

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE RADIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



MODIFICACIONES DE LA CREATININA SÉRICA DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DE MEDIO DE CONTRASTE EN ESTUDIOS DE TOMOGRAFICOS EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA EN EL PERÍODO DE ENERO A AGOSTO DEL 2013

HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA. ISSEMYM

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA

Presenta

MC LUIS FRANCISCO AGUIRRE ISLAS

Director de Tesis

SUB. EN NRX. JUAN ALEJANDRO REGALADO CHICO

Revisores de Tesis

E. EN RAD. JOSÉ ALFREDO MOLINA GUERRA
E. EN RAD. ROGELIO GUTIERREZ SÁNCHEZ
E. EN RAD. JUAN ÁNGEL VARGAS MEJÍA
E. EN RAD. FELIPE ARIZMENDI TAPIA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

MODIFICACIONES DE LA CREATININA SÉRICA DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DE MEDIO DE CONTRASTE EN ESTUDIOS TOMOGRAFICOS EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA EN EL PERÍODO DE ENERO A AGOSTO DEL 2013

DR MANUEL FELIPE APÓRTELA RODRÍGUEZ

Director del Hospital Regional Tlalnepantla

E. en NQX JESUS REYES REYES

Jefe de Educación e Investigación Médica

SUB en NRX JUAN ALEJANDRO REGALADO CHICO

Profesor Titular de la Especialidad y Director de Tesis

E. en RAD JUAN ALEJANDRO REGALADO CHICO

Asesor de tesis

MC LUIS FRANCISCO AGUIRRE ISLAS

Investigador

AGRADECIMIENTO

A mis padres y hermanos, quienes han estado conmigo, me han brindado su apoyo y motivado para continuar con mis estudios.

A mi esposa, quien ha dado fortaleza durante estos años.

A mi hija quien sin hablar aún, me motiva para ser un gran profesional.

INDICE

	Página
Resumen	1
Antecedentes	2
Composición de los medios de contraste	3
Clasificación de los medios de contraste	5
Farmacocinética	6
Nefropatía inducida por medio de contraste	8
Mecanismos de nefropatía	8
Estrategias de prevención de NIC	10
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	16
Diseño metodológico y desarrollo del proyecto	17
Implicaciones éticas	19
Organización	20
Presupuesto y financiamiento	21
Resultados	22
Discusión	24
Conclusiones	25
Bibliografía	27
Anexos	29

RESUMEN

Introducción: La nefropatía inducida por medio de contraste (NIC) es la causa más común de la disfunción renal aguda. Se define como el deterioro de la función renal después de la administración de medio de contraste radiológico con un incremento en la concentración de creatinina sérica mayor a 0.5 mg/dl (44 mmol/L) o 25 % por encima de la línea base dentro de las primeras 48 horas después de la administración de medio de contraste, la creatinina sigue teniendo picos hasta el 3 y 5 día, volviendo a su valor basal en el lapso de 7 a 10 días. Los medios de contraste radiológicos son la tercera causa más común de nefropatía en pacientes hospitalizados. La incidencia de la NIC en la población general se ha calculado a ser mayor del 2%.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio a los pacientes a quienes se les realizó un estudio tomográfico con contraste intravenoso, Iopromida 300 mg. Se cuantificó la creatinina basal y posterior a tres días se volvió a cuantificar la creatinina sérica, se definió nefropatía secundario a la administración de medio de contraste cuando se observó una elevación de la creatinina de más del 25% o un aumento de 5 mg/dl con respecto a la basal. Al existir elevación de la creatinina sérica se tomó un nuevo control a los 10 días para verificar la regresión de la nefropatía

Resultados: Se estudió a un total de 83 pacientes de los cuales 42 (50.6) fueron hombres y 41 (49.4) mujeres, con una edad media de 46.1 años. Seis pacientes tuvieron elevación de la creatinina en las 48 horas siguientes a la aplicación de medio de contraste; sin embargo, no fue significativa (entre 2 y 4 mg/dl), el grupo de edad más vulnerable en este estudio fue en el rango de los 52 a 89 años.

Conclusiones: Si bien la nefropatía inducida por medios de contraste es una patología poco conocida por los médicos especialistas, incluso aun en médicos radiólogos, se debe considerar a los pacientes de alto riesgo. En el presente estudio se demostró que en este hospital el medio de contraste se administra de manera segura, ya que se aplica a bajas dosis, (sin disminuir la calidad del estudio) calculando a 1 mg/kg. Una característica más es la aplicación de medio de contraste hipoosmolar, el cual se ha visto que disminuye considerablemente la NIC.

ANTECEDENTES

Un medio de contraste hidrosoluble es una sustancia que, introducida por distintas vías en el organismo, aumenta el coeficiente de absorción de los rayos X, de diversos órganos y estructuras, debido a que contiene un elemento con alto número atómico, como el yodo. Las características básicas que debe tener una sustancia para ser utilizada como medio de contraste son una alta atenuación a los rayos X, que sea soluble en el agua, y que sea bien tolerada por el organismo.

Los contrastes yodados son contrastes positivos porque aumentan la atenuación de los rayos X, en cuanto a su bio distribución, son extra celulares. Muchas estructuras como las vísceras macizas abdominales presentan una atenuación similar a los rayos X, lo que dificulta su discriminación en la exploración radiológica, si se administra una sustancia que modifique su absorción de los rayos X, se aumenta el contraste en las diferentes estructuras y será posible diferenciarlas.

Un estudio morfológico de las estructuras no es la única finalidad de los medios de contraste, estas sustancias también aportan información sobre la función de diversos órganos, como ocurre en la urografía, o incluso en procedimientos de intervencionismo, arteriografía, cateterismo cardiaco, entre muchas más.¹

El inicio y desarrollo de la aplicación de los medios de contraste en radiología transcurre paralelo al descubrimiento de los rayos X. En enero de 1896, apenas dos meses después del descubrimiento de Roentgen, Eduard Haschek y Otto Lindenthal presentan la primera arteriografía en una mano amputada, relleno de las arterias con solución de Teichmann (mezcla de creta, cinabrio -sulfato de mercurio- y parafina), buscando un medio de contraste adecuado para uso diagnóstico, se llevaron numerosos experimentos in vitro probando distintas sustancias metálicas. En 1901 se descubrió el lipiodol, que fue utilizado como medio de contraste de uso clínico hasta 1926. Egas Moniz y su colaborador Almeida Lima, realizan en 1927 la primera arteriografía cerebral in vivo, utilizando yodo en forma de una sal inorgánica, el yoduro de sodio; a partir de entonces se consolida el empleo del yodo como componente principal de los medios de contraste.

2,3

Sin embargo, las reacciones adversas derivadas del empleo de este tipo de contraste exigieron la búsqueda de una alternativa. La primera sustancia segura para el uso intravascular, fue sintetizada en 1929, consistía en un átomo de yodo unido a un anillo de piridina de cinco carbonos, usada para infecciones de origen biliar, al observar que este

nuevo medicamento se excretaba por vía renal, se utiliza de manera rutinaria para exploraciones uroradiológicas. Un avance definitivo en la historia de los contrastes yodados, surgió con la aparición al inicio de la década de los '50 de los derivados yodados del ácido benzoico. Los derivados triyodados del ácido benzoico mostraron una mayor eficacia de contraste al incorporar tres átomos de yodo en una molécula. Estas sustancias son ácidos orgánicos fuertes compuestos de un anillo de benceno unido a una sal sódica o meglumínica

La denominación de <<iónicos>> se debe a la característica que tienen estos compuestos de disociarse en una solución, como la sangre, en aniones (cargas negativas) y cationes (cargas positivas), resultando en dos partículas eléctrica y osmoticamente activas. El catión es la sal sódica o meglumínica y el anión el ácido benzoico. Esta disociación es la responsable de la aparición de la mayoría de las reacciones adversas.⁴

A lo largo de la década de los '60 se sintetizó los medios de contraste no iónicos, debido a sus efectos colaterales. en ellos se sustituyó el radical carboxilo de la sal sódica o meglumínica por grupos no disociables, manteniendose la molécula intacta y sin disociarse durante su transporte y eliminación por el organismo.^{2,4}

Poco tiempo después se introducen los medios de baja osmolaridad no iónicos (iohexol, iopamidol, entre otros) que mostraron una reducción importante en la incidencia de nefrotoxicidad. Con la introducción de medios de contraste de baja osmolaridad y el isosmolar se ha observado una reducción en la incidencia de CIN, los medios de contraste de baja osmolaridad han ganado gran aceptación clínica debido a menos efectos adversos que los medios de contraste de alta osmolaridad, en especial en pacientes de alto riesgo con una elevación de creatinina sérica previa al procedimiento.^{5, 6, 7} En múltiples estudios controlados aleatorizados, han comparado el uso de medios de contraste de baja osmolaridad frente a medios de contraste isosmolares (iodixanol) sin mostrar diferencias significativas con respecto a la nefropatía inducida por medios de contraste⁵

Composición de los medios de contraste. Estructura molecular

La molécula básica de los contrastes yodados, tanto iónicos como no iónicos, es el ácido benzoico triyodado, con sus tres átomos de yodo (I) dispuestas simétricamente en la posición de los carbonos 2, 4 y 6 (figura 1)

Las posiciones 1,3 y 5 del anillo están disponibles para distintas combinaciones químicas a fin de modificar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de la sustancia resultante.

Es en estos radicales donde residen las diferencias entre los distintos medios de contraste.

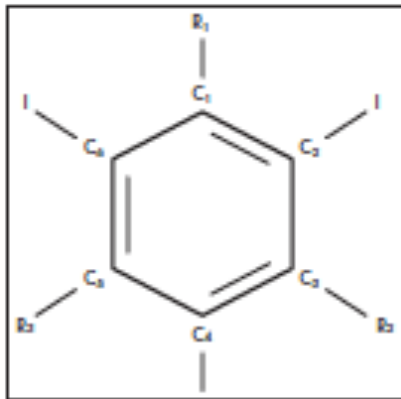


Figura 1. Anillo benceno con seis carbonos y seis hidrógenos, de estructura cíclica hexagonal, con tres dobles enlaces. Existen 3 átomos de yodo en posición de los carbonos 2, 4 y 6

Yodo:

Los átomos de yodo representan el componente responsable del contraste en la molécula. El yodo es el elemento químico perteneciente al grupo de los halógenos que representa características metálicas. ya en 1896 fue reconocido como <<absorbedor de los rayos X>>.

Reúne las propiedades esenciales para la producción de contraste, con:

-Elevado número atómico ($Z=53$), responsable del número de electrones que interaccionan con los rayos X, y con un peso atómico de 126.9 g/mol. Su grado de interacción establece finalmente una alta densidad de contraste, estando determinada la radiodensidad de un contraste por su concentración de yodo.

- Comportamiento químico que permite una firme unión a la molécula de benceno.
- Baja toxicidad

Benceno:

Es un compuesto orgánico ampliamente difundido en la naturaleza. Está compuesto por seis átomos de carbono y seis de hidrógeno ($C_6 H_6$) dispuestos en una estructura cíclica o en anillo como un hexágono

El anillo de benceno es la parte más lipófila e hidrófoba del medio de contraste, con avidez por las membranas celulares, su tendencia a unirse de forma no específica a las macromoléculas biológicas determina la quimiotoxicidad del contraste.

Radicales

Las posiciones de los carbonos 1, 3 y 5 del anillo de benceno quedan disponibles para sustituyentes químicos, que tienen la función de hacer la molécula soluble en agua y farmacológicamente inerte, así como de facilitar su eliminación del organismo.

En los contrastes iónicos el radical carboxilo disociable que ocupa la posición del carbono 1 se une a una sal o a una amida para conferir la hidrosolubilidad. En los radicales R1 y R2 se pueden introducir distintas cadenas laterales con objeto de reducir la toxicidad y la lipofilia, lo que tienen en común todos los agentes de contraste iónicos es su disociación en aniones y cationes y, consecuentemente, su alta osmolaridad.

En los contrastes no iónicos el grupo carboxilo disociable de la posición R1, se reemplaza por un grupo no disociable con objeto de disminuir la osmolaridad de la solución. Las cadenas laterales son fuertemente hidrofílicas, no disociables y de baja osmolaridad

En términos de quimiotoxicidad la ventaja de los contrastes no iónicos frente a los iónicos es la mayor hidrófila que representan sus moléculas debido a la mayor longitud de cadenas laterales. Una mayor hidrófila muestra una menor tendencia a atravesar la membrana celular. La presencia de grupos hidroxilos (-OH) dispuestos simétricamente en los radicales de los contrastes no iónicos es otro de los factores que determina su mayor interacción con las moléculas de agua y, consecuentemente, su menor quimiotoxicidad por su menor unión a proteínas plasmáticas.

Excipientes

Un medio de contraste debe tener pH neutro para prevenir alteraciones del equilibrio ácido-base y la irritación del endotelio vascular. Con el propósito de mantener el pH similar al de la sangre, se usa como aditivo sustancias *buffer* o tampón, como el trometamol, el edetato cálcico disódico o el hidróxido de sodio.¹

Clasificación de los medios de contraste

Los medios de contraste en la actualidad se dividen de acuerdo a su osmolaridad, siendo de hiperosmolares, hiposmolares o isosmolares. El valor de la osmolaridad se expresa a menudo en términos de la relación entre el número de átomos de yodo y el número de partículas disueltas, cuando mayor sea el ratio, mejor es la atenuación de los rayos X porque hay un mayor número de átomos de yodo en menor cantidad de agente contrastado.

Se pueden clasificar de la siguiente manera ⁷ (Tabla 1):

Osmolaridad:

Alta osmolaridad (1200 a 2400 mOsm/kg H₂O)

Baja osmolaridad (290 a 860 mOsm/Kg H₂O) dentro de este grupo se encuentran los isosmolares, que poseen una osmolaridad igual al plasma 290 mOsm/KgH₂O)

Su tendencia iónica (dada por sus radicales libres en posición 1, 3 y 5 del núcleo benzoico).

Iónicos (COOH radical carboxilo): en solución acuosa, las sales de estos medios de contraste se disocian en partículas cargadas (iones): un anión, que es responsable del contraste, y un catión lo que le confiere osmolaridad. La meglumina es un catión orgánico de elección por su menor actividad farmacológica en comparación con el ion sodio, pero al ser un ion mucho más grande produce un medio de contraste más viscoso. Las partículas eléctricamente cargadas, resultantes de la disociación, pueden influir en los eventos electrofisiológicos del organismo

No iónicos: se obtienen por la combinación de un ácido de medio de contraste con un azúcar o un alcohol polivalente, con lo cual se producen enlaces que no se desdoblán cuando el compuesto entra en disolución. No se disocian sino que permanecen en solución como una partícula eléctricamente neutra, por lo tanto, su osmolaridad es menor. La hidrofilia y la ausencia de cargas eléctricas se traducen en una menor unión con las proteínas, menor inhibición enzimática y escaso efecto sobre la función de las membranas biológicas.

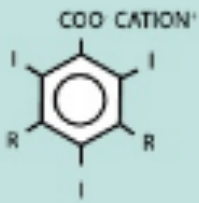
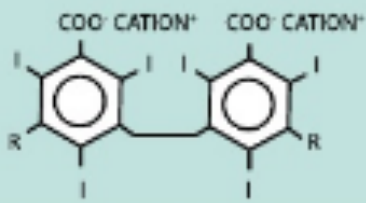
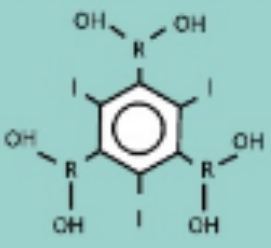
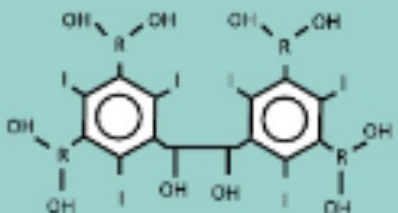
Monomericos: un solo núcleo benzoico

Diméricos dos núcleos benzoicos

Farmacocinética de los medios de contraste:

Las principales propiedades que debe presentar un contraste extracelular son la alta solubilidad en agua y una baja unión a las partículas plasmáticas que aseguren una rápida difusión del mismo por el espacio extracelular, que comprende tanto el espacio vascular como el intersticial. Después de su administración por vía intravenosa, un contraste extracelular se distribuye rápidamente entre los espacios vascular e intersticial, con una vida media de distribución de aproximadamente 3 - 10 minutos. La vida media de distribución, que en un medio de contraste extracelular es igual al volumen de agua extracelular.

Tabla 1. Clasificación de los medios de contraste

Clasificación	Nombre comercial	Principio activo	Osmolaridad (mOsm/kg)
<p>Iónicos monoméricos</p> 	Telebrix®	Ioxitalamato	Alta (1710)
<p>Iónicos diméricos</p> 	Hexabrix®	Ioxagato	Baja (600)
<p>No iónicos monoméricos</p> 	Iopamirom®	Iopamidol	Baja (616)
	Omnipaque®	Iohexol	Baja (640)
	Optiray®	Ioversol	Baja (630)
	Xenetix®	Iobitridol	Baja (695)
<p>No iónicos diméricos</p> 	Visipaque®	Iodixanol	Isoosmolar (290)

Los medios de contraste yodados se eliminan por vía renal, con una vida media de eliminación de aproximadamente 1.5- 2 horas, sin que prácticamente se metabolicen ni sufran modificación alguna

El mecanismo de eliminación renal de un contraste extracelular es mediante la filtración glomerular. No se excretan ni se reabsorben, comportandose como diuréticos osmóticos. Por lo tanto, la eliminación por el riñón y su desaparición completa de la sangre están íntimamente relacionadas con el aclaramiento de la creatinina del paciente. Un 90% de la dosis inyectada se elimina en las primeras 24 horas, con concentraciones urinarias

máximas en la primera hora. Los medios de contraste yodados no iónicos no se transmiten de forma significativa a la leche materna ni atraviesan la barrera hematoencefálica intacta.¹

Nefropatía secundaria a la administración de medio de contraste

Definición y Epidemiología

La nefropatía inducida por medio de contraste (NIC) es la causa más común de la disfunción renal aguda. Se define como el deterioro de la función renal después de la administración de medio de contraste radiológico en ausencia de otras causas con un incremento en la concentración de creatinina sérica mayor a 0.5 mg/dl (44 mmol/L) o 25 % por encima de la línea base dentro de las primeras 48 horas después de la administración de medio de contraste, la creatinina sigue teniendo picos hasta el 3 y 5 día, volviendo a su valor basal en el lapso de 7 a 10 días ^{8,9,10} La insuficiencia renal es no oligúrica en la mayoría de los casos. El análisis de orina a menudo revela cilindros granulares, células epiteliales tubulares y proteinuria mínima.

Los medios de contraste radiológicos son la tercera causa más común de nefropatía en pacientes hospitalizados. La incidencia de la NIC en la población general se ha calculado a ser mayor del 2%. En pacientes con alto riesgo, es decir, los pacientes con insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca congestiva y la edad avanzada, la incidencia se ha calculado que sea mayor al 20 a 30 %.³ Se ha asociado con una mayor morbilidad, mayor estancia intrahospitalaria y aumento de los costos. ^{10,11}

Factores de riesgo

Existen múltiples estudios donde se han valorado los factores de riesgo, dentro de los factores se conoce la edad mayor a los 75 años de edad, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, historia de edema pulmonar, creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl, una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1.73m², deshidratación, género femenino, dislipidemia, ingesta de medicamentos, tales como metformina o algún otro medicamento que tenga eliminación por vía renal, proteína C reactiva más de 0.5 mg/dl y un volumen de medio de contraste mayor a 250 cc independiente de los demás factores de riesgo. ^{12,13}.

Mecanismos de nefropatía secundaria a la administración de medio de contraste

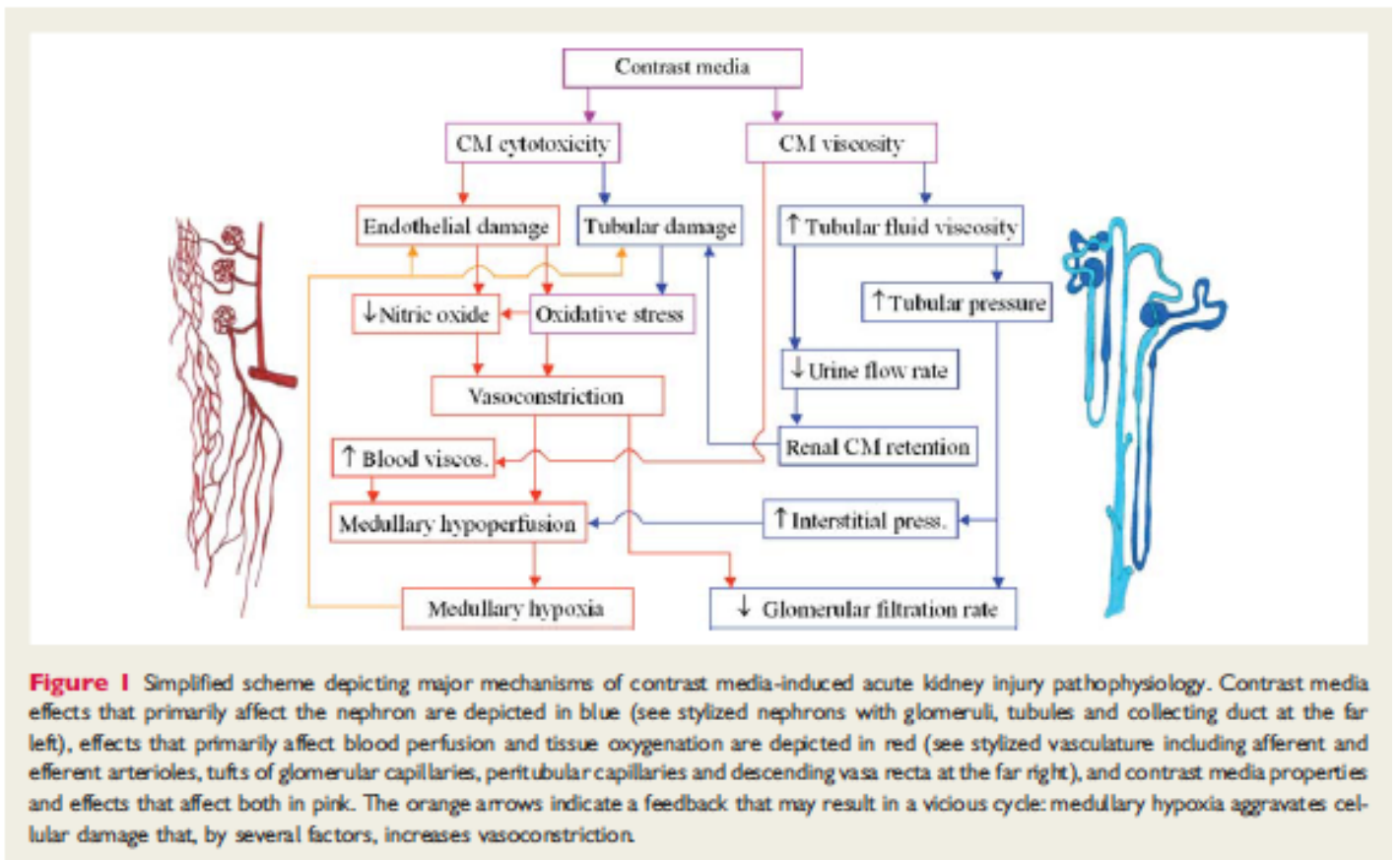
Aunque los mecanismos exactos de NIC aun no han sido completamente claros, se han descrito varias causas. Se ha observado aumento de adenosina, endotelina y la

vasoconstricción inducida por radicales libres y una disminución de vasodilatación inducida por disminución del óxido nítrico y prostaglandinas. Estos mecanismos provocan isquemia en la parte más profunda de la médula exterior, una zona con altos requerimientos de oxígeno.^{7,14}

La hipoxia medular renal es fundamental para la fisiopatología de la nefropatía. La médula externa es especialmente vulnerable a la hipoxia: los requisitos de oxígeno son altos debido a la reabsorción en la porción ascendente de asa de Henle, mientras que el suministro de oxígeno es escaso. El bajo suministro de oxígeno a la médula externa se debe a la gran distancia entre vasos rectos que suministran la médula de sangre. Los medios de contraste en la médula afectan el frágil equilibrio entre el suministro de oxígeno y el consumo del mismo por varios mecanismos, conduciendo a la reducción de la perfusión. La hipoperfusión medular se basa en un incremento en la resistencia del flujo sanguíneo, entre otros a la vasoconstricción de los vasos rectos el cual se basa en el aumento de resistencia al flujo de la sangre. En tanto la corteza y la médula, los medios de contraste pueden cambiar el equilibrio entre los factores hacia la vasoconstricción. Debido a que la perfusión medular comprende <10% del flujo de sangre total renal, la respuesta vasoconstrictora del flujo sanguíneo de los medios de contraste observados en varios estudios refleja efectos tanto en la médula como en la corteza. El grado de vasoconstricción medular puede diferir notablemente de la corteza, como pueden los factores involucrados.

La vasoconstricción cortical, o más precisamente, la vasoconstricción preglomerular es una causa detrás de reducción en la tasa de filtración glomerular inducida por medios de contraste. La constricción preglomerular constricción puede también reducir el flujo de los vasos descendentes rectos emerger de las arteriolas eferentes. Sin embargo, la reducción de la tasa de filtración glomerular tiende a reducir la demanda de oxígeno debido a la disminución de la carga de trabajo de la reabsorción tubular.

La osmolaridad y la viscosidad propiedades de los medios de contraste pueden agravar la citotoxicidad y efectos vasoactivos de los medios de contraste, además, que pueden desencadenar mecanismos fisiopatológicos por su propia cuenta. Una alta viscosidad reduce la tasa de filtración glomerular y oxigenación medular e impide el flujo urinario, lo que conduce a la retención de medio de contraste renal. La osmolalidad tiene un efecto ambiguo.¹⁵



ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE NEFROPATÍA

Muchos esfuerzos se han dirigido a evitar o reducir al mínimo el riesgo de la NIC. Este proceso comienza con la selección del procedimiento. Los medios de contraste no deben administrarse sin una indicación clara. Los estudios contrastados como la resonancia magnética, técnicas de medicina nuclear, angiografía, tomografía son cada vez más ampliamente disponibles y se debe utilizar preferentemente si van a proporcionar la información requerida. La decisión de administrar contraste debe reflejar una relación riesgo-beneficio establecido para un paciente individual. En la mayoría de los pacientes, los factores de riesgo de NIC se pueden identificar con una historia y un examen físico rutinario. Cuando la administración de contraste se considera apropiada, se debe usar la dosis más baja de contraste posible.

Una variedad de medidas específicas se han utilizado en un intento de disminuir el riesgo de NIC, particularmente en pacientes de alto riesgo.

La administración de líquidos

La administración de líquidos por vía intravenosa se ha utilizado para reducir la probabilidad de NIC en los pacientes de alto riesgo. La justificación de este enfoque es

que la administración de líquidos antes del estudio puede corregir la deshidratación subclínica, mientras que la hidratación durante un período de tiempo después, puede contrarrestar una diuresis osmótica resultante de la administración de los medios de contraste. Está claro que incluso la administración de líquidos vigorosa no ofrece una protección completa de NIC para los pacientes de alto riesgo.

Furosemida

El uso de furosemida como profilaxis de NIC ha sido motivo de controversia. Se ha formulado la hipótesis de que los diuréticos de asa pueden reducir el potencial de lesión isquémica al interferir con el transporte activo y la disminución de las demandas de oxígeno de segmentos tubulares medulares. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la furosemida puede en realidad ser perjudicial en ciertos pacientes. En un ensayo aleatorizado de pacientes con insuficiencia renal sometidos a cateterismo cardíaco, Solomon *et al.* Encontraron que la insuficiencia renal aguda fue más frecuente en el grupo tratado con solución salina y furosemida en comparación con el grupo tratado con solución salina sola. En la actualidad existe más evidencia argumentar en contra del uso de furosemida para la profilaxis de la NC, y no se recomienda su uso para este propósito.

8, 16

Manitol

Las infusiones de manitol también han sido ampliamente usadas para prevenir CN, pero de nuevo su uso es controvertido. Manitol exhibido ningún efecto protector en el estudio de Solomon *et al.* De hecho, los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con solución salina y manitol tenían una mayor incidencia de NIC que los tratados con solución salina sola ^{8,16}

La dopamina

Dopamina en dosis baja es un vasodilatador renal y es eficaz incluso en pacientes con insuficiencia renal crónica. Esta propiedad ha hecho que sea muy atractivo como un medio potencial para la prevención; sin embargo, diversos estudios han demostrado que no tiene relevancia clínica e incluso en pacientes diabéticos suele ser perjudicial.¹²

Péptido natriurético auricular

El péptido natriurético auricular (ANP) teóricamente puede interferir con la patogénesis de la NC al aumentar el flujo sanguíneo renal, pero los estudios clínicos no han demostrado tal beneficio ¹⁶

N-acetil cisteína

N-acetil cisteína (NAC) es un eliminador directa de los radicales libres, mejora el flujo de sangre a través de las vías de óxido nítrico mediada por resultantes en la vasodilatación, y es un precursor para la síntesis de glutatión. La propiedad antioxidante y vasodilatadora de la NAC se cree que proporcionan protección contra NIC. Los resultados del estudio inicial de NAC oral para la prevención de NIC fueron impresionantes ^{17,18}

NAC posee propiedades antioxidantes y actúa como un vasodilatador. Se eleva los niveles de monofosfato cíclico de guanosina y estimula la liberación del factor relajante derivado del óxido nítrico.

Sin embargo, los estudios posteriores y meta-análisis realizados con los datos obtenidos por estos estudios han demostrado que la eficacia de la vía oral-administrado NAC para la prevención de CIN no ha sido concluyente ¹⁹

Es claro que la NIC es una condición potencialmente dañina, la razón de que los problemas parecen ir en aumento en el número mayor de estudios como angiografías y estudios tomográfico y en la práctica clínica es mayor el número de dosis administradas a los pacientes hospitalizados. ^{20,21}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿EXISTEN MODIFICACIONES DE LA CREATININA SÉRICA DESPUES DE LA APLICACIÓN DE MEDIO DE CONTRASTE NO IÓNICO EN EL SERVICIO DE TOMOGRAFÍA EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA EN EL PERIODO DE ENERO A AGOSTO DEL 2013?

JUSTIFICACIONES

Aunque los medios de contraste yodados no iónicos son usados en forma masiva alrededor del mundo, actualmente todavía se desconoce el mecanismo fisiopatológico preciso que provoquen falla renal secundaria, mas aun no existe un consenso internacional que establezca los limites de creatinina sérica en la realización de estudios que requieran su uso intravenoso. El valor de creatinina sérica considerado normal es de 1.2 mg /dl. Es frecuente que se soliciten estudios contrastados de tomografía en pacientes no nefropatas con niveles de creatinina sérica en su límite de la normalidad y sin un seguimiento después del estudio radiológico. El presente estudio evaluó las modificaciones de la creatinina sérica en un lapso entre los tres y diez días, ya que se ha documentado frecuencia de nefropatía inducida por contraste yodado no iónico a los 3 días con una posterior recuperación no mayor a los 10 días en pacientes no nefrópatas, dado que en nuestro hospital no contamos con seguimiento a corto plazo de los pacientes que se les administra medio de contraste.

HIPÓTESIS:

Si se aplica medio de contraste intravenoso los valores de creatinina sérica son indicativos de nefropatía secundaria que sin embargo es reversible en un periodo no mayor a 10 días en estudios de tomografía computada.

OBJETIVOS:

General:

Evaluar la modificación de la concentración sérica de creatinina a los pacientes no nefropatas a los que se le realiza algún estudio de tomografía con medio de contraste no iónico.

Específicos:

Evaluar los valores de creatinina a los 3 días posteriores a la aplicación de medio de contraste.

Evaluar si existe nefropatía reversible antes de los 10 días posteriores a la administración de medio de contraste.

Observar que grupo de edad es más susceptible a la nefropatía inducida por medio de contraste no iónico.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio:

Prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

Selección de muestra:

Por conveniencia

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años ingresados en el Hospital Regional de Tlalnepantla

Pacientes con nivel de creatinina por debajo de 1.5 mg/dl

Pacientes que sea necesario la utilización de medio de contraste intravenoso yodado no iónico para la realización de estudio tomográfico

Expedientes de pacientes a quienes se les realizó algún estudio tomográfico con contraste intravenoso yodado no iónico, en el periodo comprendido entre enero y agosto del 2013

Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes en los que no se encuentre la información necesaria

Pacientes con concentración de creatinina mayor a 1.5 mg/dl

Pacientes menores de 18 años

Criterios de exclusión

Pacientes embarazadas

Pacientes alérgicos al medio de contraste

Pacientes nefrópatas ya conocidos.

Universo de trabajo y muestra

Pacientes derechohabientes del ISSEMYM ingresados en el Hospital Regional de Tlalnepantla a quienes se les realiza estudio tomográfico con medio de contraste no iónico administrado por vía intravenosa

Se incluirán a todo paciente que cumpla con los criterios de selección.

Instrumentos e Investigación

El Hospital Regional de Tlalnepantla de segundo nivel cuenta con el área de radio diagnóstico, entre sus múltiples áreas existe la de Tomografía computada, la cual cuenta con un equipo marca BrighSpeed de 16 cortes, así como también un inyector automatizado.

El servicio cuenta con tres médicos radiólogos encargados del servicio de tomografía para el turno de la mañana, vespertino y jornada acumulada quienes apoyan en la realización e interpretación del estudio, así como administración de medio de contraste.

Se apoyará también del servicio de laboratorio donde los médicos responsables del paciente solicitarán la química sanguínea para cuantificación de la creatinina pre y post aplicación de medio de contraste.

Desarrollo del Proyecto

Previo informe de la realización del estudio solicitado al paciente y familiares y llenado del consentimiento informado (Anexo 1), se realizaron los estudios con un tomógrafo de 16 detectores marca BrighSpeed, y se aplicó el medio de contraste por vía endovenosa, calculado específicamente para cada paciente a 1 ml/kg de peso, administrando iopromida (**Ultravist**) a una concentración de Iodo de 300 mg/dl, se usó el inyector marca medrad a una presión de 2.0 ml/seg, con el protocolo de 20 ml de agua inyectable para verificar la adecuada permeabilidad del catéter y tras la aplicación de medio de contraste se aplicaron otros 20 ml de agua inyectable para lavar el catéter.

Se seleccionaron los datos generales de los pacientes a quienes se les realiza algún estudio contrastado en el servicio de tomografía en el periodo comprendido entre enero y agosto del 2013, revisando los registros internos del servicio de radiología, donde se anotan todos los días los estudios realizados, se registrarán la creatinina basal y a los 3 días y si algún paciente presentó elevación de creatinina de más de 5 mg/dl o más del 25% con respecto a la basal se solicitó un estudio de control a los 10 días después de la administración de contraste, para verificar la regresión de la nefropatía. Se concentraron los datos en una tabla con seguimiento cronológico (Anexo 2).

IMPLICACIONES ETICAS

El estudio se apegará a las normas éticas del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, a la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos, que manifiesta que los trabajos de investigación biomédica con humanos deben respetar el bienestar de los individuos.

Todos los pacientes se les informó de los efectos adversos del uso de medio de contraste y sobre todo siempre se evaluó el riesgo beneficio individualizando a cada paciente, así mismo su médico tratante será informado de dichos efectos adversos.

ORGANIZACIÓN

Dr Luis Francisco. Aguirre Islas R3 Rx

Autor y editor

Dr Juan Alejandro Regalado Chico MA Rx

Asesor

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El estudio requirió financiamiento del hospital en cuanto a tecnología de los equipos localizados en el área de tomografía.

El medio de contraste y la cuantificación de creatinina sérica usado de manera rutinaria en el hospital y se encuentra del consumo promedio, no generará algún costo extra a la institución o al derechohabiente

Se requerirá papel, bolígrafos, equipo de computadora personal e impresora, lo cual será financiado por el investigador.

RESULTADOS

De un total de 95 pacientes, se eliminaron 12 pacientes, 8 de ellos por no cuantificarse la creatinina en el periodo establecido, 3 de ellos fueron detectados con diabetes mellitus durante su estancia hospitalaria, y uno de ellos presento elevación de la creatinina a las 72 horas de 23.3 mg/dl, fue eliminado del estudio ya que siendo un paciente joven tenia como patología de fondo anemia secundaria a beta talasemia.

De los 83 pacientes a quienes se les realizo una tomografía con contraste endovenoso no iónico corresponde a 42 (50.6 %) fueron hombres y 41 pacientes (49.4%) fueron mujeres. El rango de la edad fue de 21 a 89 años (media de 46.1 años). La distribución por rango de edad fue la siguiente de 20 a 29 años 17 pacientes, en el rango de 30 a 39 años 14 pacientes, en el rango de 40 a 49 años 16 pacientes, en el rango de 50 a 59 años 14 pacientes, en el rango de 60 a 69 años 12 pacientes, en el rango de 70 a 79 años 7 pacientes y en el rango de 80 a 89 años 3 pacientes.

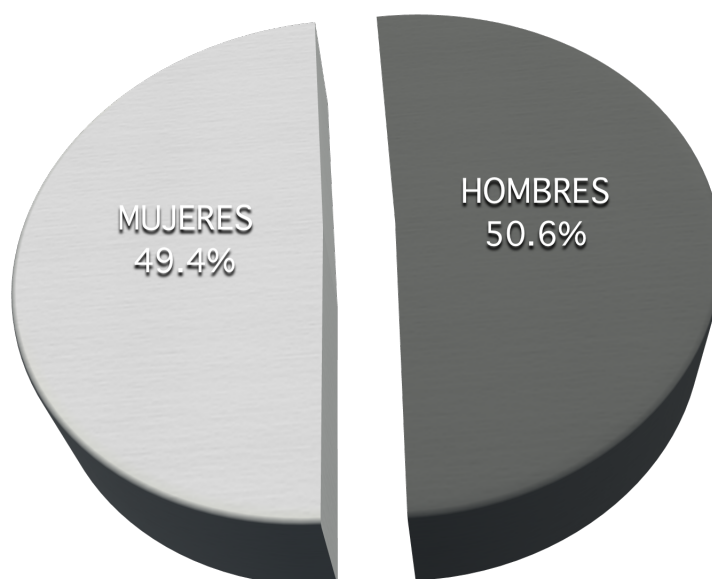
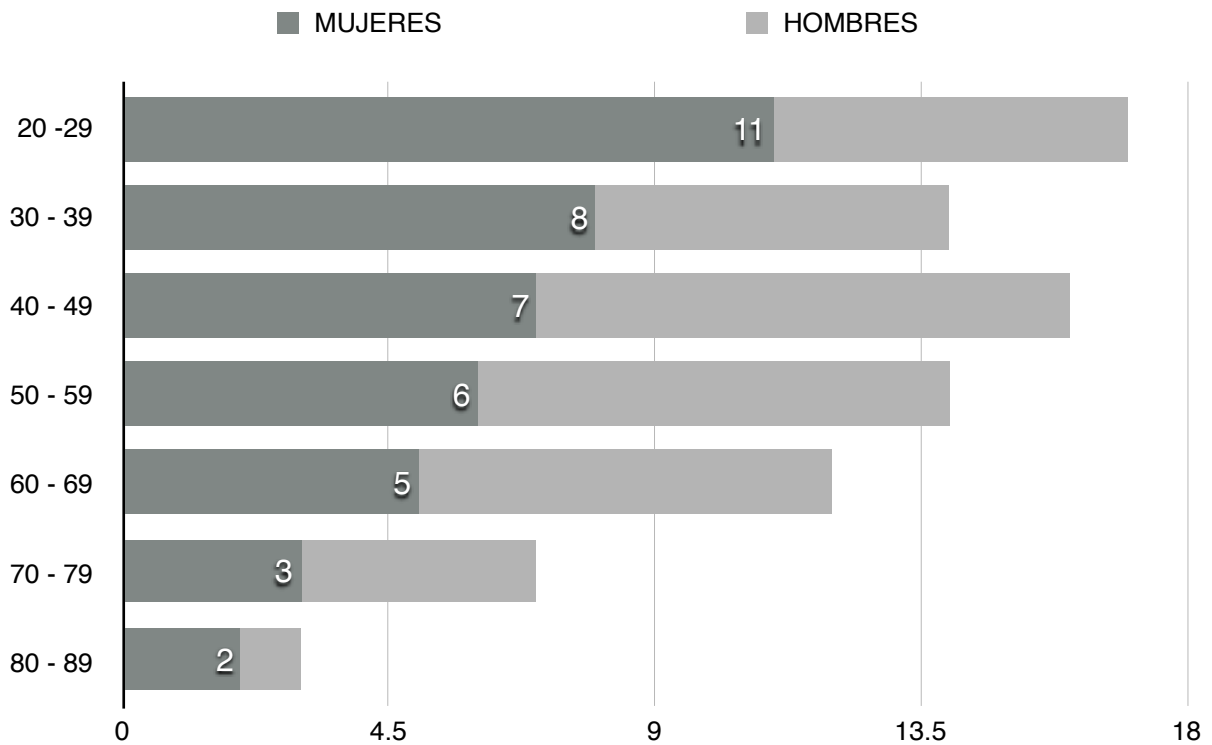


TABLA 1. Distribución por genero



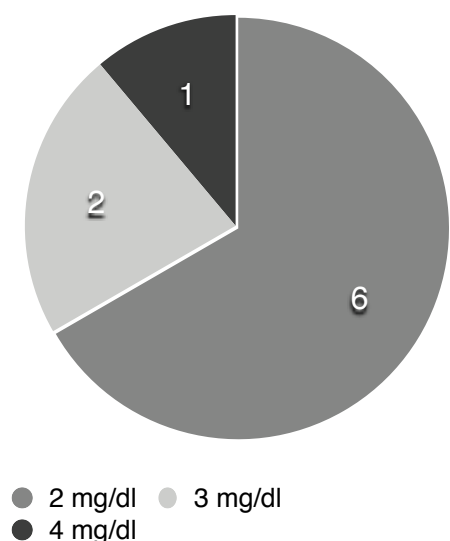
La media de creatinina basal fue de 0.8 ± 0.4 mg/dl y a las 72 hrs fue de 0.87 ± 0.6

Del total de los pacientes explorados ninguno presentó elevación significativa de la creatinina sérica a las 72 horas posteriores a la aplicación de medio de contraste

El rango de volumen administrado de medio de contraste Iopromida a una concentración de 300 mg/dl fue de 56 a 80 ml con una media de 76ml.

De la población estudiada 9 pacientes (10.8%), de ellos sufrieron elevaciones de creatinina sérica a las 72 horas posteriores a la aplicación de medio de contraste de manera no significativa, de los cuales seis pacientes, (7%) tuvieron elevación de creatinina de 0.2 mg/dl con una media de la edad de 53 años (44 a 62 años), siendo tres mujeres y tres hombres. Dos pacientes (2.4%) tuvieron elevación de 0.3 mg/dl con edad de 69 y 72 años, ambos hombres; y solo una paciente (1.2%) presento elevación 0.4 mg/dl. de 89 años de edad. En la cuantificación de creatinina a los 10 días hubo una regresión de los niveles de creatinina a niveles basales en estos pacientes. (Tabla 2)

Elevación de la Cr a las 72 horas



PACIENTES	ELEVACION DE LA CREATININA (mg/dl)	EDAD	SEXO
1	2	44	M
2	2	48	H
3	2	52	M
4	2	53	H
5	2	61	M
6	2	62	H
7	3	69	H
8	3	72	H
9	4	89	M

DISCUSION

De los 83 pacientes estudiados ninguno de ellos presentó nefrotapía secundaria a la administración de medio de contraste. sin embargo 9 pacientes presentaron elevación de la creatinina sérica de manera no significativa, esto probablemente debido a que seleccionamos a pacientes que no tenían ninguna co-morbilidad asociada como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, o alguna otra patología que predisponga a la nefropatía por medio de contraste, de los que señala Mehran¹²; Sin embargo, como observamos en el estudio un paciente fue eliminado por presentar anemia secundaria a beta talasemia, que es un predisponente para nefropatía por medio de contraste, como lo señala Wen Hau, en donde se observó en su estudio que la hemoglobina basal fue un factor de riesgo independiente para NIC y se relaciona con una disminución de 3% del hematocrito basal resultó en un aumento significativo de la probabilidad por nefropatía en pacientes con y sin enfermedad renal crónica ²²

A nuestros pacientes se les administró medio de contraste iodado no iónico de baja osmolaridad lo cual disminuye el estrés del endotelio vascular renal, a nivel de los vasos rectos descendentes, lo que favoreció a que no existiera una elevación de la creatinina sérica de manera significativa en nuestros pacientes, lo cual como se demostró en el estudio realizado por Aspelin y cols, quien menciona que la osmolaridad es un importante factor de riesgo para nefropatía por contraste al utilizar medios de contraste no iónico de baja osmolaridad y alta osmolaridad disminuye significativamente de 23% a 3 % respectivamente, lo cual tiene fuerte impacto positivo en nuestro estudio.²³

La edad media de nuestros pacientes fue de 46.1 años, y el número de pacientes mayores de 75 años fueron solo 2, lo que indica que la función renal de la mayoría de los pacientes se encuentra de manera óptima, y es reforzado, por lo que refiere el estudio de Nils, quien dice que la edad es inversamente proporcional al funcionamiento renal, disminuyendo de forma progresiva en forma fisiológica principalmente después de los 75 años.⁸

En nuestro estudio no se observó una elevación significativa de la creatinina, esto podría ser debido a la baja dosis del agente radiopaco, con una media de 76 ml. Nough et al. demostraron que el riesgo de CIN es mínimo si los pacientes reciben medios de contraste <100 ml de agente radiopaco durante los procedimientos o si el volumen de medio de contraste utilizado es <5 ml / kg / creatinina sérica.²⁴

CONCLUSIONES

Si bien la nefropatía inducida por medios de contraste es una patología poco conocida por los médicos especialistas, incluso aun en médicos radiólogos, se debe considerar a los pacientes de alto riesgo como diabetes, hipertensión anemia e incluso pacientes que toman algún medicamento de manera crónica que su eliminación sea por vía renal, ya que estos pacientes pueden elevar los niveles de creatinina de forma significativa llegando a la nefropatía por medios de contraste ya que se ha observado en múltiples revisiones que la incidencia suele ser hasta el 30%, elevando la morbilidad de los pacientes y aumentando los días de hospitalización.

En el presente estudio se demostró que en este hospital el medio de contrastes se administra de manera segura, ya que se aplica a bajas dosis, (sin disminuir la calidad del estudio) calculando a 1 mg/kg. Una característica más es la aplicación de medio de contraste hipoosmolar, el cual se ha visto que disminuye considerablemente la NIC.

Es importante señalar que una manera de disminuir la nefropatía secundaria a la administración de medios de contraste es la aplicación de líquidos endovenosos previos y posteriores a la realización de estudio contrastado, la cual se ha visto en múltiples estudios aleatorizados que la adecuada hidratación es un efecto favorable para no desarrollar nefropatía, y este método está al alcance de toda institución con bajos costos.

Una desventaja del estudio fue que sólo se dio seguimiento a pacientes que no presentaron alguna co-morbilidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bonmatí M, Calatayud P. Monografías SERAM medios de contraste en radiología. panamericana 2008 pp 3-20
2. Doby T. Cerebral angiography and Egas Moniz. AJR 1992;159:364
3. Sovak M. From iodade to iotrolan: history and argument. Eur Radiol. 1995; 5: S3-S7
4. Almen T. Contrast agent desing. Some aspects on the syntesis of water-soluble contrast agents of low osmolality. J Theor Biol. 1969;24:216-226
5. From A. Et al. Iodixanol Versus Low-Osmolar Contrast Media for Prevention of Contrast Induced Nephropathy: meta-analysis of randomized, controlled trials. Cirlation 2010; 3: 351-358
6. Wong G, Irwin M. Contrast-induced nephropathy. Br J Anaesth. 2007 99 (4): 474-483.
7. Garcia R. Medios de contraste radiológicos. Journal 2011. pp12-13
8. Tepel M. Aspelin P. Lameire N. Contrast- induced nephropaty a clinical and evidence-based approach. Circulation 2006; 113(5): 1799-1806
9. Murphy S, Barrett B, Parfrey P. Contrast nephropaty. J Am Soc Nephrol. 2000; (11): 177-182
10. Maliborski A. Et al. Contrast-induced nephropathy - a review of current literature and guidelines. Med Sci Monit 2011; 17 (9): RA199-204
11. Detrenis S. Et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast- induced nephropaty: state of the art. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (5): 1542-1550
12. Mehran R. el al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. JACC; 44 (7) 1393- 1399
13. Assareh A. Et al. Defining the risk patients for contrast induced nephropathy after coronary angiography; 24-h urine creatinine versus cockcroft-Gault equation or serum cretinine level. J Res Med Sci 2012; 17 (9) 1245-1251
14. Persson P, Hansell P, Liss P. Nephropaty contrast-induced. CMAJ, 2005; 68; 14- 22
15. Seeliger E, Et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factor and prevention. European Heart Journal 2012; 33, 2007-2015
16. McDonald R. Et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy. Radiology 2013; 276 (1): 106-118pp
17. Sun Z. Et al. Intravenous N-Acetylcysteine for prevention of contrast-induced neephropaty: A meta-analysis of randomized, controlled trials. PLOS ONE. 2013; 8 (1): 91 – 109

18. Elicker B, Cypel Y, Weinreb J. IV contrast administration for CT: A survey of practices for the screening and prevention contrast nephropathy. *AJR* 2006; 186 (6) 1651 – 1658.
19. Moos S, Et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in Dutch hospitals-. *The Journal of Medicine* 2013; 71 (2): 97-103
20. Rao Q, Newhouse J. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material. *Radiology* 2006; 239 (2): 392- 397.
21. Thomsen H, Et al. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration?. *EurRadiol* 2005;15: 749-754
22. Wen-hua, et al. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 1065-1070
23. Aspelin P, Et al. Nephrotoxic effects in High-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*; 2003 (348);6: 491 - 499
24. Nough H. Et al. Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty. *CardioRenal Med* 2013;3:128-135

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios
Coordinación de Servicios de Salud



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

1/LUGAR		2/FECHA (DÍA, MES, AÑO)	3/HORA
4/NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE		5/CLAVE ISSEMYM	
6/NOMBRE COMPLETO DEL RESPONSABLE DEL PACIENTE		7/RESPONSABLE DEL PACIENTE	
(AUTORIZADO PARA SOLICITAR O RECIBIR INFORMACIÓN SOBRE EL ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE)		<input type="radio"/> FAMILIAR PARENTESCO <input type="radio"/> REPRESENTANTE LEGAL <input type="radio"/> OTRO	

EN PLENA CAPACIDAD DE MIS FACULTADES COMO: PACIENTE () RESPONSABLE DEL PACIENTE ()
Y BAJO PROTESTA DE DECIR VERDAD, DECLARO QUE ME HA SIDO INFORMADO Y ENTIENDO EL(LOS) DIAGNÓSTICO(S) PRESUNCIONAL(ES) DEL ESTADO DE SALUD QUE PRESENTO, SIENDO ESTE (ESTOS)

Y QUE CON FECHA _____ SE PLANEA REALIZAR _____ TIPO DE ACTO O PROCEDIMIENTO
CON _____ TIPO DE ANESTESIA Y RIESGO

ASIMISMO QUE LAS POSIBLES COMPLICACIONES QUE SE PUEDEN PRESENTAR SON _____

Y LOS POSIBLES BENEFICIOS ESPERADOS SON _____

SIENDO EL PRONÓSTICO _____

DECLARO IGUALMENTE QUE ME FUERON EXPLICADOS A MI ENTERA SATISFACCIÓN Y ENTIENDO LA GRAVEDAD DEL PADECIMIENTO, EL TRATAMIENTO, LOS PROCEDIMIENTOS A REALIZAR, LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS, LOS RIESGOS MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS, LOS BENEFICIOS A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO, LAS POSIBLES COMPLICACIONES, ASI COMO EL PRONÓSTICO ESPERADO.

SÉ Y ENTIENDO QUE DURANTE LOS ACTOS O PROCEDIMIENTOS, EL PROYECTO DE ATENCIÓN MÉDICA PUEDE CAMBIAR SEGÚN LO CREAN NECESARIO LOS MÉDICOS RESPONSABLES DEL CASO, LOS ACEPTO Y AUTORIZO. EN TALES CONDICIONES CONSENSO EN FORMA LIBRE Y ESPONTÁNEA Y SIN NINGÚN TIPO DE PRESIÓN PARA QUE EL DR. _____

NOMBRE DEL MÉDICO RESPONSABLE DEL ACTO O PROCEDIMIENTO PRINCIPAL

REALICE _____

NOMBRE DEL ACTO O PROCEDIMIENTO PRINCIPAL QUE SE PLANEA REALIZAR

EN LA UNIDAD MÉDICA _____

NOMBRE DE LA UNIDAD MÉDICA EN LA QUE SE PROPORCIONA LA ATENCIÓN AL PACIENTE

DÁNDOLE TOTAL CAPACIDAD LEGAL PARA QUE ÉL DESTINE, DE ACUERDO A LOS PROCESOS INTERNOS DE ESTA UNIDAD MÉDICA, A QUIEN CREA NECESARIO, PARA QUE INTERVENGA EN EL ACTO O PROCEDIMIENTO, CON EL FIN DE RECUPERAR LA SALUD.

ADEMÁS AUTORIZO QUE MI CASO SEA UTILIZADO CON FINES ESTADÍSTICOS Y EN CUALQUIER NIVEL DE APRENDIZAJE MÉDICO, BAJO LAS NORMAS BIOÉTICAS ESTABLECIDAS.

DE IGUAL MANERA SÉ Y COMPRENDO QUE, POR ESCRITO, EN CUALQUIER MOMENTO PUEDO REVOCAR EL CONSENTIMIENTO QUE AHORA OTORGO.

8/AUTORIZA: PACIENTE O FAMILIAR RESPONSABLE		9/MÉDICO INFORMANTE	
NOMBRE Y FIRMA 10/TESTIGO		GOBIERNO QUE TRABAJA Y LOGRA GRANDE NOMBRE Y FIRMA 10/TESTIGO	
NOMBRE, PARENTESCO, FIRMA		NOMBRE, PARENTESCO, FIRMA	

30 000 130 / II

ANEXO 2. TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

PACIENTE	EXPEDIENTE	EDAD	REGION DEL ESTUDIO	CANTIDAD DE MC ADMINISTRADO	CRS ANTES DE LA APLICACIÓN DE MC*	CRS A LOS 3 DIAS DESPUES DE LA APLICACIÓN DE MC*	CRS A LOS 10 DIAS DESPUES DE LA APLICACIÓN DE MC*
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							
11.							
12.							
13.							
14.							
15.							
16.							
17.							

CRS: creatinina sérica
 MC: Medio de contraste