de la nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo de pacientes con síndrome coronario agudo y función renal normal.

El identificar a los pacientes en riesgo de sufrir nefropatía tras ICP podría ser de un inmenso valor ya que el tratamiento profiláctico se podría enfocar a la población de alto riesgo. Para una mejor estratificación de los pacientes, se han hecho esfuerzos para desarrollar herramientas o escalas de riesgo que permitan identificar a los pacientes con más posibilidades de desarrollar nefropatía tras ICP^{47, 54}. En este sentido, la función renal basal es el más poderoso predictor de NIC tras la ICP^{9, 12-13, 47}. De hecho, las guías de práctica clínica actuales únicamente recomiendan el uso de tratamiento profiláctico en pacientes con función renal alterada^{53, 134-135}, aunque dicha aproximación tiene una limitada sensibilidad y especificidad para detectar a aquellos pacientes que desarrollan esta complicación. Aunque la función renal basal es el más importante predictor de IR aguda tras la ICP, no es el único. En la población analizada en este estudio, todos ellos con función renal normal, se detectaron como predictores independientes de nefropatía tras ICP la concentración de hemoglobina al ingreso (OR = 0,706; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,545-0,914; p=0,008) y los niveles de troponina pre-ICP (OR = 1,016; IC del 95%, 1,002-1,031; p=0,025).

5.2.1. Anemia y elevación de troponina.

La presencia de anemia al ingreso en un SCA varía según las series entre el 15 y el 43%¹⁴¹⁻¹⁴². La anemia o la cifra de hemoglobina es un factor de riesgo de nefropatía tras ICP

descrito por numerosos trabajos. Nykolsky et al en un estudio realizado sobre 6773 pacientes consecutivos sometidos a ICP demostraron que el hematocrito bajo era un factor de riesgo importante para la NIC⁴⁸. En un artículo de Gorriz Teruel et al publicado en la Revista Española de Cardiología la anemia aparece como un factor de riesgo modificable de NIC⁵. Roy et al en un estudio para determinar la incidencia y predictores de riesgo de nefropatía tras ICP sobre una población diabética con función renal normal detectaron que los pacientes que deterioraron la función renal tras la revascularización coronaria tenían menores niveles basales de hematocrito ($36,5 \pm 5,7\%$ frente a $38,9 \pm 4,3\%$, $p=0,001$)⁵⁷. De hecho, una de las principales escalas de riesgo de NIC como la de Mehran et al se basa en la presencia de 8 factores, uno de ellos es la presencia de anemia⁴⁷.

Los niveles de troponina también resultaron ser un predictor independiente de nefropatía tras ICP. Una posible explicación biológica del mayor riesgo de nefropatía tras ICP asociado a la elevación de troponinas es que valores mayores indican un necrosis más extensa¹⁴³. El valor de la troponina I máxima podría ser un estimador del tamaño del infarto y asociarse de esta forma al desarrollo de IR tras ICP. Además hay que tener en cuenta que incluso las elevaciones leves de troponinas se han asociado a una mayor riesgo de hallazgos angiográficos como aterosclerosis extensa, tasas superiores de trombo visible, lesiones más complejas, una mayor probabilidad de oclusión del vaso y un flujo coronario más lento; factores que podrían relacionarse con un mayor daño miocárdico y secundariamente a un mayor riesgo de nefropatía tras ICP. Gurm et al, en su estudio sobre 68573 procedimientos de ICP, también detectaron que los pacientes con NIC presentaban mayores niveles de troponina I previo al ICP ($9,8 \pm 35,8$ frente a $4,3 \pm 21,1$ ng/ml; $p<0,001$)⁵⁴.

Tanto la hemoglobina como la troponina han sido parámetros incluidos recientemente en un novedoso algoritmo de predicción de riesgo de NIC que utiliza variables preprocedimiento⁵⁴. Dado que el presente estudio se llevó a cabo en una cohorte general de pacientes con valores normales de creatinina plasmática; ésta es una población en la que no

se aplican sistemáticamente medidas preventivas de NIC de acuerdo a las guías de práctica clínica publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología^{53, 72, 134-135}. Por lo tanto a la hora de instaurar un tratamiento preventivo, habrá que tener en cuenta que los pacientes con SCA que presentan una baja concentración de hemoglobina al ingreso y mayores niveles de marcadores de necrosis miocárdica (fundamentalmente troponina), aunque presenten una función renal normal, son una población con un mayor riesgo de nefropatía tras ICP. A la vista de estos resultados y teniendo en cuenta las implicaciones pronósticas de la NIC sería recomendable utilizar en esta población una estrategia de protección renal (retirada de fármacos nefrotóxicos⁵, utilizar bajas dosis de contraste, utilizar medios de contraste de baja osmolaridad o isoosmolares²²⁻²³, evitar siempre que sea posible repetir procedimientos en 48-72 horas, evitar situaciones de hipovolemia, administración de estatinas a altas dosis⁵³ y utilización de diferentes protocolos de hidratación^{61, 76} asociados o no a la N-acetilcisteína¹⁰³⁻¹⁰⁴) y monitorizar de forma estrecha las variaciones de la creatinina plasmática.

5.2.2. Shock cardiogénico.

El shock cardiogénico es un conocido factor de riesgo de NIC además de un importante predictor de mortalidad. Para evitar que el shock cardiogénico pudiera actuar como factor de confusión a la hora de analizar la supervivencia estratificada en función del deterioro de la función renal, se decidió excluir de nuestro estudio a los pacientes que cumplieran criterios de shock cardiogénico (6 pacientes). En cualquier caso, se decidió realizar de forma adicional un análisis de supervivencia sin excluir a los pacientes en situación de shock cardiogénico. Las curvas de Kaplan-Meier que incluían a los pacientes con shock cardiogénico también mostraban una menor supervivencia en el seguimiento a largo plazo en los pacientes con nefropatía tras ICP ($39,1 \pm 3,7$ frente a $51,3 \pm 0,6$ meses, *log-rank* $p < 0,001$).

5.2.3. Función ventricular izquierda.

La FEVI es un predictor independiente de mortalidad y otros episodios cardiacos adversos mayores en el SCA¹³⁴. Además, el deterioro de la función ventricular izquierda se ha asociado a un mayor riesgo de NIC⁵. De hecho, esta variable también ha sido incluida en la reciente calculadora de riesgo de NIC creada por Gurm et al (<https://bmc2.org/calculators/cin>)⁵⁴. En el presente estudio el grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP presentaba una menor FEVI al ingreso ($54,8 \pm 8,7$ frente a $47,9 \pm 12,6$; $p < 0,001$). Sin embargo, este parámetro no se asoció de forma independiente a la nefropatía tras ICP en el análisis multivariable. La exclusión de los pacientes en situación de shock cardiogénico y la baja prevalencia de pacientes con FEVI disminuida (únicamente 80 pacientes [17,4%] presentaban una FEVI menor del 50%), podría ser la causa de no haber detectado esta variable como predictor independiente de nefropatía tras ICP.

5.2.4. Diabetes Mellitus.

La diabetes es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con SCA y es uno de los factores clásicos predictores independientes de insuficiencia renal aguda tras cateterismo. Los pacientes con nefropatía diabética son los que tienen un mayor riesgo de IR tras ICP²². Los pacientes diabéticos sin insuficiencia renal ni otros factores de riesgo asociados tienen una incidencia de NIC similar o ligeramente elevada en comparación con la población general^{18, 41}. En nuestra serie la prevalencia de diabetes mellitus fue similar a la comunicada en la literatura en pacientes con SCA¹³⁴. Los pacientes con nefropatía tras ICP no mostraron una mayor prevalencia de diabetes (132 [30%] frente a 9 [30%]; $p=1$). Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban una función renal normal al ingreso, de forma que estaban excluidos todos aquellos pacientes con nefropatía diabética. Además, el número de pacientes diabéticos incluidos en este trabajo fue de 141 (30%), tamaño muestral que ha podido resultar insuficiente para detectar diferencias. Por lo tanto, el limitado número

de pacientes diabéticos junto con la exclusión de aquellos con nefropatía diabética, podría justificar el no haber detectado un mayor riesgo de nefropatía tras ICP en los diabéticos de la población de este estudio.

5.2.5. Volumen de contraste.

Si bien el volumen de contraste administrado fue ligeramente superior en el grupo que cumplió criterios de nefropatía tras ICP, esta asociación no resultó estadísticamente significativa ni siquiera en el análisis univariable ($254,1 \pm 105,1$ frente a $269,7 \pm 129,7$ ml; $p=0,437$). La cantidad de contraste administrada fue inferior a la reportada en trabajos previos en el contexto de un infarto agudo miocárdio^{43, 133}. Bouzas et al comunicaron una utilización media de contraste de 297 ml. Habría que matizar que este estudio realizó ventriculografía izquierda en un 80% de los casos. Como parte habitual de nuestro protocolo se evita la realización sistemática de ventriculografía y se valora la función ventricular mediante métodos alternativos.

5.2.6. Proteína C reactiva.

El grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP mostraba una tendencia a presentar mayores niveles de PCR al ingreso ($16,7 \pm 31,3$ frente a $29,5 \pm 46$ mg/dl; $p=0,071$). La asociación entre niveles elevados de proteína C reactiva y riesgo de nefropatía tras ICP no está descrita en la literatura. El papel de la inflamación en el proceso aterosclerótico, tanto en su inicio como en su progresión y en las complicaciones presentes en las placas, ha quedado bien establecido mediante numerosos estudios clínicos y experimentales¹⁴⁴⁻¹⁴⁵. La proteína C reactiva es el marcador de inflamación más estudiado en el ámbito de la aterosclerosis. Los valores elevados de proteína C reactiva se han relacionado con diversos factores, como la hipertensión arterial, el índice de masa corporal, el tabaquismo, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la obesidad, la IR crónica y las

infecciones e inflamaciones crónicas¹⁴⁶. En pacientes con SCA, la proteína C reactiva ha demostrado que predice recurrencia de eventos y mortalidad, incluso con independencia de los valores de las troponinas cardíacas y tras el ajuste por otros factores pronósticos¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Puede ser que los pacientes con SCA con mayor riesgo de nefropatía tras ICP presenten un estado pro-inflamatorio que favorezca el deterioro de la función renal y este podría ser el mecanismo que explicara el efecto nefroprotector de las estatinas. Esta afirmación es teórica, dado que desconocemos si el estado pro-inflamatorio es el que contribuye al deterioro de la función renal o este aumento de la creatinina plasmática está relacionado realmente con un evento cardiovascular de mayor gravedad que desencadene además una mayor respuesta inflamatoria. Si bien en el análisis multivariable de esta serie, la proteína C reactiva no se mostró como un factor predictor independiente de nefropatía tras ICP, podría resultar interesante la elaboración de estudios en los que se evalué el papel de este parámetro analítico en el desarrollo de IR tras ICP.

Hoy día sabemos que lo más importante para prevenir la nefropatía tras ICP es detectar a los pacientes en riesgo de sufrirla. Teniendo en cuenta las premisas anteriores se abogaría por adoptar las medidas preventivas comentadas y una monitorización de la función renal más estrecha en aquellos pacientes con SCA que presenten una baja concentración de hemoglobina al ingreso o elevación de los marcadores de necrosis miocárdica, aunque sus niveles de creatinina plasmática al ingreso sean normales.

5.3. Pronóstico intrahospitalario y a largo plazo de los pacientes con nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

5.3.1. Pronóstico intrahospitalario de los pacientes con nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

En los pacientes que sufren deterioro de la función renal después de una ICP la repercusión en el pronóstico es muy importante¹³. Aparte de las complicaciones renales, de más complicaciones generales y cardíacas, se ha descrito prolongación de la estancia hospitalaria en pacientes que sufren NIC en comparación con los que no¹³. Además, los pacientes que reciben el alta del hospital tras una NIC presentan tasas de mortalidad significativamente mayores que los pacientes sin esta complicación⁹. Diversos estudios clínicos han demostrado una correlación entre la magnitud de la variación de la función renal después de la coronariografía y el pronóstico de los pacientes, lo que indica que incluso pequeñas variaciones de la función renal se asocian a mayores tasas de mortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria^{15-16, 133}.

El presente estudio demuestra que los pacientes que desarrollaron nefropatía tras ICP tuvieron una mayor mortalidad hospitalaria (2 [0,5%] frente a 2 [6,7%]; $p < 0,001$). En la literatura un incremento de más de 5 veces en la mortalidad intrahospitalaria ha sido consistentemente reportada^{9, 15}. En esta línea, estudios previos han publicado tasas de mortalidad hospitalaria del 13,9% en pacientes que presentaron deterioro de la función renal tras un cateterismo cardíaco urgente, frente a un 0,7% en la población que no desarrolló insuficiencia renal¹³³. Marenzi et al publicaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 31% en pacientes que presentaron deterioro de la función renal tras una angioplastia primaria, frente a un 0,6% en la población que no desarrolló IR⁴³.

5.3.2. Pronóstico a largo plazo de los pacientes con nefropatía tras intervencionismo coronario percutáneo.

Los pacientes que sobreviven a un episodio de insuficiencia renal aguda tras un procedimiento de revascularización percutánea pueden continuar en riesgo de eventos a largo plazo, aunque son pocos los estudios que han realizado un seguimiento a muy largo plazo.

Muchos profesionales de la salud consideran el reingreso en el hospital una medida de la calidad de la asistencia sanitaria. Los pacientes tratados con ICP continúan teniendo un riesgo elevado de futuros episodios cardiovasculares si aparecen nuevas lesiones coronarias o si placas que anteriormente no eran significativas pasan a ser inestables. Un 49,6% de nuestra población presentó un reingreso hospitalario en el primer año de seguimiento sin que existieran diferencias entre los grupos con y sin nefropatía tras ICP. Andrés et al, mediante el empleo de una base de datos administrativa sobre altas hospitalarias, analizaban los resultados a largo plazo obtenidos en el infarto agudo de miocardio en Aragón entre 2000 y 2007. Su análisis ponía de manifiesto tasas de reingreso tras un infarto agudo de miocardio de un 50% para los pacientes de menos de 45 años y del 38% para los de más de 75 años, datos que concuerdan con nuestros resultados¹⁴⁹, aunque otros trabajos detectan tasas de reingreso menores¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

En este estudio, en el que se realizó un seguimiento medio de $26,7 \pm 14$ meses, la mortalidad total y cardiaca durante el mismo fueron llamativamente más elevadas en el grupo de pacientes que desarrolló nefropatía tras ICP (mortalidad cardiaca: 9 [2%] frente a 3 [10%]; $p=0,008$ y mortalidad total: 27 [6,1%] frente a 5 [16,7%]; $p=0,027$). Probablemente el desarrollo de una nefropatía tras ICP coloque al paciente en una población de mayor riesgo. Además las curvas de supervivencia muestran cómo la reducción de la supervivencia tiene lugar fundamentalmente en los primeros 12 meses tras el deterioro de la función renal. Es

posible que los pacientes con función renal normal que desarrollan nefropatía tras ICP presenten un peor pronóstico en los primeros 12 meses, y que posteriormente, al ser pacientes que habitualmente normalizan sus niveles de creatinina en el seguimiento, igualen su riesgo al del resto de la población.

Nuestros datos ponen de manifiesto el impacto pronóstico negativo de la nefropatía tras ICP independientemente de los niveles basales de la creatinina sérica. El mal pronóstico de la nefropatía tras ICP no sólo se circunscribiría a corto plazo, sino que también se mantendría a largo plazo. Aunque la nefropatía tras ICP puede constituir un marcador de deterioro hemodinámico y otras comorbilidades, que a su vez son importantes en el pronóstico de estos pacientes, se mostró como un posible predictor independiente de mortalidad cardíaca tras el ajuste por estas variables. A la vista de nuestros resultados, y teniendo en cuenta que los pequeños grados de IR pueden pasar inadvertidos en la práctica clínica pero tienen gran importancia pronóstica, sería recomendable monitorizar de forma estrecha las variaciones de la creatinina plasmática durante el ingreso. Con esta finalidad, consideramos que se ha de valorar la realización de protocolos clínicos donde se refleje el número de extracciones sanguíneas y el momento de su realización para intentar detectar posibles elevaciones de creatinina plasmática. En los pacientes con SCA y elevación de los marcadores de necrosis miocárdica o bajos niveles de hemoglobina, la monitorización de la creatinina tendría aún mayor importancia si cabe. Además en este subgrupo de pacientes se deberían poner en marcha todas las medidas preventivas a nuestro alcance para evitar el deterioro de la función renal.

Probablemente, la nefropatía tras ICP en esta población de pacientes estables hemodinámicamente (sin shock cardiogénico) pueda constituir un marcador de mayor daño miocárdico o de aterosclerosis más agresiva, lo que afectaría fundamentalmente a la mortalidad cardíaca. Pero además, es posible que existan otras relaciones entre la aparición de la IR y el mal pronóstico cardiovascular. Desde hace varios años, se reconoce a la

insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular independiente, probablemente debido a su carácter proinflamatorio¹⁵²⁻¹⁵³. Otros posibles efectos de la IR como la activación del eje renina-angiotensina o la interrupción en la síntesis de eritropoyetina también pueden tener su propio papel⁶.

El hecho de que en el presente estudio la mortalidad cardíaca sólo represente un 37,5 % de la mortalidad total podría explicar que no se haya detectado la nefropatía tras ICP como predictor independiente de mortalidad total. La nefropatía tras ICP se comportó de forma similar a la diabetes mellitus, desde el punto de vista que la diabetes no se asoció a una mayor mortalidad total, pero fue un potente predictor independiente de mortalidad cardíaca. De hecho, en esta población de pacientes con SCA y función renal normal la nefropatía tras ICP resultó ser un predictor de mortalidad cardíaca más potente que la diabetes.

En los pacientes con antecedente de nefropatía tras ICP se debería limitar, siempre que sea posible, la realización de nuevas pruebas con utilización de medios de contraste. Si un paciente con antecedente de nefropatía tras ICP precisara un nuevo procedimiento con utilización de medios de contraste, se debería considerar al mismo como a un enfermo con alto riesgo de deterioro de la función renal y se deberían poner en marcha todas las medidas nefroprotectoras a nuestro alcance.

Además del inicio de medidas nefroprotectoras en los pacientes con mayor riesgo de deterioro de la función renal y la monitorización estrecha de las variaciones de la creatinina plasmática, si se detecta el desarrollo de una nefropatía tras ICP, este diagnóstico debería quedar adecuadamente registrado en la información clínica del paciente, por las importantes implicaciones de esta entidad en la supervivencia a largo plazo. Por otro lado, serían necesarios más estudios para determinar el tratamiento más adecuado de la nefropatía tras ICP.

Teniendo en cuenta que los pacientes que reciben el alta hospitalaria tras una nefropatía tras ICP presentan tasas de mortalidad cardiaca significativamente mayores que los pacientes sin esta complicación, probablemente estos enfermos deberían recibir un seguimiento clínico más estrecho con el fin de implementar todas las medidas y tratamientos con eficacia probada en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

5.3.3. Valor pronóstico de la hemoglobina al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo.

En los pacientes con SCA, la anemia al ingreso es un hallazgo frecuente, pues se presenta hasta en el 15% de los pacientes con infarto de miocardio, y el 43% cuando se trata de pacientes ancianos¹⁴¹⁻¹⁴². En nuestra población de pacientes con función renal normal la anemia alcanzó una prevalencia del 26,2%

La anemia en estos pacientes puede influir negativamente en el pronóstico por diversos mecanismos; por un lado, al disminuir el contenido de oxígeno en sangre y, por otro, al aumentar el consumo de oxígeno miocárdico debido a un gasto cardiaco elevado para mantener una adecuada oxigenación tisular¹⁵⁴. Los estudios que muestran el valor pronóstico de la anemia en el seno de un SCA son numerosos^{142, 155-156}. La anemia se asocia a peor pronóstico (muerte cardiovascular, IAM o isquemia recurrente) en todo el espectro del SCA. Más allá de la fase hospitalaria, la anemia persistente o que empeora está asociada a un aumento de la mortalidad o insuficiencia cardiaca respecto a los pacientes que no tienen anemia o la han resuelto¹⁵⁷.

En un amplio estudio en pacientes ancianos con infarto de miocardio, Wu et al detectaron una mayor mortalidad a los 30 días en relación con cifras de hematocrito al

ingreso más bajas¹⁴². De igual modo, Lipsic et al en otro estudio retrospectivo con 1841 pacientes, observaron que los pacientes con anemia severa al ingreso presentaban una mayor mortalidad a los 30 días¹⁵⁵. Sabatine et al, en un estudio con 39922 pacientes, mostraron una relación bimodal entre las cifras de hemoglobina al ingreso con una peor evolución a corto plazo¹⁵⁶.

El mal pronóstico de la anemia al ingreso no sólo se circunscribiría a corto plazo, sino que también se mantendría a largo plazo, pese a haber cierta controversia a este respecto¹⁵⁸⁻¹⁵⁹. La anemia se asocia a más comorbilidades, como una edad más avanzada, diabetes e insuficiencia renal, pero también a afecciones no cardiovasculares (diátesis hemorrágica o malignidad), que pueden ser, en parte, origen del pronóstico más adverso¹³⁴. En nuestro estudio se detectó que los niveles de hemoglobina al ingreso eran un potente predictor independiente de mortalidad total a largo plazo, fundamentalmente provocando un aumento del riesgo de mortalidad no cardíaca.

El manejo de los pacientes con SCA y anemia es empírico¹³⁴. Como primer paso, es importante identificar la causa de la anemia, para poder realizar un tratamiento etiológico. Se debe prestar especial atención al tratamiento antitrombótico. Los stents farmacoactivos deben usarse de forma restringida debido a la necesidad de doble antiagregación plaquetaria a largo plazo. La indicación de angiografía y el lugar de acceso arterial (vía radial o femoral) deben considerarse de forma cuidadosa para evitar posteriores pérdidas de sangre¹⁶⁰. Como se ha comprobado en este trabajo, los pacientes con SCA y anemia presentan mayor riesgo de nefropatía tras ICP, por lo tanto, en esta población sería recomendable iniciar medidas nefroprotectoras y realizar una monitorización estrecha de la función renal, independientemente del valor de la creatinina plasmática al ingreso.

Las transfusiones de hematíes sólo deben realizarse cuando haya indicación estricta, ya que hay evidencia de que están asociadas a un aumento de la mortalidad en pacientes

con SCA. Los estudios observacionales indican que se debe evitar las transfusiones siempre que el hematocrito sea mayor del 25% y se tolere la anemia¹⁶¹.

5.4. Limitaciones y fortalezas.

Aunque los datos demográficos, clínicos y angiográficos fueron recogidos de forma prospectiva, se trata de un análisis retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios.

La utilización de la definición clásica de nefrotoxicidad por contraste y no la clasificación AKIN de lesión renal aguda puede haber disminuido la sensibilidad del presente trabajo para detectar IR aguda tras ICP.

El diseño del estudio no permite determinar la importancia relativa de la ateroembolia o de las alteraciones hemodinámicas frente a la administración de contraste en el desarrollo de disfunción renal. Por este motivo hemos preferido la utilización del término de nefropatía tras ICP en vez de NIC, al ser un término más inclusivo. El concepto de nefropatía tras ICP englobaría el deterioro de la función renal asociado a causas pre-renales y a embolia de colesterol además de a la NIC.

El tamaño muestral puede haber limitado la potencia de este estudio para detectar una asociación significativa entre el deterioro de la función renal tras ICP y otros factores de riesgo de nefropatía tras ICP como la diabetes o el volumen de contraste.

No se recogieron variables de gran impacto sobre la mortalidad como la frecuencia cardiaca y la presión arterial. De haberse registrado dichas variables, los modelos

predictivos, y por tanto el valor pronóstico de la nefropatía tras ICP, podrían haber sido diferentes.

El hecho de que después de las primeras 24 horas las analíticas se hayan realizado según el criterio del médico responsable puede que haya provocado la falta de identificación de algún paciente con nefropatía tras ICP. Dado que los pacientes con SCA se mantienen ingresados varios días, con realización de múltiples analíticas a lo largo del ingreso y que generalmente el daño renal agudo tras la inyección de contraste suele tener lugar en los tres primeros días tras el procedimiento y en el 80% de los casos la elevación de creatinina sérica se produce en las primeras 24 horas⁵, el posible número de pacientes no identificado debería ser mínimo.

El número de muertes cardiacas (12 pacientes) obliga a tomar con precaución los resultados del análisis multivariable en relación con este evento, pero puede constituir un importante generador de hipótesis para estudios con mayor tamaño muestral. Se necesitan más estudios que evalúen la eficacia de las intervenciones terapéuticas encaminadas a reducir el riesgo y minimizar las consecuencias del desarrollo de la nefropatía tras ICP.

Uno de los puntos fuertes del estudio es que los resultados se basan en un registro exhaustivo y consecutivo de pacientes de nuestro área hospitalizados por SCA, sobre los cuales se ha obtenido una gran cantidad de información clínica, analítica y angiográfica durante su estancia hospitalaria y se han registrado diversas variables evolutivas a muy largo plazo (media de seguimiento $26,7 \pm 14$ meses).

El presente trabajo ha sido recientemente publicado en la Revista Española de Cardiología¹⁶².

6.- CONCLUSIONES

1.- De los 470 pacientes incluidos en nuestro estudio 30 (6,4%, IC95%: 4,3-8,9%) desarrollaron nefropatía tras ICP. El presente trabajo demuestra que los pacientes con SCA, aunque presenten niveles de creatinina al ingreso dentro de la normalidad, tienen una prevalencia de nefropatía tras ICP mayor que la comunicada en población general⁴.

2.- Los factores predictores independientes de nefropatía tras ICP en pacientes con SCA y función renal normal fueron la hemoglobina al ingreso y el pico de troponina I previo al intervencionismo. A la hora de enfrentarse a estos pacientes se debe tener en cuenta que a mayor elevación de marcadores de necrosis miocárdica y menor hematocrito, mayor riesgo de desarrollar nefropatía tras ICP. Por lo tanto, los pacientes con SCA que presentan una baja concentración de hemoglobina al ingreso y mayores niveles de marcadores de necrosis miocárdica (fundamentalmente troponina), aunque tengan una función renal normal, son una población con mayor riesgo de nefropatía tras ICP, en los que merecería la pena valorar medidas de nefroprotección y monitorización estrecha de los niveles de creatinina plasmática.

3.- Los pacientes que desarrollan IR tras ICP tienen un pronóstico hospitalario mucho más sombrío. Durante el seguimiento hospitalario los pacientes con nefropatía tras ICP presentaron una mayor mortalidad intrahospitalaria (0,5% frente a 6,7%; $p < 0,001$).

4.- Los pacientes que sobreviven a un episodio de insuficiencia renal aguda tras un procedimiento de revascularización percutánea continúan en riesgo de eventos a largo plazo. En nuestra serie en un seguimiento a $26,7 \pm 14$ meses los pacientes que deterioraron la función renal presentaron una mayor incidencia de mortalidad cardiaca (2% frente a 10%; $p = 0,008$) y mortalidad total (6,1% frente a 16,7%; $p = 0,027$). Además, a través de un análisis de Kaplan-Meier, se demostró que los pacientes que deterioraron la función renal tras la ICP presentaron una menor supervivencia en el seguimiento a largo plazo ($43 \pm 3,4$ frente a $51,4 \pm 0,6$ meses; *log-rank* $p = 0,024$).

5.- En el análisis de regresión de Cox la nefropatía post-intervencionismo no resultó ser predictor independiente de mortalidad total, pero podría ser un predictor independiente de mortalidad cardiaca (*Hazard ratio* = 5,4; IC del 95%, 1,35-21,3; p=0,017).

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983 Feb;74(2):243-8.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002 May;39(5):930-6.
3. Mixon TA, Dehmer GJ. Patient care before and after percutaneous coronary artery interventions. *Am J Med.* 2003 Dec 1;115(8):642-51.
4. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006 Apr(100):S11-5.
5. Gorriz Teruel JL, Beltran Catalan S. [Assessment of renal function, iatrogenic hyperkalemia and acute renal dysfunction in cardiology. Contrast-induced nephropathy]. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Dec;64(12):1182-92.
6. Tejedor-Jorge A. [New aspects of contrast nephropathy in cardiology]. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Oct;60(10):1010-4.
7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
8. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):5K-13K.
9. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002 May 14;105(19):2259-64.
10. Gupta R, Gurm HS, Bhatt DL, Chew DP, Ellis SG. Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005 Apr;64(4):442-8.
11. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, Arraiz G, Angoli L, Castriota F, et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 Apr;9(4):375-81.

12. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997 Nov;103(5):368-75.
13. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1;95(1):13-9.
14. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov 1;36(5):1542-8.
15. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996 May 15;275(19):1489-94.
16. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2871-7.
17. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Zyczynski T. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ.* 2007;10(2):119-34.
18. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 2;44(9):1763-71.
19. Hernando Marrupe L, Cinza R, Porro R, Gonzalo N, Bover R, Vilacosta I. Nefropatía por contraste. Importancia y medidas preventivas. *Cardiología Práctica.* 2005;14(6):18-25.
20. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):171-8.
21. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):692-9.

22. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):254-61.
23. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):491-9.
24. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 5;48(5):924-30.
25. Nie B, Cheng WJ, Li YF, Cao Z, Yang Q, Zhao YX, et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Dec 1;72(7):958-65.
26. Pinar Bermudez E, Hernández García JM, Mauri Ferre J, Pico Aracil F, Ruiz Salmeron R, Barrull Santamaria C, Moreno Carretero E, Hernández Hernández F. Análisis del impacto presupuestario del uso de iodixanol en el desarrollo de nefropatía inducida por contraste en pacientes de alto riesgo sometidos a coronariografía o intervencionismo percutáneo. Comunicación oral. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Santiago de Compostela, 2014.
27. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug;20(8):1542-50.
28. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Feb;20 Suppl 1:i6-11.
29. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Jul;68(1):14-22.

30. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol.* 1987 Feb;252(2 Pt 2):F246-55.
31. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Jr., Womack KA, McCoy CD, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology.* 1995 Apr;195(1):17-22.
32. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1275-83.
33. 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 Nov;6(5):1451-8.
34. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994 Sep;94(3):1069-75.
35. 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 Dec;44(6):1217-23.
36. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int.* 1992 May;41(5):1408-15.
37. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.* 1992 Apr;41(4):1008-15.
38. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology.* 2005 Jun;235(3):843-9.
39. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, Knopf WD, Chronos N, Chen JP, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009 Jun 15;103(12):1657-62.

40. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990 Nov;89(5):615-20.
41. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med.* 1989 Jan 19;320(3):143-9.
42. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Apr;52(4):409-16.
43. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 2;44(9):1780-5.
44. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 1;94(3):300-5.
45. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med.* 1989 Jan 19;320(3):149-53.
46. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jul;157(1):49-58.
47. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, 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 Oct 6;44(7):1393-9.
48. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):706-13.
49. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989 Jun;86(6 Pt 1):649-52.

50. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1274-81.
51. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5(1):4-9.
52. Kooiman J, Seth M, Dixon S, Wohns D, LaLonde T, Rao SV, et al. Risk of acute kidney injury after percutaneous coronary interventions using radial versus femoral vascular access: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Apr;7(2):190-8.
53. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Aug 29.
54. Gurm HS, Seth M, Kooiman J, Share D. A novel tool for reliable and accurate prediction of renal complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2242-8.
55. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1994 Oct;24(4):713-27.
56. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS, Jr., Goldstein HH, Kassissieh SD, Libertino JA, et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med*. 1977 Jan;86(1):56-9.
57. Roy P, Raya V, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K, et al. Incidence, predictors, and outcomes of post-percutaneous coronary intervention nephropathy in patients

with diabetes mellitus and normal baseline serum creatinine levels. *Am J Cardiol.* 2008 Jun 1;101(11):1544-9.

58. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 15;93(12):1515-9.

59. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int Suppl.* 2006 Apr(100):S20-4.

60. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1256-61.

61. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994 Nov 24;331(21):1416-20.

62. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):602-9.

63. Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Feb;20 Suppl 1:i18-22.

64. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology.* 2010 Jan;254(1):261-9.

65. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology.* 1992 Mar;182(3):649-55.

66. Hernandez F, Mora L, Garcia-Tejada J, Velazquez M, Gomez-Blazquez I, Bastante T, et al. Comparison of iodixanol and ioversol for the prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients after coronary angiography or angioplasty. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Dec;62(12):1373-80.

67. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3189-96.
68. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1064-6.
69. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):329-36.
70. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*. 1998 Dec;114(6):1570-4.
71. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003 Jan;93(1):C29-34.
72. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(20):2501-55.
73. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int Suppl*. 2006 Apr(100):S16-9.
74. Briguori C, Aioldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1211-7.
75. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):747-58.

76. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 May 19;291(19):2328-34.
77. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, 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 Sep;154(3):539-44.
78. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1283-8.
79. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jan;43(1):1-9.
80. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Oct;4(10):1584-92.
81. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, 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 Sep 3;300(9):1038-46.
82. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):599-604.
83. Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, Khatami SM, Fotouhi A, Razavi SA, et al. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-

induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):610-8.

84. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(16):2071-9.

85. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012 Aug 7;120(4):179-84.

86. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 May 24;383(9931):1814-23.

87. 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 Jul 20;343(3):180-4.

88. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18;41(12):2114-8.

89. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002 Feb 1;89(3):356-8.

90. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Feb 5;289(5):553-8.

91. MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, Patton KK, Colon-Hernandez P, DeJoseph D, et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Dec;60(4):458-61.

92. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 16;40(8):1383-8.
93. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002 Nov;57(3):279-83.
94. Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Mar;58(3):336-41.
95. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17;40(2):298-303.
96. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J.* 2004 Feb;25(3):212-8.
97. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J.* 2003 Dec;146(6):E23.
98. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002 Dec;62(6):2202-7.
99. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011 Sep 13;124(11):1250-9.
100. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, Eitel I, Adams V, Fuernau G, et al. Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction

undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 18;55(20):2201-9.

101. Liu R, Nair D, Ix J, Moore DH, Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005 Feb;20(2):193-200.

102. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.* 2004 Apr;65(4):1366-74.

103. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet.* 2003 Aug 23;362(9384):598-603.

104. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):761-9.

105. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med.* 2004 Dec 15;117(12):938-47.

106. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J.* 2006 Jan;151(1):140-5.

107. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008 Feb 19;148(4):284-94.

108. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med.* 2007;5:32.

109. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10;62(23):2167-75.
110. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, 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 Jan 15;83(2):260-3, A5.
111. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2284-91.
112. Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Mar;11(3):444-8.
113. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1998 Apr;31(4):674-80.
114. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int*. 2000 Apr;57(4):1675-80.
115. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1959-65.
116. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2711-9.

117. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003 Feb;24(3):225-48.
118. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
119. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
120. Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(4):e34450.
121. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan 7-14;63(1):71-9.
122. Singh N, Lee JZ, Huang JJ, Low SW, Howe C, Pandit A, et al. Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2014;1(1):e000127.
123. Markota D, Markota I, Starcevic B, Tomic M, Prskalo Z, Brizic I. Prevention of contrast-induced nephropathy with Na/K citrate. *Eur Heart J.* 2013 Aug;34(30):2362-7.
124. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1333-40.
125. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Feb;13(2):358-62.

126. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med.* 2001 Dec 15;111(9):692-8.
127. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1):66-78 e3.
128. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoldi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2011 Sep 13;124(11):1260-9.
129. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Jan;5(1):90-7.
130. Weisz G, Filby SJ, Cohen MG, Allie DE, Weinstock BS, Kyriazis D, et al. Safety and performance of targeted renal therapy: the Be-RITe! Registry. *J Endovasc Ther.* 2009 Feb;16(1):1-12.
131. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: pharmacological prophylaxis. *Kidney Int Suppl.* 2006 Apr(100):S30-8.
132. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2773-82.
133. Bouzas-Mosquera A, Vazquez-Rodriguez JM, Calvino-Santos R, Peteiro-Vazquez J, Flores-Rios X, Marzoa-Rivas R, et al. [Contrast-induced nephropathy and acute renal failure following emergent cardiac catheterization: incidence, risk factors and prognosis]. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Oct;60(10):1026-34.
134. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.

135. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29.

136. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.

137. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83.

138. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67.

139. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47.

140. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2769-75.

141. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987 Jul;76(1):142-54.

142. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001 Oct 25;345(17):1230-6.

143. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem*. 2002 Sep;48(9):1432-6.
144. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
145. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
146. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
147. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1535-42.
148. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1460-5.
149. Andres E, Cordero A, Magan P, Alegria E, Leon M, Luengo E, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction: an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 May;65(5):414-20.
150. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Aug;61(8):803-16.
151. Fiscella K, Meldrum S, Barnett S. Hospital discharge against advice after myocardial infarction: deaths and readmissions. *Am J Med*. 2007 Dec;120(12):1047-53.

152. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
153. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004 May;15(5):1307-15.
154. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007 Jun;28(11):1289-96.
155. Lipsic E, van der Horst IC, Voors AA, van der Meer P, Nijsten MW, van Gilst WH, et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005 Apr 20;100(2):289-92.
156. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005 Apr 26;111(16):2042-9.
157. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009 Aug 15;104(4):486-91.
158. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002 Oct;144(4):636-41.
159. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Clark LT, Eng C, Marmur JD. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):580-4.
160. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):349-56.

161. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008 Jun;155(6):1047-53.
162. Hernando L, Canovas E, Freites A, de la Rosa A, Alonso J, Del Castillo R, et al. Prevalence and Prognosis of Percutaneous Coronary Intervention-associated Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome and Normal Kidney Function. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Apr;68(4):310-6.