



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO
CARDIACO. RELEVANCIA CLÍNICA E
IMPLICACIONES A LARGO PLAZO.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por Alberto de Lorenzo Álvarez

2022



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO
CARDIACO. RELEVANCIA CLÍNICA E
IMPLICACIONES A LARGO PLAZO.**

Tesis Doctoral presentada por

ALBERTO DE LORENZO ÁLVAREZ

Director:

DR. GABRIEL DE ARRIBA DE LA FUENTE

Alcalá de Henares, 2022



A mi familia

AGRADECIMIENTOS

A Susana, a Pablo y a Álvaro. A los que he intentado restar el menor tiempo posible a lo largo de este camino, porque no hay nada más importante en la vida que vosotros. Sois mi motor, mi razón de ser, mi motivación para conseguir mi mejor versión. Gracias por vuestro interminable cariño y comprensión. Gracias por vuestras risas, abrazos y besos que son mi alimento diario y sin ellos no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A mis padres, por el espíritu de trabajo, sacrificio y superación en el que me han educado. Por tenderme la mano cuando he caído; por el abrazo, el beso y el cariño en los momentos difíciles; por sus ánimos; por sus sonrisas y alegría acompañando a mis logros. A mi madre, que tan alto dejó el listón de la investigación y que tanto ánimo y motivación me ha transmitido. A mi padre, cuya seriedad, constancia y responsabilidad guían mi camino. Soy y estoy gracias a vosotros.

A mi hermana, por su ejemplo de fortaleza, superación y sacrificio. Por ser el fiel reflejo del querer es poder; por mostrarme la realidad desde diversos prismas y abrirme puertas a la reflexión y el crecimiento.

A mi director de tesis, el doctor Gabriel de Arriba, por su paciencia, su ayuda y por la motivación que de él recibí al inicio de este camino. Pero también por todo lo que me enseñó durante los años en los que tuve la suerte de trabajar en el día a día con él. Por los valores que me transmitió, los proyectos que pude compartir y sobretodo, por su trato cercano, educado, respetuoso y cariñoso. Me siento profundamente orgulloso de haber podido trabajar con un admirable nefrólogo, inmejorable jefe y excelente persona.

A la doctora Carmen Bernis, como origen, raíz y cimiento de este proyecto. Pero principalmente, por todo lo que me enseñó en mi residencia y por el ejemplo que supuso para mí.

Al doctor Miguel Torralba, por las largas tardes de trabajo, siempre de buen humor, siempre accesible y dispuesto a entregar su tiempo a pesar del agotamiento y sobrecarga diaria, ya que, sin su ayuda, no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A Luis Alberto y a Lech, por su gran empujón inicial que tanto me ayudó a conseguir el objetivo.

A mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital de Getafe, de los que tanto aprendo diariamente y siempre me han brindado apoyo y cariño. Todos y cada uno de vosotros sois un ejemplo para mí.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
I. RESUMEN	4
II. INTRODUCCIÓN.....	7
1. FRACASO RENAL AGUDO.....	8
1.1 DEFINICIÓN.....	8
1.2 NOMENCLATURA.....	9
1.3 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL	9
1.4 CLASIFICACION ETIOPATOGÉNICA	15
1.5 EPIDEMIOLOGÍA	19
1.6 DIAGNÓSTICO.....	19
1.7 CURSO CLÍNICO	21
1.8 IMPLICACIONES DEL FRA: ERC, MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES ...	21
1.9 COSTES ECONÓMICOS.....	23
2. NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE	23
2.1 PASADO Y PRESENTE DEL CONTRASTE INTRAVASCULAR.....	23
2.2 DEFINICIÓN.....	24
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	25
2.4 ASPECTOS CONTROVERTIDOS	25
2.5 NOMENCLATURA.....	28
2.6 FISIOPATOGENIA	29
2.7 FACTORES DE RIESGO.....	31
2.8 MEDIDAS PREVENTIVAS	32
2.9 IMPLICACIONES	34
3. EL CATETRISMO CARDIACO.....	35
3.1 INTRODUCCIÓN	35
3.2 INDICACIONES	36
3.3 COMPLICACIONES	38
3.4 COMPLICACIONES RENALES	40
III. HIPÓTESIS	45
1. HIPÓTESIS GENERAL.....	46
2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	46
IV. OBJETIVOS	47
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	48
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	48

V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
1. TIPO DE ESTUDIO.....	50
2. ÁMBITO DE ESTUDIO.....	50
3. PERÍODO DEL ESTUDIO.....	50
4. SUJETOS DE ESTUDIO	50
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	50
4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	50
4.3 PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS	50
5. METODOLOGÍA.....	51
5.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	51
5.2 VARIABLES DEL ESTUDIO	51
6. DEFINICIONES.....	54
6.1 FRACASO RENAL AGUDO.....	54
6.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA BASAL	55
6.3 RECUPERACIÓN DEL FRACASO RENAL.....	55
6.4 DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	55
6.5 CATETERISMO URGENTE	55
6.6 CATETERISMO PROGRAMADO	55
6.7 LESIÓN CORONARIA SIGNIFICATIVA.....	55
6.8 INESTABILIDAD HEMODINÁMICA.....	56
6.9 COMPLICACIONES DEL CATETERISMO	56
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
7.1 VARIABLES	56
7.2 ESTRATEGIA DEL ESTUDIO.....	56
7.3 ESTUDIO DESCRIPTIVO	56
7.4 ESTUDIOS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	57
7.5 ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS.....	58
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	58
VI. RESULTADOS.....	59
1. SELECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	60
1.1 PROCESO DE SELECCIÓN	60
1.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	61
1.3 RESULTADOS DE LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA	64
2. INCIDENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO.....	65
2.1 DISTRIBUCIÓN DEL FRA SEGÚN ERC PREVIA	68
3. FACTORES PRONÓSTICOS DEL FRACASO RENAL AGUDO. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	69

4.	FACTORES PRONÓSTICOS DEL FRACASO RENAL AGUDO. ANÁLISIS MULTIVARIANTE ...	71
5.	RECUPERACIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO	72
5.1	FACTORES PREDICTIVOS DE RECUPERACIÓN	73
5.2	REPERCUSIÓN DE LA AUSENCIA DE RECUPERACIÓN EN EL DESARROLLO DE ERC Y MORTALIDAD	74
5.3	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RECUPERACIÓN	75
6.	IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL EN LA FUNCIÓN RENAL A LARGO PLAZO	76
7.	IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL EN MORTALIDAD	79
7.1	FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD. ANÁLISIS UNIVARIANTE	80
7.2	FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	81
VII.	DISCUSIÓN	82
1.	INCIDENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO	84
2.	FACTORES DE PREDISONENTES DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO.....	85
2.1	Factores demográficos: edad y sexo	85
2.2	Hábito tabáquico	86
2.3	Función renal basal	86
2.4	Diabetes Mellitus.....	86
2.5	Hiperuricemia	87
2.6	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	87
2.7	Diuréticos	89
2.8	Indicación no electiva de la coronariografía e inestabilidad hemodinámica	89
2.9	Volumen de contraste	90
2.10	Otros factores: Fibrinólisis. Sueroterapia intraprocedimiento. SCACEST/SCASEST	91
2.11	Resultados del cateterismo. Número y tipo de vaso de afecto	91
2.12	Anemia	92
3.	FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO	92
4.	RECUPERACIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO	93
5.	IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	95
6.	IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO EN MORTALIDAD	97
6.1	Mortalidad y supervivencia.....	97
6.2	Factores predictivos de mortalidad	97
6.3	Factores de riesgo independientes de mortalidad	98
VIII.	CONCLUSIONES	101

IX. LIMITACIONES.....	103
X. BIBLIOGRAFÍA	105

ABREVIATURAS

ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
ACV	Accidente cerebrovascular
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARAII	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ATII	Angiotensina II
CD	Arteria coronaria derecha
CI	Contraste iodado/yodado
CX	Arteria coronaria circunfleja
CIzq	Circunfleja izquierda
Cr	Creatinina
DA	Arteria coronaria descendente anterior
DL	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
ERO	Especies reactivas de oxígeno
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG	Filtrado glomerular
FRA	Fracaso renal agudo
FRAIC	Fracaso renal agudo inducido por contraste
FRAPC	Fracaso renal agudo poscateterismo cardiaco
GSFS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Hb	Hemoglobina
HDFVVC	Hemodiafiltración venovenosa continua
IAM	Infarto agudo de miocardio

IC	Insuficiencia cardiaca
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
IECA	Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina
IGFBP-7	Insulin-like growth factor binding protein 7
IRA	Insuficiencia renal aguda
ISN	International Society of Nephrology
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
MC	Medio de contraste
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NIIA	Nefritis intersticial inmunoalérgica
NIC	Nefropatía inducida por contraste
NTA	Necrosis tubular aguda
NTIA	Nefritis intersticiales agudas
NYHA	New York Heart Association
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCI	Tronco coronaria izquierda
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinases 2
TRS	Terapia renal sustitutiva
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

I. RESUMEN

TÍTULO: FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO. RELEVANCIA CLÍNICA E IMPLICACIONES A LARGO PLAZO.

INTRODUCCIÓN: El fracaso renal agudo poscateterismo cardiaco (FRAPC) es una complicación poco frecuente caracterizada por un deterioro de función renal tras 48-72 horas del procedimiento. Su incidencia es muy variable debido a la heterogeneidad de las definiciones utilizadas hasta ahora. Sus implicaciones a largo plazo no son del todo bien conocidas ya que la mayor parte de los estudios publicados tienen períodos de seguimiento no demasiado prolongados.

OBJETIVOS: Conocer la incidencia del FRAPC y sus factores de riesgo, así como la incidencia de recuperación del mismo, y las implicaciones de ésta a largo plazo en cuanto a desarrollo de enfermedad renal crónica y mortalidad. Estudiar la repercusión del FRAPC a largo plazo en cuanto a desarrollo de enfermedad renal crónica y mortalidad.

MATERIAL Y METODOS: Estudio retrospectivo y observacional de los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital Universitario de la Princesa entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2008. Se recogieron un total de 725 pacientes, de los cuales cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión 401. De ellos, se analizaron variables demográficas, clínicas y analíticas, definiéndose FRA a las 48-72 horas de procedimiento según criterios KDIGO.

RESULTADOS: La incidencia de FRAPC fue de 94/401 (23.4%), siendo 89/94 (94.7%) estadio I de KDIGO. Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva relacionada con el FRA. Como factores de riesgo predisponentes resultaron la edad (OR 3.39, IC 95% 0.5-6.2; $p=0.02$); la hiperuricemia (OR 2.12, IC 95% 1.10-4.05; $p=0.021$); la ERC (OR 1.87, IC 95% 1.14-3.06; $p=0.012$); la DM (OR 1.63, IC 95% 1.01-2.66; $p=0.047$) y el consumo de diuréticos (OR 2.12, IC 95% 1.10-4.05; $p=0.004$). El único factor de riesgo independiente identificado resultó el uso de diuréticos (OR 4.06, IC 95% 1.27-12.94; $p=0.018$).

La tasa de recuperación del FRAPC a las 2-6 semanas fue de 56/76 (73.7%) ($p=0.001$). Sólo la edad (OR 4.44, IC 95% 0.15-8.72; $p=0.042$) y la presencia de un SCACEST (OR 0.16, IC 95% 0.03-0.86; $p=0.048$) demostraron ser factor de riesgo de no recuperación. La presencia de ERC independientemente de su grado, no influyó en la recuperación del FRA. La pérdida anual media de filtrado glomerular fue mayor entre aquellos que no se habían recuperado del FRA $-4.03\text{ml}/\text{min}/\text{año}$ Vs $-0.55\text{ml}/\text{min}/\text{año}$ ($p=0.044$), tras una mediana de seguimiento medio de 7.8 años. No se demostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad.

El FRAPC se relacionó con una mayor incidencia de ERC y de inicio de TRS (5.3%) al final del seguimiento. Además, tuvo también implicaciones en la mortalidad a largo plazo. La mortalidad fue 1.7 veces mayor en el grupo de FRA (78.7% Vs 47.4%, $p<0.001$), lo que les confirió una supervivencia menor, 8.1 años (IC 95% 6,4-8,6) Vs 12.9 años (IC 95% 9.6-10.7) ($p<0.001$). La edad (HR 1.05, IC 95% 1.02-1.08; $p<0.001$); la ERC previa (HR 1.69, IC 95% 1.01-2.82; $p=0.045$); el FRAPC (HR 2.27, IC 95% 1.41-3.66; $p=0.001$), y una FEVI $<50\%$ (HR 1.93, IC 95% 1,23-3,03; $p=0.004$) resultaron factores de riesgo independientes de mortalidad.

CONCLUSIONES: El FRAPC resultó ser una complicación relativamente frecuente en nuestra cohorte, condicionada fundamentalmente por el consumo de diuréticos previos al cateterismo. La recuperación del FRAPC fue más frecuente en los pacientes más jóvenes y en aquellos que no sufrieron un SCACEST. La ausencia de recuperación se relacionó con un mayor desarrollo de ERC, pero no condicionó mayor mortalidad a largo plazo. El FRAPC, aún en su grado leve, demostró implicaciones en el desarrollo de ERC y necesidad de terapia renal sustitutiva, así como en mortalidad a largo plazo.

II. INTRODUCCIÓN

1. FRACASO RENAL AGUDO

1.1 DEFINICIÓN

El fracaso renal agudo (FRA) también denominado insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome heterogéneo definido por la rápida pérdida de las funciones renales (en horas o días) que da lugar a la retención de productos de deshecho del metabolismo, que incluyen la urea y la creatinina, así como la desregulación de fluidos, de electrolitos y de la homeostasis del metabolismo ácido-base (1). El FRA siempre aparece de forma secundaria a procesos que comprometen la perfusión, la estructura o la excreción del sistema renal (2,3). Según se muestra en la figura 1 el síndrome puede ser consecuencia de varias condiciones patológicas que pueden generar o no un FRA, dependiendo del balance entre la susceptibilidad del paciente y la intensidad de la agresión. Puede ser además que diferentes agresiones interactúen entre sí produciendo una agresión combinada (4). El cuadro clínico resultante es habitualmente reversible una vez se eliminan los procesos que lo desencadenaron (5,6), si bien en determinadas situaciones, como en el caso de la enfermedad renal crónica (ERC) previa, puede cronificarse. La IRA es un síndrome devastador tanto para la salud del paciente como para la economía de los sistemas nacionales de salud (7).

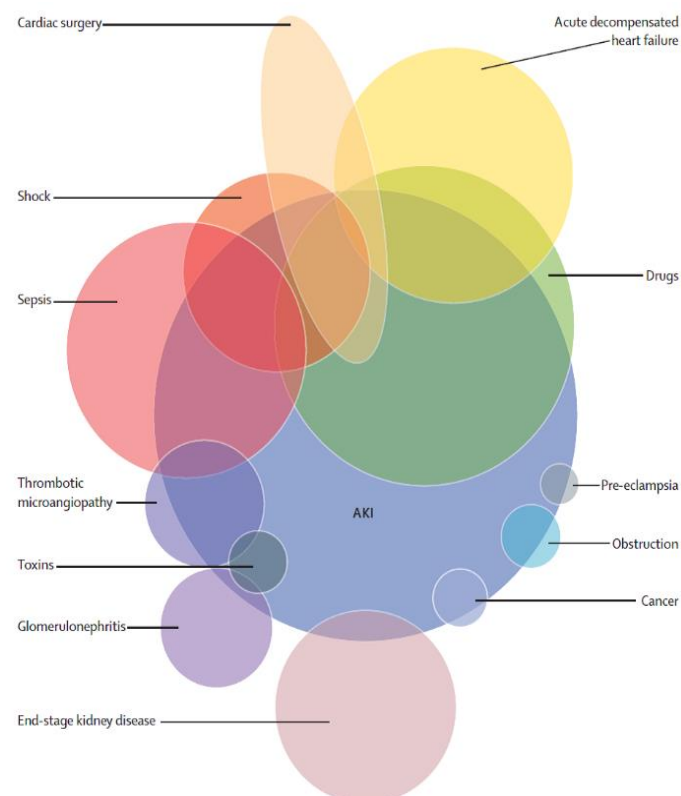


Figura 1. Espectro clínico del fracaso renal agudo. La dimensión de las circunferencias y el área en común con el "AKI" refleja de manera grosera basada en distintas fuentes, la entidad del problema y la frecuencia de cada entidad etiológica. AKI; acute kidney injury. Figura adaptada del artículo de *Ronco y cols* (4).

Clásicamente se define como IRA prerrenal a aquella condicionada por una alteración súbita de la perfusión renal. En el caso de ser las estructuras renales las que se ven afectadas, el síndrome recibe el nombre de IRA parenquimatoso o intrínseco (8). Por último, cuando el flujo urinario está interrumpido se etiqueta como obstructivo o post-renal. Actualmente estas definiciones han evolucionado hacia descripciones sindrómicas más precisas en situaciones especiales que poseen una fisiopatología y tratamiento específicos, como en el caso de los síndromes hepatorenal y cardiorrenal, IRA asociadas a sepsis y a nefrotoxicidad (4).

Hasta el año 2004 la multitud de definiciones de IRA diferentes, al menos 30, hacía muy difícil establecer su epidemiología y casi imposible comparar diferentes estudios. Es entonces cuando aparece la primera de las cuatro definiciones bajo el acrónimo de RIFLE (3) poniendo orden a su definición y estadiaje. Tres años más tarde en 2007 llega la AKIN (9), siendo las más recientes la clasificación basada en la cinética de la creatinina (Cr) y la KDIGO en 2009 y 2012 respectivamente (10,11). Todas ellas tienen en común que son clasificaciones funcionales y serán revisadas en próximos apartados.

1.2 NOMENCLATURA

La primera nomenclatura en la era moderna podría atribuirse a Homer W. Smith que introdujo en 1951 el término de Acute Renal Failure (ARF). En castellano se tradujo el acrónimo anglosajón denominándose FRA. A raíz de la aparición de la clasificación RIFLE se acuñó el término Acute Kidney Injury (AKI) englobando el conjunto de alteraciones renales aparecidas como consecuencia de un insulto o agresión sea cual sea su naturaleza. Este concepto hace referencia a todo el espectro de lesiones renales, desde aquellas precoces y reversibles que carecen de repercusión analítica, hasta la necrosis tubular aguda (NTA) (12). En nuestra lengua no hay razones para no seguir utilizando indistintamente IRA o FRA también llamada falla renal aguda en algunos países de Latinoamérica (13–15).

1.3 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL

Actualmente la mayor parte de los estudios sobre detección del FRA se basan en la recogida de las cifras de Cr plasmática acompañadas, en ocasiones, por el volumen de diuresis. Pero esto históricamente no ha sido así, en parte por la falta de criterios y definiciones comunes que, como se ha comentado previamente, hacían imposible incluso la determinación de la epidemiología del FRA. Para obviar estos inconvenientes desde el año 2004 han aparecido 4 definiciones de IRA que han permitido avanzar en su conocimiento. Tienen tres virtudes principales: Establecen criterios mínimos para considerar un caso como FRA; posibilitan determinar la intensidad del deterioro funcional y la gravedad del cuadro clínico; y permiten evaluar el deterioro de función renal en relación con su función basal previa al insulto, eliminando así interferencias de raza, sexo y masa muscular cuando de la Cr sérica se trata.

A pesar de todo ello no proporcionan información del tipo FRA ni de la causa que lo originó (16).

Clasificación RIFLE

Fue desarrollada por el grupo Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) tras su 2ª conferencia de consenso en 2002 que finalmente fue publicada en 2004. RIFLE era el acrónimo de las palabras inglesas riesgo (risk), daño (injury), fallo (failure), pérdida prolongada de función renal (loss) y fallo irreversible de función renal (end). Definió IRA como un aumento $\geq 50\%$ de la Cr plasmática sobre su valor basal en un período de 7 días, y/o un descenso puntual $\geq 25\%$ del filtrado glomerular (FG) y/o un descenso de la diuresis por debajo de 0.5ml/Kg/h durante un período de 6h.

Establece 5 grados de FRA; los tres primeros son etapas de gravedad creciente (R-I-F) y los dos siguientes de pronóstico (L-E) basados en la necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) durante más de 4 semanas y más de 3 meses respectivamente. El paciente queda clasificado según el criterio que le confiera el grado mayor gravedad (Tabla 1).

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han validado esta clasificación en distintas cohortes (17–21). Además, su utilidad va más allá del diagnóstico, clasificación y pronóstico del FRA, demostrando un incremento progresivo de la mortalidad en función del estadio (22) así como utilidad pronóstica en la necesidad de TRS (23).

La aparición de grandes estudios como el llevado a cabo por *Chertow y cols* con 9210 pacientes en el que demostraba que pequeños aumentos de Cr sérica (≥ 0.3 mg/dl) se asociaban de manera independiente a un riesgo cuatro veces mayor de mortalidad intrahospitalaria, dieron lugar al desarrollo de nuevas clasificaciones (24–26).

Tabla1. Clasificación RIFLE

Categoría RIFLE	Incremento de Cr*	Descenso de FG**	Diuresis
R (Risk)	Cr x 1.5	>25%	< 0,5 ml/kg/h durante 6h
I (Injury)	Cr x 2	>50%	< 0,5 ml/kg/h durante 12h
F (Failure)	Cr x 3 o Cr basal ≥ 4 mg/dl con un aumento ≥ 0.5 mg/dl	>75%	< 0,3 ml/kg/h durante 24h o anuria en 12h
L (Loss)	Pérdida prolongada de función renal: >4 semanas		
E (end)	Pérdida irreversible de función renal: >3 meses		

*Los cambios pueden producirse durante los primeros 7 días.

**TFG: Tasa de filtración glomerular.

Clasificación AKIN

En el año 2007 la Acute Kidney Injury Network (AKIN) (27) modificó los criterios anteriores; incluyó como IRA un pequeño aumento de Cr (≥ 0.3 mg/dl), eliminó el filtrado glomerular,

mantuvo la disminución de la diuresis y dejó sólo tres grados de severidad 1, 2 y 3 (que se corresponden con R, I, F de RIFLE). Los grados L y E de RIFLE fueron suprimidos al ser interpretados como eventos o resultados, no como estadíos. Además, redujo el período para el deterioro funcional a 48 horas y encuadró la necesidad de TRS en el grado de mayor gravedad (Tabla 2).

Esta clasificación fue capaz de demostrar cómo elevaciones muy discretas de Cr sérica tienen ya importantes implicaciones en el pronóstico del FRA (26,28–30). Sin embargo, su limitación fundamental es que no recoge a aquellos pacientes que desarrollan FRA en un intervalo de tiempo superior a 48 horas. Uno de los objetivos, quizá el más importante, con los que nació AKIN fue el de aumentar la sensibilidad de la clasificación RIFLE, sin embargo, éste no ha conseguido ser ampliamente demostrado.

Tabla 2. Clasificación AKIN

Estadío	Incremento de Cr*	Diuresis
I	Cr x 1,5 o aumento de Cr > 0,3 mg/dl	< 0,5 ml/kg/hora durante 6h
II	Cr x 2	< 0,5 ml/kg/hora durante 12h
III	Cr x 3 o Cr ≥ 4 mg/dl con aumento agudo ≥ 0,5 mg/dl o TRS	< 0,3 ml/kg/hora durante 24h o anuria en 12h

*Los cambios en la Crs deben ocurrir en 48h. TRS: Terapia renal sustitutiva.

Clasificación de la cinética de la creatinina

Publicada en 2009 por Waikar y Bonventre, esta clasificación considera tres estadíos de gravedad; utiliza el aumento absoluto de Cr, la magnitud de dicho aumento y el tiempo como factores determinantes de la severidad del FRA, eliminando la diuresis y la necesidad de TRS (Tabla 3). De esta manera aumentos de 0.3 mg/dl de Cr solo son significativos si se producen en las primeras 24h, y de 0.5 mg/dl en 48 horas. Hay que destacar que limitan el período de observación a 48h. Una de sus debilidades radica en que pacientes con un aumento subagudo de Cr no son diagnosticados como FRA si el aumento diario es <0.3mg/dl. Si bien es cierto que los autores demuestran que descensos absolutos de Cr son capaces de detectar una caída del FG antes que los cambios porcentuales recogidos en otras clasificaciones (11).

Tabla 3. Clasificación de la cinética de creatinina

Estadío	Incremento de Cr en 24h	Incremento de Cr en 48h
1	0.3mg/dl	0.5mg/dl
2	0.5mg/dl	1mg/dl
3	1mg/dl	1.5mg/dl

Clasificación KDIGO

Hasta ahora la clasificación RIFLE es el sistema más utilizado, pero poco a poco un nuevo sistema publicado en 2012 por el grupo de trabajo de la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) va ganando terreno queriéndose imponer consiguiendo su validación en distintas poblaciones (31–34). Como las tres clasificaciones anteriores utiliza tres niveles de gravedad y aúna los criterios de RIFLE y AKIN, pero la KDIGO establece dos períodos para definir la IRA: aumento ≥ 0.3 mg/dl de Cr en 48h o un aumento $\geq 50\%$ (Cr 1,5 veces superior a su Cr basal) en 7 días, o bien na disminución de la diuresis ($< 0,5$ ml/kg/h mantenida más de 6 horas) (10) (Tabla 4). Solo utiliza el FG en pacientes menores de 18 años en los que se considera que un FG < 35 ml/min/m² correspondería con un estadio 3. El paciente ha de ser clasificado según el criterio de mayor gravedad.

Tabla 4. Clasificación KDIGO

Estadío	Incremento de Cr	Diuresis
1	1,5-1,9 veces el valor de la Cr basal o incremento $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/hora durante 6 horas-12 horas
2	2,0-2,9 veces el valor de la Cr basal	$< 0,5$ ml/kg/hora durante ≥ 12 horas
3	≥ 3 veces el valor de la Cr basal o Aumento de la Cr ≥ 4 mg/dl o Inicio de TRS o En pacientes menores de 18 años descenso del FG por debajo de 35 ml/min/1,73 m ²	$< 0,3$ ml/kg/hora durante ≥ 24 horas o Anuria durante ≥ 12 horas

Comparación de RIFLE, AKIN y KDIGO

Varias revisiones sistemáticas han evaluado la capacidad de las clasificaciones funcionales para diagnosticar, estadiar y predecir futuros eventos adversos (35,36). El porcentaje de adultos clasificados como R, I o F de RIFLE y 1, 2, 3 de AKIN fue muy similar. Sólo un estudio comparó también KDIGO encontrando una incidencia de IRA idéntica a la de AKIN.

Estos estudios también evaluaron si los diferentes estadios de RIFLE, AKIN y KDIGO son factores pronósticos independientes de mortalidad. La asociación entre estadio y mortalidad resultó muy variable en los diferentes trabajos analizados (37). Los estadios de RIFLE se relacionaron con una mayor mortalidad con un nivel muy bajo de evidencia (35). Para AKIN la evidencia resultó baja-moderada; se demostró un ligero descenso en la OR de mortalidad entre AKIN 1 y 2, si bien la mortalidad fue mayor en AKIN 3. Tres estudios demostraron el menor poder de RIFLE para predecir mortalidad a largo plazo (38,39). Aquellos que compararon AKIN y RIFLE aplicados a la misma cohorte demostraron similar capacidad de predecir mortalidad (40).

Hay que destacar que la mayoría de los estudios recogidos en estas revisiones sistemáticas se basaban en pacientes críticos por lo que sus conclusiones no son extrapolables a otras

poblaciones. Además, la aplicación de los distintos criterios para el diagnóstico de FRA (Cr sérica, diuresis, ambos, etc.) fue heterogénea, así como sus definiciones de función renal basal. Por lo que realmente aún está por demostrar la diferencia en la precisión diagnóstica y en la predicción de mortalidad de estas clasificaciones, lo que requiere grandes estudios y mayores periodos de seguimiento.

Limitaciones de las clasificaciones funcionales

Las limitaciones principales de las clasificaciones funcionales son:

- Filtrado glomerular: Al inicio de la IRA, suponiendo un único insulto renal, el FG caerá rápidamente, la Cr sérica aumentará en las siguientes horas o días hasta llegar a estabilizarse por lo que el FG estimado tardará varios días en reflejar su verdadero valor. La fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) para la estimación del FG se desarrolló en pacientes con ERC estable por lo que no es apropiada para situaciones agudas, además tampoco sería aplicable a pacientes cuya cinética de Cr y volumen de distribución sea variable o extremo (41).
- Diuresis: definimos oliguria como un volumen urinario inferior a 400 ml en 24 horas. Oliguria y FG van habitualmente de la mano en su descenso, pero no siempre es así. Dicha situación puede ocurrir en el paciente crítico en el que oliguria no siempre implica FRA definido como aumento de Cr. De hecho, la presencia de oliguria junto con la ausencia de elevación de Cr implica mayor mortalidad, siendo la oliguria un factor predictor independiente de mortalidad. Por este motivo el uso de la diuresis como criterio de IRA puede hacer diagnosticar más pacientes que utilizando únicamente la cifra de Cr sin que la presencia de FRA se traduzca en una mayor mortalidad (42–46).
- Creatinina: El aumento de Cr requerido para el diagnóstico de FRA puede ser medido porcentualmente o por valor absoluto. Se podría pensar que el primero tiene más en cuenta la masa muscular, si bien se sabe que el valor absoluto es más útil en la detección de IRA (25,47–53). De todas formas, el valor de Cr sérica puede verse alterado en distintas situaciones (Tabla 5). Por ejemplo, la generación de Cr puede estar disminuida en pacientes con poca masa muscular o sarcopénicos; o bien aumentada en deportistas, en rabdomiólisis, dieta rica en carne, etc. La secreción tubular de Cr juega un papel importante ya que su reducción por causas farmacológicas por ejemplo (trimetoprim o cimetidina) puede conllevar a un aumento de Cr sérica en presencia de un FG normal. Cabe reseñar como potencial causa los artefactos o interacciones de laboratorio los cuales suelen darse con mayor frecuencia con valores normales de Cr.

Tabla 5. Factores que interfieren en la interpretación de la Cr sérica

Factores que afectan de manera aguda	Factores que afectan de manera crónica
<u>Aumento agudo de Cr:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ingesta de Cr (carnes) - Aumento de la producción de Cr (rabdomiólisis) - Descenso del FG (FRA) - Disminución de la secreción tubular (trimetoprim y cimetidina) 	<u>Elevación crónica de Cr:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la producción de Cr (masa muscular, raza afrocaribeña) - Descenso de FG (ERC)

<u>Pseudoelevación o falsa elevación de Cr:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de la reacción de Jaffe (hiperglucemia, centrifugación tardía, hemólisis, hiperproteinemia) - Interferencia en reacciones enzimáticas (lidocaína, hiperproteinemia) 	<u>Pseudoreducción de cifra de Cr</u> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de la reacción de Jaffe (hiperbilirrubinemia) - Interferencia en reacciones enzimáticas (hiperbilirrubinemia, hemólisis)
<u>Elevación o descenso brusco de Cr</u> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la producción de Cr (sepsis) - Aumento del volumen de distribución (estados edematosos, sobrecarga hídrica) 	<u>Reducción crónica de Cr:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta baja en proteínas - Disminución de la producción de Cr y baja masa muscular (senectud y sexo femenino, amputación, desnutrición, enfermos críticos, sarcopenia)

- Función renal basal: existen diferentes métodos para la obtención de la cifra de Cr basal, que es aquella de la condición premórbida del FRA:

- Uso de período corto de observación definido por los 7 días anteriores al valor actual de la IRA.
- Uso de un período largo para encontrar una cifra de Cr comprendido entre los 7 y los 365 días previos al FRA (54).
- Valor de Cr al ingreso: El valor puede ser más elevado que el basal real, provocando el infradiagnóstico del FRA adquirido en la comunidad.
- Valor de Cr en los 7 primeros días del ingreso: puede ser menor que el basal real, dando lugar a sobrestimación de prevalencia del FRA.
- Estimación Cr basal por MDRD, asumiendo $FG \geq 75$ ml/min (Tabla 6): Cr basal real puede infraestimarse y el FG sobreestimarse, sobre todo en pacientes con ERC.
- Valor medio de Cr en el último año previo al ingreso hospitalario: Alta correlación con el valor real de Cr basal.
- Valor más bajo de Cr en el último año previo al ingreso hospitalario: moderada correlación con el valor real.
- Valor más reciente de Cr previo al ingreso hospitalario (máximo año previo): moderada correlación.
- Valores de Cr previos, en los últimos 2 años: Aumenta la disponibilidad de valores previos, pero puede disminuir la correlación con Cr basal.
- Por imputación, cuando no disponemos de cifras de Cr previas: Modelo en investigación, sin aplicación en la práctica clínica de momento.

Tabla 6. Estimación Cr basal por MDRD, asumiendo $FG \geq 75$ ml/min/1.73m²

Valor de Cr estimado (mg/dl)				
Edad	Varones raza negra	Varones otra raza	Mujeres raza negra	Mujeres otra raza
20-24	1.5	1.3	1.2	1
25-29	1.5	1.2	1.1	1
30-39	1.4	1.2	1.1	0.9
40-54	1.3	1.1	1	0.9
55-65	1.3	1.1	1	0.8
>65	1.2	1	0.9	0.8

La clasificación KDIGO sugiere que se considere como función renal basal la Cr más baja durante el ingreso. Si bien en pacientes con función renal estable incluida ERC, recomienda la utilización de un periodo largo de observación (55,56). Este periodo permite detectar pacientes con IRA más leves y por lo tanto con menor mortalidad. Si bien cuanto mayor sea el tiempo hasta la última determinación de Cr, mayor será la probabilidad de que el valor no refleje la función renal basal inmediatamente previa al FRA (54).

Dadas estas consideraciones nos podríamos preguntar cuál es el mejor método para establecer la función renal basal de un paciente. *Siew y cols* (57) comprobaron como el valor medio de la Cr en determinaciones ambulatorias del período comprendido entre 7 y 365 días previos al FRA se correlacionaba con el valor dado por un panel de nefrólogos utilizado como *gold standard*. Sin embargo, en muchas ocasiones no se dispone de analítica previa, por ello ADQI y KIDGO recomiendan utilizar para su cálculo la fórmula MDRD (33), asumiendo como normal un $FG \geq 75$ ml/min/1,73 m². Algunos autores desaconsejan su utilización ya que se ha comprobado como en casos leves de IRA, MDRD puede infraestimar o sobrestimar el diagnóstico de FRA, si bien es poco probable que esto ocurra en casos moderados-graves (58,59). De todas formas, hasta la fecha, y mientras no se establezcan otras fórmulas para su cálculo, este es el método más extendido y utilizado.

1.4 CLASIFICACION ETIOPATOGÉNICA

Como ya se ha comentado previamente, desde el punto de vista fisiopatológico hay tres tipos de IRA: prerrenal, parenquimatosa o intrínseca y obstructiva o post-renal. Pero cabe reseñar que, en determinadas situaciones como glomerulonefritis, pielonefritis o eventos vasculares agudos, los mecanismos fisiopatológicos son mucho más complejos y no del todo encuadrables en solo uno de estas categorías clasificatorias (Tabla 7).

Fracaso renal agudo prerrenal

Se produce por un descenso en la perfusión renal y de la presión de ultrafiltración por cambios sistémicos o locales. El FG es una función del coeficiente de filtración (Kf) y del juego de presiones ejercidos por la presión hidrostática capilar (Phc), la presión oncótica en el capilar glomerular (π) y la presión hidrostática en la cápsula de Bowman (Phu) y responde a la ecuación: $FG = (Phc - \pi - Phu)$. El riñón trata en todo momento de mantener el FG independientemente de la presión de perfusión que le está llegando en cada momento. Esto lo consigue mediante tres mecanismos: la autorregulación renal, la retroalimentación glomerulotubular y la recuperación renal de volemia (16). Si los agentes causales de este tipo de IRA se mantienen en el tiempo son capaces de sobrepasar la capacidad de estos mecanismos desarrollándose una lesión posterior que la necrosis tubular aguda NTA, que constituye una forma de IRA parenquimatosa.

La autorregulación renal juega un papel fundamental en situaciones de caída del flujo sanguíneo que, si desciende de manera notable superando la capacidad de la respuesta medida

por prostaglandinas PGI₂ y PGE₂ para mantener la Phc, se pone en marcha un segundo mecanismo mediado por endotelina ET1 y angiotensina II (ATII), que consigue aumentar las resistencias de la arteria eferente y por tanto la Phc. Los cambios en la contracción de las arterias eferentes van a tener como consecuencia la redistribución del flujo sanguíneo aportando más oxígeno a las nefronas medulares, principales responsables de reabsorber agua y sal (16).

La retroalimentación glomerulotubular se basa en la cantidad de NaCl que llega a la mácula densa. En situaciones de FG elevado esa cantidad es mayor, lo que produce secreción de renina y ATII provocando contracción de las células mesangiales glomerulares disminuyendo la superficie de filtrado y normalizando el mismo (1).

Otro de los mecanismos que salvaguardan la función renal se lleva a cabo gracias a los detectores de volemia sistémicos que permiten la recuperación renal de volemia. Su estímulo por caída de la misma estimula el sistema nervioso simpático y gracias a la aldosterona y a la vasopresina consigue aumentar la reabsorción de agua y sal eliminando una orina hipertónica y reduciendo la excreción fraccional de sodio (6).

Fracaso renal agudo parenquimatoso

Es el tipo de FRA que acontece por afectación inicial de vasos sanguíneos, intersticio, glomérulos o túbulos renales (60). Sus etiologías pueden verse en la tabla 7.

Como ya se dijo anteriormente, la persistencia del mecanismo de daño en el FRA prerrenal precipita la evolución hacia la NTA. La NTA es la forma más frecuente de FRA de cualquier tipo (45%) afectando al 38% de los pacientes hospitalizados y al 76% de los críticos. Representa el 85% de los FRA parenquimatosos (50% origen isquémico y 35% causa tóxica - contrastes o fármacos - o mixta); el 10% son nefritis intersticiales agudas (NTIA) y un 5% glomerulonefritis y vasculitis. Es también la forma más frecuente de IRA en el paciente crítico (76%), con implicaciones en el uso de TRS, en mortalidad y en gasto económico (61).

Independientemente de la naturaleza del insulto (isquémico o tóxico) se induce la ya descrita contracción de las células mesangiales mediada por ATII. Debido el desbalance producido por el predominio de sustancias vasoconstrictoras se producirá una isquemia relativa de la región cortical y una congestión de los *vasa recta* que harán colapsar los capilares peritubulares (16). A nivel estrictamente tubular, las células dejarán de ser viables y morirán ya sea por necrosis o más frecuentemente por apoptosis. Estas células muertas caerán al espacio urinario y junto con la proteína de Tamm Horsfal formarán cilindros intratubulares. La obstrucción tubular aumentará de manera retrógrada la presión en la cápsula de Bowman (Phu) reduciendo aún más el FG.

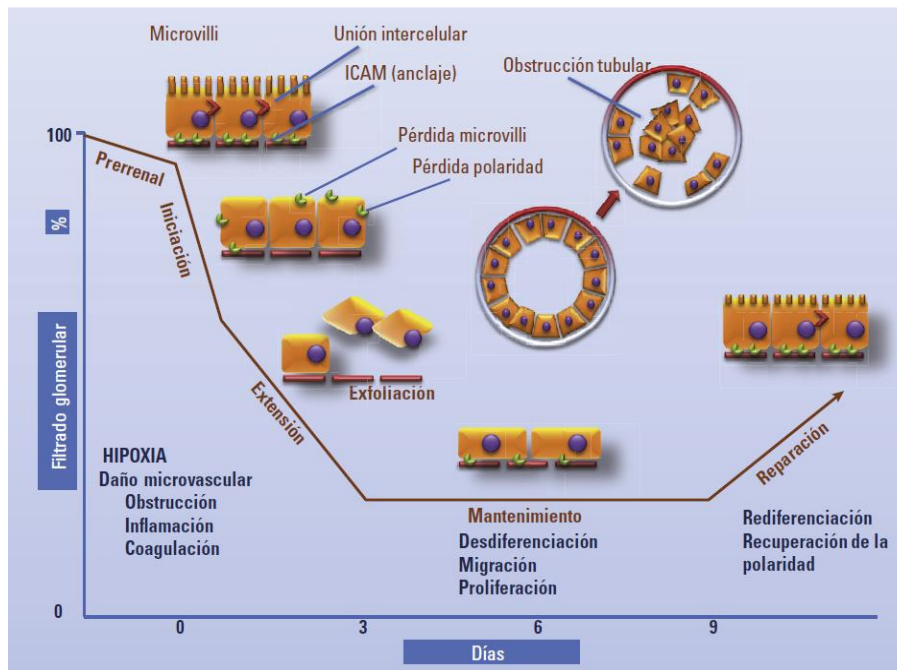


Figura 2. Fisiopatología del fracaso renal agudo. Relación entre las fases clínicas y las fases celulares del FRA y su impacto temporal en la función renal representada como filtrado glomerular. En la fase prerrenal en la que la disminución del flujo sanguíneo renal desciende generando un descenso del FG aparecen múltiples mecanismos adaptativos que preservan la integridad del epitelio tubular. La fase de iniciación ocurre cuando desciende de nuevo el flujo sanguíneo renal y esos mecanismos adaptativos son insuficientes, produciéndose daño celular fundamentalmente en el epitelio tubular y originando nuevo descenso del FG. El desbalance entre mecanismos vasculares e inflamatorios y adaptativos de reparación hace que progrese el daño dando lugar a la fase extensión. En la fase de mantenimiento se alcanza el FG más bajo y estable, iniciándose los procesos de regeneración. La fase de recuperación se caracteriza por la restauración de la función celular y renal que implica la mejoría del FG. Adaptada del artículo de *Palomares y cols* (16).

Fracaso renal agudo obstructivo

El FRA obstructivo se debe a la interrupción del flujo urinario a cualquier nivel del sistema excretor renal. Las causas más frecuentes son urológicas si bien hay un grupo de patologías que originan lo que podría considerarse como un tipo especial de IRA post-renal especial: son aquellas que ocasionan depósitos de sustancias a nivel intratubular como por ejemplo cristaluria. El mecanismo fisiopatogénico es igual al de las obstrucciones urológicas. Se produce un aumento retrógrado de la presión que condiciona un aumento de presión hidrostática en la cápsula de Bowman, el cual es contrario a la presión de filtración reduciendo en último término el FG. Además, el aumento de la presión tubular ocasionará edema intersticial el cual podrá llegar a alterar la arquitectura normal de los glomérulos (16).

Tabla 7. Etiología del fracaso renal agudo

Prerenal	Parenquimatoso
<p><u>Disminución del volumen efectivo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdidas de volemia <ul style="list-style-type: none"> o Digestivas: vómitos, diarrea, SNG o Renales: diuréticos, DI o Hemáticas: hemorragias o Otras: deshidratación, sudoración, quemaduras, falta de ingesta - Redistribución de terceros espacios <ul style="list-style-type: none"> o Síndrome nefrótico, edemas, hepatopatías, pancreatitis, íleo paralítico. 	<p><u>Daño glomerular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomerulonefritis - Síndrome de Goodpasture - Lupus eritematoso sistémico - Vasculitis ANCA
<p><u>Disminución del gasto cardiaco</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Shock cardiogénico <ul style="list-style-type: none"> o Insuficiencia cardiaca, taponamiento, miocardiopatías, IAM, valvulopatías o Enfermedades pulmonares: HTP, TEP o Sepsis 	<p><u>Daño vascular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grandes vasos <ul style="list-style-type: none"> o Trombosis y embolias arterias renales o Trombosis vena renal - Vasos pequeños <ul style="list-style-type: none"> o Ateroembolismo o Microangiopatía trombótica o CID o Esclerodermia o HTA maligna o Vasculitis
<p><u>Vasodilatación periférica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Shock anafiláctico - Shock séptico - Cirrosis - Otros: hipoxemia, hipotensores 	<p><u>Daño tubular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Isquémico: Progresión de causa prerenal - Tóxico <ul style="list-style-type: none"> o Fármacos (antibióticos, inmunosupresores, manitol, quimoterápicos) o Contrastes o Productos químicos (mercurio, disolventes, metales) o Pigmentos: hemoglobina (hemolisis), mioglobina (rabdomiólisis)
<p><u>Vasoconstricción renal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiinflamatorios no esteroideos - Síndrome hepatorenal - Hipercalcemia aguda - Fármacos: norepinefrina, ADVP, IECA, anticalcineurínicos - Medios de contraste yodados 	<p><u>Daño intersticial</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nefritis intersticiales agudas
Obstrutivo	
<p><u>Patologías congénitas:</u> vejiga neurógena, válvulas uretrales, ureterocele, divertículos vesicales</p>	
<p><u>Patología urológica adquirida:</u> HBP, litiasis, necrosis papilar, estenosis uretrales</p>	
<p><u>Enfermedades neoplásicas:</u> Cáncer de próstata, vejiga, cérvix, colon o metástasis</p>	
<p><u>Fibrosis retroperitoneal:</u> procesos ginecológicos, nefropatía por cristales o por drogas</p>	

SNG: sonda nasogástrica; DI: diabetes insípida; HTP: hipertensión pulmonar; TEP: Tromboembolismo pulmonar; ADVP: vasopresina.

1.5 EPIDEMIOLOGÍA

Gracias a las nuevas clasificaciones y definiciones de FRA se ha conseguido estimar la incidencia y prevalencia de este síndrome permitiendo además hacer comparaciones entre distintos estudios y centros (62,63). Sabemos que la IRA es una complicación importante del paciente hospitalizado, con una incidencia anual cercana los 3.000 casos por millón de población (64,65), aparece en el 10-15% de los casos pudiendo llegar al 50% en unidades específicas como unidades de cuidados intensivos (UCI), unidades de trasplante, oncología, cirugía cardíaca, etc. (66). *Hoste y cols* llegan a describir una incidencia de FRA según los criterios de RIFLE del 67% en su extenso estudio de una cohorte de 5383 pacientes ingresados en UCI (67). Si bien es cierto que su incidencia parece variar entre centros de primer y tercer nivel con cifras tan dispares como 2 y 20% respectivamente, existe además una variabilidad geográfica en función de los recursos de los distintos sistemas de nacionales de salud. En general la incidencia global de IRA es de aproximadamente el 21.6% para todos los adultos hospitalizados del mundo (4).

Son múltiples los análisis epidemiológicos que establecen que la edad avanzada predispone a la IRA, y que ello implica mayor mortalidad si bien parece estar disminuyendo recientemente. Además, se ha visto como la aparición de FRA implica también mayor riesgo de desarrollar ERC. Los estudios epidemiológicos en UCI también han llegado a conclusiones interesantes y reveladoras: la IRA se asocia fundamentalmente al fallo multiorgánico (principalmente secundario a sepsis) siendo la NTA su forma más frecuente y su mortalidad más elevada que en otros servicios. Aproximadamente entre un 5 y 6% de los pacientes de UCI precisan TRS durante el evento de FRA (68,69).

La distribución fisiopatológica de la IRA en nuestro medio fue descrita ya por Liaño y cols en 1996 en un estudio multicéntrico, prospectivo y poblacional en el que la causa más frecuente de IRA resultó la NTA (45%), seguida del FRA prerrenal (21%), la ERC reagudizada (13%), la IRA obstructiva (10%) y otras (11%) (70,71).

1.6 DIAGNÓSTICO

Como ya hemos visto, las definiciones de FRA se basan en la cifra de Cr plasmática, que no es más que un marcador tardío que informa sobre las consecuencias de la IRA y no sobre el proceso en sí. Por ello en los últimos 10 años se han intentado determinar moléculas que adviertan de forma precoz del FRA, es decir que se eleven antes de que lo haga la Cr (Tabla 8). De todas formas, su limitada especificidad (fundamentalmente en situaciones de comorbilidad) y en ocasiones también, su limitada sensibilidad, hacen que estos biomarcadores se utilicen prácticamente solo en investigación.

En los últimos 5 años ha aparecido una segunda generación de biomarcadores relacionados con la detención del ciclo celular, son el *tissue inhibitor of metalloproteinases 2* (TIMP-2) y el *insulin-like growth factor binding protein 7* (IGFBP7). Ambos fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el primer test diagnóstico de FRA (Nephrocheck), presente ya en algunos otros países del mundo. Su uso está siendo estudiado fundamentalmente en pacientes críticos, con muestras hasta ahora pequeñas lo que limita mucho la robustez de sus conclusiones y su extrapolación a otras poblaciones (4).

Tabla 8. Marcadores de fracaso renal agudo. Características

	Tipo de muestra	Tipo de marcador	Aparición / pico tras FRA	Función
TIMP-2 (<i>tissue inhibitor of metalloproteinases 2</i>) IGFBP7 (<i>insulin-like growth factor binding protein 7</i>)	Orina	Estrés	Inmediatamente tras bypass cardiopulmonar Pico a las 6-24h	Detención del ciclo celular (mecanismo de defensa).
NGAL (<i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i>)	Orina o plasma	Daño	<4h tras bypass cardiopulmonar Pico a las 4-6h	Secuestra hierro en epitelio tubular renal formando un complejo sideróforo capaz de regenerar el epitelio; efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos.
KIM-1 (<i>Kidney Injury Molecule-1</i>)	Orina	Daño	12-24h Pico a los 2-3 días	Recuperación renal y regeneración tubular. Aclaramiento de cuerpos apoptóticos; efectos antiinflamatorio
L-FABP (<i>Liver-type fatty acid binding protein</i>)	Orina	Daño	Desconocido	Transporta peróxidos lipídicos desde el citoplasma de la célula epitelial tubular a la luz del túbulo; La expresión del gen de L-FABP aumenta en situaciones de hipoxia, entre otras.
Cistatina C	Orina o suero	Función	NA	Ninguna. Marcador de filtración.
PENK (<i>Pro-enkephalin</i>)	Suero	Función	NA	Ninguna. Marcador de filtración.

NA: no aplicable

Un aspecto en pleno desarrollo son las técnicas diagnósticas para la medida del FG en tiempo real y el cálculo de la reserva funcional y tubular renal, todas ellas en estudio todavía no utilizadas en la clínica. Finalmente, la tecnología de la información en la era del *big data* hace que grandes centros comiencen a usar los datos electrónicos para su análisis y posterior desarrollo de algoritmos que permitan sistemas de alerta, diagnóstico temprano y prevención de la IRA (4).

1.7 CURSO CLÍNICO

El FRA por definición es un proceso reversible. La recuperación comienza con la desaparición del insulto que lo ha provocado y con la recuperación estructural y funcional de las células tubulares dañadas. De hecho, casi dos tercios de los casos de FRA se resuelven en los primeros 7 días (4). Esto es de vital importancia porque sabemos que aquellos pacientes sin dato alguno de disfunción renal al alta hospitalaria tras un episodio de IRA, tienen una supervivencia al año superior al 90%. Por el contrario, en situaciones de persistencia del fallo, la mortalidad intrahospitalaria es del 47% y su supervivencia al año baja hasta el 77% (4). Aunque las recaídas suelen deberse a nuevos insultos o bien a exposición recurrente al mismo, también pueden ser debidas al deterioro progresivo fruto de la hiperfiltración inicial interpretada como recuperación del FRA.

1.8 IMPLICACIONES DEL FRA: ERC, MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

En las últimas décadas han sido muchos los estudios que han mostrado una fuerte relación entre FRA y el desarrollo de ERC (72–77). En 2008 el *Ponte y cols* publicaron un trabajo retrospectivo de 187 pacientes tras 10 años de un episodio de FRA tipo NTA. En general el 38.4% de los sujetos recuperaron su función renal basal en el momento del alta, y el 20.3% lo hicieron durante el período de estudio. Tras un seguimiento medio de 8 años el 61.1% de los sujetos tenían algún grado de ERC (el 35% tenían una ERC basal). Un aspecto llamativo y pocas veces estudiado a largo plazo es la recuperación del filtrado glomerular. Esta cohorte partía de un FG medio de 47.3 ± 22.5 ml/min/1.73m² en el momento del alta, recuperando durante el primer año tras el episodio de IRA hasta 61.9 ± 24.4 ml/min/1.73m² ($p < 0.001$) y posteriormente permaneciendo estable durante el seguimiento. Es llamativo que los pacientes que partían de una ERC previa tuvieron una mayor tasa de recuperación de función renal al alta respecto a aquellos sin ERC basal (61.3% Vs 26.1%; $p < 0.05$). Sin embargo, a pesar de esta evolución relativamente buena, los pacientes con ERC basal tuvieron una mortalidad mayor que el grupo con función renal basal normal (71% Vs 44.3%; $p < 0.001$). Tras el análisis multivariante las variables predictoras del FG en cualquier momento del seguimiento fueron: edad en el momento del FRA, existencia de comorbilidad, FG al alta y tiempo tras el FRA en años (78).

En un estudio retrospectivo publicado en 2019 sobre 384.869 pacientes, *Leither y cols observan* que el FRA en el paciente ambulatorio es hasta 3 veces más frecuente que en el hospitalizado, siendo un factor de riesgo independiente de mortalidad por cualquier causa y de desarrollo de ERC significativa, incluso en el paciente que recuperaba su función renal basal. La IRA ambulatoria implicaba un aumento del riesgo de evento renal del 33% y de mortalidad del 90% comparado con los pacientes sin FRA. La recuperación de la función renal basal tras el FRA no fue un factor protector, de hecho, se objetivó mayor riesgo de evento renal y

mortalidad en estos casos (79). Estas conclusiones fueron similares a otros estudios retrospectivos realizados en Canadá y Reino Unido (80–83).

Coca y cols en 2009 publicaron un meta análisis sobre 49 estudios que comprendían un total de 47.017 pacientes; la tasa de mortalidad entre los que habían sufrido un FRA fue de 8.9 por cada 100 personas-año, mientras que la de aquellos que no sufrieron una IRA resultó de 4.3 personas-año. El FRA se asoció de manera independiente a mortalidad en todos los estudios que realizaron análisis multivariante. La tasa de incidencia de ERC tras un episodio de IRA fue de 7.8 por 100 pacientes-año, y de ERCA de 4.9 pacientes-año (84).

Se ha estudiado y demostrado la asociación del FRA con eventos cardiovasculares mayores a largo plazo en varios estudios. En 2018 *Go y cols* publicaron resultados sobre 430.159 pacientes adultos hospitalizados, de los cuales 39153 (9.1%) habían sufrido un FRA. Durante el primer año tras el alta hospitalaria, el grupo que sufrió FRA tuvo un 44% más de riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca (IC) que aquellos que no habían sufrido un evento de IRA (85). En un estudio poblacional canadiense con 156.690 pacientes supervivientes a un FRA intrahospitalario, se vio como 1 de cada 5 pacientes reingresaron en los 30 días posteriores por IC (86). En 2018 un meta análisis de 25 estudios con un total de 254.408 pacientes, de los cuales 55.150 con FRA mostró como la IRA asociaba un aumento del riesgo de muerte por causa cardiovascular del 86% durante periodo medio de seguimiento de 1.4 años. Hubo un 58% de aumento del riesgo de IC crónica tras un seguimiento medio de 2.9 años; aumentado también los riesgos de infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus un 40% y un 15% respectivamente tras un seguimiento de 2.3 y 2.7 años. Todo ello fue independiente de la existencia de ERC previa, de la recuperación o no del FRA y de su gravedad, por lo que se comprobó que el riesgo de evento cardiovascular mayor no solo depende del riesgo de ERC, si no que se asociaba al FRA por sí mismo de manera independiente (87). La figura 3 muestra los mecanismos implicados en el daño cardiaco.

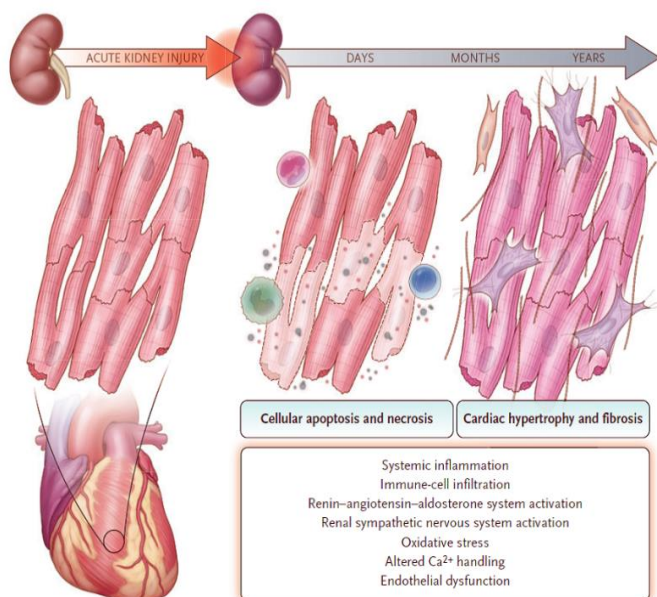


Figura 3. Fisiopatología del daño cardiaco en el FRA.

Durante un episodio de isquemia renal la liberación de mediadores inflamatorios ocasiona, en las 48h siguientes a la reperfusión, inflamación e infiltración leucocitaria del miocardiocito, así como apoptosis. Además, aumenta el estrés oxidativo cardiaco, cambiando la producción de energía a formas anaeróbicas, igual que ocurre en situaciones de isquemia cardiaca directa. La estimulación del SRAA en el FRA interviene en el desarrollo de hipertrofia miocárdica mediante la acción de la Angiotensina II que induce infiltración macrofágica, inflamación y en última instancia fibrosis. La activación del sistema nervioso simpático aumenta a probabilidad de disfunción endotelial, fibrosis y disfunción ventricular. Figura adaptada del artículo de *Legrand y cols*

1.9 COSTES ECONÓMICOS

A pesar de ser una patología que afecta de media al 21% de los pacientes ingresados, llegando a cifras de hasta el 67% de los pacientes UCI (según criterios RIFLE) (67), son muy pocos los estudios que evalúan los costes económicos de la misma. Uno de ellos es el llevado a cabo por *Chertow* y cols que demostraron como la IRA implica una mayor duración del ingreso hospitalario y estiman que el gasto sanitario asociado a dicho FRA excedía los 10.000 millones de dólares anuales. Su estudio de costes demostró que una elevación de Cr ≥ 0.3 mg/dl implicaba 4.900 dólares más de gasto, siendo para los aumentos ≥ 0.5 mg/dl y ≥ 2 mg/dl de 7.500 y 22.000 dólares respectivamente (25). Otros estudios menos precisos arrojan cifras similares, pero todos estiman gastos directos sin tener en cuenta los derivados del desarrollo de ERC futuro y de la potencial necesidad de TRS (72,88-92)

2. NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

2.1 PASADO Y PRESENTE DEL CONTRASTE INTRAVASCULAR

El medio de contraste (MC) intravascular como método diagnóstico se utilizó por primera vez a mediados de los años veinte del siglo pasado con el uso dióxido de torio para la realización de una arteriografía carotídea. Este contraste generaba imágenes intensamente radio opacas y con escasa toxicidad intravascular (93). El torio es un elemento que emite radiación alfa y que el cuerpo humano no puede excretar quedando acumulado, por lo que su uso fue limitado y abandonado por el riesgo de aparición de carcinomas a los 20-30 años de la exposición.

Ya se había observado como el yoduro sódico utilizado en el tratamiento de la sífilis en los años 20 generaba una imagen radio opaca en la vejiga de estos pacientes como fruto de su eliminación renal. Sin embargo, era demasiado tóxico para ser utilizado como medio diagnóstico. Por ello en Berlín en 1926 un compuesto estructuralmente relacionado con el benceno, la piridina, y más concretamente sus derivados yodados, encontraron su nicho para el uso como contrastes intravasculares. El *boom* de los contrastes yodados llegó a finales de los años 20 y principios de los 30 con el desarrollo de sales de yoduro sódico con un anillo de benceno utilizadas en urografías. Estas sales poseían una osmolaridad entre 5 y 8 veces la de todos los líquidos y tejidos del organismo (2200 mOsm/Kg) generando trombosis y daños isquémicos periféricos por hiperviscosidad; tromboflebitis por daño endotelial; episodios de insuficiencia cardíaca (IC) por paso de líquido del compartimento intra a extravascular; vasodilatación severa (*flushing*, sudoración) excepto en cerebro y riñón que producía vasoconstricción (94).

Los contrastes hiperosmolares cayeron en desuso por las razones previamente expuestas, dejando paso a una segunda generación de baja osmolaridad desarrollada en 1974. Éstos últimos poseían una mejor tolerancia y una menor presencia de reacciones adversas, sin embargo, su osmolaridad 780-800 mOsm/Kg seguía siendo casi 3 veces superior a la plasmática. Fue en 1996 cuando apareció iodixanol, el primer contraste isoosmolar. Debido a su elevado coste, inicialmente su uso estaba reservado para pacientes de alto riesgo por su menor tasa de nefrotoxicidad, actualmente es el más frecuentemente utilizado en la angiografía coronaria. Posteriormente se desarrollaron medios hipoosmolares que son los más comúnmente utilizados en nuestros días en tomografías, etc. (93).

2.2 DEFINICIÓN

La nefropatía inducida por contraste yodado (NIC) también llamada CIN (*contrast induced nephropathy*) en la literatura inglesa, se ha definido históricamente en la mayoría de los estudios publicados como aquel incremento absoluto en los valores de Cr mayor o igual a 0.5 mg/dl y/o un incremento relativo superior al 25% de su valor basal que ocurre en las 48-72h posteriores a la administración de un contraste yodado (CI) (95). Sin embargo, recientemente, tanto la Sociedad Internacional de Nefrología (*International Society of Nephrology* - ISN) como la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (*European Society of Urogenital Radiology* - ESUR) sostienen que no hay razón para utilizar una definición diferente de la utilidad para el FRA de cualquier etiología. De esta forma y siguiendo los criterios KDIGO la NIC se define como el incremento absoluto en los valores de Cr mayor o igual a 0.3 mg/dl y/o un incremento relativo superior a 1.5 veces el valor basal de Cr plasmática que ocurre en las 48-72h posteriores a la administración de CI. Dado que no todo deterioro de función renal que ocurre en dicho plazo es debido al CI, se denomina FRA postcontraste al evento que aparece asociado a otros factores patogénicos potencialmente relacionados. De esta manera el término de NIC queda circunscrito a aquellos casos en los que existe una relación causal entre el FRA y el CI, extremo que solo puede ser comprobado mediante estudios que posean grupos control que no hayan recibido la administración del mismo. Se admite de esta manera que muchos casos de FRA son debidos a otros factores coincidentes en el tiempo y no directamente al uso de CI (56,96,97). En definitiva y para clasificar esta IRA, se trata de fracaso parenquimatoso tipo NTA de origen tóxico.

El primer caso descrito de FRA asociado a la administración de un medio de contraste fue publicado en 1954 por *Bartels* y cols (98), se trataba de un paciente con mieloma múltiple que quedó anúrico tras una pielografía intravenosa. Posteriormente surgieron series de casos de FRA tras urografía intravenosa, realización de TAC y angiografías no coronarias (99). En los años 80 del siglo pasado comenzaron a aparecer series de casos de IRA tras angiografías coronarias, que establecieron como factores de riesgo para dicho evento a la ERC y la DM. El término de NIC fue acuñado entonces en relación con el FRA por coronariografía a pesar de que el 90% de los contrastes administrados entonces eran intravenosos en el seno de TAC.

Posteriormente se el término se amplió también a la administración intravenosa del medio de contraste.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La NIC es la tercera causa de FRA iatrogénico con una incidencia entre 1-20% según distintas series (100) si bien, como se ha comentado, en este grupo también se incluyen habitualmente las IRA postcontraste (101). Las cifras de incidencia son muy variables en parte por la poca homogeneidad de las definiciones empleadas. Con el uso de los MC de baja osmolaridad actuales se estima que la incidencia de FRA es menor del 1% en la población de bajo riesgo, pero puede incrementarse hasta 37% en pacientes que reciben el MC intra-arterial y/o que presentan ERC con FG menor de 30 ml/min. Clásicamente se ha relacionado este FRA con mayor riesgo de TRS, ERC, ictus, IAM y muerte (102–105). Aunque estos datos son llamativos y cuanto menos preocupantes, hay que reseñar que estos estudios carecían de grupos control; además las revisiones sistemáticas y meta análisis publicados en los últimos años, ofrecen resultados sorprendentes como veremos más adelante, siendo incapaces de demostrar dicha relación causal.

2.4 ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La demostración del CI como agente único causal del FRA solo puede ser determinado mediante estudios aleatorizados que posean grupos control, y dada la naturaleza del problema, éstos no existen y son escasos aquellos que al menos poseen controles. Sin embargo, incluso éstos últimos, han sido incapaces de demostrar un mayor riesgo de nefropatía en pacientes expuestos a CI (102–114) o bien sólo lo demostraron en grupos de riesgo con FG <30ml/min o <45ml/min en enfermos críticos. En los últimos 10-15 años han sido muchas las publicaciones que han cuestionado el papel causal de CI en los episodios de FRA, en base a estudios controlados que no demostraron diferencias en la incidencia de FRA entre pacientes expuestos y no expuestos a CI.

Diferencias en la vía de administración

En general los estudios publicados de FRA en pacientes sometidos a coronariografía muestran una incidencia de IRA en torno al 13% que resulta mucho mayor a la de aquellos sometidos a la administración de CI intravenoso (5-6%). De esta manera se podría concluir que la administración intra-arterial tiene mayor potencial nefrotóxico (99). Realmente esto no se sustenta por la concentración del MC a nivel renal como proponen muchos autores, ya que en el caso de coronariografías o administración de CI intra-aórtico infrarrenal, el MC es drenado a territorio venoso antes de llegar a los riñones. Sólo en el caso de administración intra-aórtica inmediatamente por encima de arterias renales o bien directamente en ellas podría ser cierto. Además, se ha visto como a igualdad de volumen administrado la incidencia de FRA entre

ambas vías es similar (99); es más, cuando se comparaban ambas en un mismo paciente, eliminando así sesgos de selección, no se pudo demostrar tampoco diferencia alguna (110,115). Por este motivo las diferencias objetivadas en algunos estudios entre las distintas vías de administración probablemente sean debidas a distinta comorbilidad de la muestra, distinto volumen de contraste, complicaciones del procedimiento, etc.

NIC: Estudios randomizados

La idea sobre la que se sustenta la nefrotoxicidad del CI viene apoyada por la existencia de estudios randomizados y controlados que demostraron diferencias en la incidencia de FRA entre MC distintos o bien entre la administración o no de medidas de nefroprotección. La incidencia de IRA con la administración de contraste hiperosmolar resultó mayor que con el contraste hipoosmolar, lo que no demuestra su nefrotoxicidad pudiendo haber interferido otros factores más allá del MC (116,117).

NIC: Estudios no controlados

Salvo raras excepciones, los primeros estudios publicados de FRA por CI carecían de controles. Todos ellos recogían pacientes hospitalizados dada la necesidad de tener un control de función renal en las siguientes 48-72h tras la administración del MC. Este hecho supone un importante sesgo de selección ya que son pacientes por definición más enfermos y con mayor comorbilidad, pudiendo ser estos factores de riesgo para el desarrollo de FRA independientemente de MC (99). La incidencia de FRA en estos estudios varía entre 0% y 21%; en el caso de pacientes con ERC previa las cifras oscilan entre 0% y 42%. Estos rangos tan amplios son probablemente debidos a presencia de otros factores de riesgo para FRA más allá del MC, a las diferentes definiciones de NIC utilizadas, al periodo de tiempo hasta la obtención de la cifra de Cr sérica, a la presencia o no de estrategia de profilaxis y el tipo y dosis de contraste (118-121). Por lo tanto, es verdaderamente difícil establecer la incidencia real de la IRA mediante este tipo de estudios.

NIC: Estudios controlados no randomizados

Los dos estudios que comenzaron a marcar un antes y un después en el concepto de CIN fueron los publicados por *Newhouse* y *Bruce* en 2008 y 2009 respectivamente. En el primero, retrospectivo con 32.161 pacientes ingresados, se compararon las oscilaciones de Cr en sujetos expuestos y no expuestos a CI sin conseguir objetivar diferencias entre ambos (122). Por su parte *Bruce* y cols (123) dirigieron un estudio retrospectivo con 11.588 sujetos sometidos a TAC sin y con contraste en el que la incidencia de FRA fue similar en ambos grupos, haciendo de este grupo control un pilar sobre el que sostener la idea de que la IRA no podía ser automáticamente achacada al CI.

Siguiendo la senda de estos autores aparecieron múltiples estudios observacionales controlados que confirmaron los resultados de *Newhouse* y *Bruce*. Así, un meta análisis que recogía 28 estudios, todos ellos observacionales y la mayoría retrospectivos, con un total de 107.335 pacientes demostró que la administración de CI para la realización de una TAC no se asociaba de manera significativa con el desarrollo de FRA (OR 0.94; IC 95%, 0.83-1.07),

necesidad de TRS o mortalidad por cualquier causa (100). Este estudio tenía varias limitaciones, empezando por su carácter retrospectivo y observacional. El tipo de TAC (con o sin contraste) no era por tanto randomizado por lo que dependía de la decisión del médico tratante y en parte del miedo al desarrollo de FRA. Además, la muestra fue muy heterogénea en cuanto al tipo de paciente (urgencias, traumatología, UCI), con mayor prevalencia de ERC en los grupos control, escaso número de sujetos de alto riesgo, medio de contraste utilizado y falta de ajuste para los múltiples factores de confusión.

En 2021 *Goulden* y cols publicaron un estudio de cohortes que incluía a 156.028 pacientes mayores de 18 años atendidos en urgencias entre 2013 y 2018, sometidos a un angioTAC pulmonar o no, en función de su valor de D-dímero. Realizando un análisis de discontinuidad en el que los posibles factores confusores de los pacientes sometidos y no sometidos a angioTAC fueron similares, demostraron la ausencia de diferencias en la modificación del FG entre ambos grupos con una modificación media de $-0.4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (IC 95%, -4.9 a 4 ml/min/1.73m^2) atribuible al contraste tras seis meses de seguimiento. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de FRA, necesidad de TRS, ni mortalidad. El descenso del FG de $4.94 \text{ ml/min/1.73m}^2$ objetivado en el intervalo de confianza es menor de un quinto de la desviación estándar del FG basal y carece además de relevancia clínica alguna. El análisis por subgrupos mostró en el caso de pacientes con diabetes (DM) un resultado potencialmente compatible con daño renal clínicamente significativo si bien con escaso poder estadístico (124). Dado que otros trabajos habían demostrado la ausencia de relación de DM con un mayor riesgo de NIC los autores plantean la necesidad de nuevos estudios con un diseño adecuado que eviten los sesgos por factores confusores en este subgrupo.

NIC: Estudios controlados con ajuste por análisis de propensión

Como ya se ha dicho la manera ideal de determinar la incidencia de la NIC sería la realización de estudios controlados y randomizados, sin embargo, desde el punto de vista ético esto no sería posible. Por ello muchos autores han utilizado el análisis de propensión pareado, que en parte salva algunas limitaciones de la ausencia de randomización y se aproxima bastante a lo que sería el gold standard estadístico. *Davenport* y cols (125) utilizando este análisis estadístico de manera retrospectiva analizó la incidencia de FRA (definido como aumento de $\text{Cr} > 0.3 \text{ mg/dl}$ o bien $> 50\%$ de la basal) en pacientes sometidos a TAC con CI y en aquellos que no recibieron MC. En los sujetos con Cr basal menor de 1.5 mg/dl la incidencia de FRA fue similar en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. Sí se encontraron diferencias significativas en aquellos pacientes con Cr basal $> 1.5 \text{ mg/dl}$ en los que la IRA fue más frecuente. Analizando por FG sólo se objetivaron diferencias en el riesgo de FRA en el grupo de pacientes sometidos a CI con $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. En aquellos con $\text{FG} 30\text{-}44 \text{ ml/min/1.73m}^2$ hubo diferencias en el riesgo de FRA si bien el resultado no fue estadísticamente significativo (OR, 1.4; IC 95%., 1.00-1.97).

McDonald y cols con 10.686 pacientes en cada brazo (TAC con CI y sin CI) no fueron capaces de demostrar diferencias en cuanto a la IRA cuando estratificaron el riesgo por Cr basal ($\text{Cr} < 1.5 \text{ mg/dl}$; $1.5\text{-}2 \text{ mg/dl}$; $> 2 \text{ mg/dl}$). Los mismos autores aplicando el mismo método estadístico

sobre pacientes de alto riesgo tampoco demostraron diferencias significativas en el riesgo de FRA entre los sometidos y no sometidos a CI (126–129).

Uno de los estudios con mayor número de pacientes y adecuado diseño es el publicado por *Hinson* y cols en 2017 (113). Se trata de un trabajo de cohortes retrospectivo sobre un total de 17.934 enfermos vistos en urgencias en un período de 5 años y divididos en tres grupos: sometidos a TAC con CI, sin CI y no sometidos a TAC. Se intentó demostrar la relación independiente del CI con FRA, desarrollo de ERC y necesidad de TRS, mediante un análisis de regresión logística y cálculo de odss ratios con y sin score de propensión pareado. El análisis multivariante no demostró un efecto independiente del CI en el desarrollo de FRA. Los factores asociados con mayor fuerza fueron la edad, fármacos nefrotóxicos, presencia de IC o ERC e hipoalbuminemia. El uso de cristaloides se asoció a una menor probabilidad de IRA. No hubo diferencias significativas en la incidencia de FRA entre los diferentes grupos, tratándose en la mayoría de los casos (86.3%) de un estadio I de KDIGO. Tampoco se demostró que el FG disminuido implicara mayor riesgo si bien es cierto que la muestra de pacientes con peor función renal basal fue escasa. Cabe reseñar que cuanto menor era su FG basal menos probable era la administración de contraste y más frecuente la administración de cristaloides a estos sujetos. La fortaleza de este estudio reside en la presencia de dos grupos control y el uso del análisis de propensión pareada minimizando los sesgos de selección inherentes a un análisis retrospectivo. Una de sus limitaciones es la posible sobrestimación de la incidencia de FRA dado que los pacientes más enfermos son aquellos que ingresaban y que con más probabilidad podrían sufrir una IRA frente a aquellos dados de alta desde urgencias. Por otro lado, no se tuvo en cuenta las estrategias de nefroprotección o bien la nefrotoxicidad una vez que el paciente ingresaba y abandonaba el servicio de urgencias.

En cuanto al paciente crítico, un estudio japonés publicado por *Miyamoto* y cols en 2019 que recogió un total de 10.401 pacientes con FRA dependiente de TRS en el contexto de sepsis, comparó la recuperación de función renal y mortalidad intrahospitalaria entre aquellos que habían recibido CI y los que no lo habían hecho (130). No demostraron diferencias significativas entre ambos grupos tras un análisis de propensión pareado, dejando de nuevo en entredicho el papel nefrotóxico del CI. Otro de los grandes estudios que ameritan comentario fue el publicado en 2020 por *Williams* y cols (131). Incluía un total de 7.333 pacientes ingresados en UCI en los que se estudió el riesgo de FRA según su exposición o no a CI tras un análisis de propensión de pares. No hubo diferencias significativas en el RR de FRA entre ambos grupos, sin embargo, sí las hubo en mortalidad con un RR 4 veces superior en el grupo de FRA independientemente del CI.

2.5 NOMENCLATURA

El término en inglés de NIC (*contrast-induced nephropathy - CIN*) fue sustituido en las guías KDIGO publicadas en 2012 por FRA inducido por contraste (*contrast-induced acute kidney*

injury - CI-AKI). Con este término se refiere a la IRA debida a la administración de CI, del cual reafirman su existencia, si bien reconocen su escasa frecuencia e incidencia recomendando mayor número de estudios para poder evaluar su incidencia y significación real (97). De ahora en adelante, en la redacción de esta tesis utilizaremos el término FRA inducido por contraste (FRAIC).

En base a la evidencia actual reseñada, el *American College of Radiology* en su *Manual on Contrast Media* redactado por el *Committee on Drugs and Contrast Media* en 2016, propone también la modificación de la nomenclatura clásica de NIC. Se modifica el término de FRA postcontraste (*post-contrast acute kidney injury - PCAKI*) denominándolo FRA asociado a contraste (*contrast-associated acute kidney injury - CA-AKI*). Este término se recomienda para definir un FRA que ocurre en las 48 horas posteriores a la administración de CI independientemente de que éste sea la causa.

2.6 FISIOPATOGENIA

Los mecanismos fisiopatológicos del FRA inducido por contraste (FRAIC) no son del todo conocidos, si bien se sabe que están implicados múltiples mecanismos como isquemia renal (fundamentalmente medular) formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), reducción de la producción de óxido nítrico (ON), y daño en epitelio tubular y endotelio vascular (132).

El CI ejerce su daño por diferentes mecanismos, aunque parece ser que las alteraciones hemodinámicas a las que conduce produciendo hipoxia medular y su toxicidad directa sobre las células del epitelio tubular son los principales agentes causales. Todos los tipos de CI han demostrado en modelos experimentales su toxicidad a nivel del epitelio tubular renal generando apoptosis. El CI induce vasoconstricción renal mediante la liberación de adenosina y endotelina, desviando el flujo sanguíneo de la médula a la corteza renal generando una situación de hipoxia medular y un descenso del FG (133,134).

La reducción del flujo vascular renal activa la producción y liberación de ERO que a su vez aumenta el tono vascular renal mediante la estimulación de la producción de otros vasoconstrictores y la modulación de vasodilatadores como el ON. Esta situación de desbalance entre vasoconstricción y vasodilatación junto con el daño celular directo conlleva la aparición de una NTA. Fruto del daño tóxico tubular, la disfunción mitocondrial en combinación con la producción de ERO, produce apoptosis de las células glomerulares mediante el aumento de la permeabilidad de sus membranas (135).

Las ERO (superóxido, peróxido de hidrógeno, grupo hidroxilo) producen acumulación y exceso de peroxinitrito que reduce la biodisponibilidad del ON, agravando la hipoxia del parénquima renal, la disfunción endotelial y el transporte tubular. Además, estos radicales libres del

oxígeno contribuyen a la activación de las caspasas 3 y 9, participantes en las señales de apoptosis (136).

El daño oxidativo producido por el CI sobre el ADN de las células tubulares renales produce liberación de la proteína p53 (conocida supresora de tumores) que a través de ciertos mediadores participa en la vía intrínseca de la apoptosis produciendo la muerte celular del epitelio tubular (Figura 4).

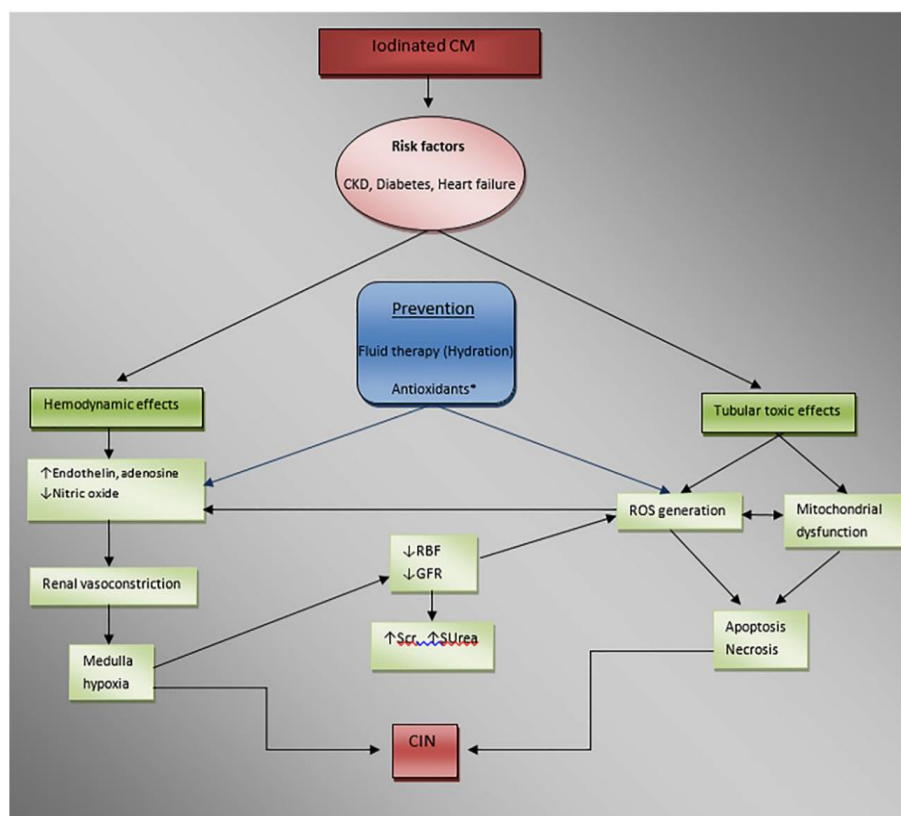


Figura 4. Fisiopatología del FRA por contraste yodado. CM: Contrast media; CKD: Chronic kidney disease; ROS: Reactive oxygen species; RBF: Renal blood flow; GFR: glomerular filtration rate; Scr: Serum creatinine; SUrea: serum urea; CIN: Contrast induced nephropathy. Figura adaptada del artículo de Mamoulakis y cols (132).

Uno de los efectos directos del CI sobre las células tubulares es el estrés de su retículo endoplásmico que origina acumulación de calcio en el citosol lo que conlleva la activación de caspasas, ruptura lisosomal, liberación de catepsina y de nuevo daño sobre en ADN celular.

La capacidad de reacción y acomodación al estrés oxidativo se va perdiendo con la edad y parece que contribuye a aumentar el riesgo de FRAIC en el paciente añoso; además cabe reseñar que los niveles de oxidación ya están elevados en presencia de ERC y DM ambos factores de riesgo clásico para el desarrollo de este tipo de IRA.

2.7 FACTORES DE RIESGO

Son múltiples los factores de riesgo para el FRAIC: DM, deshidratación, diuréticos, mieloma múltiple, enfermedad cardiovascular, hipertensión hiperuricemia, sexo femenino, edad, volumen y tipo de CI... si bien no todos ellos han sido relacionados con este tipo FRA de manera rigurosa y pueden actuar como confusores (97). Lo que parece estar más claro es su relación con la ERC severa previa (137). En la tabla 9 se recogen los factores de riesgo asociados a este tipo de FRA y sus medidas de prevención basadas en la evidencia.

Enfermedad renal previa

Como ya se ha visto previamente son varios los estudios que relacionan el riesgo de FRAIC con la insuficiencia renal preexistente. En este sentido *Nash* y cols publicaron una incidencia de FRA del 5.3% en 3.232 pacientes con función renal normal, y del 15.7% en 959 sujetos con una Cr > 1.2 mg/dl ($p < 0.001$) (138). Aunque la incidencia resultó todavía mayor en la publicación del Registro de Procedimientos Intervencionistas Cardíacos de Minesota mostrando un 22.5% de incidencia en pacientes con Cr 2-2.9 mg/dl y del 30% si la Cr era mayor de 3 mg/dl (139).

Diabetes Mellitus

La incidencia en este grupo de pacientes varía según series entre 5.7 y 29.4%. De todas formas, en diabéticos con función renal normal y en ausencia de otros factores de riesgo, la incidencia es similar a la población no diabética (140,141).

Edad

La edad ha resultado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FRAIC fundamentalmente en mayores de 65 años. Si bien son necesarios nuevos estudios con un diseño y análisis estadístico adecuado que aclaren si la edad per sé lo es, o influyen factores como la mayor prevalencia de ERC y otras comorbilidades en este grupo de población (141-143).

Factores dependientes del medio de contraste

Como ya se ha comentado previamente, a mayor osmolaridad del contraste mayor es su nefrotoxicidad como ha quedado demostrado en numerosos estudios con los MC hiperosmolares ya en desuso. Sin embargo, el MC ideal no está bien definido, ya que la disminución de la osmolaridad implica un aumento de su viscosidad, lo que implica mayor viscosidad del ultrafiltrado renal, mayor presión intratubular y por tanto daño de su epitelio. De hecho, un meta análisis de 2.727 pacientes demostró un menor riesgo de FRA en aquellos a los que se les había administrado MC isoosmolar, frente a aquellos que habían recibido MC hipoosmolar (142). Cabe reseñar que otro meta análisis publicado en 2009 sobre 25 estudios no encontró diferencias en el uso de MC iso e hipoosmolar fundamentalmente en sujetos con función renal normal (97).

Parece haber también relación entre el volumen de MC administrado y el aumento del riesgo de FRA y de mortalidad, sobre todo en presencia de DM y ERC previa (144) y fundamentalmente en volúmenes mayores de 100ml (145).

2.8 MEDIDAS PREVENTIVAS

Son múltiples las medidas y esquemas planteados y estudiados para minimizar el riesgo de desarrollo de FRAIC.

Limitar la exposición

La mejor estrategia de prevención es limitar la exposición al CI cuando éste no sea imprescindible; si lo es, es importante minimizar la cantidad del mismo manteniendo una dosis total inferior a 4 ml/Kg, además de evitar su repetición en un período corto de tiempo (97).

Fluidoterapia

- Suero Salino: La hidratación con suero salino isotónico previa y posterior al procedimiento radiológico constituye la principal medida profiláctica del FRAIC en los pacientes considerados de alto riesgo (95) con grado de recomendación clase I y nivel de evidencia A para la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y B para la ESUR.

En estados de deshidratación el flujo sanguíneo renal y el FG están disminuidos haciendo que la exposición del túbulo al CI sea más prolongada. Tanto el volumen ideal como el ritmo de infusión no están todavía bien definidos lo que sí parece haber es mayor beneficio en el uso de salino fisiológico (0.9%) frente al hiposalino (0.45%). Generalmente los regímenes propuestos son mediante administraciones previas (1-12h antes) y posteriores (2-12h posteriores) al procedimiento de cantidades fijas (por ejemplo, 500cc), o bien ajustadas al peso (por ejemplo 1-3 ml/Kg/h) (97).

Sin embargo, un reciente estudio aleatorizado y controlado con 660 pacientes con ERC estadio III que comparaba la hidratación con salino frente a la no administración del mismo, no encontró diferencias entre ambos grupos en el desarrollo de FRAIC. Por lo que este estudio pone en duda dicha indicación sobre todo en pacientes con FG > 30ml/min (146).

La profilaxis está indicada según la *American College of Radiology* en su *Manual on Contrast Media* redactado por el *Committee on Drugs and Contrast Media* (97) en pacientes con FRA establecido previo a la administración de CI, ERC con FG < 30ml/min, valorando una eventual situación de insuficiencia cardíaca o riesgo de sufrirla, así como estados de hiperhidratación que pudieran desaconsejar dichas medidas.

- Bicarbonato: Aunque algunos estudios en pacientes sometidos a cateterismo cardiaco han demostrado superioridad del suero bicarbonato frente al suero salino en la reducción del riesgo de FRA (97), la publicación del estudio PRESERVE (prospectivo y aleatorizado con 5.177 pacientes y FG 15-59.9 ml/min) y del mayor meta análisis hasta la fecha sobre medidas profilácticas no demostraron diferencias entre ambas soluciones (147,148).

N-Acetilcisteína (NAC)

La NAC es una molécula antioxidante capaz de capturar EROs, además de conseguir mediante la vía del ON vasodilatación, motivo por el cual se ha estudiado como agente protector del FRAIC. Aunque un reciente meta análisis sobre 55 trabajos publicado en la revista *Angiology* en 2021 objetiva diferencias en la incidencia de FRA tras su administración (149), varios estudios randomizados no han demostrado mayor efectividad que el placebo en la prevención del mismo (97). Solo parece haber cierto beneficio en su uso combinado con suero salino (frente a suero salino asilado), y con estatinas y suero salino (frente a NAC y suero salino) (148). Sin embargo, las guías más recientes ya no recomiendan su uso (97).

Estatinas

Recientemente se ha relacionado el uso de estatinas a dosis altas (40-80mg) en administración única en las 24h previas a un cateterismo cardiaco con una menor incidencia de FRAIC. (8, 64, 65). Por ello se han incluido en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (recomendación clase IIa y nivel de evidencia A), aunque la ESUR considera que la evidencia es todavía insuficiente y no la incluye (96,150). El mecanismo de protección se basaría en sus efectos pleiotrópicos a través de la reducción de la apoptosis celular y del estrés oxidativo (95).

Ácido ascórbico (AA)

Por su acción antioxidante varios autores han estudiado su poder en la reducción del riesgo de FRAIC. Los resultados de un meta análisis que recogió 8 estudios controlados y randomizados con 2.026 pacientes de AA frente a NAC o salino no demostraron beneficios de éste (149).

Diuréticos.

No hay evidencia que demuestre el beneficio del uso de diuréticos como medida profiláctica. *Salomon* y cols no objetivaron disminución del riesgo de FRA con el uso del diurético osmótico manitol combinado con salino frente a salino aislado, como tampoco con el uso de furosemida, con la cual se objetivo mayor deterioro de función renal. Por lo tanto, no se recomienda el uso de diuréticos en estas situaciones (97).

Tratamiento renal sustitutivo

El relativo peso bajo peso molecular de los actuales CI, su baja osmolaridad y su nula unión a proteínas permiten una excelente eliminación de estos mediante hemodiálisis convencional y terapias continuas, aunque su uso no está recomendado en ninguna guía. Tal vez el uso de

TRS en pacientes con ERC estadio V que no han comenzado diálisis pero que tienen acceso vascular podría disminuir su potencial nefrotoxicidad gracias a su rápida eliminación (95).

Tabla 9. Factores predisponentes de FRAIC y medidas de prevención basadas en la evidencia.

Factores de riesgo	Prevención	Monitorización
Dependientes del procedimiento: <ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo vía ia - Dosis 	Utilizar contraste iso o hiposmolar Administrar dosis mínima eficaz de contraste (<4ml/Kg)	Determinar función renal basal (CKD-EPI) Si FGE (CKD-EPI) basal <45ml/min realizar control a las 72h
Dependientes del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal (FG<30ml/min) - Diabetes Mellitus - Disfunción ventrículo izquierdo - Anemia - Edad avanzada - Factores funcionales: sepsis, hipotensión, deshidratación, cirrosis hepática 	Hidratación intravenosa 1-3ml/Kg/h de SSF 0.9% desde 1-12h antes del procedimiento hasta 2-12h después.	Si descenso de FGE a las 72h repetir determinación a los 14 días.
Fármacos <ul style="list-style-type: none"> - AINEs, aminoglucósidos, anfotericina B, Aciclovir, foscarnet, anticalcineurínicos, cisplatino 		

Abreviaturas: ia: vía intrarterial; FG: filtrado glomerular; FGE: filtrado glomerular estimado; SSF: suero salino fisiológico.

2.9 IMPLICACIONES

Es bien sabido que la presencia de FRA tiene implicaciones en el desarrollo de ERC y mortalidad por cualquier causa, si bien en el caso del FRAIC esto no está tan claro. Los estudios observacionales no pueden probar una relación causal de este tipo de IRA con dichos eventos ya que, probablemente este tipo de IRA sea un marcador de severidad del paciente enfermo o un contribuidor, más que un causante de estos eventos adversos (151). Más allá del papel real que juegue se ha comprobado su relación con cardiopatía isquémica recurrente, ictus, insuficiencia cardíaca, hemorragia, desarrollo de ERC, necesidad de TRS, mayor estancia hospitalaria, mayor mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo (152).

El estudio CARE (randomizado y controlado comparando la administración de MC isoosmolar e hipoosmolar) demostró un menor riesgo de FRA en el grupo de pacientes que recibió MC hipoosmolar, encontrando también diferencias a largo plazo en cuanto a menor mortalidad, ictus, cardiopatía isquémica y ERC (153), lo que sugiere que el FRAIC pudiera asociarse de manera independiente a eventos renales y cardiovasculares mayores. En este sentido varios estudios encuentran diferencias en los resultados a largo plazo (mortalidad intrahospitalaria y a 1 mes, ERC, diálisis) con un mayor riesgo en aquellos pacientes que sufrieron un FRA en relación con la administración de MC por vía intravenosa frente a los que lo hicieron por vía arterial (99,151).

En resumidas cuentas, todo parece indicar que podemos estar y estamos ante las implicaciones ya conocidas y comentadas del FRA de cualquier etiología independientemente se haya administrado o no CI, habiendo sido imposible demostrar hasta el momento el papel del MC.

3. EL CATETRISMO CARDIACO

3.1 INTRODUCCIÓN

El cateterismo cardiaco, originado a finales de la quinta década del siglo pasado, fue utilizado hasta los años 70 como método diagnóstico para para valorar función ventricular, el estado hemodinámico y, gracias al uso de medios de contraste yodado, estudiar la anatomía coronaria. El desarrollo de equipos de angioplastia hizo que ya en los 80 se convirtiera en una herramienta fundamental para el tratamiento de la enfermedad coronaria aumentando el número de procedimientos de manera casi exponencial desde entonces. En comparación con los tratamientos médicos de reperfusión con agentes fibrinolíticos, el ICP ha demostrado menos complicaciones isquémicas, mejor preservación de la función ventricular izquierda y una mayor supervivencia del paciente (154). A pesar de ser un procedimiento que usa simplemente la punción vascular y en general anestesia local, conlleva sus riesgos.

La coronariografía sigue constituyendo hoy en día el gold standard para estudiar la presencia y extensión de la enfermedad coronaria. Además de información pronóstica, gracias a técnicas complementarias (ecografía intracoronaria, doppler intracoronario, guía de presión), proporciona también información funcional, lo que permite optimizar el diagnóstico y tratamiento del paciente. No existen contraindicaciones absolutas, únicamente en determinadas situaciones (infección activa, FRA, sangrado activo, alteración electrolítica severa) conviene retrasar el procedimiento.

3.2 INDICACIONES

Las indicaciones clasificadas según su grado de recomendación se recogen en la tabla 10, de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo (155).

Tabla 10. Indicaciones de intervencionismo percutáneo coronario

Pacientes con EC (conocida o sospechada) asintomáticos o con AE	Pacientes con AI
<p>- <u>Clase I</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta inadecuada al tratamiento médico o revascularizador. 2. Datos de AR en PNI. 3. Angina o isquemia en intolerantes a antianginosos. 4. Supervivientes de muerte súbita, taquicardia ventricular monomórfica sostenida o taquicardia ventricular polimórfica no sostenida. <p>- <u>Clase IIa</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PNI patológicas o clínica que sugiera AR en profesiones que involucran la seguridad de terceras personas, o que requieren de actividad física. 2. Empeoramiento progresivo en PNI seriadas sin modificaciones del tratamiento. 3. Imposibilidad de valorar el riesgo por otros métodos diagnósticos 4. Pacientes revascularizados con reaparición de angina, o de isquemia, en PNI. 5. Evaluación periódica en trasplantados cardíacos. <p>- <u>Clase IIb</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Angina o evidencia de isquemia en PNI sin datos de AR en: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con EC conocida 2. Varones o mujeres posmenopáusicas, sin EC conocida y con 2 o más factores de riesgo coronario. <p>- <u>Clase III</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening de EC en pacientes no estudiados adecuadamente mediante PNI 2. Pacientes sometidos a ACTP o cirugía cardíaca sin evidencia de isquemia residual 3. Angina controlada adecuadamente con tratamiento médico (GF I-II) en pacientes no candidatos a revascularización 4. AE (GF I-II) sin datos de AR, FEVI normal, sin ningún criterio de los previamente expuestos. 	<p>- <u>Clase I</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta inadecuada al tratamiento médico. 2. Angina prolongada (> 20 min) con cambios en el ECG. 3. Angina en reposo con cambios electrocardiográficos persistentes. 4. Episodios de angina asociados a arritmias ventriculares malignas. 5. Angina asociada a datos de insuficiencia cardíaca o deterioro hemodinámico 6. Angina en pacientes revascularizados en los 9-12 meses previos. 7. Infarto no Q con amplia zona de miocardio en riesgo. 8. Angina postinfarto. 9. Angina con cambios transitorios y extensos en el ECG. 10. Sospecha de espasmo coronario como causa de la angina. 11. Marcadores clínicos de AR en PNI. <p>- <u>Clase IIa</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AI en pacientes con infarto previo sin ningún criterio de los previamente descritos. <p>- <u>Clase IIb</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AI con datos de AR, en pacientes con anatomía coronaria conocida, en los que no se consideró técnicamente posible la revascularización coronaria. <p>- <u>Clase III</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AI en pacientes no candidatos a revascularización por expectativa de vida limitada.
Dolor torácico atípico	Fase aguda del infarto (primeras 12h)
<p>- <u>Clase I</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios de AR en PNI. 2. Sospecha de espasmo coronario como causa de la angina 	<p>- <u>Clase I</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con posibilidad de revascularización mediante ACTP (primaria) o cirugía

<p>3. Dolor torácico asociado a signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.</p> <p>- <u>Clase IIa</u></p> <p>1. Pacientes con síntomas intratables, en los que convenga excluir EC.</p> <p>- <u>Clase IIb</u></p> <p>1. Si el diagnóstico de EC no puede ser adecuadamente excluido.</p> <p>- <u>Clase III</u></p> <p>1. Ausencia de signos objetivos de IMC y coronariografía previa normal</p>	<p>- <u>Clase IIa</u></p> <p>1. Signos de alta sospecha de fracaso de trombólisis (para ACTP de rescate).</p> <p>2. Contraindicación para la trombólisis (para ACTP primaria)</p>
<p>Fase subaguda o evolutiva (desde las primeras 12 horas) para selección de pacientes de AR.</p>	<p>Miocardiopatías</p>
<p>- <u>Clase I</u></p> <p>1. Recurrencia de isquemia acompañada de cambios electrocardiográficos.</p> <p>2. Antes del tratamiento de complicaciones mecánicas del infarto.</p> <p>3. Sospecha de rotura cardíaca diferida.</p> <p>4. Persistencia de inestabilidad hemodinámica relacionada con IMC.</p> <p>5. Sospecha de espasmo o embolismo coronario, arteritis, etc. como causa del infarto.</p> <p>6. Evidencia de IMC residual en PNI con datos de mal pronóstico.</p> <p>- <u>Clase IIa</u></p> <p>1. Shock cardiogénico.</p> <p>2. Pacientes con FEVI residual < 0,40, insuficiencia cardíaca, revascularización previa, o arritmias ventriculares malignas con sospecha de IMC.</p> <p>3. Imposibilidad de realizar estratificación del riesgo por otros métodos diagnósticos.</p> <p>- <u>Clase IIb</u></p> <p>1. Taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular recurrente a pesar de tratamiento médico, pasadas las primeras 48 h de evolución del IAM, sin sospecha de IMC.</p> <p>2. Isquemia residual en PNI, a altos niveles de ejercicio, o sin datos de mal pronóstico.</p> <p>3. Todos aquellos pacientes que han sufrido un IAM sin onda Q.</p> <p>- <u>Clase III</u></p> <p>3. Cuando no se contempla la posibilidad de revascularización miocárdica debido a las características del paciente.</p>	<p>- <u>Clase I</u></p> <p>1. Miocardiopatía hipertrófica ante necesidad de cirugía cardíaca, o con angina a pesar de tratamiento médico.</p> <p>2. Miocardiopatía dilatada con sospecha de EC como origen de la disfunción ventricular.</p>
<p>Evaluación preoperatoria en cirugía no cardíaca</p>	<p>Coronariografía previa a cirugía valvular</p>
<p>- <u>Clase I</u></p> <p>1. Criterios de AR en PNI.</p>	<p>- <u>Clase I:</u></p> <p>1. Pacientes con angina y/o isquemia en PNI.</p>

<p>2. AI o AE no controlada con tratamiento médico.</p> <p>3. Imposibilidad de valorar el riesgo ante cirugía de AR.</p> <p>- <u>Clase IIa</u></p> <p>1. Isquemia en PNI, sin datos de AR.</p> <p>2. Cirugía urgente, no cardíaca, en pacientes convalecientes de un infarto agudo de miocardio.</p> <p>- <u>Clase IIb</u></p> <p>1. Angina estabilizada con tratamiento médico en pacientes que van a ser sometidos a cirugía menor o de bajo riesgo.</p>	<p>2. Pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo coronario.</p> <p>- <u>Clase IIa</u></p> <p>1. Pacientes mayores de 60 años sin factores de riesgo coronario</p> <p>2. Pacientes menores de 60 años con dos o más factores de riesgo coronario.</p> <p>- <u>Clase IIb</u></p> <p>1. Pacientes entre 40 y 60 años y sin factores de riesgo coronario.</p>
--	--

EC: enfermedad coronaria; PNI: pruebas no invasivas; AR: alto riesgo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI: angina inestable; AE: angina estable; IMC: isquemia miocárdica.

3.3 COMPLICACIONES

COMPLICACIONES MAYORES

Evidentemente, a pesar de ser un procedimiento que usa simplemente la punción vascular y en general anestesia local, conlleva sus riesgos (156):

- Muerte: Las cifras de mortalidad asociadas al procedimiento se han reducido del 1% registrado en la década de los 60 al actual 0.1%. Los factores de riesgo para mortalidad son edad mayor de 60 años, clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA), enfermedad del tronco coronario, FEVI menor del 30% y comorbilidad (valvulopatía, ERC, DM, enfermedad arterial periférica y neumopatía (157).
- Infarto de miocardio: Aunque la isquemia peri-procedimiento es frecuente el infarto es raro, menor del 0.1% (158).
- Ictus: La tasa de ictus en las siguientes 36 horas al cateterismo diagnóstico varía entre el 0.1 y 0.6% siendo entre 0.07 y 0.96% tras el cateterismo terapéutico. Aunque son pocos los registros que distinguen entre ictus hemorrágico o isquémico, este último parece ser el más frecuente (55-90% de los casos) (159).

COMPLICACIONES VASCULARES LOCALES

Históricamente estas complicaciones son menos frecuentes en el caso del acceso radial, si bien el estudio SAFARI-STEMI publicado en 2019, no evidenció diferencias en mortalidad ni en complicaciones vasculares locales en pacientes randomizados a acceso radial y femoral. Los autores justifican el resultado por el uso actual de la ecografía en la punción femoral, así como las técnicas de micropunción (160). Veremos a continuación posibles complicaciones vasculares (156):

- Hematoma: Es relativamente frecuente la aparición de hematoma en la zona de punción en la parte proximal del muslo si bien su reabsorción y desaparición suele ser rápida, en cuestión de días. En ocasiones puede darse una compresión del nervio femoral cuya clínica puede tardar en desaparecer semanas o meses. Si la punción arterial se realiza por encima del ligamento inguinal el hematoma pudiera extenderse al área retroperitoneal, generando dolor en dicho flanco e hipotensión.
- Trombosis arterial: Es una complicación rara que se da con mayor frecuencia en el uso del acceso vascular braquial. Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran la enfermedad arterial periférica, diabetes, sexo femenino, uso de balón de contrapulsación.
- Fístula arterio-venosa: Un sangrado activo del punto de punción arterial puede, a través del orificio de punción venosa, generar una fístula arterio-venosa. Es típica la presencia de un *thrill* y de un soplo en la zona de inserción del catéter en estos casos.
- Pseudoaneurisma: Se debe sospechar ante la presencia de una masa pulsátil con soplo sistólico por encima de la zona de inserción del catéter. EL principal factor de riesgo para su desarrollo es el tiempo de compresión manual insuficiente en la zona de punción.

ARRITMIAS

- Taquicardia o fibrilación ventricular: es una complicación rara con una incidencia de 0.4%, probablemente por el exceso de manipulación o por la inyección intracoronaria de contraste (156).
- Arritmia auricular (flutter y fibrilación auricular): generalmente debidas al contacto directo del catéter con la aurícula derecha.
- Bradicardia: suele ocurrir al final de la inyección del contraste en la arteria coronaria derecha, puede llegar a aparecer en el 3% de los casos asociando otras reacciones vagales como hipotensión, sudoración, etc. Una causa poco frecuente de bradicardia son las alteraciones de la conducción. Sujetos con bloqueos de rama izquierda pueden sufrir asistolia durante la cateterización del corazón derecho y viceversa (156).

PERFORACIÓN DE GRANDES VASOS Y CORAZÓN

Se trata de una complicación extremadamente poco frecuente asociada al uso de catéteres rígidos usado en la cateterización transeptal, en la biopsia miocárdica, en la valvuloplastia con balón y pericardiocentesis.

REACCIONES ALÉRGICAS

Debidas al anestésico utilizado, al medio de contraste infundido o, menos frecuente, a la heparina administrada.

3.4 COMPLICACIONES RENALES

ATEROEMBOLISMO

Durante el proceso de cateterización pueden desprenderse restos de ateroma de la pared aórtica pudiendo general embolismos a distintos niveles: cutáneos, renales, retinianos, cerebrales, gastrointestinales...). En general la incidencia de eventos ateroembólicos varía según distintas series entre 0.6 y 0.9% en estudios retrospectivos, y entre 1.4 y 1.9% en prospectivos (161,162).

El riñón es uno de los principales órganos afectados por la ateroembolia. La liberación de micro-émbolos a la circulación origina el taponamiento total o parcial de pequeñas arterias o arteriolas glomerulares generando un fracaso renal subagudo que se hace manifiesto entre 3 y 8 semanas tras el procedimiento. Además del momento de presentación hay tres hallazgos típicos de esta entidad que la diferencia del otro tipo de FRA asociado al procedimiento como es el FRAIC (163):

- La presencia de otros signos de embolización como lívedo reticularis, placas de Hollenhorst retinianas y el signo del dedo azul del pie.
- Eosinofilia e hipocomplementemia transitoria.
- Fracaso renal subagudo con deterioro progresivo de función renal y periodos de estabilización intermedios. Generalmente no se objetivan alteraciones relevantes del sedimento (ocasionalmente eosinofiluria) no siendo la proteinuria un hallazgo cardinal per se.

En más del 70% se trata de una IRA yatrogénica siendo la angiografía coronaria el intervencionismo que con más frecuencia origina esta entidad (0.06%-1.8%) (164).

Los factores de riesgo para el desarrollo de FRA por ateroembolismo son edad avanzada, sexo masculino, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hábito tabáquico. Además del evento precipitante clásico (cateterismo, cirugía cardiovascular, uso de trombolíticos), este tipo de IRA puede aparecer de manera espontánea o asociada a anticoagulación, ya sea heparina o anticoagulantes orales, que interfieren en la resolución de la placa ulcerada (161,163-165).

No existe un tratamiento específico para la enfermedad renal ateroembólica, sino más bien medidas preventivas y de soporte. En este sentido incluimos el uso de estatinas, ácido acetilsalicílico, cese del hábito tabáquico, así como control de tensión arterial y glucemia. Así

mismo es primordial la prevención secundaria tomando decisiones como el cese de la anticoagulación, así como evitar o posponer procedimientos radiológicos o vasculares intervencionistas en la medida de lo posible. En cuanto al pronóstico, *Scolari y cols* publicaron un estudio con 354 pacientes con enfermedad renal ateroembólica, de los cuales el 33% evolucionaron a ERC terminal y un 28% falleció tras un seguimiento medio de 2 años (166).

FRACASO RENAL INDUCIDO POR CONTRASTE

Un tipo concreto de FRAIC es aquel que se da 48-72 horas tras el cateterismo cardiaco y al que de aquí en adelante denominaremos fracaso renal agudo post-cateterismo cardiaco (FRAPC). Este síndrome tiene la peculiaridad de la administración intraarterial del MC, la comorbilidad de los pacientes sometidos al procedimiento con una eminente carga cardiovascular y la alta frecuencia de inestabilidad hemodinámica en ellos. Este aspecto hace que sean pacientes con mayor riesgo de IRA y en general peor evolución que la población sometida simplemente a una tomografía con contraste.

Cabe incidir y subrayar que a nivel conceptual el FRAPC y el FRAIC son la misma patología ya que comparten la misma fisiopatología, factores de riesgo y pronóstico.

Epidemiología

El FRAPC es una complicación poco frecuente, aunque como ya se ha comentado previamente su incidencia real se desconoce dada la heterogeneidad de las definiciones usadas en los distintos estudios y que este tipo de IRA suele pasar inadvertida ya que no siempre se realiza una determinación de Cr en las 48-72 horas tras el procedimiento. Su incidencia varía según distintos autores entre el 3 y el 50% pudiendo influir además otros múltiples factores (comorbilidad, ERC previa, IC, anemia...) (167-169). En general la incidencia de esta IRA es mayor que la del FRAIC por el perfil de riesgo de estos pacientes que además se encuentran hospitalizados en su gran mayoría. En un meta análisis publicado en 2020 que recogía 1.2 millones de pacientes sometidos a ICP de un total de 99 estudios, la tasa de FRAPC resultó del 13.3%, resultando del 14.4%, 12% y 12.8% en sujetos con ERC, DM y con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST), respectivamente (170). Son varios los autores que coinciden con estas cifras de incidencia oscilando según las distintas publicaciones entre el 10 y el 15% (153,154,171,172).

Factores de riesgo

El reconocimiento de factores de riesgo para FRAPC es indispensable para la identificación de sujetos de riesgo y poder establecer así medidas preventivas y de seguimiento tras el procedimiento. Este aspecto es controvertido en pacientes sometidos a ICP ya que autores como *Goussot y cols* (173) no establecieron que hipertensión y diabetes se asociaran a mayor riesgo de FRAPC, sin embargo, *Pixaras y cols* (174) concluyeron que eran factores de riesgo independientes para ello como ya se había demostrado, y comentado previamente, en el FRAIC. En general, La presencia de enfermedad cardiovascular previa (insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, enfermedad vascular periférica, ictus) se relaciona con un mayor riesgo de FRAIC y de FRAPC (171). *Huan He y cols* en un meta análisis publicado en 2019 (154) sobre pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) concluyeron que

FRAPC, con una incidencia del 13.3%, se asociaba a la presencia de hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica previa, edad, filtrado glomerular disminuido, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% y enfermedad de arteria descendente anterior. Además, el ICP primario tenía mayor incidencia de FRAPC que el ICP electivo (175).

No se ha conseguido establecer la asociación de FRAPC con el sexo; *Webb y cols* (176) tras un análisis de cierta inconsistencia sugieren el sexo femenino como factor de riesgo independiente pudiendo influir su edad avanzada en el momento del cateterismo, baja superficie corporal y por tanto volumen de distribución del contraste y sus comorbilidades.

La inestabilidad hemodinámica y la anemia condicionan una disminución del flujo sanguíneo renal lo que predispone al desarrollo de este tipo de FRA, ya que la presión parcial habitualmente baja en la medula renal se reduce por la vasoconstricción propia del medio de contraste, empeorando aún más en presencia de hematocrito bajo (175,177).

Pronóstico

La presencia de FRAPC se asocia a la aparición de eventos cardiovasculares mayores. En un registro de 5.967 pacientes sometidos a ICP el desarrollo de este tipo de IRA se asoció a mayor riesgo de reinfarto y revascularización en el primer año, mayor riesgo de sangrado, mayor número de complicaciones intrahospitalarias (edema agudo de pulmón, shock cardiogénico y necesidad de implantación de marcapasos) y mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores a un año incluyendo muerte, todo ello independientemente de la existencia previa de ERC (171,178). Este aspecto es importante ya que es de todos sabido que la ERC es un importante factor independiente de mortalidad en la población general. A ello contribuye de manera importante y entre otros factores su exceso de comorbilidad (diabetes, dislipemia, insuficiencia cardíaca), la alteración del metabolismo del calcio con sus calcificaciones vasculares y su estado inflamatorio que favorece la rotura de la placa de ateroma. Idénticas conclusiones obtienen *James y cols* (178) en su meta análisis (1) sobre FRA en pacientes sometidos a angiografía coronaria. Los resultados de 33 de los 34 estudios que analizaban mortalidad asociada al FRA (139.603 pacientes) y de los 14 sobre eventos cardiovasculares, mostraban un aumento del riesgo de ambos, con un RR menor en los aquellos que ajustaron sus resultados a comorbilidad, según se detalla en las figuras 5 y 6.

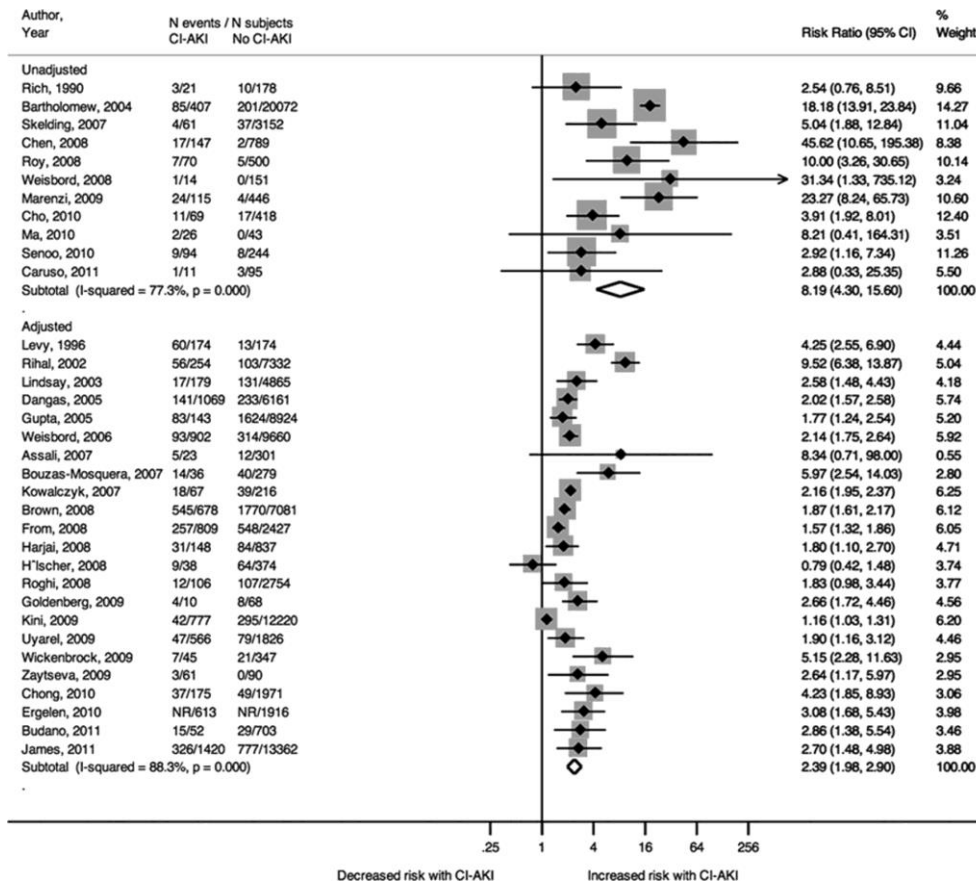


Figura 5. Riesgo relativo de mortalidad asociada a FRA tras angiografía coronaria clasificado según ajuste o no a comorbilidad. El RR no ajustado de mortalidad resultó 8.19; CI 95%, 4.30–15.60; RR ajustado 2.39; CI 95%, 1.98–2.90. *CI-AKI: contrast induced acute kidney injury*. RR: riesgo relativo. Figura adaptada del artículo de James y cols (178).

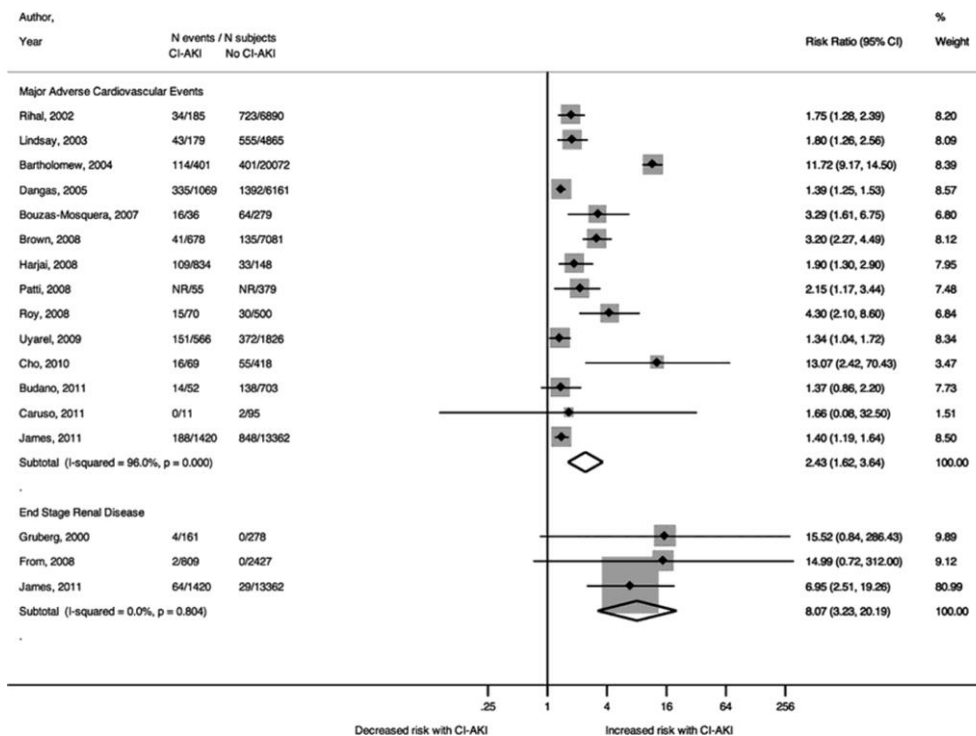


Figura 6. Riesgo relativo de evento cardiovascular mayor y ERCA asociado a FRA poscateterismo coronario. El RR de los estudios con resultados no ajustados a comorbilidad fue de 2.59 (CI 95%, 1.05–6.27); mientras que en aquellos ajustados

a comorbilidad el RR fue 1.98 (95% CI, 1.52–2.59). *CI-AKI: contrast induced acute kidney injury*. RR: riesgo relativo. Figura adaptada del artículo de *James y cols* (178).

Fisiopatología

Su fisiopatología es idéntica a la del FRAIC, ya que en esencia es la misma entidad si bien con alguna peculiaridad ya descrita previamente en cuanto a la población a la que afecta.

Medidas preventivas

Las medidas y tratamientos encaminados a minimizar el riesgo de FRAPC son las mismas que en el caso del FRAIC, ya comentado y analizado en el apartado pertinente.

III. HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS GENERAL

- El fracaso renal agudo poscateterismo cardiaco tiene relevancia clínica.

2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- La enfermedad renal crónica, la indicación urgente del cateterismo, el número de lesiones coronarias y una FEVI reducida se relacionan de manera independiente con el riesgo de sufrir un FRA.
- La ausencia de recuperación de la función renal tras un evento de FRA implica peor pronóstico renal y mayor mortalidad a largo plazo.
- El fracaso renal agudo poscateterismo cardiaco se relaciona con el desarrollo de enfermedad renal crónica a largo plazo.
- El fracaso renal agudo tras angiografía coronaria se relaciona de manera independiente con la mortalidad a largo plazo.
- La edad, la DM, la ERC previa, una FEVI reducida y el número de lesiones coronarias se relacionan también de manera independiente con la mortalidad a largo plazo.

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Demostrar el impacto a largo plazo del fracaso renal tras angiografía coronaria.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar los factores de riesgo independientes de fracaso renal agudo.
- Demostrar la implicación del fracaso renal en el desarrollo de enfermedad renal crónica a largo plazo.
- Demostrar la relación independiente del evento de FRA con la mortalidad a largo plazo.
- Estudiar los factores de riesgo independientes de mortalidad en la población sometida a cateterismo cardiaco.
- Demostrar la relación entre la ausencia de recuperación de función renal y el desarrollo de enfermedad renal crónica y mortalidad a largo plazo.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo.

2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en la Unidad de Hemodinámica del servicio de Cardiología del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid.

3. PERÍODO DEL ESTUDIO

Desde el 1 de enero de 2008 hasta el 30 de agosto de 2021.

4. SUJETOS DE ESTUDIO

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos (considerados así los mayores de 18 años de edad).
- Pacientes de ambos sexos.
- Sometidos a cateterismo cardiaco en el período comprendido entre el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de ese mismo año.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad menor de 18 años.
- Paciente con terapia renal sustitutiva (hemodiálisis o diálisis peritoneal)
- Reingreso para realización de segundo cateterismo cardiaco. En este caso se consideró sólo el primer ingreso.
- No disponer de acceso a la historia clínica del paciente.

4.3 PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS

Los pacientes procedían en su mayoría del servicio de Cardiología del Hospital Universitario de la Princesa: ya sea de la planta de hospitalización, de la Unidad Coronaria, del Hospital de Día

(ingresos programados para realización del procedimiento) o bien del servicio de Urgencias tras su valoración e indicación por Cardiología. Otros servicios emisores de pacientes fueron Cirugía Cardíaca, Angiología y Cirugía Vascular y la Unidad de Cuidados Intensivos. Además, en el año 2008 el Hospital Universitario de la Princesa era centro de referencia para la realización de angiografía coronaria del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares) y del Hospital Universitario de Getafe por lo que un número no desdeñable de pacientes procedían de otros centros y áreas sanitarias.

5. METODOLOGÍA

5.1 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Se revisaron los 725 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco en el período de estudio comprobando que todos ellos cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se revisaron además de manera retrospectiva cada de una las historias clínicas médicas, así como las hojas de enfermería donde se recogían datos necesarios para el análisis (peso y talla, volumen de contraste administrado, así como volumen y tipo de suero terapia utilizado). En el caso de pacientes sometidos a más de un cateterismo coronario en el mismo ingreso sólo se tuvo en cuenta el primer procedimiento. Los datos se recogieron de acuerdo a un formulario diseñado para tal efecto. Posteriormente se codificaron todos los datos y se recogieron en una base de datos diseñada con el programa Microsoft Office Excel 2003.

5.2 VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables demográficas

- Edad (años).
- Sexo (hombre o mujer)
- Peso (kilogramos; Kg)
- Talla (metros; m)
- Índice de masa corporal (Kg/m^2)

Antecedentes personales

- Hábito tabáquico.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes Mellitus.
- Dislipemia.
- Obesidad.

- Cardiopatía isquémica previa.
- Número de stents coronarios previos.
- Número de bypass coronarios previos.
- Accidente cerebrovascular.
- Hiperuricemia.
- Enfermedad renal crónica previa.
- Causa de enfermedad renal crónica.
- Fecha de inicio de terapia renal sustitutiva previa.
- Tratamiento al ingreso (si/no):
 - o Betabloqueante.
 - o Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (IECA).
 - o Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI)
 - o Antagonistas del calcio.
 - o Diurético.
 - o Antialdosterónico.
 - o Ácido acetilsalicílico.
 - o Clopidogrel.
 - o Estatina.
 - o Nitrato.

Variables clínicas

Las variables clínicas relacionadas con el cateterismo cardiaco fueron recogidas desde su llegada al hospital hasta la fecha del alta. Aquellas relacionadas con el fallecimiento y su causa fueron recogidas hasta el final del período de estudio el 30 de agosto de 2021. En el caso de pacientes procedentes de otros centros, se consultó a través el sistema HORUS del Servicio Madrileño de Salud, las variables recogidas en sus hospitales de referencia tanto previas como posteriores al procedimiento. De la historia clínica se recogieron variables cualitativas y variables cuantitativas.

- Número de historia clínica.
- Fecha de cateterismo.
- Fecha de ingreso.
- Fecha de alta hospitalaria.
- Cateterismo urgente o programado.
- Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST.
- Volumen contraste administrado (ml).
- Volumen de suero terapia administrada intraprocedimiento (ml).
- Tipo de suero terapia administrada intraprocedimiento (Salino fisiológico/Glucosado 5%).
- Número de lesiones coronarias significativas en tronco coronaria izquierda (TCI).
- Número de lesiones coronarias significativas en descendente anterior (DA).

- Número de lesiones coronarias significativas en coronaria derecha (CD).
- Número de lesiones coronarias significativas en circunfleja izquierda (CIzq).
- Número de lesiones coronarias significativas en otros vasos.
- Número de lesiones coronarias significativas totales.
- Número de ACTP realizadas.
- Número de stents colocados.
- Número de cateterismos durante ingreso.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Necesidad de Balón de contrapulsación.
- FEVI por ventriculografía.
- FEVI por ecocardiograma (%).
- Cirugía posterior Bypass coronario.
- Valvuloplastia o recambio valvular durante ingreso.
- Colocación de prótesis aorta ascendente.
- Fibrinólisis.
- Complicación inmediata: trombosis del stent.
- Complicación inmediata: reinfarto.
- Complicación inmediata: Accidente cerebrovascular.
- Complicación inmediata: muerte.
- Complicación inmediata: terapia renal sustitutiva. Tipo.
- Tiempo desde cateterismo hasta inicio de TRS (días).
- Causa de inicio de TRS.
- Fecha de éxitus.
- Éxitus causa cardiovascular.
- Éxitus causa cardiopatía isquémica.
- Éxitus causa cerebrovascular.
- Otras causas de éxitus.

Variables analíticas

Se recogieron las siguientes variables analíticas:

- Hemoglobina al ingreso.
- Hematocrito al ingreso.
- Ácido úrico previo al ingreso.
- Creatinina plasmática al ingreso.
- Creatinina plasmática 48-72h tras el procedimiento.
- Creatinina plasmática al alta.
- Creatinina plasmática entre semana +2 y +6 tras procedimiento.
- Creatinina plasmática 1 año (± 3 meses) tras el procedimiento.
- Creatinina plasmática 2 años (± 3 meses) tras el procedimiento.
- Creatinina plasmática 3 años (± 3 meses) tras el procedimiento.
- Creatinina plasmática 4 años (± 3 meses) tras el procedimiento.

- Creatinina plasmática 5 años (± 3 meses) tras el procedimiento.
- Última creatinina plasmática y fecha.

Variables calculadas

- Índice de masa corporal (IMC): $\text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}$.
- CKD-EPI basal, al alta; desde 1 hasta 5 años tras el procedimiento y el más reciente, según la fórmula:

Mujeres con creatinina < 0,7 mg/dL

$$\text{FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$$

Mujer con creatinina > 0,7 mg/dL

$$\text{FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$$

Hombres con creatinina < 0,9 mg/dL

$$\text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$$

Hombres con creatinina > 0,9 mg/dL

$$\text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$$

6. DEFINICIONES

6.1 FRACASO RENAL AGUDO

Se definió FRAPC según el valor de Cr de la analítica realizada a las 48-72h tras la angiografía coronaria, siguiendo criterios KDIGO (tabla 1).

Tabla1. Criterios KDIGO para la definición de FRA.

Estadío	Incremento de Cr
1	1,5-1,9 veces el valor de la Cr basal o incremento $\geq 0,3$ mg/dl
2	2,0-2,9 veces el valor de la Cr basal o ≥ 3 veces el valor de la Cr basal
3	Aumento de la Cr ≥ 4 mg/dl o Inicio de TRS o En pacientes menores de 18 años descenso del FG por debajo de 35 ml/min/1,73 m ²

6.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA BASAL

La definición de ERC basal viene dada por el valor de la estimación del filtrado glomerular calculado mediante la fórmula CKD-EPI (ver fórmula en el apartado de variables calculadas). El valor de Cr utilizado para su cálculo fue aquel obtenido al ingreso, previo, por tanto, a la realización del cateterismo cardiaco. En aquellos pacientes en los que no fue posible encontrar dicho valor en la historia clínica, se consideró el valor inmediatamente anterior al ingreso con un margen de 3 meses. Se consideró ERC con valores de CKD-EPI $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

6.3 RECUPERACIÓN DEL FRACASO RENAL

Definimos el concepto de recuperación del FRA como la ausencia de criterios de IRA, es decir, aquella situación en la que el valor de Cr retorna a su nivel basal con un margen superior máximo de $+0.29\text{mg}/\text{dl}$.

6.4 DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Consideramos ERC en el período de seguimiento a la existencia de al menos dos valores consecutivos de CKD-EPI $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

6.5 CATETERISMO URGENTE

Procedimiento realizado por patología urgente conocida o de nueva aparición cuya realización no se demora desde su indicación o bien lo hace en un período menor a 24h. Así mismo se recogen como urgentes los procedimientos realizados en horario de hemodinamista de guardia.

6.6 CATETERISMO PROGRAMADO

Procedimiento cuya realización se produce más allá de 24h desde su indicación.

6.7 LESIÓN CORONARIA SIGNIFICATIVA

Se definió lesión coronaria significativa a aquella que condiciona una estenosis mayor del 70% de la luz del vaso, o mayor del 50% en el caso del TCI.

6.8 INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

Necesidad de soporte vasoactivo para mantener perfusión y tensión arterial dentro de límites normales para la condición mórbida del paciente en las 48h previas o posteriores al procedimiento.

6.9 COMPLICACIONES DEL CATETERISMO

Se recogieron las complicaciones inmediatas (0-72h) relacionadas con el cateterismo: trombosis del stent/reinfarto, accidente cerebrovascular y muerte.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1 VARIABLES

Toda la información se incluyó en una base de datos electrónica en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS® versión 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). Las variables estudiadas fueron de tipo: cualitativas, cuantitativas, cuantitativas recodificadas y transformadas. Se consideran diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentan una probabilidad de error menor del 5% ($p < 0.05$).

7.2 ESTRATEGIA DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra, a continuación, un análisis univariante y otro multivariante para controlar el efecto de los posibles factores de confusión comprendidos entre las variables de estudio. Para finalizar se utilizó un modelo predictivo para el estudio de los factores predictivos de los principales desenlaces.

7.3 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Las variables cuantitativas que presentaron una distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov se expresaron mediante la media y desviación típica. Las variables que no presentaron una distribución normal se definieron por la mediana (mínimo-máximo), y en consecuencia se utilizaron pruebas no paramétricas para su análisis estadístico.

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje.

7.4 ESTUDIOS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

La comparación entre variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante test no paramétricos, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*. Según lo apropiado en cada caso. Para análisis pareados se utilizó el test de los signos de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Rank Test*).

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $n < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5).

La correlación entre variables cuantitativas continuas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La pendiente de las líneas de tendencia en la variación se estudió mediante el coeficiente beta de la recta de regresión lineal simple y su error estándar.

El análisis de supervivencia y las curvas asociadas se realizaron utilizando la metodología de Kaplan y Meier. En este caso los contrastes de hipótesis se realizaron mediante el test del Log-Rank

Para valorar la asociación entre FRAPC (como diagnóstico categórico) y desenlaces desfavorables (desarrollo de ERC, mortalidad) se realizó un análisis multivariante de regresión logística para encontrar un modelo estimativo (no predictivo) que permita concluir sobre la estimación de la asociación entre la variable independiente de interés y la variable dependiente (desarrollo de ERC, mortalidad).

Para ello se diseñó una estrategia de modelización que, partiendo de un modelo máximo, elimina de forma secuencial las variables que no son de confusión de acuerdo con el valor de p , buscando finalmente si la variable de interés se asocia de forma significativa con la variable dependiente. Se siguió una estrategia *backward*, según la cual, partiendo del modelo máximo, se van eliminando variables que no modifican la OR entre la variable de interés y la variable dependiente en $>10\%$ (es decir, no son variable de confusión). Si en el proceso manual (no automático) de eliminación de variables, se llega a una variable que cambia la mencionada $OR > 10\%$, se finaliza el proceso. Se busca si en ese modelo final permanece la variable de interés como asociada de forma significativa con la variable dependiente (e.g., la mortalidad). El modelo máximo incluye las variables que en el análisis univariante demuestran asociación con la variable dependiente ($p < 0,01$), así como aquellas que se consideraron de interés clínico. Se estudió la colinealidad y la interacción. Se respetó la norma de introducir en el modelo máximo un máximo de 1 variable por cada 10 eventos.

7.5 ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS

La estrategia de modelización también se inicia con un modelo máximo (cuya integración obedece a las mismas normas que en el caso de la modelización estimativa: variables que se asocian con la variable dependiente en el análisis univariante con $p < 0,01$, o que son variables de interés clínico; y un máximo de 1 variable por cada 10 eventos). El análisis sigue una estrategia *backwards*, según la cual se eliminan las variables de forma manual (no automática) una a una, siempre que el valor de p para la relación de cada variable con la variable dependiente es $> 0,05$. El orden de eliminación viene dictado por el valor de p (primero se eliminan aquellas variables con un valor de p más elevado). El proceso finaliza cuando todas las variables que permanecen en el modelo presentan un valor de $p < 0,05$ para su asociación con la variable independiente. Las características de los modelos predictivos fueron probadas y comparadas entre los diferentes modelos mediante el área bajo la ROC y el test de Hosmer-Lemeshow.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La recogida y tratamiento de los datos se hizo de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 sobre protección de datos de carácter personal; la Ley Orgánica 7/2021, de 26 de mayo, de protección de datos personales tratados para fines de prevención, detección, investigación y enjuiciamiento de infracciones penales y de ejecución de sanciones penales; y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

VI. RESULTADOS

1. SELECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1 PROCESO DE SELECCIÓN

De los 725 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco en el Hospital Universitario de La Princesa en el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2008, se excluyeron aquellos con ERC terminal en diálisis. De los 719 pacientes restantes, se seleccionaron aquellos que disponían de datos para el diagnóstico de FRA asociado al procedimiento, es decir, cifra de creatinina a las 48-72h del mismo. De esta manera se incluyeron en el análisis un total de 401 sujetos (Figura 1). Los 318 pacientes restantes carecían de este dato crítico para el estudio debido a diferentes motivos:

- Falta de control analítico de cifra de Cr a las 48-72h de la angiografía.
- Pacientes de otros centros y áreas sanitarias, trasladados a este hospital únicamente para el procedimiento, siendo derivados de nuevo a su hospital de referencia en plazos menores a 48h, sin que resultara posible el acceso al sistema informático de su centro y/o no dispusiéramos de la información necesaria en sistema HORUS de la Comunidad de Madrid.
- Pacientes fallecidos durante el procedimiento o bien en las primeras 48h.

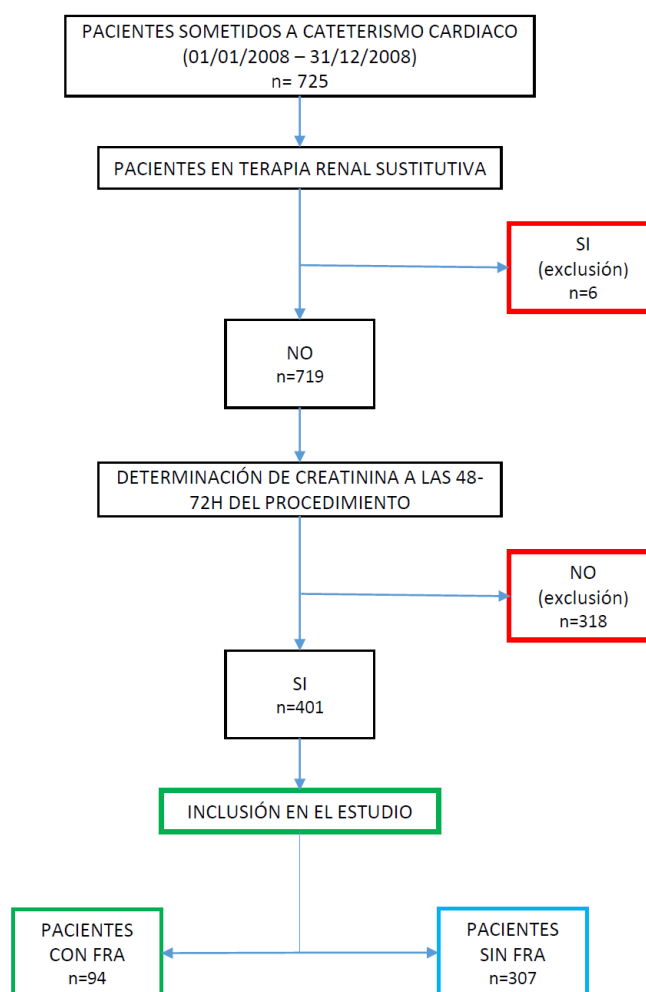


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes.

1.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Características demográficas y clínicas

Los pacientes sometidos a estudio tenían una edad media de 66.8 años, el 68.5% fueron varones, con hábito tabáquico en el 45.1% de los casos. El FGe medio calculado mediante CKD-EPI fue de 73.8ml/min/1.73m²; el 27.2% de los sujetos tenía una ERC de base; el 67.7% eran hipertensos; 53.2% dislipémicos y un 30.1% diabéticos. La mayoría de los pacientes (68.8%) tenían una FEVI conservada al ingreso, siendo la mediana de 60%. En cuanto al tratamiento al ingreso, el 51.2% de los pacientes estaban antiagregados, el 48.6% recibiendo algún inhibidor del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), 44.6% con estatinas, 32.6% con betabloqueo y 31.2% bajo tratamiento diurético. El resto de las características de la población se recogen la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población.

Variable	Muestra total (n=401)
Edad (años)	66.8 (60.1-76.0)
Sexo (σ)	275/401 (68.6%)
IMC	28.3 (25.4-31.0)
Comorbilidades	
- Hábito tabáquico	181/393 (46.1%)
- HTA	270/399 (67.7%)
- DM	120/399 (30.1%)
- DL	206/387 (53.2%)
- Obesidad (IMC>30Kg/m ²)	90/267 (33.7%)
- ERC previa (CKD-EPI<60ml/min/1.73m ²)	109/401 (27.2%)
- Cardiopatía isquémica	114/396 (28.8%)
- ACV	26/345 (7.5%)
- Hiperuricemia	46/401 (11.5%)
Tratamiento al ingreso	
- Betabloqueante	97/298 (32.6%)
- IECA	73/298 (24.5%)
- ARA-2	52/298 (17.4%)
- Antagonistas del calcio	65/294 (22.1%)
- Diurético	93/298 (31.2%)
- Antialdosterónico	20/298 (6.7%)
- AAS	112/299 (37.5%)
- Clopidogrel	41/299 (13.7%)
- Estatina	133/298 (44.6%)
- Nitrato	58/294 (19.7%)
Función renal	
- Cr basal (mg/dl)	0.98 (0.80-1.20)
- CKD-EPI basal (ml/min)	73.8 (58.3-91.7)
FEVI al ingreso	
- FEVI (%)	60 (47.2-70.7)
- Conservada (>50%)	143/208 (68.8%)

- Rango medio (40-50%) - Deprimida (<40%)	33/208 (15.9%) 32/208 (15.4%)
Inestabilidad hemodinámica - Balón de contrapulsación	21/273 (7.7%) 4/270 (1.5%)
Cateterismo urgente	223/313 (71.2%)
Indicación de cateterismo	
- SCASEST	174/293 (59.4%)
- SCACEST	46/293 (15.7%)
- Otros	73/293 (24.9%)
- Valvulopatía	43/293 (14.7%)
- Disfunción ventricular severa	14/293 (4.8%)
- Insuficiencia cardíaca	8/293 (2.7%)
- Preoperatorio	8/293 (2.7%)
- Cierre Foramen oval	2/293 (0.7%)
- Estudio taquiarritmia	2/293 (0.7%)
- Miocardiopatía dilatada	1/293 (0.3%)
- Cateterismo derecho	1/293 (0.3%)
Fibrinólisis	26/306 (8.5%)
Lesiones coronarias significativas (nº)	
- 0	106/341 (31.1%)
- 1	101/341 (29.6%)
- 2	46/341 (13.5%)
- 3	48/341 (14.1%)
- 4	15/341 (4.4%)
- 5	15/341 (4.4%)
- 6	4/341 (1.2%)
- 7	4/341 (1.2%)
- 8	1/341 (0.3%)
- 10	1/341 (0.3%)
Número de stents colocados	
- 0	173/345 (50.1%)
- 1	94/345 (27.2%)
- 2	39/345 (11.3%)
- 3	25/345 (7.2%)
- 4	9/345 (2.6%)
- 5	3/345 (0.9%)
- 6	2/345 (0.6%)
Complicaciones inmediatas	
- Trombosis del stent / reinfarto	5/316 (1.6%)
- ACV	2/316 (0.6%)
- Muerte	1/318 (0.3%)

Las variables cualitativas se representan como n (%), y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Enfermedad renal crónica previa

Según recoge la tabla 1, el 27.2% de los pacientes del estudio tenían una ERC previa definida por un CKD-EPI <60ml/min/1.73m², si bien, solo en el 18.34% de los casos su etiología se encontraba filiada entre sus antecedentes personales (tabla 2). La mediana de función renal

estimada mediante CKD-EPI en los pacientes con ERC resultó de 46.7ml/min/1.73m² (38.2-52.7). La distribución de los grados de ERC clasificados según la clasificación KDOQI en la población estudiada viene recogida en la figura 2.

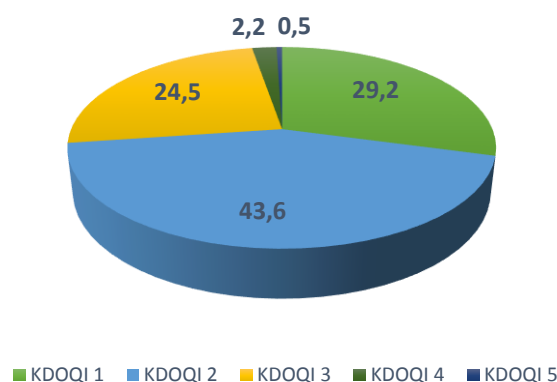


Figura 2. Distribución de los distintos estadios de función renal según clasificación KDOQI en la población a estudio (%).

Tabla 2. Etiología de ERC

Etiología de ERC	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
NAE	8/109	2%	40%
ND	6/109	1.5%	30%
NIC	3/109	0.7%	15%
NAE/ND	1/109	0.2%	5%
GSFS	1/109	0.2%	5%
Vasculitis ANCA	1/109	0.2%	5%

En cuanto a la profilaxis para evitar nefrotoxicidad por el contraste, no fue posible averiguar si se aplicó el protocolo de nefroprotección, debido, entre otros motivos, a la falta de digitalización de los tratamientos recogidos en las historias clínicas en papel. De todas formas, no era el objetivo de este trabajo el estudio de este hecho, sino más bien las consecuencias del FRAPC. De esta manera, solo fue posible recoger datos de la sueroterapia administrada intraprocedimiento, la cual fue prescrita en caso de elevación de cifra de Cr en el momento del cateterismo, inestabilidad hemodinámica o administración de un importante de volumen de contraste yodado (a criterio del médico responsable). La variable "sueroterapia intraprocedimiento" sólo fue obtenida en 140 de los 401 (34.9%) pacientes recogidos (tabla 3). La media de contraste administrado fue de 153.57ml (100-186.25).

Tabla 3. Sueroterapia utilizada intraprocedimiento

Sueroterapia	Frecuencia	Porcentaje
Glu 5% 500cc	37/140	26.4%
SSF 0.9% 500cc	21/140	15%
Glu 5% 500cc + SSF 500cc	6/140	4.3%
Glu 5% 500cc + HCO ₃ 1M 77cc	1/140	0.7%
No sueroterapia	75/140	53.6%

Glu 5%: suero glucosado 5%; SSF 0.9%: suero salino fisiológico 0.9%; HCO₃ 1M: Suero bicarbonato concentración 1 Molar

Cardiopatía isquémica previa

La prevalencia de cardiopatía isquémica previa en la población estudiada fue 114/396 (28.8%); de los 114 pacientes, 58 (50.9%) habían sido ya revascularizados previamente (62% mediante angioplastia y stent; 25.9% mediante by pass coronario, 12.1% mediante ambos procedimientos). La gran mayoría de los pacientes tenían una FEVI preservada (68.8%).

1.3 RESULTADOS DE LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Medio de contraste

Para la realización de la angiografía coronaria se empleó iodixanol, contraste radiológico que pertenece a la familia de contrastes isoosmolares, caracterizados por una menor osmolalidad respecto al conocido grupo de contrastes de baja osmolalidad, cuya principal ventaja es la de una pretendida menor nefrotoxicidad (93). Se trata de un dimero no iónico cuya osmolalidad no alcanza los 300 mOsm/kg, y al contrario que sus congéneres, presenta una elevada viscosidad.

Resultados de la angiografía

El 68.9% de los pacientes estudiados presentaban al menos una lesión coronaria significativa (figura 3). La indicación del cateterismo coronario vino dada en su mayoría, 174/293 pacientes (59.4%) por un SCASEST; SCACEST en 46/293 (15.7%); y en 73/293 (24.9%) por indicación no isquémica. Fueron urgentes el 71.2% de los procedimientos. El uso de fibrinólisis se dio en el 8.5% de los sujetos. Solo el 7.7% de los pacientes presentaron inestabilidad hemodinámica resultando muy poco frecuente el uso de balón de contrapulsación (1.5%).

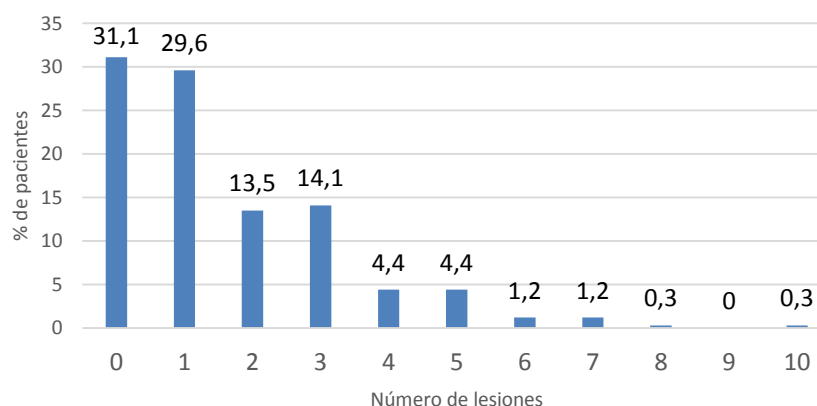


Figura 3. Distribución del número de lesiones coronarias por paciente.

El vaso afectado con mayor frecuencia fue la descendente anterior (DA) en un 40% de los casos, siendo la afectación menos frecuente la del tronco de la coronaria izquierda en 5% de los pacientes (figura 4). El número medio de lesiones por paciente fue de 1.9, con una media

de stents colocados de 0.9 por paciente. La figura 5 recoge la incidencia del número de lesiones por vaso afecto.

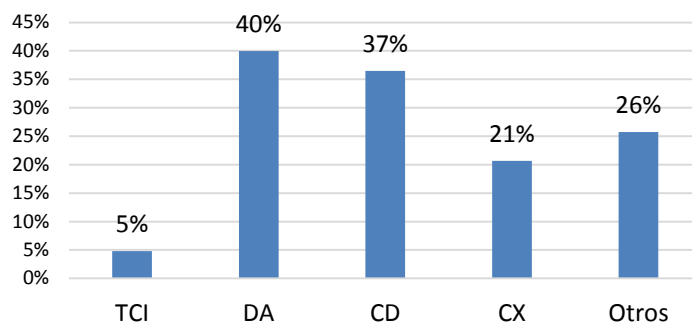


Figura 4. Incidencia de la lesión coronaria significativa según el vaso.

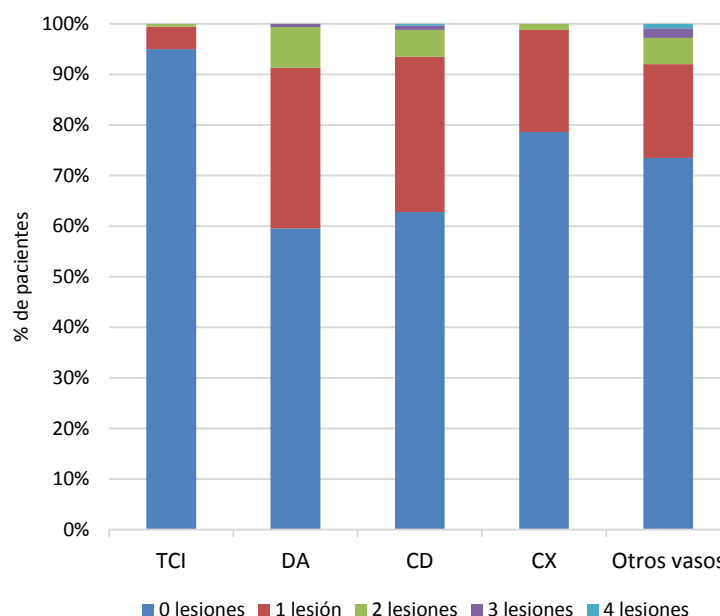


Figura 5. Distribución del número de lesiones por vaso afecto.

La incidencia de complicaciones fue 8/318 (2.5%), siendo la mayoría de ellas reinfartos 5/8 (62.5%) habiendo solo un fallecimiento entre todos los pacientes estudiados, 1/316 (0.3%).

2. INCIDENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO

La incidencia de FRA relacionado con la angiografía coronaria (valor de Cr a las 48-72h del procedimiento) fue de 94/401 (23.4%). La tabla 4 compara las características basales de los pacientes que sufrieron y no sufrieron FRA. La gran mayoría de eventos de IRA fueron estadio I de KDIGO, 89/94 (94.7%), siendo los estadios II y III minoritarios, 4/94 (4.2%) y 1/94 (1.1%). No hubo FRA KDIGO 4 (figura 6). La caída media del FGe en el grupo de FRA a las 48-

72h del procedimiento fue de 24.3ml/min/1.73m², frente a 1.25ml/min/1.73m² del grupo libre de FRA ($p<0.001$), quedando una diferencia entre ambos grupos de 32.4ml/min/1.73m² ($p<0.001$).

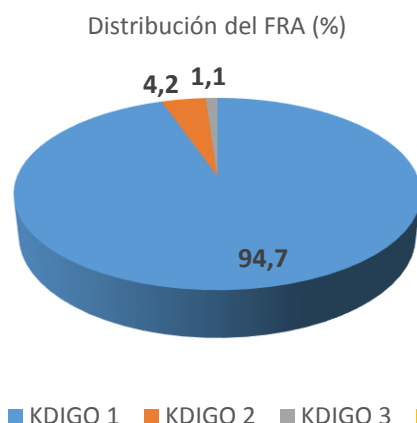


Figura 6. Distribución del grado de FRA (%) según clasificación KDIGO a las 48-72h de la angiografía coronaria.

El grupo de pacientes que sufrió un FRAPC resultó 3.4 años más mayor que aquellos que no lo sufrieron ($p=0.02$), con una función renal basal estadísticamente más baja 66.07ml/min Vs 75.42ml/min ($p<0.001$), y con mayor presencia de ERC previa ($p=0.012$), DM ($p=0.047$) e hiperuricemia ($p=0.021$); sin embargo, no hubo diferencias en la distribución por sexo. El grupo que sufrió FRA tenía una FEVI al ingreso ligeramente más baja (49.7% Vs 53.4%, $p=0.176$), en particular una FEVI rango medio/deprimida (<40%) fue más frecuente en los pacientes con FRA (29.2% Vs 38.3%, $p=0.083$). Resultó llamativo que se objetivó una mayor frecuencia de consumo de tabaco entre aquellos que no sufrieron FRA, apareciendo esta variable como factor protector ($p=0.012$). Este curioso resultado se explica por el mayor porcentaje de fumadores entre los sujetos más jóvenes.

Se analizaron las posibles diferencias en su relación con el FRAPC, de los distintos grupos farmacológicos del tratamiento ambulatorio de los pacientes en el momento del cateterismo o al ingreso. Sólo las hubo estadísticamente significativas en cuanto al consumo de diuréticos (26.9% Vs 45.6%, $p=0.004$). El consumo del resto fármacos, aunque no alcanzó significación en ningún caso, resultó más frecuente en el grupo de FRA, salvo en el caso de AAS, clopidogrel y nitratos que apareció con más frecuencia en los pacientes sin IRA.

En cuanto a las condiciones de la realización de la angiografía coronaria, no hubo diferencias significativas en el volumen de contraste administrado, uso de sueroterapia intraprocedimiento, fibrinólisis ni tipo de indicación. La indicación urgente del procedimiento fue más frecuente en el grupo de FRA, resultando una diferencia cercana a la significación ($p=0.056$). El grupo de pacientes que sufrieron FRA tuvieron mayor frecuencia de episodios

de inestabilidad hemodinámica periprocedimiento, sin embargo, esta diferencia no alcanzó la significación ($p=0.098$).

No se demostraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de lesiones coronarias significativas y número de stents colocados. Analizando por tipo de vaso afecto, hubo una incidencia de FRAPC 3 veces superior en aquellos pacientes que tenían al menos una lesión del TCI, diferencia que se acercó al límite de significación (0.057). El FRAPC implicó una mayor duración del ingreso hospitalario (12.6 Vs 14.4 días) alcanzando la significación estadística mediante los test de Breslow y Tarone-West ($p=0.026$).

Dentro del grupo de variables cuantitativas, hubo algunas diferencias en los valores de las analíticas recogidas en el estudio. Los pacientes que sufrieron FRA tenían hematocritos más bajos ($p=0.030$) y cifras de hemoglobina menores ($p=0.062$). Un hallazgo llamativo fue la cifra de ácido úrico, la cual no fue significativamente diferente entre ambos grupos, sin embargo, como ya se ha visto, la hiperuricemia como antecedente si alcanzó significación estadística siendo más frecuente en el grupo de FRA. Este grupo, según se ha comentado previamente, tenía más prevalencia de ERC y probablemente de hiperuricemia bajo tratamiento lo que explica que sus cifras basales no difieran de las de aquellos sin hiperuricemia previa, incluso sean ligeramente menores (6.1mg/dl Vs 5.8mg/dl, $p=0.657$).

Tabla 4. Características clínicas y demográficas según el diagnóstico de FRA

Variable	Pacientes sin FRA (n=307)	Pacientes con FRA (n=94)	p*
Edad (años)	66.0 (12.0)	69.4 (13.2)	0.020
Sexo (σ)	206/307 (67.1)	69/94 (73.4)	0.249
IMC	28.5 (5.0)	27.9 (4.6)	0.371
Comorbilidades			
- Hábito tabáquico	150/303 (49.5)	31/90 (34.4)	0.012
- HTA	200/305 (65.6)	70/94 (74.5)	0.107
- DM	84/305 (27.5)	36/94 (38.3)	0.047
- DL	157/295 (53.2)	49/92 (53.3)	0.995
- Obesidad (IMC>30Kg/m ²)	66/202 (32.7)	24/65 (36.9)	0.528
- ERC previa (CKD-EPI<60)	74/307 (24.1)	35/94 (37.2)	0.012
- Cardiopatía isquémica	88/304 (28.9)	26/92 (28.3)	0.899
- ACV	21/263 (7.9)	5/82 (6.0)	0.572
- Hiperuricemia	29/307 (9.4)	17/94 (18.1)	0.021
Tratamiento al ingreso			
- Betabloqueante	77/230 (24.1)	20/68 (29.4)	0.530
- IECA	55/230 (23.9)	18/68 (26.5)	0.667
- ARA-2	40/230 (17.4)	12/68 (17.6)	0.961
- Antagonistas del calcio	49/227 (21.6)	16/67 21.6	0.691
- Diurético	62/230 (26.9)	31/68 (45.6)	0.004
- Antialdosterónico	15/230 (6.5)	5/68 (7.3)	0.786
- AAS	88/231 (38.1)	24/68 (35.3)	0.675
- Clopidogrel	34/231 (14.7)	7/68 (10.3)	0.351
- Estatina	102/230 (44.3)	31/68 (45.6)	0.857
- Nitrato	45/227 (19.8)	13/67 (19.4)	0.939

Función renal			
- Cr basal (mg/dl)	1.02 (0.39)	1.15 (0.45)	0.015
- CKD-EPI basal (ml/min)	75.42 (21.9)	66.07(22.8)	<0.001
- CKD-EPI 48-72h (ml/min)	74.17 (20.6)	41.77 (16.0)	<0.001
FEVI			
- FEVI (%)	53.4 (13.8)	49.7 (13.9)	0.176
- Conservada (≥50%)	114/161 (70.8)	29/47 (61.7)	0.236
- R. Medio / deprimida (<40%)	47/161 (29.2)	18/47 (38.3)	0.083
Hemoglobina basal (gr/dl)	13.8 (2.0)	13.2 (2.3)	0.062
Hematocrito	42.3 (5.7)	40.2 (6.4)	0.030
Ac. Úrico (mg/dl)	6.1 (1.5)	5.8 (1.0)	0.657
Cateterismo urgente	166/242 (69.6)	57/71 (80.3)	0.056
Volumen de contraste (ml)	153.3 (79.8)	154.7 (92.3)	0.937
Fibrinólisis	21/239 (8.8)	5/67 (7.4)	0.731
Inestabilidad hemodinámica	13/212 (6.1)	8/61 (13.1)	0.098
Indicación de cateterismo			
- Isquémica (SCASEST/SCACEST)	170/226 (75.2)	50/67 (74.6)	0.921
Sueroterapia intraprocedimiento (si)	51/114 (44.7)	14/26 (53.8)	0.401
Vaso afectado (al menos 1 lesión)			
- TCI	9/259 (3.5)	7/67 (10.4)	0.057
- DA	98/259 (37.8)	35/75 (46.7)	0.169
- CD	95/259 (36.7)	27/75 (36.0)	0.914
- Cx	53/259 (20.5)	16/75 (21.3)	0.870
- Otros	65/258 (25.2)	21/75 (28.0)	0.625
Número de lesiones - Al menos 1	179/264 (67.8)	56/77 (72.7)	0.411
Duración del ingreso (días) ¥	12.6 (16.6)	14.4 (10.28)	0.026

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta (n) y relativa (%); las cuantitativas como media y desviación típica. *p: significación estadística de la diferencia entre el grupo diagnosticado no FRA Vs FRA. ¥Expresada en media y desviación típica; analizado mediante Test de Breslow y Tarone-Ware.

Ninguno de estos pacientes precisó inicio de terapia renal sustitutiva durante el evento de FRA relacionado con el cateterismo. Hubo dos casos que precisaron terapia de reemplazo renal; ninguno de los dos casos tuvo relación con el procedimiento. El primer paciente sufrió un FRA a las 48-72h con mala evolución clínica posterior desde el punto de vista respiratorio, precisando ingreso en UCI y antibioterapia, asociando nuevo episodio de FRA, llegando a requerir HDFVVC en el día +42 tras la angiografía. Este segundo evento de FRA fue achacado a NIIA. El segundo paciente no desarrolló un FRA poscateterismo cardiaco, pero precisó realización de by pass coronario y sustitución valvular con evolución tórpida. En el día +56 del cateterismo precisó HDFVVC en el contexto de un fracaso multiorgánico de origen infeccioso.

2.1 DISTRIBUCIÓN DEL FRA SEGÚN ERC PREVIA

Nos propusimos estudiar la distribución del FRAPC según el FGe basal calculado mediante CKD-EPI y clasificado según los criterios KDOQI. Observamos que existía una tendencia lineal

significativa ($p=0.013$) por lo que cuanto peor era el FGe mayor probabilidad existía de desarrollar un FRA (tabla 5).

Tabla 5. Distribución del FRA según los estadios KDOQI de función renal basal.

	KDOQI 1	KDOQI 2	KDOQI 3	KDOQI 4	KDOQI 5
FRA	20/115 (17.4)	39/173 (22.5)	29/93 (31.2)	4/8 (50)	0/2 (0)
No FRA	95/115 (82.6)	134/173 (77.5)	64/93 (68.8)	4/8 (50)	2/2 (100)

KDOQI 1: $>90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; KDOQI 2: $60\text{-}89\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; KDOQI 3: $30\text{-}59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; KDOQI 4: $15\text{-}29\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; KDOQI 5: $<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

3. FACTORES PRONÓSTICOS DEL FRACASO RENAL AGUDO. ANÁLISIS UNIVARIANTE

La tabla 6 muestra el resultado del análisis univariante de las principales variables estudiadas. La edad demostró aumentar en 3.39 veces el riesgo de FRAPC (IC 95% 0.5-6.2; $p=0.02$). En cuanto a las comorbilidades, el mayor riesgo vino dado por la hiperuricemia, que multiplicaba por 2.12 el riesgo de sufrir un FRAPC (IC 95% 1.10-4.05; $p=0.021$), seguida por la ERC con una OR 1.87 (IC 95% 1.14-3.06; $p=0.012$) y la DM que incrementaba el riesgo en 1.63 veces (IC 95% 1.01-2.66; $p=0.047$). Fue llamativo el hecho de que el hábito tabáquico resultara factor protector de FRA, probablemente por el mayor número de fumadores entre los pacientes menos añosos los cuales tuvieron una menor incidencia de FRAPC. En cuanto a los fármacos del tratamiento habitual de los pacientes, sólo el uso de diuréticos incrementó de manera significativa el riesgo multiplicándolo por 2.12 (IC 95% 1.10-4.05; $p=0.004$). Los betabloqueantes, el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel y los nitratos resultaron protectores de FRA, aunque ninguno de ellos alcanzó la significación.

Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40% (deprimida) al ingreso reflejó un mayor riesgo de desarrollo de FRAPC, OR 2.04 (IC 95% 0.90-4.61; $p=0.083$) frente a una FEVI rango medio o conservada; La diferencia tampoco resultó significativa cuando se comparó FEVI normal Vs rango medio/deprimida ($>50\%$ Vs $<50\%$). La indicación urgente del procedimiento confirió mayor riesgo de FRA con una OR 1.86 (IC 95% 0.97-3.5; $p=0.056$) probablemente por la situación más comprometida a nivel cardiaco y su relación conocida y directa con la función renal. Uno de los factores que pudieran participar en la indicación urgente de la angiografía es la inestabilidad hemodinámica, la cual multiplicaba por 2.31 el riesgo de FRAPC (OR 2.31, IC 95% 0.9-5.8; $p=0.098$). Se estudió si el tipo de indicación del cateterismo podía influir en el desarrollo de FRA. Se analizó el origen isquémico de la indicación (SCASEST o SCACEST) frente al de naturaleza no isquémica (otras indicaciones recogidas en tabla 1) sin haber diferencia entre ambos grupos. Aunque la mayor complejidad para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones coronarias influye en el volumen de contraste utilizado, no se objetivaron diferencias en cuanto al mismo entre ambos grupos. Tampoco las hubo en cuanto al uso de fibrinólisis y su relación con el riesgo de evento.

Como ya se comentó previamente, no fue posible averiguar si los pacientes recibieron o no nefroprotección de manera protocolizada, pudiendo recoger solamente datos sobre la sueroterapia administrada intraprocedimiento, la cual fue prescrita en caso de elevación de cifra de Cr en el momento del cateterismo, inestabilidad hemodinámica o administración de un importante de volumen de contraste yodado (a criterio del médico responsable). En cuanto al análisis de esta variable, resulta llamativo que la administración de sueroterapia intraprocedimiento confiera mayor riesgo de FRA, OR 1.44 (0.61-3.39; p=0.401) aunque esto carezca de significación estadística alguna, por el escaso número de pacientes en el grupo de FRA que tenían registrado este dato.

En cuanto al resultado de la angiografía coronaria, se estudió si el tipo de vaso afecto o el número de lesiones coronarias totales podría influir en el desarrollo de FRAPC. Sólo hubo diferencias significativas en cuanto a la afectación del TCI, el cual confería una importante OR de 2.90 (IC 95% 1.04-8.1; p=0.057). El análisis del número de lesiones totales no demostró diferencias entre ambos grupos cuando se estudió la relación de al menos 1 lesión o al menos 2 lesiones con el FRA. Número mayores de lesiones, aunque apuntaban cierta tendencia, nunca alcanzaron la significación.

Tabla 6. Análisis univariante de factores implicados en el FRA.

Variable	Pacientes sin FRA (n=307)	Pacientes con FRA (n=94)	OR / Diferencia de medias (IC 95%)	p*
Edad (años)	66.0 (12.0)	69.4 (13.2)	3.4 (0.5-6.2)	0.020
Sexo (♂)	206/307 (67.1)	69/94 (73.4)	1.35 (0.81-2.27)	0.249
Comorbilidades				
- Hábito tabáquico	150/303 (49.5)	31/90 (34.4)	0.54 (0.13-0.68)	0.012
- HTA	200/305 (65.6)	70/94 (74.5)	1.51 (0.91-2.58)	0.107
- DM	84/305 (27.5)	36/94 (38.3)	1.63 (1.01-2.66)	0.047
- DL	157/295 (53.2)	49/92 (53.3)	1.0 (0.63-1.60)	0.995
- Obesidad (IMC>30Kg/m ²)	66/202 (32.7)	24/65 (36.9)	1.21 (0.67-2.17)	0.528
- ERC previa (CKD-EPI<60)	74/307 (24.1)	35/94 (37.2)	1.87 (1.14-3.06)	0.012
- Cardiopatía isquémica	88/304 (28.9)	26/92 (28.3)	0.97 (0.58-1.62)	0.899
- ACV	21/263 (7.9)	5/82 (6.0)	0.75 (0.27-2.05)	0.572
- Hiperuricemia	29/307 (9.4)	17/94 (18.1)	2.12 (1.10-4.05)	0.021
Tratamiento al ingreso				
- Betabloqueante	77/230 (24.1)	20/68 (29.4)	0.83 (0.46-1.49)	0.530
- IECA	55/230 (23.9)	18/68 (26.5)	1.14 (0.62-2.12)	0.667
- ARA-2	40/230 (17.4)	12/68 (17.6)	1.02 (0.50-2.07)	0.961
- Antagonistas del calcio	49/227 (21.6)	16/67 (21.6)	1.14 (0.60-2.17)	0.691
- Diurético	62/230 (26.9)	31/68 (45.6)	2.27 (1.30-3.98)	0.004
- Antialdosterónico	15/230 (6.5)	5/68 (7.3)	1.14 (0.40-3.25)	0.786
- AAS	88/231 (38.1)	24/68 (35.3)	0.87 (0.50-1.56)	0.675
- Clopidogrel	34/231 (14.7)	7/68 (10.3)	0.66 (0.28-1.58)	0.351
- Estatina	102/230 (44.3)	31/68 (45.6)	1.05 (0.61-1.81)	0.857
- Nitrato	45/227 (19.8)	13/67 (19.4)	0.97 (0.49-1.94)	0.939
Función renal				
- CKD-EPI basal (ml/min)	75.42 (21.9)	66.07(22.8)	9.35 (4.22-14.49)	<0.001
- CKD-EPI 48-72h (ml/min)	74.17 (20.6)	41.77 (16.0)	32.39 (28.39-36.41)	<0.001
FEVI				
- <40% (deprimida)	21/161 (13.0)	11/47 (23.4)	2.04 (0.90-4.61)	0.083
Cateterismo urgente	166/242 (69.6)	57/71 (80.3)	1.86 (0.97-3.5)	0.056

Volumen de contraste (ml)	153.3 (79.8)	154.7 (92.3)	1.4 (-34.0-36.8)	0.937
Fibrinólisis	21/239 (8.8)	5/67 (7.4)	0.83 (0.3-2.3)	0.731
Inestabilidad hemodinámica	13/212 (6.1)	8/61 (13.1)	2.31 (0.9-5.8)	0.098
Indicación de cateterismo -Isquémica (SCASEST/SCACEST)	170/226 (75.2)	50/67 (74.6)	1.03 (0.55-1.93)	0.921
Sueroterapia intraproc. (sí)	51/114 (44.7)	14/26 (53.8)	1.44 (0.61-3.39)	0.401
Vaso afectado				
- TCI	9/259 (3.5)	7/67 (10.4)	2.90 (1.04-8.1)	0.057
- DA	98/259 (37.8)	35/75 (46.7)	1.43 (0.86-2.4)	0.169
- CD	95/259 (36.7)	27/75 (36.0)	0.97 (0.57-1.66)	0.914
- Cx	53/259 (20.5)	16/75 (21.3)	1.05 (0.56-1.98)	0.870
- Otros	65/258 (25.2)	21/75 (28.0)	1.15 (0.65-2.05)	0.625
Núm. de lesiones - al menos 2	100/264 (37.9)	34/77 (44.2)	1.29 (0.8-2.2)	0.321

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta (n) y relativa (%); las cuantitativas como media y desviación típica. *p: significación estadística de la diferencia entre el grupo diagnosticado no FRA Vs FRA.

4. FACTORES PRONÓSTICOS DEL FRACASO RENAL AGUDO. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizaron varios análisis de sensibilidad para la identificación de variables asociadas al FRA con factores demográficos y epidemiológicos, así como con fármacos, variables clínicas y analíticas. Tras varios modelos solo el consumo de diuréticos resultó significativo en todos, en otros además la presencia de DM, mostrando cierta tendencia la realización urgente del cateterismo y la ERC previa.

Para el modelo presentado, se analizaron 119 de los 401 pacientes, siendo este grupo el que tiene recogida la variable dependiente y todas las variables independientes. En el análisis que se muestra, solo el diurético tiene una OR de FRA significativa ajustado por el resto de variables, multiplicando por 4 el riesgo de padecer FRAPC (IC 95% 1.27-12.94; p=0.018), acercándose a la significación la indicación urgente de la angiografía (OR 4.32, IC 95% 0.82-22.76; p=0.084). Una FEVI deprimida no mostró asociación, tampoco lo hizo cuando se consideró FEVI rango-medio. El análisis tampoco demostró relación significativa según el número de lesiones coronarias. La tabla 7 muestra el resultado de la relación con al menos 2 lesiones, muy similar a aquel obtenido al analizar al menos 1 lesión.

Tabla 7. Análisis multivariante de factores implicados en el FRA

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	0.98 (0.94-1.01)	0.249
DM	2.33 (0.79-6.90)	0.127
ERC	2.26 (0.63-8.15)	0.212
Hiperuricemia	1.04 (0.23-4.71)	0.961
Diurético	4.06 (1.27-12.94)	0.018
Cateterismo urgente	4.32 (0.82-22.76)	0.084
Hematocrito al ingreso	0.96 (0.87-1.05)	0.353
FEVI deprimida	0.77 (0.13-4.59)	0.777
Lesiones coronarias	1.08 (0.39-2.98)	0.882
Constante	0.69	0.878

5. RECUPERACIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO

Un aspecto importante y trascendental de cualquier tipo de FRA es su recuperación. Como ya se ha descrito, la incidencia del FRAPC fue del 23.4%, para valorar su recuperación inicialmente estudiamos el porcentaje de pacientes que seguían cumpliendo criterios de FRA (estadíos 1, 2 ó 3 de la clasificación KDIGO), en los sucesivos puntos de corte analíticos del estudio. La Figura 7 muestra estos datos.

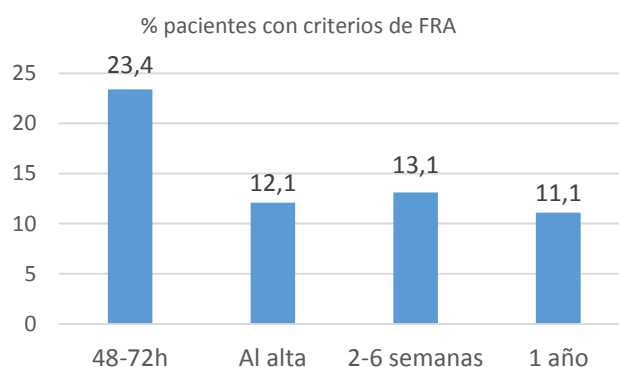


Figura 7. Porcentaje de pacientes sometidos a angiografía coronaria que persistían con criterios de FRA según KDIGO en distintos puntos de corte.

Posteriormente para obtener datos más reales y precisos sobre recuperación del FRA, estudiamos los pacientes que lo habían sufrido y el número de ellos que se había recuperado en cada punto de corte analítico, valorando si las diferencias eran estadísticamente significativas (figura 8). De esta manera, en el momento del alta se obtuvieron datos de 132 pacientes, de los cuales 34 habían sufrido un FRA a las 48-72h; de ellos 18/34 (52.9%) no cumplían criterios de FRA, por lo que habían recuperado su función renal basal, siendo esta diferencia significativa según el test de McNemar ($p=0.004$). A las 2-6 semanas, de los 293 pacientes con datos sobre función renal, 76 formaban parte del grupo de FRA. De ellos 56/76 (73.7%), habían recuperado su función renal previa ($p=0.001$). Continuamos hasta la determinación de Cr al año de la angiografía coronaria; en este momento disponíamos de datos de 108 pacientes, 18 de los cuales habían sufrido FRA. La recuperación al año se dio en 12/18 (66.7%) no objetivándose diferencias en este caso ($p=0.503$). Estos datos nos indican que la recuperación se produjo no más allá del punto de corte de 6 semanas tras el evento de FRA, no habiendo después indicios de ulterior mejoría de función renal.

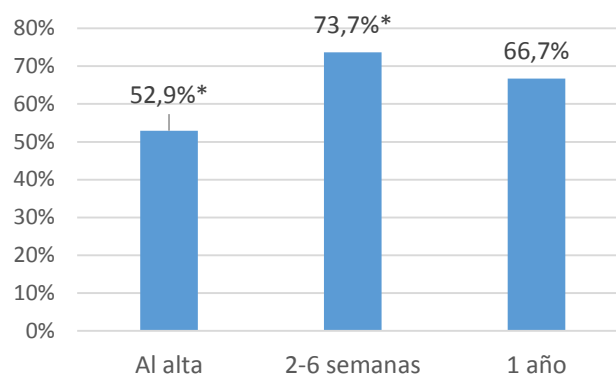


Figura 8. Porcentaje de pacientes que recuperan su función renal en el tiempo. * $p < 0.05$ según test de McNemar.

5.1 FACTORES PREDICTIVOS DE RECUPERACIÓN

Una vez definido el momento para determinar la presencia o no de recuperación de función renal, estudiamos los factores predictivos de recuperación. A las 2-6 semanas, de los 293 pacientes con datos sobre función renal, 76 habían sufrido un FRAPC. De ellos 56 (73.7%), habían recuperado su función renal previa y 20 (26.3%) no lo habían conseguido ($p=0.001$). Analizamos entonces las variables cualitativas y cuantitativas recogidas que podrían influir en la recuperación en esta cohorte de 76 pacientes (tabla 8).

Los pacientes que recuperaron su función renal basal tenían un promedio de edad de 66,6 años frente a los 71,1 de aquellos que no la recuperaron ($p=0.042$). No hubo diferencias significativas en cuanto a sexo. Aunque ninguna de las comorbilidades recogidas consiguió demostrar significación estadística ni cercanía a la misma (tabla 8), la probabilidad de no recuperación parece mayor entre los fumadores, obesos y entre aquellos con sujetos con ERC o cardiopatía isquémica previa. Mientras que, llamativamente, resultó más frecuente la recuperación entre los pacientes diabéticos, dislipémicos o con un ACV previo. La inestabilidad hemodinámica al ingreso o la presencia de una FEVI deprimida aumentaba el riesgo de no recuperación en un 31 ($p=0.687$) y 69% ($p=0.226$) respectivamente. Aunque la afectación de cualquier vaso se relacionó con un mayor riesgo de no recuperación, ninguno alcanzó la significación. Así como tampoco el número de lesiones totales. Sólo la presencia de un SCACEST demostró ser un factor de riesgo de no recuperación estadísticamente significativa (OR 0.16, IC 95% 0.03-0.86; $p=0.048$).

Tabla 8. Análisis univariante de factores predictores de recuperación del FRA.

Variable	FRA recuperado (n=56)	FRA no recuperado (n=20)	OR/Diferencia de medias (IC 95%)	p*
Edad (años)	66.6 (12.8)	71.1 (11.6)	4.44 (0.15-8.72)	0,042
Sexo (σ)	39/56 (69.6)	15/20 (75)	0.77 (0.24-2.44)	0.650
Comorbilidades				
- Hábito tabáquico	19/55 (34.5)	7/19 (36.8)	0.91 (0.30-2.68)	0.857
- HTA	42/56 (75.0)	15/20 (75.0)	1.00 (0.31-3.25)	1.000

- DM	20/56 (35.7)	6/20 (30.0)	1.30 (0.43-3.90)	0.644
- DL	31/56 (55.3)	10/19 (52.6)	1.17 (0.40-3.17)	0.837
- Obesidad (IMC>30Kg/m ²)	14/43 (32.5)	5/9 (55.5)	0.39 (0.9-1.66)	0.260
- ERC previa (CKD-EPI<60)	23/56 (41.1)	9/20 (45.0)	0.85 (0.30-2.38)	0.760
- Cardiopatía isquémica	12/55 (21.8)	7/19 (36.8)	0.48 (0.15-1.48)	0.230
- ACV	4/48 (8.33)	0/17 (0.0)	0.75 (0.27-2.05)	0.572
- Hiperuricemia	12/56 (21.4)	4/20 (20.0)	1.09 (0.31-3.88)	1.000
FEVI				
- <50% (deprimida)	4/25 (16.0)	5/13 (38.4)	0.31 (0.66-1.43)	0.226
Inestabilidad hemodinámica	5/34 (14.7)	3/15 (20.0)	0.69 (0.14-3.35)	0.687
Indicación de cateterismo				
-Isquémica (SCACEST)	4/18 (22.2)	7/11 (63.6)	0.16 (0.03-0.86)	0.048
Sueroterapia previa (si)	9/15 (60.0)	3/7 (42.8)	2.00 (0.32-12.33)	0.652
Vaso afectado				
- TCI	4/43 (3.5)	2/16 (10.4)	0.72 (0.12-4.36)	0.658
- DA	18/44 (37.8)	8/16 (46.7)	0.69 (0.22-2.19)	0.530
- CD	15/44 (36.7)	6/16 (36.0)	0.86 (0.26-2.83)	0.807
- Cx	7/44 (20.5)	5/16 (21.3)	0.42 (0.11-1.57)	0.273
- Otros	13/44 (25.2)	2/16 (28.0)	2.94 (0.58-14.79)	0.312
Núm. de lesiones - al menos 2	19/45 (37.9)	6/16 (44.2)	1.22 (0.38-3.93)	0.741

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta (n) y relativa (%); las cuantitativas como media y desviación típica. *p: significación estadística de la diferencia entre el grupo de FRA recuperado Vs FRA no recuperado.

Con estos resultados del análisis univariante en el que sólo se identificó el SCACEST como factor de riesgo estadísticamente significativo para la ausencia de recuperación, no fue posible realizar el análisis multivariante pertinente.

5.2 REPERCUSIÓN DE LA AUSENCIA DE RECUPERACIÓN EN EL DESARROLLO DE ERC Y MORTALIDAD

Los pacientes que habían sufrido un FRAPC se dividieron en dos grupos según hubieran o no recuperado su función renal basal. Se compararon los FGe mediante CKD-EPI en todos los puntos de corte del seguimiento (1, 2, 3, 4, 5 años y último valor) para estudiar si existían diferencias significativas entre ambos grupos a lo largo del tiempo y de esta manera valorar la implicación de la ausencia de recuperación en el desarrollo de ERC.

No se objetivaron diferencias de función renal en los primeros 5 años tras el cateterismo cardiaco, existiendo, sin embargo, una diferencia significativa en el último valor del seguimiento, en el que los pacientes que no se recuperaron del FRA tenían un CKD-EPI de 33.72ml/min (20.68) frente a los que habían recuperado 52.63ml/min (23.96), $p=0.003$. Decidimos, por tanto, calcular y comparar la pérdida media anual de FGe en ambos grupos y, observamos cómo, la pérdida anual media de filtrado fue mayor entre aquellos que no se habían recuperado del FRA $-4.03\text{ml}/\text{min}/\text{año}$ (0.78) Vs $-0.55\text{ml}/\text{min}/\text{año}$ (2.91), $p=0.044$, tras una mediana de seguimiento medio de 7,8 años (figura 9). Es decir, que los pacientes que no

alcanzaron la recuperación tuvieron una pérdida de filtrado anual 7,3 veces mayor que aquellos que recuperaron su función renal basal.

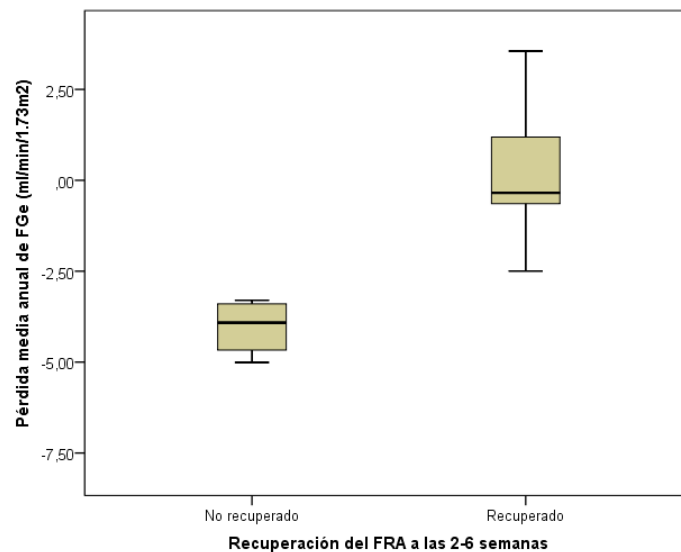


Figura 9. Pérdida media de FGe (CKD-EPI) en los grupos de FRA recuperado y no recuperado ($p=0.044$).

Se realizó un análisis de supervivencia entre los pacientes que habían recuperado función renal y los que no, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.363$).

5.3 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RECUPERACIÓN

Nos planteamos si la presencia de ERC previa influía en la recuperación del FRA. Vimos que más allá del punto de corte 2-6 semanas no había diferencias significativas en cuanto a recuperación de función renal. Por ello analizamos en ese punto la situación de aquellos con ERC previa que habían sufrido un FRAPC de cualquier estadio de KDIGO. De los 94 pacientes que habían sufrido un FRA, teníamos datos de función renal a las 2-6 semanas en 76 de ellos. Cuando analizamos la recuperación según la existencia de ERC previa, encontramos que, de los pacientes con función renal previa normal se recuperaron 33/44 (75%), mientras que aquellos con ERC se recuperaron 23/32 (71.9%), diferencia que no resulto significativa (OR 0.85, IC 95% 0.30-2.38; $p=0.760$).

Para estudiar la recuperación del FRA a las 2-6 semanas en función del estadio KDOQI de función renal basal, comparamos la diferencia del número de pacientes con FRA a las 48-72h y a las 2-6 semanas en cada estadio KDOQI, de nuevo mediante el test de Mc Nemar. Comprobamos como estas diferencias fueron significativas en los estadios KDOQI 1 ($p=0.020$), 2 ($p=0.016$) y 3 ($p=0.015$). Solo teníamos datos de 3 pacientes con estadio KDOQI 4 de ERC, los cuales habían recuperado su basal a las 2-6semanas. Estos datos quedan representados

en la Figura 10. De manera global, la recuperación del FRA a las 2-6 semanas fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en todos los estadios. En conclusión, la presencia de ERC independientemente de su grado no influye en la recuperación del FRA.

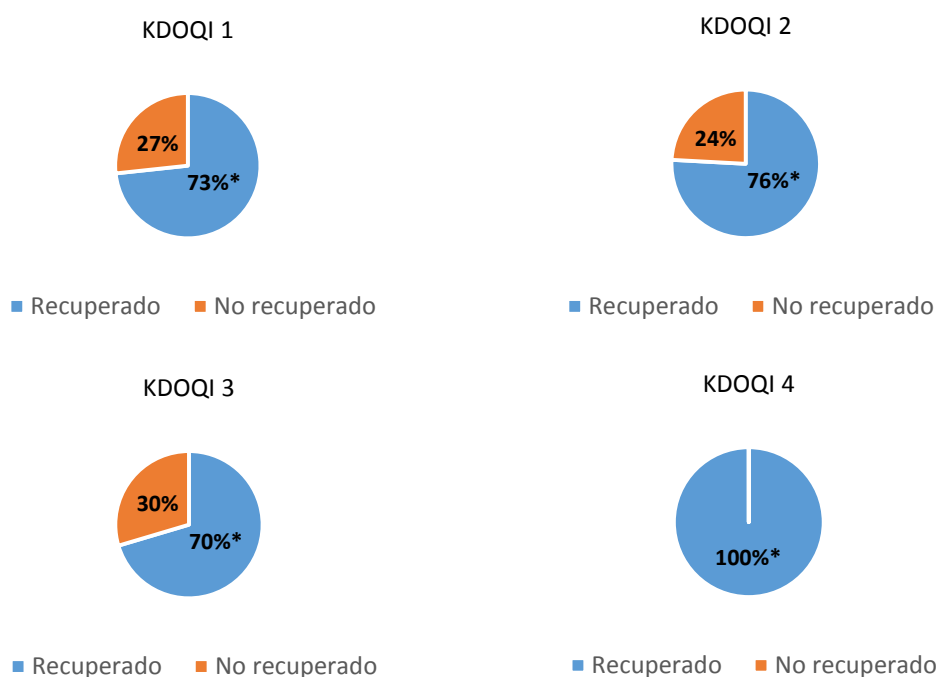


Figura 10. Porcentaje de pacientes recuperados del FRA según los distintos estadios de función renal basal. * $p < 0.05$.

6. IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL EN LA FUNCIÓN RENAL A LARGO PLAZO

Se estudió la evolución de la función renal en el grupo de pacientes que sufrió FRA, comparándola con la de aquellos que no lo sufrieron, mediante su FG estimado por CKD-EPI en los distintos puntos de corte analíticos. Las diferencias se muestran en la Figura 11, resultando todas ellas estadísticamente significativas.

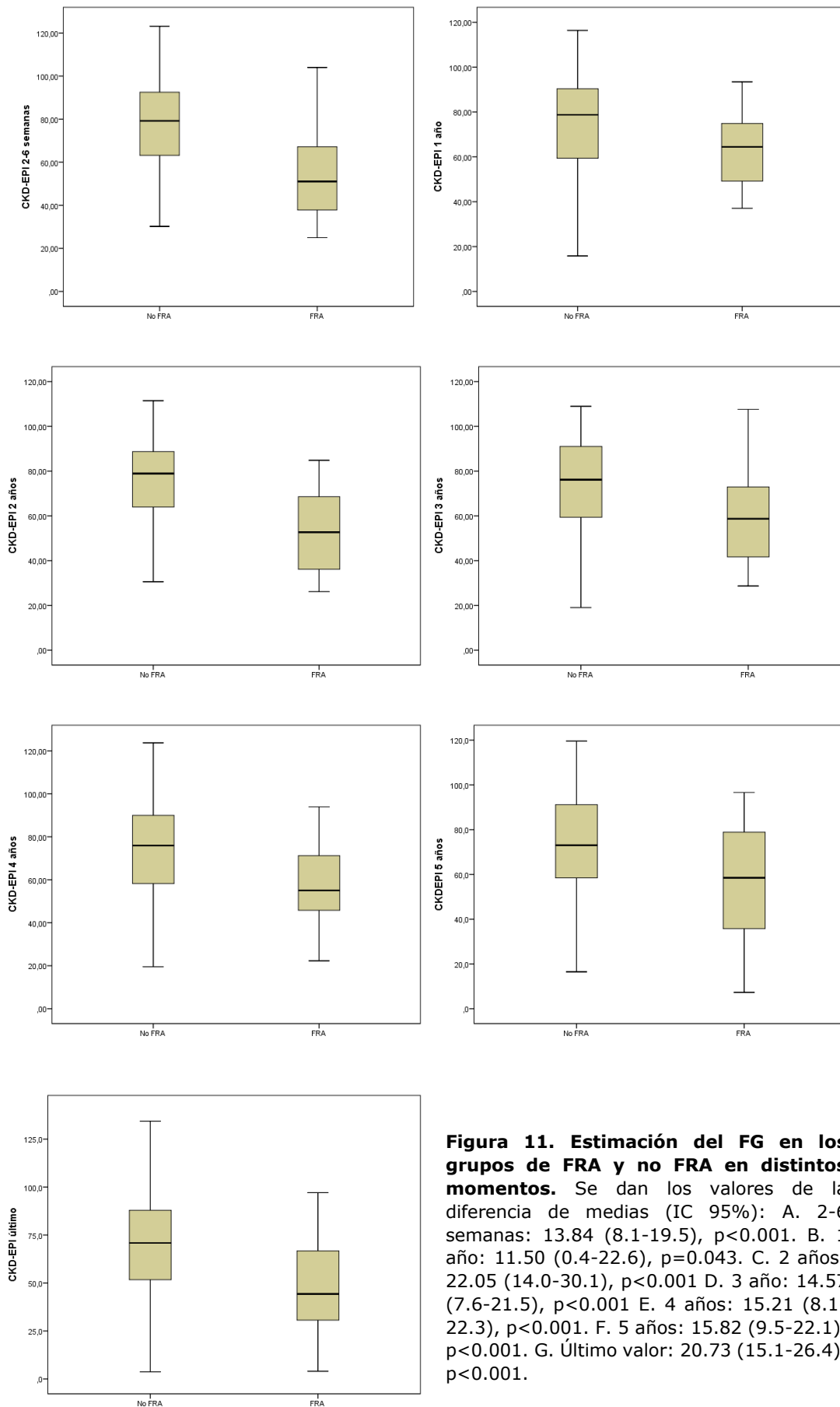


Figura 11. Estimación del FG en los grupos de FRA y no FRA en distintos momentos. Se dan los valores de la diferencia de medias (IC 95%): A. 2-6 semanas: 13.84 (8.1-19.5), $p < 0.001$. B. 1 año: 11.50 (0.4-22.6), $p = 0.043$. C. 2 años: 22.05 (14.0-30.1), $p < 0.001$. D. 3 años: 14.57 (7.6-21.5), $p < 0.001$. E. 4 años: 15.21 (8.1-22.3), $p < 0.001$. F. 5 años: 15.82 (9.5-22.1), $p < 0.001$. G. Último valor: 20.73 (15.1-26.4), $p < 0.001$.

Nos planteamos si el hecho de haber sufrido un FRAPC aumentaba la pérdida media anual de filtrado glomerular, por lo que, comparamos el ritmo de descenso de éste en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Para ello se excluyeron aquellos casos cuya última determinación de Cr había sido obtenida durante el primer año tras el evento. Los pacientes que sufrieron un FRA perdieron de media 1.36ml/min/año frente a 0.86ml/min/año de aquellos que no lo sufrieron, sin embargo, la diferencia no alcanzó la significación ($p=0.486$). Esta tendencia parece confirmarse cuando representamos el porcentaje de pacientes con CKD-EPI $<60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ a lo largo del seguimiento (figura 12), observando que este porcentaje crece de manera más importante a lo largo del tiempo en el grupo de FRA, con un aumento del 30.5% entre el momento basal y el último valor del seguimiento, frente a un crecimiento del 12.2% en el grupo de pacientes libres de FRA. En resumidas cuentas, el riesgo de ERC por $\text{FGe} < 60\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ en sujetos con FRAPC fue significativamente mayor en todos los puntos de corte a lo largo del seguimiento de 7,8 años, salvo en el primer año, momento en el que no alcanzó la significación (Tabla 9).

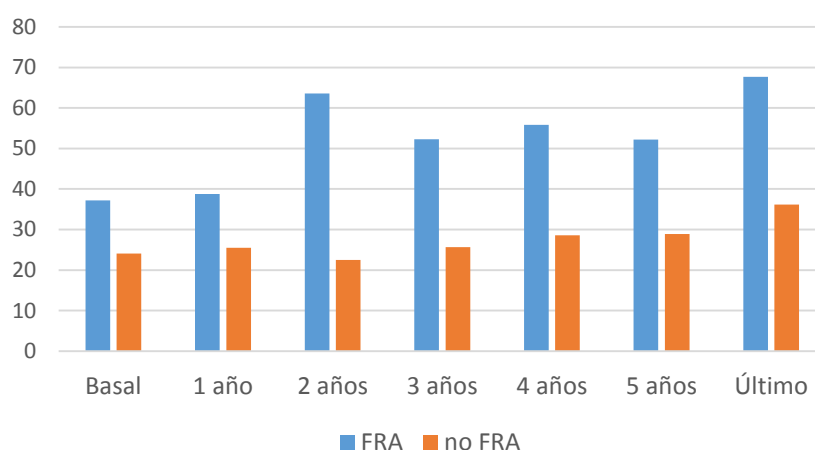


Figura 12. Porcentaje de pacientes con CKD-EPI $<60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ a lo largo del seguimiento.

Tabla 9. Diferencias del número de pacientes con ERC (CKD-EPI <60) durante el seguimiento entre los grupos FRA y no FRA

	Pacientes sin FRA (n=307)	Pacientes con FRA (n=94)	OR (IC 95%)	p*
Basal	74/307 (24.1)	35/94 (37.2)	1.87 (1.14-3.06)	0.012
1 año	23/90 (25.5)	7/18 (38.8)	1.85 (0.64-5.35)	0.249
2 años	20/89 (22.5)	21/33 (63.6)	6.04 (2.54-14.36)	<0.001
3 años	36/140 (25.7)	23/44 (52.3)	3.16 (1.57-6.39)	0.001
4 años	44/154 (28.6)	24/43 (55.8)	3.15 (1.57-6.33)	0.001
5 años	63/218 (28.9)	35/67 (52.2)	2.69 (1.53-4.72)	<0.001
Último	109/301 (36.2)	63/93 (67.7)	3.70 (2.26-6.06)	<0.001

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta (n) y relativa (%); *p: significación estadística de la diferencia entre el grupo de FRA Vs no FRA.

De la cohorte estudiada de 401 pacientes, 7 precisaron inicio de TRS durante el seguimiento, de los cuales, 5 habían sufrido un FRAPC. De esta manera, la incidencia de inicio de TRS crónica al final del seguimiento resultó del 5.3% (5/94) en el grupo de FRAPC, con una mediana de

85,6 meses (7,13 años) hasta el inicio de TRS; y del 0.6% (2/307) en el grupo sin FRA. Es decir, la incidencia de necesidad de TRS crónica fue 8.8 veces mayor en el grupo de FRAPC. De los 5 pacientes con FRAPC, un paciente partía con CKD-EPI basal de 85ml/min/1.73m², y precisó inicio de TRS 110 meses (9,8 años) después. Otro paciente que partía de una FGe 54 ml/min/1.73m² finalmente comenzó diálisis 51 meses (4,2 años) tras el FRA. El tercer paciente partía de una función basal con CKD-EPI 34 ml/min/1.73m², y comenzó tratamiento sustitutivo 130 meses (10,8 años). El cuarto paciente partía un FGe de 22 ml/min/1.73m², llegando a precisar TRS a los 45 meses (3,7 años). Por último, el paciente que peor situación basal tenía en un estado de prediálisis con un CKD-EPI de 15 ml/min/1.73m², comenzó hemodiálisis 3,2 meses tras el evento de FRA. Los 2 pacientes que no habían sufrido FRAPC y precisaron inicio de TRS crónica partían de FGe 16 ml/min/1.73m² y 22 ml/min/1.73m², iniciando diálisis a los 3,8 y 47,7 meses (3.9 años) del cateterismo respectivamente.

7. IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL EN MORTALIDAD

Uno de los aspectos más importantes ante la existencia de un FRA es su influencia en la mortalidad, por ello, estudiamos las diferencias en mortalidad entre los grupos de FRA y no FRA. Los pacientes que habían sufrido un FRAPC tenían una mortalidad 1,7 veces mayor: 59/75 (78.7%) frente a aquellos que no lo habían sufrido, 127/268 (47.4%), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La mortalidad total al final del período de 7,8 años de seguimiento, fue del 54,2%. Nos propusimos estudiar entonces la repercusión del FRA sobre la supervivencia, por lo que incluimos en el análisis a los pacientes cuyos datos sobre mortalidad y tiempo de seguimiento eran conocidos. De esta manera se analizaron un total de 343 sujetos. Los pacientes que habían sufrido un FRAPC tuvieron una supervivencia 4.8 años menor; 8,1 años (IC 95% 6,4-8,6) Vs 12,9 años (IC 95% 9,6-10,7), $p < 0.001$ (figura 13).

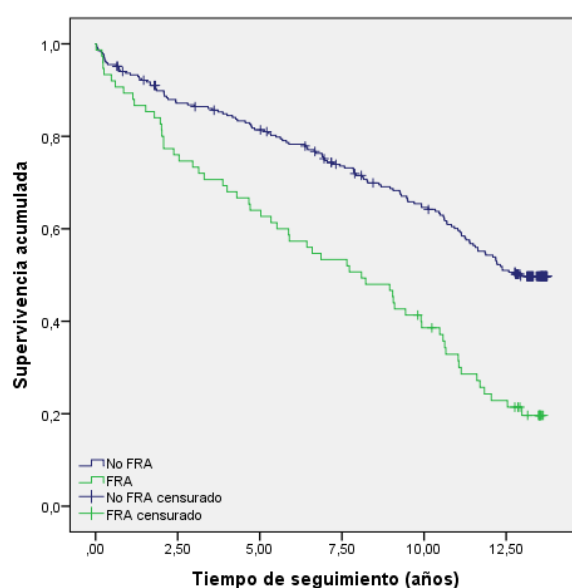


Figura 13. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según la existencia o no de FRA.

7.1 FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Una vez sabido esto, analizamos los factores predisponentes de mortalidad en nuestra población. Para ello realizamos un análisis univariante mediante el test de chi-cuadrado para las variables cualitativas, y un test de Levene y T de Student para las cuantitativas.

Como era de esperar el grupo de pacientes fallecidos era más añoso, sin que se dieran diferencias en cuanto al sexo. Además, era un grupo que tenía una prevalencia significativamente mayor de las comorbilidades reseñadas en la tabla 10, salvo dislipemia. La enfermedad que más aumentaba el riesgo de muerte fue la ERC previa, que multiplicaba por 5.4 veces el riesgo de fallecer (IC 95% 3.0-9.8; $p < 0.001$). Tras la ERC, la existencia de HTA aumentaba en 2.86 veces el riesgo de muerte (IC 95% 1.79-4.57; $p < 0.001$). La DM también con una significación estadística destacable mostró una OR de 1.87 (IC 95% 1.16-3.01; $p = 0.009$). De nuevo, igual que ocurría en el análisis univariante del FRA, el tabaco aparece como factor protector, explicando esta anómala situación por el mayor número de fumadores en la población más joven.

La variable que más riesgo de muerte confería fue la lesión del TCI con una OR 5.78 (IC 95% 1.28-26.04; $p = 0.010$). El hecho de sufrir un FRAPC multiplicaba por 4.1 el riesgo de muerte según se muestra en la tabla 10, resultando también significativo el mayor riesgo por tener una FEVI $< 50\%$ y al menos dos lesiones coronarias. La indicación de cateterismo cardiaco por enfermedad no isquémica aumentaba el riesgo de mortalidad en un 52% sin embargo no llegó a alcanzar la significación estadística. Tampoco hubo diferencias en cuanto a mortalidad entre SCASEST y SCACEST, disminuyendo el riesgo de muerte en un 11% en caso de SCACEST (OR 0.89, IC 95% 0.97-2.37; $p = 0.703$).

Tabla 10. Análisis univariante de factores predictores de mortalidad.

Variable	Supervivientes	Fallecidos	OR/ Diferencia de medias (IC 95%)	p*
Edad (años)	60.6 (11.6)	71.9 (10.8)	(8.96-13.75)	<0.001
Sexo (♂)	115/157 (73.2)	125/186 (67.2)	0.75 (0.47-1.20)	0.224
Comorbilidades				
- Hábito tabáquico	95/155 (61.3)	69/182 (37.9)	0.39 (0.25-0.60)	<0.001
- HTA	86/156 (55.1)	144/185 (77.8)	2.86 (1.79-4.57)	<0.001
- DM	37/156 (23.7)	68/185 (36.7)	1.87 (1.16-3.01)	0.009
- DL	84/155 (54.2)	94/177 (53.1)	1.0 (0.65-1.54)	0.994
- ERC previa (CKD-EPI < 60)	16/157 (10.2)	71/186 (38.2)	5.44 (3.0-9.87)	<0.001
FEVI $< 50\%$	21/95 (22.1)	43/106 (40.6)	2.41 (1.29-4.74)	0.005
Indicación no isquémica	43/240 (17.9)	56/225 (24.9)	1.52 (0.97-2.37)	0.066
FRA a las 48-72h	16/157 (10.2)	59/186 (31.7)	4.10 (2.24-7.48)	<0.001
Al menos 2 lesiones	50/149 (33.5)	78/176 (44.3)	1.58 (1.0-2.48)	0.048
Lesión del TCI	2/146 (1.4)	13/175 (7.4)	5.78 (1.28-26.04)	0.010
Hematocrito basal	43.4 (4.56)	40.4 (6.72)	(1.39-4.62)	<0.001

Las variables cualitativas se representan como frecuencia absoluta (n) y relativa (%); las cuantitativas como media y desviación típica. *p: significación estadística de la diferencia entre el grupo de supervivientes y fallecidos.

7.2 FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Una vez estudiadas las variables implicadas de manera significativa en el aumento del riesgo de muerte, realizamos una regresión de Cox para el análisis multivariante y cálculo de los HR. Se analizaron 199 de los 401 pacientes, siendo este grupo el que tiene recogida la variable dependiente y todas las variables independientes

La edad, la ERC previa, el FRAPC y una FEVI < 50% resultaron factores de riesgo independientes de mortalidad. Por cada año de edad, la tasa de mortalidad se incrementó en un 5% (IC 95% 1,02-1,08; $p < 0,001$). Presentar un FRA, multiplica por 2.27 la tasa de mortalidad (IC 95% 1,41-3,66; $p = 0.001$); la presencia de ERC previa aumenta 1.69 veces la tasa de mortalidad (IC 95% 1.01-2.82; $p = 0.045$) y presentar una FEVI < 50% multiplica por 1,93 la tasa de mortalidad (IC 95% 1,23-3,03; $p = 0.004$).

Tabla 11. Análisis multivariante de variables predictoras de mortalidad

Variable	HR	IC 95%	p
Edad	1.05	1.02-1.08	<0.001
Fumador	0.97	0.60-1.58	0.910
HTA	0.83	0.48-1.44	0.506
DM	1.11	0.68-1.82	0.668
ERC previa	1.69	1.01-2.82	0.045
FRA 48-72h	2.27	1.41-3.66	0.001
FEVI < 50%	1.93	1.23-3.03	0.004
Al menos 2 lesiones coronarias	1.46	0.92-2.31	0.108

VII. DISCUSIÓN

El FRAPC es una complicación relativamente poco frecuente, con una incidencia muy variable según los distintos estudios debido a la heterogenicidad de las definiciones utilizadas, siendo lo más frecuente 10-15%, con series que llegan hasta el 50% en cohortes de mayor comorbilidad (171). Debe considerarse como un marcador de mal pronóstico a corto y largo plazo en cuanto a mortalidad y función renal se refiere (180-183).

No todo FRA que ocurre en las 48-72h posteriores a la realización de una angiografía coronaria es debido única y exclusivamente a la administración de CI, ya que existen múltiples factores que pueden intervenir e intervienen en el desarrollo de la IRA (comorbilidad, ERC previa, IC, anemia...). Según el registro Nacional Cardiovascular de Estados Unidos (*National Cardiovascular Data Registry - NCDR*) los factores que con más fuerza se asocian al desarrollo de FRA tras una ACTP por cualquier indicación son, SCACEST, ERC severa y el shock cardiogénico (184). Por lo comentado previamente, serían necesarios, por tanto, estudios controlados para la identificación del CI como agente causal independiente del FRAPC, aunque, por la propia naturaleza del problema, no son factibles éticamente. Este tipo de estudios sí se han realizado comparando pacientes sometidos a tomografía con y sin administración de contraste, sin que muchos de ellos hayan podido demostrar el papel etiológico del CI, generando controversia respecto al conocimiento previo (184-186).

En nuestro caso, más allá de tratar de demostrar el papel etiológico del CI, hemos querido estudiar la incidencia de este tipo de FRA (definido mediante la clasificación KDIGO), sus factores predisponentes y sus consecuencias a largo plazo en cuanto desarrollo de ERC y mortalidad. Nuestro estudio es el de mayor seguimiento medio de los publicados hasta el momento de la redacción de esta tesis. Además, hemos aportado algo muy poco estudiado hasta ahora en este tipo de FRA, como es la importancia de la recuperación del mismo y sus implicaciones en supervivencia y, fundamentalmente, en función renal a largo plazo.

Independientemente de su fisiopatología multifactorial, la simple presencia de IRA asociada a la angiografía coronaria, se asocia a mayor mortalidad de cualquier causa y a otros efectos deletéreos en comparación con sujetos sin FRA (84,184,187). Esto es de vital importancia ya que, la optimización y vigilancia del estado hemodinámico, del estado de hidratación, la suspensión de drogas nefrotóxicas y el seguimiento temprano tras el alta hospitalaria, pueden ayudar a disminuir la progresión a ERC y mejorar la supervivencia.

Una entidad bien conocida y asociada al intervencionismo coronario, es la enfermedad renal ateroembólica. Este tipo de IRA, de carácter subagudo, no se contempla en nuestra cohorte cuyo periodo para la recogida de Cr fue 48-72h tras el cateterismo. Por este motivo no hará disertación alguna sobre este tipo de FRA en la presente discusión.

1. INCIDENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO

Nuestro estudio muestra una incidencia de FRAPC del 23.4%, la gran mayoría de ellos (94.7%) fueron estadio I de KDIGO, con una caída media del FGe en el grupo de FRA de 24.3ml/min/1.73m². Como se ha comentado, la incidencia de este tipo de FRA varía según las distintas definiciones utilizadas, lo que hace difícil la comparación de nuestros resultados con el resto de trabajos. En nuestro caso, usamos la definición KDIGO (1,5-1,9 veces el valor de la Cr basal o incremento $\geq 0,3$ mg/dl). *He y cols*, publicaron un estudio en 2021 en el que la incidencia de FRAPC fue muy dispar según las 2 definiciones utilizadas. Estudiaron 5.587 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco electivo según las definiciones de la *European Society of Urogenital Radiology* (aumento de Cr ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$) y AKIN (aumento de Cr ≥ 0.3 mg/dl o $\geq 50\%$). La incidencia de FRA fue 18.7% y 6.1% respectivamente. La definición ESUR supuso mayor sensibilidad, pero menor relevancia clínica ya que solo demostró mayor mortalidad en los mayores de 75 años. Sin embargo, la definición AKIN tuvo mayor especificidad e implicó mayor mortalidad en todas las franjas de edad (188). La discrepancia con nuestro trabajo es evidente, ya que obtuvimos una incidencia 4 veces mayor con la definición KDIGO. La diferencia fundamental entre ambas poblaciones fue, el bajo porcentaje de procedimientos electivos en nuestro caso (28.8%), demostrándose mayor riesgo de FRAPC en indicaciones de cateterismo urgente, y una peor función renal basal respecto al grupo de *He y cols* (73.8ml/min/1.73m² Vs 89.6ml/min/1.73m²). Otro estudio muy similar que recogía 402 pacientes con SCACEST comparó de nuevo ambas definiciones de FRA, obteniendo una incidencia de 19.9% (ESUR) y 10.1% (AKIN) (189). De nuevo, la diferencia de incidencia de FRAPC con nuestro registro es clara y explicable por las características basales de nuestros pacientes. Nuestra cohorte era 7 años mayor de media, con mayor porcentaje de mujeres, el doble de prevalencia de DM, tres veces más de disfunción del ventrículo izquierdo y de ERC previa; todo ello con idéntica frecuencia de afectación multivaso (39%). En base a nuestros resultados y a la evidencia existente, sabemos que la presencia de ERC condiciona mayor riesgo de FRA (138,139,190). Este puede ser un punto clave, entre los ya comentados, para explicar que tengamos una incidencia más de 2 veces superior (23.4% Vs 10.1%) utilizando definiciones similares. De hecho, *Chen y cols* publicaron en 2019 una incidencia del 4.4% en 2.823 pacientes con función renal basal normal (191). Sabiendo que la ERC es la comorbilidad que confiere mayor riesgo de FRA (138,139), con una OR en nuestro caso 1.87 (IC 95% 1.14-3.06; $p=0.012$), cuando comparamos con cohortes similares encontramos incidencias parecidas. Así *Gaipov y cols* encontraron un 31% de FRAPC (definición KDIGO) en 264 pacientes con una función renal basal muy similar a la nuestra, aunque con mayor peso de comorbilidad cardiovascular (192). De la misma manera, *El-Ahmadi y cols* publicaron una incidencia de 19.1% (definición ESUR) en 4.002 pacientes con idéntica función renal basal a la nuestra (193). *Zhonuspekova y cols* en un pequeño estudio de 155 pacientes con características basales similares a la nuestras, publicaron una incidencia definida por criterios KDIGO idéntica (23.4%) (194). Algunos autores como *Guillon y cols*, han comparado hasta tres definiciones de FRA, en este caso solo una de ellas validada (AKIN) siendo las otras dos modificaciones de la ESUR. La incidencia en este grupo de 1.002 pacientes sometidos a

cateterismo urgente, según la definición AKIN resultó del 15.7% (195). Este grupo aboga por la eliminación de los incrementos relativos de Cr como diagnóstico de FRA, ya que elevaciones del 25% en pacientes con cifras de Cr normal pueden suponer mínimos cambios en valores absolutos, careciendo en este caso de implicación alguna en mortalidad, con un riesgo similar al de los sujetos sin FRA. En este mismo sentido, un estudio publicado en *American Journal of Cardiology* en 2021, en el que se estudió la incidencia de FRAPC en 15.133 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco, concluyó que la elevación de Cr > 0.3mg/dl demostraba una mayor capacidad de discriminación en cuanto a mortalidad ($p=0.036$) frente al resto de definiciones utilizadas (elevación de 25%, 50%, >0.5mg/dl), aunque, si bien es cierto, todas ellas demostraron dicha relación (196) Mediante la definición de elevación de Cr > 0.3mg/dl, la incidencia de FRA fue del 8.1% tres veces menor que la obtenida por nosotros. De nuevo, se objetivan diferencias claras entre ambas poblaciones, ya que, en nuestro caso, el porcentaje de mujeres era mayor, la prevalencia de ERC previa era prácticamente el doble (21.0% Vs 37.2%), al igual que la disfunción moderada-severa del VI (18.3% Vs 31.3%) y tuvimos una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica previa (21.0% Vs 28.8%).

Dado el carácter retrospectivo de nuestro trabajo y la ausencia de digitalización de los tratamientos prescritos desde el momento del ingreso, no pudimos verificar la aplicación de protocolos de hidratación como profilaxis del daño renal. Si bien es cierto que la efectividad de estas medidas está en entredicho tras resultados de numerosos estudios y meta análisis (146).

En general, la necesidad de terapia renal sustitutiva es baja tras un episodio de FRAPC con incidencias 1-3% en pacientes que han sufrido un evento de IRA secundario a NTA de distintas causas (197,198). En el caso de pacientes sometidos a cateterismo cardiaco, la necesidad de inicio de diálisis aguda es aún menos frecuente, con cifras en torno a 0-1% (178, 199-201), al igual que ocurre en nuestra cohorte, en la que ningún paciente precisó TRS aguda.

2. FACTORES DE PREDISPONENTES DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO

2.1 Factores demográficos: edad y sexo

En nuestro estudio el grupo de pacientes que sufrió el FRA resultó 3.4 años mayor ($p=0.02$). La edad es un conocido factor de riesgo independiente para el desarrollo de FRAPC fundamentalmente en mayores de 65 años. Si bien son necesarios nuevos estudios con un diseño y análisis estadístico adecuado que aclaren si la edad per sé lo es, o influyen factores como la mayor prevalencia de ERC y otras comorbilidades en este grupo de población (141–143). En la línea de nuestros resultados, *Guillon y cols* en su estudio sobre 1.002 pacientes, la edad >75 años confería un riesgo 2.5 veces mayor de FRA (IC 95% 1.9-7.3, $P=0.0001$) (195). En la cohorte que presentamos la edad no resultó factor de riesgo independiente para el desarrollo de FRAPC (OR 0.98, IC 95% 0.94-1.01; $p=0.249$).

Todos los estudios existentes en la bibliografía muestran un claro predominio de varones en las muestras estudiadas, con cifras en torno al 70%, sin embargo, al igual que nosotros, la gran mayoría de trabajos incluyendo meta análisis, no evidencian diferencias en el riesgo de FRAPC por sexo (154, 171, 202).

2.2 Hábito tabáquico

La gran mayoría de los estudios publicados no definen al tabaco como factor de riesgo predisponente de IRA (194). En nuestro caso, resultó llamativo que se objetivó una mayor frecuencia de consumo de tabaco entre aquellos pacientes que no sufrieron FRA, apareciendo esta variable como factor protector (OR 0.57, IC 95% 0.13-0.68, $p=0.012$). Este curioso resultado se explica por el mayor porcentaje de fumadores entre los pacientes más jóvenes. Este hallazgo ha sido publicado por otros autores, un estudio inglés retrospectivo que recogía 2.742 pacientes sometidos a ACTP primaria, objetivó que el riesgo de FRA asociado con el hábito tabáquico se reducía un 31% (203).

2.3 Función renal basal

Identificamos diferencias significativas entre ambos grupos estudiados respecto a su función renal basal, lo que traducía una mayor presencia de ERC previa, con un FGe de 66.07ml/min en el grupo de FRA Vs 75.42ml/min en el grupo sin FRA ($p<0.001$). La evidencia existente demuestra que la presencia de ERC condiciona mayor riesgo de IRA (138,139). En nuestro caso, la ERC previa es la segunda comorbilidad que confiere mayor riesgo, con una OR 1.87 (IC 95% 1.14-3.06; $p=0.012$). El trabajo de *Guillon y cols* con 1.002 pacientes demostró que un FGe de 30-60ml/min/1.73m² multiplicaba por 2.2 el riesgo de FRAPC (IC 95%, 1.8-4.3, $p=0.0003$), resultado muy similar al nuestro; sin embargo, cuando analizaron FGe 15-29 ml/min/1.73m², la OR aumentó hasta 8.6 (IC 95% 2.3-32, $p=0.0012$) (195).

2.4 Diabetes Mellitus

La presencia de DM en nuestra cohorte resultó más frecuente en el grupo de FRA, siendo la segunda comorbilidad que más aumentaba el riesgo con una OR 1.63 (IC 95% 1.01-2.66; $p=0.047$). La incidencia de este tipo de FRA entre los pacientes diabéticos varía según series entre 5.7 y 29.4%. Nosotros encontramos una incidencia de FRAPC entre el grupo de DM de 36/120 (30%). De todas formas, en pacientes diabéticos con función renal normal y en ausencia de otros factores de riesgo, la incidencia es similar a la población no diabética, es decir, no ha podido demostrarse su papel como factor de riesgo independiente (140,141,204). En nuestro caso tampoco fue posible demostrarlo no acercándose si quiera a la significación estadística en ninguno de los modelos estudiados. Si bien es cierto que nuestra muestra fue insuficiente para tener un poder estadístico adecuado, ya que solo 120 pacientes de la población (29.9%) eran diabéticos, y de ellos solo 36 (30%) sufrieron FRA. Además, algunos autores establecen el riesgo no por la DM per sé, sino por la hiperglucemia. Un trabajo reciente mostró como la hiperglucemia aguda se relacionaba de manera independiente con el FRAPC. Este estudio que solo recogía pacientes diabéticos, evidenció una incidencia de FRA del 42%

en presencia de hiperglucemia Vs 5.3% en sujetos sin ella (205). No cabe duda que hubiera sido interesante tener datos sobre la glucemia de nuestros pacientes previa al cateterismo, pero esta variable no fue recogida en ningún momento de nuestro trabajo.

2.5 Hiperuricemia

El antecedente de hiperuricemia, fue más frecuente en el grupo de FRA (18.1% Vs 9.4%, $p=0.021$), resultando la comorbilidad que mayor riesgo implicaba para el desarrollo de IRA, con una OR 2.12 (IC 95% 1.10-4.05; $p=0.021$). Sin embargo, no demostró ser un factor independiente de riesgo en el análisis multivariante. Según varios estudios previos, la hiperuricemia aumenta el riesgo de FRAPC en sujetos sometidos a ACTP electiva o a cirugía cardíaca (206-208), llegando a demostrar ser factor de riesgo independiente (209-211), implicando mayor mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con cardiopatía isquémica (212-215).

La hiperuricemia disminuye la liberación de óxido nítrico a nivel renal y aumenta la concentración de endotelina-1, produciendo vasoconstricción y reducción del flujo plasmático a la médula (216). Además, estimula la expresión de la proteína C reactiva, la cual induce la infiltración de células inflamatorias en el parénquima renal y participa en diversos procesos proaterogénicos incluyendo el estrés oxidativo, la proliferación de la media vascular, inflamación y disfunción endotelial (217-219). En resumidas cuentas, el ácido úrico agrava el daño isquémico que sufre el riñón, generando una mayor susceptibilidad para el desarrollo de IRA. Sin embargo, en nuestro caso, a pesar del papel que demostró la hiperuricemia como antecedente, la cifra de ácido úrico no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Los pacientes que sufrieron FRA tenían una mayor prevalencia de ERC y probablemente de hiperuricemia bajo tratamiento lo que explica que sus cifras basales no difieran de las de aquellos sin hiperuricemia previa, incluso sean ligeramente menores (6.1mg/dl Vs 5.8mg/dl, $p=0.657$). Éste aspecto no pudo ser comprobado dado que entre la medicación recogida para el análisis no se encontraban los hipouricemiantes. De todas formas, cabe reseñar que, el papel del alopurinol como agente protector de este tipo de FRA mediante la inhibición de producción de EROs por la inhibición de la xantina oxidasa, no ha quedado bien definido ni demostrado tras los resultados de diversos meta análisis (220).

2.6 Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Desde el punto de vista cardiológico el grupo que sufrió FRA tenía una FEVI al ingreso ligeramente más baja (49.7% Vs 53.4%, $p=0.176$), siendo la FEVI rango/medio deprimida (<40%) más frecuente en los pacientes con FRA (0.083). Estas diferencias han sido demostradas por muchos otros autores. En la cohorte de 2.283 pacientes de *Chen y cols* el grupo de FRA resultó 4.9 años mayor ($p=0.05$), con peor función renal basal (67.57 Vs 79.22ml/min/1.73m², $p=0.003$), mayor presencia de DM ($p=0.064$) y de FEVI rango medio/deprimida ($p<0.001$) (221). Al igual ocurre en la cohorte publicada por *Skalsky y cols* con una edad media 4.6 años mayor en el grupo de FRA ($p<0.001$), con mayor presencia de ERC y DM ($p<0.001$) (hiperuricemia no analizada) y menor FEVI ($p<0.001$) (196). Un meta

análisis publicado por *He y cols* que recogía 6.382 pacientes con SCACEST de un total de 12 estudios, determinó que las variables que con mayor fuerza se relacionaban con FRAPC fueron la presencia de ERC previa (OR 15.06 IC 95% 5.36-24.75, $p=0.002$) y una FEVI $<40\%$ (OR 5.35, IC 95% 1.10-27.95, $p=0.04$). Demostraron además aumentar el riesgo, la HTA (OR 1.85, IC 95% 1.57-2.28, $p<0.001$); la DM (OR 1.83, IC 95% 1.47-2.29, $p<0.001$); IAM previo (OR 2.14 IC 95% 1.46-3.14, $p<0.001$) y la afectación significativa de la DA (OR 1.92, IC 95% 1.15-3.92, $p=0.01$) (154). En nuestro caso una FEVI menor del 40% se relacionó también con un mayor riesgo de FRA, si bien con menor fuerza y sin llegar a alcanzar la significación (OR 2.04, IC 95% 0.90-4.61; $p=0.083$), lo mismo que ocurría con la HTA.

La relación de la funcionalidad cardíaca con el desarrollo del FRA viene dada, en primer lugar, por la disminución del volumen efectivo intravascular que implica una reducción en la perfusión renal. Esta situación genera inicialmente un daño prerrenal caracterizado por la ausencia de daño estructural y por su reversibilidad. El mantenimiento de esta condición provoca alteraciones morfo-funcionales de las células del epitelio tubular renal que, en casos severos, desencadenan procesos de isquemia y necrosis. De esta manera se suma además la aparición de inflamación intersticial y daño de la microvasculatura (Figura 1). Esta situación puede conllevar a la pérdida irreversible de función renal o, al menos, al retraso en la recuperación de la misma, que, en ocasiones, puede ser incompleta (25) (222-224). *Shacham y cols* demostraron como cada 1% de descenso de la FEVI implicaba un aumento del 10% del riesgo de IRA (216).

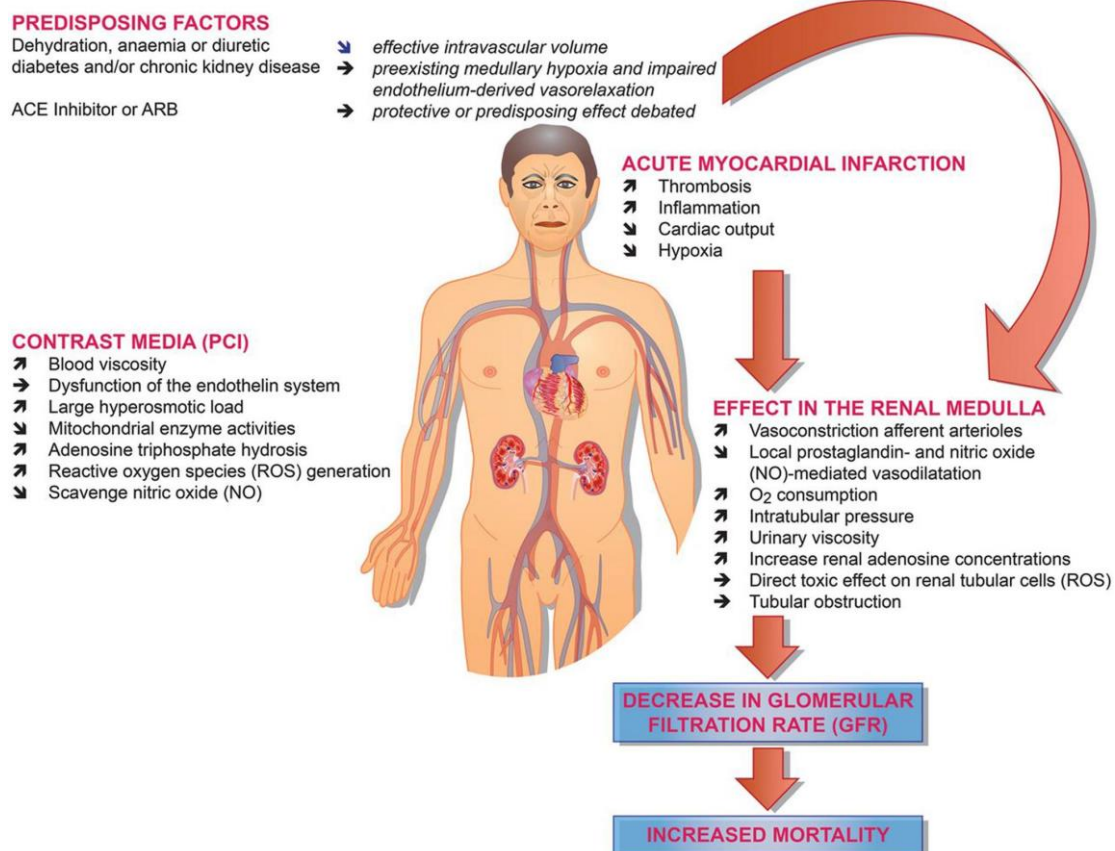


Figura 1. Fisiopatología del fracaso renal agudo en el infarto agudo de miocardio. Figura adaptada del artículo de Shacham y cols (216).

2.7 Diuréticos

En la línea con los resultados de estudio previos (225), obtuvimos un mayor riesgo de FRA asociado al consumo de diuréticos, en concreto, el riesgo se multiplicaba por 2 (OR 2.27 IC 95% 1.30-3.98, $p=0.004$). El uso de diuréticos resultó factor de riesgo independiente de FRA (OR 4.06, IC 95% 1.27-12.94, $p=0,018$). *Chen y cols* objetivaron diferencias en el uso de diuréticos siendo factor predisponente de FRAPC (14.6 Vs 46.34% $P<0.001$), así como en el consumo de betabloqueantes, el cual resultó más frecuente en el grupo que no sufrió IRA (70.73% Vs 86.31%, $p=0.004$). No podemos valorar su riesgo ya que no disponemos del valor de OR en su estudio (221). Es bien sabido que un estado de depleción intravascular es un factor de riesgo para el desarrollo de FRA, al igual que los cambios en la tensión arterial que pueden originar los diuréticos, los cuales aumentan el estrés oxidativo aumentando el riesgo de una IRA (152,226). Por este motivo, y en nuestra experiencia, aconsejaríamos previa a la administración de contraste, la suspensión de estos fármacos en pacientes de alto riesgo, susceptibles a depleción de volumen. Por el contrario, en situaciones de hiperhidratación e insuficiencia cardiaca, el uso de diuréticos ayuda a mejorar el gasto cardiaco y en consecuencia la perfusión renal, disminuyendo el riesgo de FRA.

En nuestro caso, el consumo de inhibidores del SRAA no se asoció a FRA, si bien su uso fue más frecuente en dicho grupo. Su papel potencialmente nocivo sobre el FRAIC/FRAPC no está del todo claro. Algunos meta análisis han sugerido su tendencia a aumentar el riesgo de FRA (227,228), si bien dos estudios randomizados evaluaron la repercusión de la suspensión de estos fármacos sin conseguir reducir la incidencia del evento (229,230) y otros demuestran incluso un papel protector (231). Una función renal alterada de manera crónica implica mayor vulnerabilidad nefronal y mayor sensibilidad a la inhibición de la angiotensina II, y, por lo tanto, a cambios hemodinámicos en el momento de la exposición al contraste. Por ello los pacientes con ERC son más susceptibles a desarrollar un FRA en este contexto. Además, los sujetos en tratamiento crónico con iSRAA suelen tener más presencia de DM, ERC o cardiopatía, lo que también les confiere mayor riesgo de FRA (182).

2.8 Indicación no electiva de la coronariografía e inestabilidad hemodinámica

En cuanto a la indicación urgente de procedimiento, el mayor riesgo asociado a angioplastia primaria frente a electiva se ha demostrado también en otros estudios y meta análisis (154,232). Nuestros datos muestran cómo la indicación urgente del procedimiento fue más frecuente en el grupo de FRA, implicando mayor riesgo, con una OR 1.86 (IC 95% 0.97-3.50. $p=0.056$). Sin embargo, no demostró ser factor de riesgo independiente en ninguno de los modelos de análisis estudiados. El grupo de pacientes que sufrieron FRA tuvieron mayor frecuencia de episodios de inestabilidad hemodinámica periprocedimiento, sin embargo, esta diferencia no alcanzó la significación ($p=0.098$). *Chen y cols* objetivaron también mayor frecuencia de procedimientos urgentes entre los pacientes que sufrieron FRA ($p<0.001$) así como mayor inestabilidad hemodinámica (17.07% Vs 1.87%, $p<0.001$) (221). La relación de la IRA con la indicación urgente y la inestabilidad hemodinámica se puede explicar por una situación de mayor compromiso cardiológico y consecuentemente con mayor susceptibilidad

renal. No alcanzamos el poder estadístico necesario para conseguir que nuestras diferencias fueran significativas por el escaso número de pacientes. Es llamativo en nuestra muestra que sólo 21 pacientes de los 401 sometidos a cateterismo cardiaco sufrieran inestabilidad hemodinámica previa a la angiografía. Una limitación fundamental en este contexto fue la falta de digitalización de los tratamientos administrados en la gran mayoría de los pacientes, por lo que, la asunción de inestabilidad, vino dada bien por los comentarios en los evolutivos médicos previos o durante el procedimiento; bien por su reseña en el informe de alta de la Unidad Coronaria o de hospitalización. Este hecho hace que esta variable haya podido infraestimarse y se haya cometido un sesgo evidente.

En base a nuestros resultados y en sintonía con los comentados previamente, los escenarios de mayor complejidad (inestabilidad hemodinámica, FEVI deprimida, indicación urgente) confieren un mayor riesgo de FRAPC, como es entendible por ser factores que comprometen la hemodinámica glomerular. El deterioro de la función cardiaca puede generar inestabilidad hemodinámica reduciendo el volumen circulante efectivo renal, lo cual estimula el SRAA y activa el sistema nervioso simpático. Todo ello aumenta la producción de factores pro-inflamatorios y especies reactivas del oxígeno, favoreciendo la parición y desarrollo de la toxicidad por el CI.

2.9 Volumen de contraste

Al igual que nosotros, el grupo de *Chen y cols* no demostraron diferencias en el volumen de contraste administrado entre ambos grupos ($128.4 \pm 66.36 \text{ml}$ Vs $124.35 \pm 64.28 \text{ml}$, $p=0.688$) en una cohorte de 2.283 pacientes. Nuestros resultados (153.3ml Vs 154.7ml ; $p=0.937$) por tanto, subrayan el impacto limitado del volumen de contraste utilizado en línea con otros grandes estudios previos en los que éste no se relacionó con el FRA (175,184,195,233-235). En este sentido, tanto la intención de minimizar el potencial daño renal por parte del hemodinamista, como las facilidades y medios de los que disponga la unidad, pueden influir en los resultados. Cabe reseñar, que el volumen utilizado en nuestro estudio ($154.7 \text{ml} \pm 92.3 \text{ml}$) es menor que el de aquellos que han encontrado relación entre el volumen y la IRA ($378 \pm 200 \text{ml}$) (184,175).

La demostración del CI como agente único causal del FRAPC solo puede ser determinado mediante estudios aleatorizados que posean grupos control, y dada la naturaleza del problema, éstos no existen y son escasos aquellos que al menos poseen controles. Sin embargo, incluso éstos últimos, han sido incapaces de demostrar un mayor riesgo de nefropatía en pacientes expuestos a CI (102-114) o bien sólo lo demostraron en grupos de riesgo como pacientes con $\text{FG} < 30 \text{ml/min}$ o $< 45 \text{ml/min}$ en enfermos críticos. En los últimos 10-15 años han sido muchas las publicaciones que han cuestionado el papel causal de CI en los episodios de FRA, en base a estudio controlados que no demostraron diferencias en la incidencia de FRA entre pacientes expuestos y no expuestos a CI.

2.10 Otros factores: Fibrinólisis. Sueroterapia intraprocedimiento. SCACEST/SCASEST

En cuanto al resto de condiciones durante la realización de la angiografía coronaria, no hubo diferencias significativas en cuanto al uso de sueroterapia intraprocedimiento, prescripción de fibrinólisis, ni tipo de indicación (SCASEST Vs SCACEST, o bien, isquémica vs no isquémica). Una vez revisada la bibliografía parece haber cierta tendencia a la asociación de FRAPC con diagnóstico de SCACEST, frente al SCASEST (195). Así lo demuestra el estudio de *Abe y cols*, que divide a sus 1.954 pacientes en tres subgrupos: Angina estable, angina inestable/SCASEST y SCACEST. El grupo de SCACEST tuvo una mayor incidencia de FRA (4.24%, 10.7%, 16.1%, $p < 0,001$) y demostró implicar un mayor riesgo de IRA frente al grupo SCASEST con una OR 4.34 (IC 95% 3.03-6.24; $p < 0,001$) (232). En el estudio de *Carande y cols*, los pacientes con SCACEST suponían el 44,5% y demostraron ser un factor de riesgo independiente de FRA con OR 3,89 (IC 95% no publicado, $p < 0,05$) (184). En nuestra cohorte, la presencia de SCACEST fue menos frecuente, solo un 15.7% y como hemos comentado no se evidenciaron diferencias en la incidencia de FRA. El hecho de haber perdido el 44,7% (324/725) de la nuestra muestra inicial para el análisis del FRAPC, hace que, como ocurre en el caso de otras variables, hayamos perdido poder estadístico cometiendo un sesgo de selección.

Como ya se comentó previamente, no fue posible averiguar si los pacientes recibieron o no nefroprotección de manera protocolizada, pudiendo recoger solamente datos sobre la sueroterapia administrada intraprocedimiento, la cual fue prescrita en caso de elevación de cifra de Cr en el momento del cateterismo, inestabilidad hemodinámica o administración de un importante volumen de contraste yodado (a criterio del médico responsable). En cuanto al análisis de esta variable, resulta llamativo que la administración de sueroterapia intraprocedimiento confiera mayor riesgo de FRA, OR 1.44 (0.61-3.39; $p = 0.401$) aunque esto carezca de significación estadística alguna, por el escaso número de pacientes en el grupo de FRA que tenían registrado este dato.

2.11 Resultados del cateterismo. Número y tipo de vaso de afecto

Nuestros resultados muestran como la DA fue el vaso que con mayor frecuencia se vio afectado en la población (40%), seguido por la CD (37%), Cx (21%), otros (26%) y TCI (5%). Justamente fue éste último, el único vaso que se relacionó con mayor riesgo de FRAPC, ya que multiplicaba prácticamente por 3 el riesgo de padecer una IRA (OR de 2.90 (IC 95% 1.04-8.1; $p = 0.057$). No se demostraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de lesiones coronarias significativas y número de stents colocados. El análisis del número de lesiones totales no demostró diferencias entre ambos grupos cuando se estudió la relación de al menos 1 lesión o al menos 2 lesiones con el FRA. Número mayores de lesiones, aunque apuntaban cierta tendencia, nunca alcanzaron la significación.

Son muy pocos los autores que han estudiado la relación del tipo de vaso afecto con el FRAPC. *He y cols* en su meta análisis que recogía un total de 6.382 pacientes con SCACEST (154) demostraron una relación entre la afectación significativa de la DA y el FRA (OR 1.92, IC 95%

1.15-3.92, $p=0.01$). Un estudio con 13.872 sujetos con diagnóstico de SCASEST, clasificados según función renal basal y sometidos a angiografía coronaria, mostró como la enfermedad de tres vasos fue más frecuente cuanto peor función renal basal tenían los pacientes, llegando a un 53.1% en aquellos con ERC estadio 4 (236).

2.12 Anemia

La relación de anemia y FRAPC ha sido demostrada por varios autores (194,237-239). En nuestro estudio, los pacientes que sufrieron FRA tenían hematocritos más bajos ($40.2\pm 6.4\%$ Vs $42.3\pm 5.7\%$, $p=0.030$) y cifras de hemoglobina menores ($13.2\pm 2.3\text{g/dl}$ Vs $13.8\pm 2.0\text{g/dl}$, $p=0.062$). En éste último aspecto, las diferencias se acercaron a la significación sin alcanzarla, al igual que ocurría en el meta análisis de *He y cols*, ya comentado previamente (154). Uno de los trabajos que más pacientes recoge para el estudio de la repercusión de la anemia sobre el riesgo de desarrollar un FRAPC, es el de *Kuno y cols*. Sobre un total de 14.273 sujetos, de los cuales el 10.5% desarrollan FRA (definido por elevación de $\text{Cr}>0.3\text{mg/dl}$ o aumento $>50\%$ de su basal), el descenso $>3\text{gr/dl}$ de hemoglobina o un descenso relativo $>20\%$ resultó un factor independiente predictor de IRA (OR 2.24 IC 95% 1.92-2.61; $p<0.001$) (201). Además, algunos autores han demostrado cómo el riesgo de FRAPC era mayor cuanto mayor era el grado de anemia. Así, *Sreenivasan y cols* en su estudio con 2.055 sujetos demostraron un riesgo de FRA con una OR 5.3 (IC 95% 3.8-7.3, $p<0.001$) con cifras de Hb 11-13g/dl, llegando a OR 13.7 (IC 95% 8.2-23.1 $p<0.001$) cuando la cifra de Hb era 7-9g/dl (240).

Es bien sabido que el CI aumenta la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, llegando a alterar la liberación del mismo en tejidos periféricos (241). De esta manera empeora la ya existente hipoxia renal, condicionada previamente por el bajo volumen circulante efectivo y la vasoconstricción. Así, la presencia de anemia agrava el insulto isquémico renal produciendo una mayor susceptibilidad para el desarrollo de IRA (242). En teoría la corrección de la anemia mejoraría esta situación de hipoxia, pero no hay trabajos que hayan podido demostrar que ello implique una disminución del riesgo de desarrollar una IRA; de hecho, en uno de los grandes estudios retrospectivos se observó como 1 de cada 3 pacientes a los que se les transfundió periprocedimiento, desarrollaron FRA, independientemente del valor de hemoglobina (243).

3. FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO

En el análisis multivariante solo pudimos demostrar la asociación independiente del consumo de diurético que multiplicó por 4 el riesgo de padecer FRAPC (OR 4.06; IC 95% 1.27-12.94; $p=0.018$). La indicación urgente de la angiografía se acercó a la significación estadística (OR 4.32, IC 95% 0.82-22.76; $p=0,084$). Una FEVI deprimida no mostró asociación, tampoco lo hizo cuando se consideró FEVI rango-medio. Nuestros resultados están en consonancia con los de *Neyra y cols* que, tras su análisis multivariante sobre 1.160 pacientes sometidos a

cateterismo cardiaco, demostraron que el uso de furosemida periprocedimiento era un factor predictor independiente de FRA, con una OR de 2.39 (IC 95% 1.64-4.59, $p < 0.005$) en aquellos con ERC previa y de 2.69 (IC 95% 1.68-4.31, $p < 0.05$) en ausencia de ERC. En ambos grupos de pacientes también resultó significativo la necesidad de ingreso en unida de críticos (182). *Chen y cols* en 2.823 pacientes con función renal basal normal (221), tras un análisis multivariante, encontraron únicamente como factores predictores independientes de FRAPC, una edad > 75 años (OR 2.13; IC 95% 1.05-4.80; $p < 0.05$) y la presencia de insuficiencia cardiaca (FEVI $< 40\%$) (OR 4.42, IC 95% 2.15-9.07; $p < 0.05$). Aunque el consumo de diurético resultó significativo en el análisis univariante no lo fue en el multivariante.

Nuestra muestra de pacientes nos ha permitido un poder estadístico muy limitado por lo que, como se ha comentado, solo hemos identificado el consumo de diuréticos como factor asociado de manera independiente al FRAPC. Los estudios con gran número de pacientes consultados han definido otros factores de riesgo independientes que en nuestro caso no fueron posibles de establecer. El trabajo de *Guillon y cols* con 1.002 pacientes, identificó como factores independientes de FRAPC el consumo de diuréticos (OR 2.7, IC 95% 1.7-2.43, $p < 0.0001$), la falta de iSRAA (OR 2.1 IC 95% 1.26-3.4 $p = 0.004$), la enfermedad multivazo (OR 1.9, IC 95% 1.1-2.7; $p = 0.005$) y la edad mayor de 75 años (OR 2.2, IC 95% 1.4-3.5; $p = 0.0005$) (195). *Carande y cols* tras analizar 2.917 pacientes sometidos a cateterismo urgente demostraron el papel independiente en el desarrollo de FRA de factores como la edad, la presencia de DM, HTA, IC, uso del acceso femoral, el shock cardiogénico y el SCACEST en la presentación (184). Otro gran estudio con 4.002 pacientes identificó como factores de riesgo independientes la edad, el sexo femenino, el hábito tabáquico, la elevación del cociente volumen de contraste /eFG, elevación de troponina T y el tiempo de inicio de síntomas hasta la angiografía coronaria (193). Un trabajo con una amplia cohorte de 13561 sujetos concluyó tras el análisis multivariante que, la ERC, la elevación de troponina T, la hiperglicemia, la leucocitosis, la hiponatremia y la anemia se asociaban a FRAPC (244). La limitación fundamental de este estudio fue la ausencia de FRA en los pacientes que carecían de Cr a las 48-72h del procedimiento.

4. RECUPERACIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO

Los estudios que analizan la incidencia de la recuperación del FRA y las implicaciones de la ausencia de la misma en los sujetos sometidos a cateterismo cardiaco, son muy escasos. De hecho, solo hemos encontrado uno en la bibliografía que analice sus implicaciones (245). Nosotros analizamos las diferencias de función en los distintos puntos de corte analíticos y objetivamos como más allá del punto "2-6 semanas" las diferencias en función renal no eran significativas, motivo por el que elegimos este momento para el estudio de la recuperación, la cual se definió como la ausencia de criterios de FRA respecto a su función basal. De esta manera, el 73.7% de los pacientes habían recuperado función renal (26.3% no la recuperaron, $p = 0.001$). El único factor de riesgo identificado en el análisis univariante para la ausencia de

recuperación fue la presencia de SCACEST ($p=0.048$). La ausencia de identificación de factores de riesgo y la imposibilidad para hacer un análisis multivariante, puede venir dada por la participación de numerosos factores y variables que no han sido recogidos y que han podido intervenir en período de tiempo más o menos prolongado de 2-6 semanas. Además, y como limitación fundamental, el número de pacientes ha mermado el poder estadístico, ya que solo obtuvimos datos de Cr en este punto en 76 sujetos.

Zhou y cols analizaron las implicaciones de la ausencia de recuperación en 5.865 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco, definiendo FRA como elevación de 0.3mg/dl de Cr sobre su basal o un aumento absoluto del 50% de la misma; la recuperación fue definida como ausencia de criterios de FRA 72h tras la elevación de Cr. Tras un seguimiento medio de 5,25 años los autores concluyen que la ausencia de recuperación se asocia de manera significativa a mortalidad a largo plazo. Para llegar a esta conclusión, este estudio compara el grupo que no recuperó Vs grupo sin FRA, así como el grupo que recuperó Vs el grupo sin FRA. No se dan datos de la comparación directa de mortalidad y supervivencia entre los grupos de recuperación y no recuperación de función renal, por este motivo las conclusiones no son del todo válidas. Además, la definición de recuperación queda circunscrita a un período de 72h tras la cifra que determina el FRA, por lo tanto, los no recuperados son realmente FRA en curso cuya recuperación puede darse días o semanas después (245). En nuestro caso, la comparación fue directa y no objetivamos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a largo plazo al final del seguimiento.

Un aspecto no estudiado hasta ahora en este tipo de pacientes, es la relación entre la ausencia de recuperación del FRA y el desarrollo de ERC. En nuestra cohorte, partiendo de la ausencia de diferencias entre ambos grupos (recuperados y no recuperados) en cuanto a comorbilidades, función renal basal, FEVI, vaso afecto etc. (tabla 8 de resultados), conseguimos demostrar como al final del seguimiento hubo diferencias de FGe entre ambos grupos. Así, la estimación mediante CKD-EPI en los pacientes que no se recuperaron del FRA fue 33.72ml/min, frente a los que habían recuperado 52.63ml/min ($p=0.003$). Calculamos entonces la pérdida anual media de filtrado de ambos grupos, la cual fue 7,3 veces mayor en el grupo que no se recuperó del FRA (-4.03ml/min/año Vs -0.55ml/min/año; $p=0.044$).

Nuestro grupo de pacientes con FRA tenían un FGe basal medio de 66.07ml/min/1.73m² (frente al grupo sin FRA 75.42ml/min/1.73m²; $p<0.001$). Tras revisar la literatura, no hay estudios en este tipo de cohortes que relacionen la existencia de ERC previa con la no recuperación del FRA. Este extremo sí ha sido comprobado en otros tipos de FRA, en los que la función renal basal y la edad fueron factores de riesgo independientes que afectan la recuperación (246,247). Los pacientes más jóvenes generalmente tienen mejor reserva funcional y se recuperan más de un evento de IRA que los más añosos (248). De hecho, esto les confiere mejor pronóstico a largo plazo (249-251). Un meta análisis que recogía 17 estudios sobre FRAIC concluyó, que el riesgo de no recuperación en el anciano era un 28% mayor (68). En nuestro caso este hecho parece confirmarse, ya que, los pacientes que recuperaron su función renal basal tenían un promedio de edad de 66,6 años frente a los 71,1 de aquellos que no la recuperaron ($p=0.042$).

5. IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

En base a la evidencia disponible, sabemos que un evento de IRA implica mayor riesgo de progresión a ERC. En este sentido, estudiamos la pérdida anual de filtrado en los grupos FRA y no FRA, obteniendo una pérdida media de 1.36ml/min/año Vs 0.86ml/min/año ($p=0.486$). Esta tendencia se confirmó cuando calculamos el porcentaje de pacientes con CKD-EPI <60 ml/min/1.73m² a lo largo de los 7,8 años de seguimiento, observando que este porcentaje crece de manera más importante a lo largo del tiempo en el grupo de FRA, con un aumento del 30.5% entre el momento basal y el último valor del seguimiento, frente a un crecimiento del 12.2% en el grupo de pacientes libres de FRA. En resumidas cuentas, el riesgo de desarrollo de ERC por FGe <60 ml/min/1.73m² en aquellos con FRAPC, fue significativamente mayor en todos los puntos de corte a lo largo del seguimiento salvo en el primer año, momento en el que no alcanzó la significación. Un trabajo con 10.418 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco, y clasificados en función del grado de severidad de su FRA, demostró diferencias en la pérdida de filtrado glomerular anual a 24 meses del procedimiento coronario. Así, el descenso no ajustado en el filtrado glomerular fue de 0.1ml/min/1.73m²/año en el grupo que no sufrió IRA, frente a 1ml/min/1.73m²/año en grupo de FRA moderado y 3.1 ml/min/1.73m²/año en el FRA severo. Tras ajustar por edad, sexo, proteinuria y comorbilidades, el descenso fue de 0.2 ml/min/1.73m²/año, 0.8 ml/min/1.73m²/año y 2.8 ml/min/1.73m²/año respectivamente (179).

Son numerosos los autores que confirman este hallazgo de una u otra manera, con los cuales estamos en consonancia. *Wald y cols* en su estudio sobre 17.367 pacientes con una mediana de seguimiento de 3 años, encontraron un riesgo 10 veces superior al de aquellos que no sufrieron FRA (189). Otra cohorte de 36.980 casos publicada por *Chawla y cols* demostró que el riesgo de desarrollar una ERC era el doble en aquellos que habían sufrido una IRA. Un estudio que recogía 402 pacientes sometidos a ACTP primaria objetivó como el 9.8% de los sujetos persistían con función renal alterada (Cr >1.5 veces su basal) tras un año de seguimiento, versus el 1.9% de los pacientes que no sufrieron IRA. Tras el análisis multivarinate la presencia de FRA aumentaba prácticamente 5 veces el riesgo de tener una función renal alterada al cabo de 1 año de seguimiento (HR 4.95, IC 95% 1.17-21.02, $p=0.030$) (189). Un trabajo de *James y cols* tras un seguimiento de 19,7 meses a 14.782 pacientes, estudió las implicaciones de este tipo de FRA en cuanto a desarrollo de ERC, y objetivó un HR de 4.45 asociado al FRA KDIGO I y del 11.74 en los grados II y III (IC 95% 2.32-7.42 y 6.38-21.59 respectivamente) ambos significativos. *Ponte y cols*, recogieron un total de 187 pacientes supervivientes a un episodio de FRA secundario a NTA de distinto origen, los cuales fueron seguidos anualmente durante una media de 8 años. El 58.7% de los pacientes recuperaron su función renal basal, 38.4% de ellos en el momento del alta, y 20.3% al final del seguimiento. Desde el evento de FRA hasta el último punto de corte analítico el porcentaje de enfermos con ERC creció de 53.9% a 69%.

La evolución de la ERC hasta precisar inicio de diálisis en los pacientes que sufren un FRAPC es poco frecuente. Aunque hay autores que llegan a describir incidencias de necesidad de inicio de diálisis crónica de hasta 11,6%, lo más frecuente son cifras menores. *Helgason y cols* publicaron una incidencia del 6.7% tras un período medio de seguimiento de 3.3 años (244). Nuestros resultados, si bien con período de seguimiento mayor, muestran una incidencia similar de terapia renal sustitutiva a largo plazo del 5,32%, en consonancia también con otros estudios de FRAPC (252). Hay que destacar en este momento, la escasez de publicaciones que tienen entre sus objetivos el estudio de la necesidad de diálisis a largo plazo. Son pocos los que recogen esta variable, la mayor parte de los trabajos estudian el desarrollo de ERC o ERC avanzada, o bien, definen un objetivo combinado que comprende desarrollo de ERC y necesidad de TRS. Sabemos en base a datos de estudios como el de *Neyra y cols* o *Silvain y cols*, que, el evento de FRA multiplica por 9 el riesgo de precisar diálisis crónica a largo plazo (HR 9.1, IC 95% 2.5-32.8; $p < 0.001$) (182,235).

Como hemos visto numerosos trabajos recientes sugieren que el desarrollo de un episodio de FRAPC contribuye a la pérdida continua y progresiva de función renal (189,253-256). Los mecanismos implicados en el desarrollo y progresión de ERC tras un evento de FRA no son del todo conocidos. Los estudios experimentales en modelo animal sugieren que la IRA induce un proceso de fibrosis intersticial y de reducción de la densidad de los capilares peritubulares en la médula, produciendo un deterioro de función persistente. Aunque generalmente se considera al FRA una entidad reversible, se suponen otros factores y mecanismos implicados en la irreversibilidad del proceso en estos casos (189). *Drager y cols* demostraron un aumento del estrés oxidativo mediante la elevación de uno de sus marcadores, el F2-isoprostano, coincidiendo con la administración del contraste yodado (257). En base a este hallazgo, un grupo japonés demostró como el aumento de la eliminación urinaria de esta molécula resultó ser un factor de riesgo independiente de desarrollo de ERC (258). El estrés oxidativo y la producción de EROs contribuyen a la activación de las caspasas 3 y 9, participantes en las señales de apoptosis (136). La capacidad de reacción y acomodación al estrés oxidativo se va perdiendo con la edad, estando además más elevados los niveles de oxidación en presencia de ERC, por lo que hay mayor dificultad para recuperarse de un insulto tal como un FRA.

Lo cierto es que los pacientes que sufren un FRAPC son, por lo general, de mayor edad, con mayor comorbilidad cardiovascular (DM, IC, ERC, etc.) lo que implica mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal. Lo que parece evidente es que, la IRA identifica a los enfermos de mayor riesgo, los de mayor susceptibilidad cardiovascular y renal, sobre los que determinadas medidas de vigilancia y prevención/seguimiento ambulatorio pueden conseguir mayor beneficio de supervivencia y resultados a largo plazo (179,253,259).

6. IMPLICACIONES DEL FRACASO RENAL AGUDO POSCATETERISMO CARDIACO EN MORTALIDAD

6.1 Mortalidad y supervivencia

En nuestro estudio la mortalidad total al final del seguimiento resultó del 54,2%. La mayor tasa de mortalidad en los pacientes que han sufrido un FRAPC es una constante en la bibliografía. La asociación de IRA y mortalidad ha sido demostrada en múltiples estudios. Nuestra cohorte muestra una mayor mortalidad en el grupo de FRA (78.7% Vs 47.4%, $p < 0.001$) tras un seguimiento de 7.8 años. Nuestros resultados muestran una supervivencia 4.8 años menor en los pacientes que han sufrido un FRA (8.1 años, IC 95% 6.4-8.6 Vs 12.9 años, IC 95% 9.6-10.7; $p < 0.001$).

Todos los estudios publicados de mortalidad y supervivencia asociada a este tipo de FRA tienen un período de seguimiento más corto que el nuestro, con un seguimiento la mayoría de ellos a 1 año, máximo 3 años. En concordancia con nuestros resultados, un meta análisis que comprendía 33 estudios con un total de 139.603 pacientes, concluyó que la relación entre FRAPC y mortalidad fue independiente de la definición de FRA utilizada y, en los trabajos en los que el FRA se clasificó en función de su gravedad, resultó mayor cuanto mayor fue la magnitud del aumento de Cr (179). En un estudio chino que recogió 11.943 pacientes, tras un período de seguimiento de 1 año, la mortalidad de aquellos que habían sufrido FRA asociado a cateterismo cardiaco fue estadísticamente mayor, llegando al 13.7% (186). Un trabajo retrospectivo danés que recogía 4.239 sujetos sometidos a ACTP (193) mostró una mortalidad total del 13,2% tras un seguimiento de 3,4 años, siendo mayor en el grupo de FRA (23,3% Vs 10,8%, $p < 0,05$). También con período de seguimiento similar de 3 años, un subanálisis del estudio HORIZONS-AMI demostró una mortalidad mayor en los pacientes con FRAPC (16,2 Vs 4,5%) (260).

6.2 Factores predictivos de mortalidad

Como era de esperar el grupo de pacientes fallecidos era significativamente más añoso con una diferencia de 11.3 años ($p < 0.001$). La comorbilidad que más aumentaba el riesgo de muerte fue la ERC previa, que multiplicaba por 5.4 veces el riesgo de fallecer (IC 95% 3.0-9.8; $p < 0.001$). En segundo lugar, la presencia de HTA aumentaba en 2.86 veces el riesgo de muerte (IC 95% 1.79-4.57; $p < 0.001$). La DM también con una significación estadística destacable mostró una OR de 1.87 (IC 95% 1.16-3.01; $p = 0.009$). De nuevo, igual que ocurría en el análisis univariante del FRAPC, el tabaco aparece como factor protector, explicando esta anómala situación por el mayor número de fumadores en la población más joven. El hecho de sufrir un FRA multiplicaba por 4.1 el riesgo de muerte (IC 95% 2.24-7.48; $p < 0.001$), resultando también significativo el mayor riesgo por tener una FEVI < 50% y al menos dos lesiones coronarias (OR 2.41, IC 95% 1.29-4.74; $p = 0.005$). La variable que más riesgo de muerte confería fue la lesión del TCI con una OR 5.78 (IC 95% 1.28-26.04; $p = 0.010$).

6.3 Factores de riesgo independientes de mortalidad

Tras realizar una regresión de Cox para el análisis multivariante, el FRAPC resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad con una HR 2.27 (IC 95% 1.41-3.66; $p=0.001$) tras ajustar para edad, hábito tabáquico, HTA, DM, ERC previa, FEVI<50% y presencia de al menos 2 lesiones coronarias. Además, resultaron también asociados con mortalidad de manera independiente la edad (HR 1.05, IC 95% 1.02-1.08, $p<0.001$), la ERC previa (HR 1.69, IC 95% 1.01-2.82; $p=0.045$), y el tener una FEVI<50% (HR 1.93, IC 95% 1.23-3.03; $p=0.004$).

He y cols, demostraron, tras ajustar por edad, DM, ERC, Hb y afectación multivaso, como la presencia de FRAPC resultó un factor de riesgo significativo de mortalidad en 5.587 pacientes seguidos una mediana de 2.1 años (HR 2.20, IC 95% 1.51-3.22, $0<0.001$) (188). Cifra muy parecida a la nuestra cuando añadimos a dicho ajuste el resto de factores ya mencionados. El estudio de *Skalsky y cols* (196) demostró con su definición de FRA por elevación de 0.3mg/dl de Cr, una mayor mortalidad a 30 días en los pacientes con FRAPC (1.29% Vs 18.3%), relacionándose de manera independiente con la misma. Resultados similares publicaron *Carande y cols* en cuanto a mortalidad a un año, obteniendo una mortalidad 6.6 veces superior en el grupo de FRA (33.3% Vs 5%), con una mayor probabilidad de muerte en el grupo de IRA tras el análisis multivariante (OR 4.33, IC 95% 2.89-6.43, $p<0.0001$). La presencia de FRA aumentaba el riesgo de morir con una HR 4.23 (IC 95% 3.00-5.98, $p<0.0001$), con una mediana de supervivencia de 3.96 años tras un seguimiento de 7.02 años (184). El trabajo ya comentado de *Guillon y cols* sobre 1.002 pacientes, arroja unas cifras muy similares a las nuestras en cuanto HR de mortalidad, si bien con un seguimiento mucho menor, 6 meses, HR 2.03 (IC 95% 1.03-4, $p=0.04$) (195). Neyra y cols solo pudieron demostrar implicaciones del FRAPC en mortalidad a largo plazo (11 meses de seguimiento medio) en enfermos sin ERC de base (HR 2.2, IC 95% 1.2-4.1, $p=0.016$), asociándose mayor mortalidad intrahospitalaria a todo paciente con FRA independientemente de su función renal basal (182). Un estudio que recogía 2.823 pacientes con función renal normal, sometidos a angiografía coronaria, y seguidos durante 2.3 ± 0.8 años, objetivó una mortalidad 9.5 veces superior en el grupo de FRA (27.59% Vs 2.89%, $p<0.001$). Tras ajustar por edad, peso, DM, anemia, IC, uso de diuréticos, IECA/ARAII, betabloqueantes y antagonistas del calcio, el FRA por elevación de 0.3mg/dl de Cr supuso un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo (HR 6.1, IC 95% 3.4-11.0, $p<0.0001$) (221).

Las razones por la que la IRA implica mayor mortalidad a corto y largo plazo, no son conocidas del todo. Sabemos que la enfermedad renal y aterosclerótica pre-existente, juega un papel importante en el desenlace fatal. Se ha estudiado y demostrado la asociación del FRAPC con eventos cardiovasculares mayores a largo plazo en varios estudios. En 2018 *Go y cols* publicaron resultados sobre 430.159 pacientes, observando durante el primer año tras el alta hospitalaria, cómo el grupo que había sufrido FRA tuvo un 44% más de riesgo de ingreso por IC que aquellos que no habían sufrido un evento de IRA (85). En un estudio poblacional canadiense con 156.690 pacientes supervivientes a un FRAPC intrahospitalario, se vio como 1 de cada 5 reingresaron en los 30 días posteriores por IC (86). En 2018 un meta análisis que

incluyó un total de 254.408 sujetos, mostró como la IRA asociaba un aumento del riesgo de muerte por causa cardiovascular del 86% durante periodo medio de seguimiento de 1.4 años. Hubo un 58% de aumento del riesgo de IC crónica tras un seguimiento medio de 2.9 años; aumentado también los riesgos de infarto agudo de miocardio e ictus un 40% y un 15% respectivamente, tras un seguimiento de 2.3 y 2.7 años. Todo ello fue independiente de la existencia de ERC previa, de la recuperación o no del FRA y de su gravedad, por lo que se comprobó que el riesgo de evento cardiovascular mayor no solo depende del riesgo de ERC, si no que se asociaba al FRAPC por sí mismo de manera independiente (87).

Esto es así debido a que, durante un episodio de isquemia renal, la liberación de mediadores inflamatorios generada ocasiona, en las 48h siguientes a la reperfusión, inflamación e infiltración leucocitaria del miocardiocito, así como apoptosis. Además, se produce un aumento el estrés oxidativo a nivel cardiaco, cambiando la producción de energía a formas anaeróbicas, igual que ocurre en situaciones de isquemia cardiaca directa. La estimulación del SRAA en el FRA interviene en el desarrollo de hipertrofia miocárdica mediante la acción de la Angiotensina II que induce infiltración macrofágica, inflamación y en última instancia fibrosis. La activación del sistema nervioso simpático aumenta a probabilidad de disfunción endotelial, fibrosis y disfunción ventricular (2). El FRAPC por lo tanto, identifica a pacientes con mayor vulnerabilidad hemodinámica sistémica y renal, en los que, como ocurre en modelos animales, una disminución del tono vascular y aumento de su permeabilidad, se asocian a disfunción orgánica tras un insulto de isquemia-reperfusión (261).

En nuestro caso, la mortalidad en los pacientes que habían sufrido FRAPC resultó 1.7 veces mayor (78.7% Vs 47.4%, $p < 0.001$). La diferencia fundamental con el resto de estudios comentados es el tiempo de seguimiento, que nuestro caso es 7.8 años, llegando a ser hasta 7 veces mayor que el de los trabajos reseñados, lo que hace que nuestra mortalidad sea mayor al resto.

Es importante reseñar el papel que la ERC tiene en el pronóstico a largo plazo en cuanto a mortalidad en general, y en particular, en aquellos que sufren un FRA asociado a ACTP, ya que ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en nuestro trabajo y en el de otros muchos autores (262). Los pacientes con ERC suelen ser añosos, con mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular, peor función ventricular y enfermedad multivazo. Todo ello les predispone a una mayor morbimortalidad a corto y largo plazo por una aterogénesis acelerada. La disfunción crónica renal afecta a todos los componentes del proceso hemostático, generando mayor riesgo de sangrado y a su vez un mayor estado protrombótico. La alteración de éste sistema se relaciona con el grado de disfunción renal, el tipo de enfermedad renal y la proteinuria. Sabemos que la uremia se asocia con una mayor producción de protrombina, fibrinopéptido A y D-dímero. Es justamente este exceso de protrombina el responsable, por encima del resto de alteraciones asociadas a la uremia, de este ya comentado estado protombótico. Este hecho, añadido a la mayor respuesta inflamatoria y al daño endotelial persistente, contribuye al mayor riesgo trombótico asociado a la uremia. La respuesta inflamatoria en la ERC se caracteriza por niveles más altos de interleucina-1 (IL-1), de factor

de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), fibrinógeno, factor tisular monocitario y de otras moléculas de adhesión. Este ambiente tromboinflamatorio hace que, los pacientes con ERC, tengan una morfología distinta en sus placas ateroscleróticas coronarias, con mayor grosor intima-media, mayor grado de calcificación y mayor oclusión luminal (263). Estos cambios, por tanto, influyen de manera directa en la progresión de la placa y en la trombosis, siendo responsables del mayor riesgo de mortalidad en estos pacientes (262,264). Esto es así, y en mayor medida, en los enfermos en diálisis. En nuestro caso los sujetos con TRS fueron excluidos del estudio ya que no es aplicable el concepto de FRA. Cabe reseñar en este momento, la mayor mortalidad de estos pacientes frente a aquellos con ERC sin diálisis (265).

Aunque este estudio es retrospectivo, unicéntrico y con un número insuficiente de pacientes, contribuye al conocimiento y entendimiento de los efectos del fracaso renal agudo a largo plazo en los sujetos sometidos a un cateterismo cardiaco. El FRA no debería de ser visto como un proceso agudo y limitado en el tiempo, si no como un evento con implicaciones a largo plazo, por leve que haya sido su intensidad, que implica mayor riesgo de desarrollo de ERC y muerte. En este sentido, el período de seguimiento de nuestro trabajo creemos que es particularmente interesante y atractivo, muy superior a los publicados hasta ahora en la literatura, lo que permite sacar conclusiones importantes, que si bien, deben ser comprobadas en estudios multicéntricos con una muestra mayor de sujetos.

VIII. CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte de 401 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco en el Hospital Universitario de la Princesa entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2008, la incidencia de FRA asociado al procedimiento fue del 23.4%.
2. La edad, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica previa, la hiperuricemia y el uso de diuréticos resultaron factores predictivos de fracaso renal.
3. El consumo de diuréticos resultó factor de riesgo independiente de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria.
4. El hecho de padecer un fracaso renal agudo asociado a cateterismo cardiaco, implicó mayor probabilidad de desarrollo de enfermedad renal crónica al final del seguimiento.
5. Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva asociada al fracaso renal agudo.
6. El 5.3% de los pacientes que sufrieron un fracaso renal agudo desarrollaron enfermedad renal crónica terminal con necesidad de inicio de diálisis con una mediana de tiempo de 85.6 meses (7,13 años) tras el evento.
7. Los factores predictores de mortalidad a largo plazo fueron: el fracaso renal agudo, la enfermedad renal crónica previa, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, una FEVI menor del 50%, la existencia de al menos 2 lesiones coronarias, la afectación del tronco coronario izquierdo y el hematocrito basal.
8. El fracaso renal agudo poscateterismo cardiaco fue un factor de riesgo independiente de mortalidad largo plazo.
9. Resultaron también factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo la edad, la enfermedad renal crónica previa y una FEVI menor del 50%.
10. El 73.7% de los pacientes recuperaron su función renal basal entre la segunda y sexta semana tras el episodio de insuficiencia renal aguda.
11. El único factor predictor de no recuperación del fracaso renal agudo resultó el síndrome coronario agudo con elevación del ST.
12. La ausencia de recuperación del fracaso renal agudo implicó peor función renal a largo plazo condicionada por una mayor pérdida anual del filtrado glomerular estimado, aunque no se relacionó con una mayor mortalidad a largo plazo.
13. El importante período de seguimiento, el más largo de los recogidos en la literatura hasta ahora, con una mediana de 7.8 años, permitió analizar la evolución de la función renal y la mortalidad a muy largo plazo.

IX. LIMITACIONES

1. El carácter observacional, retrospectivo y unicéntrico de nuestro estudio limita la extrapolación de los resultados y conclusiones. El hecho de tratarse de un trabajo retrospectivo hace que no haya sido posible recoger e incluir múltiples variables y factores que hubieran generado resultados y conclusiones más ajustadas a la realidad. De manera óptima, sería necesario un estudio prospectivo, controlado y multicéntrico. Dada la naturaleza del problema se hace difícil la generación de un grupo control, ya que, ante dos pacientes similares con mismo tipo y número de lesiones coronarias con indicación de estudio y revascularización, sería ética y moralmente incorrecto el asignar uno de ellos a dicho grupo negándole el procedimiento.
2. De los 725 pacientes recogidos, solo el 55.3% de ellos tenían medición de Cr a las 48-72h, lo que supone una pérdida del 45.7% de los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco en el año 2008 con el sesgo de selección que esto implica. El hecho de haber perdido el 44,7% (324/725) de la muestra inicial para el análisis del FRAPC, hace que, como ocurre en el caso de otras variables, hayamos perdido poder estadístico en general, y de manera más importante, en los modelos multivariantes.
3. No fue posible obtener información sobre el volumen de diuresis de los pacientes por lo que la segunda parte de la definición de FRA según KDIGO (caídas en el ritmo de diuresis a partir de las 6h) no pudo ser aplicada. Sin embargo, asumimos que es suficiente sacar conclusiones aplicando exclusivamente la primera parte, como la gran mayoría de estudios de FRA realizados en pacientes no críticos.
4. La función renal basal de los pacientes se obtuvo mediante la estimación del filtrado glomerular por la fórmula CKD-EPI y no mediante medición directa del aclaramiento de creatinina.
5. No pudimos verificar si la aplicación del protocolo de hidratación como profilaxis del daño renal fue la adecuada, descartando de inicio este factor predisponente en los análisis uni y multivariante.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Okusa M, Portilla D. Fisiopatología de la lesión renal aguda. En: Editores: Brenner y Rector. El riñón. 11ª ed, 2021. Pág 906-939. Edición digital.
2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J v. Acute Renal Failure. N Engl J Med. 1996; 334(22):1448-60.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4):R204-212.
4. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019;23;394(10212):1949-64.
5. Liaño F, Pascual J. Acute renal failure: causes and prognosis 8-16 p. En: Atlas of diseases of the kidney. Editores: Schier RW, Besl T y V. Bonventre. J Blacwell science, Philadelphia, 1998.
6. Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo. Barcelona: MASON; 2000.
7. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL, Martin S. Acute kidney injury: global health alert. Kidney Int. 2013;83(3):372-6.
8. Liaño, Tenorio MT. Fracaso renal agudo: conceptos y epidemiología. Págs 733-738. En, nefrología clínica. 3a edición. Editor, Hernando L et al. Editorial Media-Panamericana. Madrid 2008.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah S v., 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).
10. KDIGO Board Members. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012;2(1):3.
11. Waikar SS, Bonventre J v. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):672-9.
12. Srisawat N, Kellum JA. Acute kidney injury: Definition, epidemiology, and outcome. Curr Opin Crit Care. 2011;17(6):548-55.
13. Liaño F, Tenorio T, Candelas F, Gainza FJ. Conceptos y epidemiología. En: Hernando Avendaño L, editor. Nefrología Clínica. 4a ed. Madrid: Panamericana; 2014. p. 799-806.

14. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2178–87.
15. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007;71(10):971–6.
16. Rodríguez-Palomares JR, Liaño García F, Cañamas MTT, de Arriba G. Fracaso renal agudo. Concepto, definición, epidemiología, etiopatogenia y clasificación, manifestaciones clínicas, complicaciones y diagnóstico diferencial. Vol. 11, *Medicine*. 2015.
17. Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Caneira M, da Costa AG, Ferreira AC, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in severely burned patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):285.
18. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837–43.
19. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913–7.
20. Ali TZ, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292–8.
21. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol*. 2007;156:10–6.
22. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538–46.
23. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):297–307.
24. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597–605.
25. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J v., Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365–70.

26. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008;36(4):1129–37.
27. Mehta RL, Kellum JA, Shah S v., 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;1;11.
28. Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S, Raimundo M, Resende L, Lourenço F, et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(9):619–26.
29. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1397–403.
30. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1569–74.
31. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1481–8.
32. Jha V, Kumar V. Acute kidney injury: validating the KDIGO definition and staging-one step at a time. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(10):550–1.
33. Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MAJ. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2017;18(1).
34. Hodgson LE, Dimitrov BD, Roderick PJ, Venn R, Forni LG. Predicting AKI in emergency admissions: an external validation study of the acute kidney injury prediction score (APS). *BMJ.* 2017;7(3).
35. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug. PMID: 25340231
36. Barrett T, Khwaja A, Carmona C, Martinez Y, Nicholas H, Rogers G, Wierzbicki AS, Lewington AJP; NICE Chronic Kidney Disease Guideline Development group. Acute kidney injury:

- prevention, detection, and management. Summary of updated NICE guidance for adults receiving iodine-based contrast media. *Clin Radiol*. 2021 Mar;76(3):193-199.
37. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care*. 2013;28(4):389-96.
 38. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119(18):2444-53.
 39. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg*. 2009;249(5):851-8.
 40. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12(4):R110.
 41. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015 Jan;87(1):62-73.
 42. MacEdo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):509-15.
 43. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(4):692-8.
 44. Liaño F, Gallego A, Pascual J, Garcia-Matin F, Teruel JL, Marcen R, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron*. 1993;63(1):21-31.
 45. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74(2):243-8.
 46. MacEdo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011;80(7):760-7.

47. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008;36(4):1129–37.
48. Liotta M, Olsson D, Sartipy U, Holzmann MJ. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):70–5.
49. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre J v. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):13–21.
50. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1447–54.
51. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Wiviott SD. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. *Circulation.* 2012;125(3):497–504.
52. Broce JC, Price LL, Liangos O, Uhlig K, Jaber BL. Hospital-acquired acute kidney injury: an analysis of nadir-to-peak serum creatinine increments stratified by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1556–65.
53. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):609–16.
54. Lafrance JP, Miller DR. Defining acute kidney injury in database studies: the effects of varying the baseline kidney function assessment period and considering CKD status. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):651–60.
55. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013 Feb 4;17(1).
56. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. [cited 2021 Dec 10]; Available from: <http://www.kidney-international.org>

57. Siew ED, Alp Ikizler T, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clinical J Am Soc Nephrol*. 2012;1;7(5):712–9.
58. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3911–8.
59. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263–72.
60. Pascual J, Tenorio M, Liaño F. Fracaso renal agudo parenquimatoso. En: Hernando Avendaño L, editor. *Nefrología Clínica*. 3a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 765-74.
61. La IRA en la UCI. Concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. En: Poch E, Liaño F, Gainza FJ, editor. *Manejo de la disfunción aguda del riñón*; 2011. p. 1-21.
62. Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury in critical care. In: *Nephrology CC*, ed. Elsevier. Philadelphia, PA, 2019: 65–75.
63. Malhotra R, Bouchard J, Mehta RL. Community- and hospital-acquired acute kidney injury. In: *Critical Care Nephrology (third edn)* Elsevier: Philadelphia, PA; 2019: 75–80.
64. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):37–42.
65. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1143–50.
66. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):654–60.
67. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411–23.

68. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S16-24
69. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8.
70. Liaño G, Pascual J. Acute renal failure. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Lancet.* 1996;17;347(8999):479.
71. Liaño F, Pascual J, Gámez C, Gallego A, Bajo MA, Sicilia LS, et al. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(3):811-8.
72. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442-8
73. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):872-80.
74. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* 2019;95(1):160-72.
75. Waikar SS, Winkelmayer WC. Chronic on acute renal failure: long-term implications of severe acute kidney injury. *JAMA.* 2009;302(11):1227-9.
76. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009;16;302(11):1179-85.
77. Golestaneh L, Melamed ML, Hostetter TH. Uremic memory: the role of acute kidney injury in long-term outcomes. *Kidney Int.* 2009;76(8):813-4.
78. Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: A 10-year study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3859-66.
79. Leither MD, Murphy DP, Bicknese L, Reule S, Vock DM, Ishani A, et al. The impact of outpatient acute kidney injury on mortality and chronic kidney disease: A retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;1;34(3):493-501.

80. Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, Riley SG, Phillips AO. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(5):282–7.
81. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2203–9.
82. Hobbs H, Bassett P, Wheeler T, Bedford M, Irving J, Stevens PE, et al. Do acute elevations of serum creatinine in primary care engender an increased mortality risk? *BMC Nephrol*. 2014;15(1).
83. Sawhney S, Fluck N, Fraser SD, Marks A, Prescott GJ, Roderick PJ, et al. KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community-findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):922–9.
84. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):961–73.
85. Go AS, Hsu CY, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, et al. Acute Kidney Injury and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Events. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):833–41.
86. Silver SA, Harel Z, McArthur E, Nash DM, Acedillo R, Kitchlu A, et al. 30-Day Readmissions After an Acute Kidney Injury Hospitalization. *Am J Med*. 2017;130(2):163–172.
87. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):377–87.
88. Silver SA, Wald R. Improving outcomes of acute kidney injury survivors. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(6):500–5.
89. Doyle JF, Forni LG. Long-Term Follow-up of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):763–72.
90. Pruchnicki MC, Dasta JF, Martínez MD, Robert S. Acute renal failure in hospitalized patients: part I. *The Ann Pharmacother*. 2002;36(7–8):1261–7.
91. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(1).

92. Parr SK, Siew ED. Delayed Consequences of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(3):186–94.
93. Do C. Intravenous Contrast: Friend or Foe? A Review on Contrast-Induced Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;1;24(3):147–9.
94. Grainger RG. Intravascular contrast media. *Br J Radiol.* 1982;55(655):544.
95. Muñoz de Bustillo Llorente E, de Miguel Balsa E. Radiological iodinated contrast-induced nephropathy. *Rev Clin Esp (Barc).* 2019;219(7):403-410.
96. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018 Jul;28(7):2845-2855.
97. ACR Manual On Contrast Media. 2021
98. BARTELS ED, BRUN GC, GAMMELTOFT A, GJØRUP PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scan.* 1954;150(4):297–302.
99. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, Cohen RM, Hilton S, Reese PP. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk? *m J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):105-113..
100. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute Kidney Injury After Computed Tomography: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2018 Jan;71(1):44-53.
101. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med.* 2017;69(5):577-586.e4.
102. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Prospective Study of the Incidence of Contrast-induced Nephropathy Among Patients Evaluated for Pulmonary Embolism by Contrast-enhanced Computed Tomography. *Acad Emerg Med.* 2012;19(6):618–25.
103. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J of Thromb Haemost.* 2007;5(1):50–4.

104. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The Prognostic Importance of a Small Acute Decrement in Kidney Function in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):712–20.
105. Mitchell AM, Kline JA, Jones AE, Tumlin JA. Major Adverse Events One Year After Acute Kidney Injury After Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Emerg Med.* 2015;66(3):267-274.e4.
106. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, Baran D, Melanson DM, Ethier RE, Seely JF. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Arch Intern Med.* 1985 Jan;145(1):87-9.
107. Heller CA, Knapp J, Halliday J, O'Connell D, Heller RF, Heller CA, et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust.* 1991;155(5):329–32.
108. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy-The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(3):169–75.
109. Moore A, Dickerson E, Dillman JR, Vummidi D, Kershaw DB, Khalatbari S, et al. Incidence of nonconfounded post-computed tomography acute kidney injury in hospitalized patients with stable renal function receiving intravenous iodinated contrast material. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2014 Sep-Oct;43(5):237-41
110. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2014;271(1):65–73.
111. Tremblay LN, Tien H, Hamilton P, Brenneman FD, Rizoli SB, Sharkey PW, et al. Risk and benefit of intravenous contrast in trauma patients with an elevated serum creatinine. *J Trauma.* 2005;59(5):1162–7.
112. Bansal GJ, Darby M. Measurement of change in estimated glomerular filtration rate in patients with renal insufficiency after contrast-enhanced computed tomography: a case-control study. *J Comput Assist Tomogr.* 2009 May-Jun;33(3):455-9.
113. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med.* 2017;69(5):577-586.e4.

114. Mitchell AM, Kline JA, Jones AE, Tumlin JA. Major Adverse Events One Year After Acute Kidney Injury After Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Emerg Med.* 2015;66(3):267-274.e4.
115. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, Gulati R, Katzberg RW, Williamson EE, et al. Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort. *Invest Radiol.* 2016;51(12):804-9.
116. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2009;250(1):68-86.
117. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):417-24.
118. Moos SI, van Vemde DNH, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):e387-99.
119. Rao QA, Newhouse JH. Risk of Nephropathy after Intravenous Administration of Contrast Material: A Critical Literature Analysis. *Radiology.* 2006 May;239(2):392-7.
120. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, Baran D, Melanson DM, Ethier RE, et al. Renal Function Following Infusion of Radiologic Contrast Material: A Prospective Controlled Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(1):87-9.
121. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am.* 2009;47(5):789-800.
122. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):376-82.
123. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):711-8.
124. Goulden R, Rowe BH, Abrahamowicz M, Strumpf E, Tamblyn R. Association of Intravenous Radiocontrast with Kidney Function: A Regression Discontinuity Analysis. *JAMA Intern Med.* 2021;181(6):767-74.

125. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology*. 2013;267(1):94–105.
126. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is intravenous administration of iodixanol associated with increased risk of acute kidney injury, dialysis, or mortality? A propensity score-adjusted study. *Radiology*. 2017;285(2):414–24.
127. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, Carter RE, Katzberg RW, Williamson EE, et al. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1046–53.
128. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: A propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271(1):65–73.
129. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: Causal or coincident phenomenon? *Radiology*. 2013;267(1):106–18.
130. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, et al. Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1570–9.
131. Williams LMS, Walker GR, Loewenherz JW, Gidel LT. Association of Contrast and Acute Kidney Injury in the Critically Ill: A Propensity-Matched Study. *Chest*. 2020;157(4):866–876.
132. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. Vol. 180, *Pharmacol Ther*. 2017;180:99–112.
133. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68(1):14–22.
134. Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, Russo D. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
135. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera N v., Colombo A, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2569–76.

136. Pisani A, Riccio E, Andreucci M, Faga T, Ashour M, di Nuzzi A, et al. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Biomed Res Int*. 2013 :868321.
137. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast Material–induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology*. 2013;268(3):719-28.
138. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930–6.
139. 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;105(19):2259–64.
140. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology*. 1997;203(3):605–10.
141. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Supp*. 2006;69(100).
142. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2527–41.
143. Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, Mansouri M, Singh A, Abujudeh HH. Contrast-Induced Nephropathy: Identifying the Risks, Choosing the Right Agent, and Reviewing Effective Prevention and Management Methods. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015;44(6):501–4.
144. Aguiar-Souto P, Ferrante G, del Furia F, Barlis P, Khurana R, di Mario C. Frequency and predictors of contrast-induced nephropathy after angioplasty for chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2010;139(1):68–74.
145. Wong PCY, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. Vol. 158, *Int J Cardiol*. 2012;12;158(2):186-92.
146. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10076):1312–22.

147. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin S-S, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603–14.
148. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406-16.
149. Xie W, Liang X, Lin Z, Liu M, Ling Z. Latest Clinical Evidence About Effect of Acetylcysteine on Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Angiography: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2021;72(2):105-121.
150. Kolh P, Windecker S, 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 J Cardiothorac Surg*. 2014;46(4):517–92.
151. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):263–72.
152. McCullough PA. Contrast-Induced Nephropathy. Definitions, Epidemiology, and Implications. *Interv Cardiol Clin*. 2014 Jul;3(3):357-362.
153. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1162–9.
154. He H, Chen XR, Chen YQ, Niu TS, Liao YM. Prevalence and Predictors of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Meta-Analysis. Vol. 2019, *Journal of Interventional Cardiology*. Hindawi Limited; 2019.
155. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):679–728.
156. Complications of diagnostic cardiac catheterization - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://www.uptodate.com>

157. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17(1):5-10.
158. Wyman RM, Safian RD, Portway V, Skillman JJ, McKay RG, Baim DS. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(6):1400-6.
159. Stroke after cardiac catheterization - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://www.uptodate.com>
160. le May M, Wells G, So D, Chong AY, Dick A, Froeschl M, et al. Safety and Efficacy of Femoral Access vs Radial Access in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The SAFARI-STEMI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):126-34.
161. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: A prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):211-6.
162. Bashore TM, Gehrig T. Cholesterol emboli after invasive cardiac procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):217-8.
163. Espejo B, Herrero JC, Torres A, Martínez A, Gutiérrez E, Morales E, et al. Nefritis intersticial inmunoalérgica vs ateroembolismo de colesterol. Características diferenciales. *Nefrología.* 2003;23(2):125-30.
164. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet.* 2010;375(9726):1650-60.
165. Scolari F, Ravani P, Pola A, Guerini S, Zubani R, Movilli E, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1584-90.
166. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation.* 2007;116(3):298-304.
167. Jiang W, Yu J, Xu J, Shen B, Wang Y, Luo Z, et al. Impact of cardiac catheterization timing and contrast media dose on acute kidney injury after cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1).

168. Okumura N, Hayashi M, Ishii H, Yoshikawa D, Yasuda Y, Goto M, et al. Novel preprocedural and acute-phase postprocedural predictive factors for contrast-induced kidney injury in CKD patients. *Int J Cardiol.* 2014;172(2).
169. Aubry P, Brillet G, Catella L, Schmidt A, Bénard S. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):1–17.
170. Lun Z, Liu L, Chen G, Ying M, Liu J, Wang B, et al. The global incidence and mortality of contrast-associated acute kidney injury following coronary angiography: a meta-analysis of 1.2 million patients. *J Nephrol.* 2021;34(5):1479–89.
171. Aurelio A, Durante A. Contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions: Pathogenesis, risk factors, outcome, prevention and treatment. Vol. 128, *Cardiology.* 2014;128(1):62-72.
172. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int.* 2005;68(5):2256–63.
173. Goussot S, Mousson C, Guenancia C, Stamboul K, Brunel P, Brunet D, et al. N-Terminal Fragment of Pro B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116(6):865–71.
174. Pyxaras SA, Sinagra G, Mangiacapra F, Perkan A, di Serafino L, Vitrella G, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am J Cardiol.* 2013;111(5):684–8.
175. 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;44(9):1780–5.
176. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J.* 2004;148(3):422–9.
177. 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;67(2):706–13.

178. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* 2010;78(8):803–9.
179. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: A systematic review and meta-analysis. Vol. 6, *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2013. p. 37–43.
180. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 4;382(23):2238–47.
181. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl [Internet]*. 2006 [cited 2021 Dec 13];69(100). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16612394/>
182. Neyra JA, Shah S, Mooney R, Jacobsen G, Yee J, Novak JE. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: A cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 Jun;28(6):1463–71.
183. Sterling KA, Tehrani T, Rudnick MR. Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy. Vol. 17, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008. p. 616–23.
184. Carande EJ, Brown K, Jackson D, Maskell N, Kouzaris L, Greene G, et al. Acute Kidney Injury Following Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: Incidence, Aetiology, Risk Factors and Outcomes. *Angiology*. 2022 Feb 1;73(2):139–45.
185. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Apostolakis S, Adina T, Kikas P, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: A novel approach tailored to current practice. *International Journal of Cardiology*. 2013 Feb 10;163(1):46–55.
186. Liu J, Li Q, Chen W, Huang H, Yu Y, Wang B, et al. Incidence and mortality of acute kidney disease following coronary angiography: a cohort study of 9223 patients. *International Urology and Nephrology*. 2022;
187. Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. Vol. 101, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2015. p. 1778–85.
188. He H, You Z, Lin X, He C, Zhang S, Luo M, et al. A Comparison Between Two Definitions of Contrast-Associated Acute Kidney Injury for Long-Term Mortality in Elderly and Non-elderly

- Patients After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021 Sep 27;8.
189. Chen L, Wang X, Wang Q, Ding D, Jiang W, Ruan Z, et al. Predictive value of two different definitions of contrast-associated acute kidney injury for long-term major adverse kidney events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal*. 2022 May 13;
 190. Assareh A, Yazdankhah S, Majidi S, Nasehi N, Beladi Mousavi SS. Contrast induced nephropathy among patients with normal renal function undergoing coronary angiography. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2016 Feb 26;5(1):21–4.
 191. Chen S qun, Liu Y, Smyth B, Li H long, Sun G li, Chen Z jun, et al. Clinical Implications of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Without Baseline Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography. *Heart Lung and Circulation*. 2019 Jun 1;28(6):866–73.
 192. Gaipov A, Molnar MZ, Potukuchi PK, Sumida K, Szabo Z, Akbilgic O, et al. Acute kidney injury following coronary revascularization procedures in patients with advanced CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019 Nov 1;34(11):1894–901.
 193. El-Ahmadi A, Abassi MS, Andersson HB, Engstrøm T, Clemmensen P, Helqvist S, et al. Acute kidney injury – A frequent and serious complication after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2019 Dec 1;14(12).
 194. Zhunuspekova A, Mansurova J, Karazhanova L. Independent predictors of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *PLoS ONE*. 2021 Mar 1;16(3 March).
 195. Guillon B, Ecarnot F, Marcucci C, Ducloux D, Chatot M, Badoz M, et al. Incidence, Predictors, and Impact on Six-Month Mortality of Three Different Definitions of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography. *American Journal of Cardiology*. 2018 Apr 1;121(7):818–24.
 196. Skalsky K, Levi A, Bental T, Vaknin-Assa H, Assali A, Steinmetz T, et al. The Definition of “Acute Kidney Injury” Following Percutaneous Coronary Intervention and Cardiovascular Outcomes. *American Journal of Cardiology*. 2021 Oct 1;156:39–43.
 197. Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: A 10-year study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(12):3859–66.

198. Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: A prospective study in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 May;21(5):1248–52.
199. Ng AKY, Ng PY, Ip A, Lam L tin, Ling IWH, Wong ASL, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury on long-term major adverse cardiovascular events and kidney function after percutaneous coronary intervention: insights from a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Clinical Kidney Journal*. 2022 Feb 4;15(2):338–46.
200. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas 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. 2000.
201. Kuno T, Numasawa Y, Mikami T, Niimi N, Sawano M, Kodaira M, et al. Association of decreasing hemoglobin levels with the incidence of acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: a prospective multi-center study. *Heart and Vessels*. 2021 Mar 1;36(3):330–6.
202. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2004 Apr;20(5):505–9.
203. 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.
204. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2146–55.
205. Turcot DB, Kiernan FJ, McKay RG, Grey NJ, Boden W, Perdrizet GA. Acute hyperglycemia: implications for contrast-induced nephropathy during cardiac catheterization. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):620–1.
206. Park SH, Shin WY, Lee EY, Gil HW, Lee SW, Lee SJ, et al. The impact of hyperuricemia on in-hospital mortality and incidence of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2011;75(3):692–7.
207. Lapsia V, Johnson RJ, Dass B, Shimada M, Kambhampati G, Ejaz NI, et al. Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury. *Am J Med*. 2012 Mar;125(3):302.e9-17.

208. Ejaz AA, Beaver TM, Shimada M, Sood P, Lingegowda V, Schold JD, et al. Uric acid: a novel risk factor for acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients? *Am J Nephrol.* 2009;30(5):425–9.
209. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Casseti E, Marino P, Suryapranata H, et al. Uric acid levels and the risk of Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Feb;25(2):181–6.
210. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Mar;22(3):819–26.
211. Kanbay M, Solak Y, Afsar B, Nistor I, Aslan G, Çağlayan OH, et al. Serum Uric Acid and Risk for Acute Kidney Injury Following Contrast. *Angiology.* 2017 Feb;68(2):132–44.
212. Kowalczyk J, Francuz P, Swoboda R, Lenarczyk R, Sredniawa B, Golda A, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with different types of renal dysfunction and acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(2):c114-22.
213. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Picariello C, Gensini GF. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med.* 2012 Feb;7(1):33–9.
214. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Sori A, Bernardo P, Gensini GF. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers: a single center experience. *Int J Cardiol.* 2010 Jan 21;138(2):206–9.
215. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol.* 2005 Aug 15;96(4):489–95.
216. Shacham Y, Steinvil A, Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. Vol. 29, *Journal of Nephrology.* Springer New York LLC; 2016. p. 169–74.
217. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3553–62.

218. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553–62.
219. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):269–75.
220. Xin W, Lin Z, Zhang T, Jia S. Effects of allopurinol pretreatment on the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2020 Jan 1;93(1):24–33.
221. Chen SQ, Liu Y, Smyth B, Li HL, Sun GL, Chen ZJ, et al. Clinical Implications of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Without Baseline Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography. *Heart Lung Circ*. 2019 Jun;28(6):866–73.
222. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(1):5–14.
223. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 365(9457):417–30.
224. Han SJ, Lee HT. Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 Dec 31;38(4):427–40.
225. Budano C, Levis M, D’Amico M, Usmani T, Fava A, Sbarra P, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury definition on clinical outcomes. *Am Heart J*. 2011 May;161(5):963–71.
226. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol*. 1996 Mar;53(3):233–6.
227. Rim MY, Ro H, Kang WC, Kim AJ, Park H, Chang JH, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. *Am J Kidney Dis*. 2012 Oct;60(4):576–82.
228. Jo SH, Lee JM, Park J, Kim HS. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 12 studies with 4,493 patients. *Cardiology*. 2015;130(1):4–14.

229. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):749–55.
230. Bainey KR, Rahim S, Etherington K, Rokoss ML, Natarajan MK, Velianou JL, et al. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):110–6.
231. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J*. 51(5):521–6.
232. Abe D, Sato A, Hoshi T, Kakefuda Y, Watabe H, Ojima E, et al. Clinical predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency versus elective percutaneous coronary intervention - Results from the ibaraki cardiovascular assessment study registry -. *Circulation Journal*. 2014;78(1):85–91.
233. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603–14.
234. Schmucker J, Fach A, Becker M, Seide S, Bünger S, Zabrocki R, et al. Predictors of acute kidney injury in patients admitted with ST-elevation myocardial infarction - results from the Bremen STEMI-Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Dec;7(8):710–22.
235. Silvain J, Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, Guedeney P, Vignolles N, et al. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018 May 1;104(9):767–72.
236. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction found to have significant coronary artery disease on coronary angiography and managed medically: Stratification according to renal function. *American Heart Journal*. 2012;164(1).
237. Murakami R, Kumita S ichiro, Hayashi H, Sugizaki K ichi, Okazaki E, Kiriyaama T, et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol*. 2013 Oct;82(10):e521-4.

238. 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.
239. 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.
240. Sreenivasan J, Zhuo M, Khan MS, Li H, Fugar S, Desai P, et al. Anemia (Hemoglobin \leq 13 g/dL) as a Risk Factor for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Following Coronary Angiography. *American Journal of Cardiology.* 2018 Sep 15;122(6):961–5.
241. Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ, Madayag MA, Cavallino RP, Crystal GJ. Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesth Analg.* 1990 Jul;71(1):73–6.
242. Shacham Y, Gal-Oz A, Leshem-Rubinow E, Arbel Y, Flint N, Keren G, et al. Association of admission hemoglobin levels and acute kidney injury among myocardial infarction patients treated with primary percutaneous intervention. *Can J Cardiol.* 2015 Jan;31(1):50–5.
243. Karrowni W, Vora AN, Dai D, Wojdyla D, Dakik H, Rao S v. Blood Transfusion and the Risk of Acute Kidney Injury Among Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9).
244. Helgason D, Long TE, Helgadottir S, Palsson R, Sigurdsson GH, Gudbjartsson T, et al. Acute kidney injury following coronary angiography: a nationwide study of incidence, risk factors and long-term outcomes. *Journal of Nephrology.* 2018 Oct 1;31(5):721–30.
245. Zhou D, Lun Z, Wang B, Liu J, Liu L, Chen G, et al. Association Between Non-Recovered Contrast-Associated Acute Kidney Injury and Poor Prognosis in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022 Mar 7;9.
246. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):262–71.
247. Hickson LJ, Chaudhary S, Williams AW, Dillon JJ, Norby SM, Gregoire JR, et al. Predictors of outpatient kidney function recovery among patients who initiate hemodialysis in the hospital. *Am J Kidney Dis.* 2015 Apr;65(4):592–602.
248. Himmelfarb J. Acute kidney injury in the elderly: problems and prospects. *Semin Nephrol.* 2009 Nov;29(6):658–64.

249. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012 Jun 26;125(25):3099–107.
250. Wi J, Ko YG, Kim JS, Kim BK, Choi D, Ha JW, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011 Nov;97(21):1753–7.
251. Kurogi K, Ishii M, Sakamoto K, Komaki S, Marume K, Kusaka H, et al. Persistent Renal Dysfunction in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014096.
252. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2671–83.
253. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):803–9.
254. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(8):893–9.
255. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1179–85.
256. Hsu C yuan, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 May;4(5):891–8.
257. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FRM, Machado César LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19(7):1803–7.
258. Tajiri K, Maruyama H, Sato A, Shimojo N, Saito T, Endo M, et al. Prediction of chronic renal insufficiency after coronary angiography by an early increase in oxidative stress and decrease in glomerular filtration rate. *Circ J*. 2011;75(2):437–42.

259. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney International*. 2010;78(8):803–9.
260. Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Généreux P, et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J*. 2014 Jun 14;35(23):1533–40.
261. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jul;293(1):F30-40.
262. Singh M, Singh P, Grewal P, Kovacs D, Molnar J, Arora R, et al. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with mild versus moderate renal insufficiency at 30-day and 1-year follow-up. *Am J Ther*. 21(3):184–92.
263. Sica D. The implications of renal impairment among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2002 Apr;14 Suppl B:30B-37B.
264. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, Singh R, al Thani H, Akbar M, et al. In-hospital major clinical outcomes in patients with chronic renal insufficiency presenting with acute coronary syndrome: data from a Registry of 8176 patients. *Mayo Clin Proc*. 2010 Apr;85(4):332–40.
265. Hemmelgarn BR, Ghali WA, Quan H, Brant R, Norris CM, Taub KJ, et al. Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jan;37(1):64–72.