



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL:

**EFFECTO DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO SO-
BRE LA INCIDENCIA DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CON-
TRASTE EN PACIENTES INTERVENIDOS DE REPARACION
AÓRTICA ENDOVASCULAR**

Presentada por *Diana Gutiérrez Castillo* para optar al grado de doctor
por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Carlos Vaquero Puerta

Dr. D. Enrique María San Norberto García

2022

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido profesionalmente en el desarrollo de este trabajo, y a aquellas personas que personalmente en todo momento me han ofrecido su apoyo.

Y de manera especial,

Al Prof. Dr. Carlos Vaquero Puerta, por su dirección de la tesis y la incansable insistencia en la realización de este trabajo para poder optar al grado de doctor. Agradecerle su estímulo a nivel científico durante toda la formación y el ejercicio de especialista en Angiología y Cirugía Vascul.

Al Dr. Enrique María San Norberto García, por su ayuda en el planteamiento y realización de este trabajo, puesto que sin esta ayuda hubiera sido imposible conseguirlo.

A mis compañeros actuales y a los que lo han sido en mis años de formación en la especialidad de Angiología y Cirugía Vascul, sus consejos y sus enseñanzas han contribuido a mi formación profesional y personal.

Quiero especialmente agradecer a mi familia, su esfuerzo y apoyo tan importante durante toda mi vida. Gracias a ellos he podido llegar a ser lo que soy actualmente personal y profesionalmente.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE TABLAS	14
ÍNDICE DE FIGURAS	21
I. INTRODUCCIÓN	26
A. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE	27
1. De la Insuficiencia Renal Aguda	27
2. De la Nefropatía Inducida por Contraste	28
3. Implicaciones en pacientes intervenidos de EVAR (EndoVascular Aortic Repair - reparación aórtica endovascular)	29
4. Epidemiología de la Nefropatía Inducida por Contraste	31
5. Etiología de la Nefropatía Inducida por Contrastos	33
Tabla I. Lista de factores de riesgo de nefropatía inducida por contraste clasificados según sean modificables y no modificables²	34
5.1. Factores de riesgo no modificables implicados en NIC	35
5.2. Factores de riesgo modificables implicados en NIC	37
6. Fisiopatología de la NIC	40
6.1 Citotoxicidad del contraste yodado:	40
6.2. Vasoconstricción:	41
7. Diagnóstico de la Nefropatía Inducida por Contraste	43

7.1 Biomarcadores 43

7.2. Escalas de Riesgo 49

Tabla II. Score de Mehran18 para el riesgo de nefropatía inducida por contraste. 52

8. Estrategias de Prevención y tratamiento de la NIC 52

8.1. Fluidoterapia 53

8.2. Fármacos 54

8.4. Reducción de volumen de contraste: 57

B. PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO 59

1. Definición 59

2. Mecanismo fisiopatológico 60

3. Aplicaciones 62

II. HIPÓTESIS 64

III. OBJETIVOS 68

PRINCIPAL 69

SECUNDARIOS 69

IV. MATERIAL Y MÉTODOS 72

1. Generalidades del estudio: 73

2. Cálculo del Tamaño Muestral 74

3. Sujetos del Estudio 76

3.1. Criterios de Inclusión 76

3.2. Criterios de Exclusión 76

3.3. Técnica de aleatorización 76

4. Diagrama de flujo. 77

Figura 1. Esquema del estudio: inclusión en el estudio y seguimiento a 30 días. 77

5. Variables Analizadas 78

4.1. Variables Demográficas: 78

4.2. Antecedentes Personales: 79

4.3. Variables influyentes sobre la función renal 79

4.4. Valores analíticos preoperatorios: 80

4.5. Variables intraoperatorias: 81

4.6. Variables del postoperatorio inmediato: 81

4.7. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h y a los 30 días 82

4.8. Variables referentes a la función renal tras la cirugía 82

4.9. Análisis a posteriori por subgrupos 83

4. Gestión de Datos 84

5. Sistemática habitual en el Hospital Clínico Universitario (HCU) 85

6. Protocolo de Hidratación 87

7. Protocolo de Precondicionamiento Isquémico Remoto 88

Figura 2. Esquema del protocolo de preconditionamiento isquémico remoto. 88

8. Análisis Estadístico	89
10. Costes del estudio	91
11. Consideraciones éticas	93
VI. RESULTADOS	95
1. Población estudiada:	96
Figura 3. Diagrama de flujo tras análisis de datos.	97
1.1 Variables demográficas:	98
Tabla III. Distribución de la muestra según sexo.	98
Tabla IV. Distribución de la muestra según edad.	98
1.2 Antecedentes:	98
Tabla V. Distribución de la muestra según prevalencia de diabetes méltus.	99
Tabla VI. Distribución de la muestra según prevalencia de hipertensión arterial.	99
Tabla VII. Distribución de la muestra según prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva o de cavidades derechas.	99
1.3 Variables influyentes sobre la función renal	99
Tabla VIII. Distribución de la muestra según tasa estimada de filtración glomerular (eGFR) en el preoperatorio.	100
Tabla IX. Distribución de la muestra según riesgo de nefropatía por contraste aplicando el score de Mehran.	100

Tabla X. Registro de fármacos preoperatorios.	101
2. Valores analíticos preoperatorios:	102
Tabla XI. Valores analíticos preoperatorios.	102
3. Variables intraoperatorias:	103
Tabla XII. Volumen de contraste en ml.	103
Tabla XIII. Volumen de suero en ml.	103
Tabla IVX. Fármacos para nefroprotección administrados intraoperatoria- mente.	104
Tabla XV. Fármacos intraoperatorios que interfieren directamente con la función renal.	104
Tabla XVI. Técnica quirúrgica utilizada para la reparación de la patología aórtica aneurismática.	105
Tabla XVII. Modelo de endoprótesis implantada.	105
Tabla XVIII. Tipo de anestesia utilizada.	105
4. Variables referentes a la función renal tras la cirugía	107
Tabla XIX. Pacientes que desarrollaron nefropatía inducida por contraste durante las primeras 48-72 horas.	107
Tabla XX. Variación absoluta y relativa de creatinina sérica en las primeras 48-72h	107
5. Resto de variables del postoperatorio inmediato:	108
Tabla XXI. Diuresis y volumen de suero administrado en la Unidad de Re-	

animación durante el postoperatorio inmediato.	108
Tabla XXII. Fármacos utilizados en la Unidad de Reanimación (diuréticos o inotrópicos)	108
Tabla XXIII. Necesidad y duración de la sueroterapia pasadas las primeras 24 horas del preoperatorio.	109
6. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h	110
y a los 30 días	110
Tabla XXIV. Valores analíticos en postoperatorio a las 24 horas, 48-72 horas y a los 30 días.	112
7. Análisis de subgrupos	113
Tabla XXV. Distribución de pacientes intervenidos de EVAR según fijación supra o infrarrenal y valores postoperatorios.	115
8. Gráficos de evolución de valores analíticos en postoperatorio	116
8.1. Evolución de la creatinina sérica a lo largo del estudio	116
Figura 3. Evolución de la creatinina sérica en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.	116
8.2. Evolución de la urea sérica a lo largo del estudio	116
Figura 4. Evolución de la urea sérica en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.	116
8.3. Evolución de la tasa estimada de filtrado glomerular a lo largo del estudio	117
Figura 5. Evolución de la tasa estimada de filtración glomerular en pre- y	

postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.	117
8.4. Evolución de las cifras de hematocrito a lo largo del estudio	117
Figura 6. Evolución del hematocrito en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.	117
VII.DISCUSIÓN	119
1. Nefropatía por contraste	120
1.1. Incidencia	121
Figura 8. Evolución de la creatinina sérica durante el estudio.	121
Figura 9. Evolución de la tasa estimada de filtrado glomerular durante el estudio.	122
Figura 7. Clasificación RIFLE ¹³⁹ para la insuficiencia renal aguda.	126
1.2. Estrategias de Protección	127
2. Precondicionamiento isquémico remoto	130
2.1. Fisiopatología y efecto a largo plazo	134
2.2. Aplicaciones en EVAR	135
Figura 11. Evolución del hematocrito.	140
3. Limitaciones del estudio	142
3.1. Biomarcadores en práctica clínica	142
3.2. Protocolo de preconditionamiento	144
3.3. Independencia de servicio de anestesia	145
4. Futuros estudios	146

VIII. CONCLUSIONES 149

IX. BIBLIOGRAFÍA 153

X. ANEXOS 179

Anexo I 180

Anexo II 181

Anexo III 182

ÍNDICE DE TABLAS

AGRADECIMIENTOS 3

ÍNDICE 5

ÍNDICE DE TABLAS 14

ÍNDICE DE FIGURAS 21

I. INTRODUCCIÓN 26

A. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR
CONTRASTE 27

1. De la Insuficiencia Renal Aguda 27

2. De la Nefropatía Inducida por Contraste 28

3. Implicaciones en pacientes intervenidos de EVAR (EndoVascular Aortic Repair - reparación aórtica endovascular) 29

4. Epidemiología de la Nefropatía Inducida por Contraste 31

5. Etiología de la Nefropatía Inducida por Contrastes 33

Tabla I. Lista de factores de riesgo de nefropatía inducida por contraste clasificados según sean modificables y no modificables² 34

5.1. Factores de riesgo no modificables implicados en NIC 35

5.2. Factores de riesgo modificables implicados en NIC 37

6. Fisiopatología de la NIC⁴⁰

6.1 Citotoxicidad del contraste yodado: 40

6.2. Vasoconstricción: 41

7. Diagnóstico de la Nefropatía Inducida por Contraste	43
7.1 Biomarcadores	43
7.2. Escalas de Riesgo	49
Tabla II. Score de Mehran18 para el riesgo de nefropatía inducida por contraste.	52
8. Estrategias de Prevención y tratamiento de la NIC	52
8.1. Fluidoterapia	53
8.2. Fármacos	54
8.4. Reducción de volumen de contraste:	57
B. PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO	59
1. Definición	59
2. Mecanismo fisiopatológico	60
3. Aplicaciones	62
II. HIPÓTESIS	64
III. OBJETIVOS	68
PRINCIPAL	69
SECUNDARIOS	69
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	72
1. Generalidades del estudio:	73
2. Cálculo del Tamaño Muestral	74
3. Sujetos del Estudio	76

3.1. Criterios de Inclusión	76
3.2. Criterios de Exclusión	76
3.3. Técnica de aleatorización	76
4. Diagrama de flujo.	77
5. Variables Analizadas	78
4.1. Variables Demográficas:	78
4.2. Antecedentes Personales:	79
4.3. Variables influyentes sobre la función renal	79
4.4. Valores analíticos preoperatorios:	80
4.5. Variables intraoperatorias:	81
4.6. Variables del postoperatorio inmediato:	81
4.7. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h y a los 30 días	82
4.8. Variables referentes a la función renal tras la cirugía	82
4.9. Análisis a posteriori por subgrupos	83
4. Gestión de Datos	84
5. Sistemática habitual en el Hospital Clínico Universitario (HCU)	85
6. Protocolo de Hidratación	87
7. Protocolo de Precondicionamiento Isquémico Remoto	88
8. Análisis Estadístico	89
10. Costes del estudio	91
11. Consideraciones éticas	93

VI. RESULTADOS 95

1. Población estudiada: 96

1.1 Variables demográficas: 98

Tabla III. Distribución de la muestra según sexo. 98

Tabla IV. Distribución de la muestra según edad. 98

1.2 Antecedentes: 98

Tabla V. Distribución de la muestra según prevalencia de diabetes méli-
tus. 99

Tabla VI. Distribución de la muestra según prevalencia de hipertensión
arterial. 99

Tabla VII. Distribución de la muestra según prevalencia de insuficiencia
cardiaca congestiva o de cavidades derechas. 99

1.3 Variables influyentes sobre la función renal 99

Tabla VIII. Distribución de la muestra según tasa estimada de filtración
glomerular (eGFR) en el preoperatorio. 100

Tabla IX. Distribución de la muestra según riesgo de nefropatía por con-
traste aplicando el score de Mehran. 100

Tabla X. Registro de fármacos preoperatorios. 101

2. Valores analíticos preoperatorios: 102

Tabla XI. Valores analíticos preoperatorios. 102

3. Variables intraoperatorias: 103

Tabla XII. Volumen de contraste en ml. 103

Tabla XIII. Volumen de suero en ml.	103
Tabla IVX. Fármacos para nefroprotección administrados intraoperatoriamente.	104
Tabla XV. Fármacos intraoperatorios que interfieren directamente con la función renal.	104
Tabla XVI. Técnica quirúrgica utilizada para la reparación de la patología aórtica aneurismática.	105
Tabla XVII. Modelo de endoprótesis implantada.	105
Tabla XVIII. Tipo de anestesia utilizada.	105
4. Variables referentes a la función renal tras la cirugía 107	
Tabla XIX. Pacientes que desarrollaron nefropatía inducida por contraste durante las primeras 48-72 horas.	107
Tabla XX. Variación absoluta y relativa de creatinina sérica en las primeras 48-72h	107
5. Resto de variables del postoperatorio inmediato: 108	
Tabla XXI. Diuresis y volumen de suero administrado en la Unidad de Reanimación durante el postoperatorio inmediato.	108
Tabla XXII. Fármacos utilizados en la Unidad de Reanimación (diuréticos o inotrópicos)	108
Tabla XXIII. Necesidad y duración de la sueroterapia pasadas las primeras 24 horas del preoperatorio.	109
6. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h 110	
y a los 30 días	110

Tabla XXIV. Valores analíticos en postoperatorio a las 24 horas, 48-72 horas y a los 30 días. 112

7. Análisis de subgrupos113

Tabla XXV. Distribución de pacientes intervenidos de EVAR según fijación supra o infrarrenal y valores postoperatorios. 115

8. Gráficos de evolución de valores analíticos en postoperatorio 116

8.1. Evolución de la creatinina sérica a lo largo del estudio 116

8.2. Evolución de la urea sérica a lo largo del estudio 116

8.3. Evolución de la tasa estimada de filtrado glomerular a lo largo del estudio 117

8.4. Evolución de las cifras de hematocrito a lo largo del estudio 117

VII.DISCUSIÓN 119

1. Nefropatía por contraste 120

1.1. Incidencia 121

1.2. Estrategias de Protección 127

2. Precondicionamiento isquémico remoto 130

2.1. Fisiopatología y efecto a largo plazo 134

2.2. Aplicaciones en EVAR 135

3. Limitaciones del estudio142

3.1. Biomarcadores en práctica clínica 142

3.2. Protocolo de precondicionamiento 144

3.3. Independencia de servicio de anestesia 145

4. Futuros estudios 146

VIII. CONCLUSIONES 149

IX. BIBLIOGRAFÍA 153

X. ANEXOS 179

Anexo I 180

Anexo II 181

Anexo III 182

ÍNDICE DE FIGURAS

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE TABLAS	14
ÍNDICE DE FIGURAS	21
I. INTRODUCCIÓN	26
A. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE	27
1. De la Insuficiencia Renal Aguda	27
2. De la Nefropatía Inducida por Contraste	28
3. Implicaciones en pacientes intervenidos de EVAR (EndoVascular Aortic Repair - reparación aórtica endovascular)	29
4. Epidemiología de la Nefropatía Inducida por Contraste	31
5. Etiología de la Nefropatía Inducida por Contrastes	33
6. Fisiopatología de la NIC40	
7. Diagnóstico de la Nefropatía Inducida por Contraste	43
8. Estrategias de Prevención y tratamiento de la NIC	52
B. PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO	59
1. Definición	59
2. Mecanismo fisiopatológico	60
3. Aplicaciones	62

II. HIPÓTESIS	64
III. OBJETIVOS	68
PRINCIPAL	69
SECUNDARIOS	69
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	72
1. Generalidades del estudio:	73
2. Cálculo del Tamaño Muestral	74
3. Sujetos del Estudio	76
4. Diagrama de flujo.	77
Figura 1. Esquema del estudio: inclusión en el estudio y seguimiento a 30 días.	77
5. Variables Analizadas	78
4. Gestión de Datos	84
5. Sistemática habitual en el Hospital Clínico Universitario (HCU)	85
6. Protocolo de Hidratación	87
7. Protocolo de Precondicionamiento Isquémico Remoto	88
Figura 2. Esquema del protocolo de precondicionamiento isquémico remoto.	88
8. Análisis Estadístico	89
10. Costes del estudio	91
11. Consideraciones éticas	93

VI. RESULTADOS 95

1. Población estudiada: 96

Figura 3. Diagrama de flujo tras análisis de datos. 97

2. Valores analíticos preoperatorios: 102

3. Variables intraoperatorias: 103

4. Variables referentes a la función renal tras la cirugía 107

5. Resto de variables del postoperatorio inmediato: 108

6. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h 110

y a los 30 días 110

7. Análisis de subgrupos 113

8. Gráficos de evolución de valores analíticos en postoperatorio 116

Figura 3. Evolución de la creatinina sérica en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento. 116

Figura 4. Evolución de la urea sérica en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento. 116

Figura 5. Evolución de la tasa estimada de filtración glomerular en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento. 117

Figura 6. Evolución del hematocrito en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento. 117

VII. DISCUSIÓN 119

1. Nefropatía por contraste 120

Figura 8. Evolución de la creatinina sérica durante el estudio.	121
Figura 9. Evolución de la tasa estimada de filtrado glomerular durante el estudio.	122
Figura 7. Clasificación RIFLE ¹³⁹ para la insuficiencia renal aguda.	126
2. Precondicionamiento isquémico remoto	130
Figura 11. Evolución del hematocrito.	140
3. Limitaciones del estudio	142
4. Futuros estudios	146
VIII. CONCLUSIONES	149
IX. BIBLIOGRAFÍA	153
X. ANEXOS	179
Anexo I	180
Anexo II	181
Anexo III	182

I. INTRODUCCIÓN

A. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

1. De la Insuficiencia Renal Aguda

Existen varias definiciones para el concepto de insuficiencia renal aguda, todas las cuales incluyen el deterioro abrupto de la función renal y el consiguiente aumento de los productos nitrogenados en sangre¹. La Sociedad Española de Nefrología, recomienda la utilización de la siguiente definición: “Es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.”, ya que hace referencia explícita a los cambios de la homeostasis que se producen en la insuficiencia renal aguda².

De forma cuantitativa, la insuficiencia renal aguda a menudo se define como un aumento de creatinina sérica superior al 0,3mg/dL en las primeras 48 horas, un aumento relativo de >50% sobre la creatinina basal durante los primeros 7 días u oliguria de más de 6 horas de duración y se asocia a una mortalidad de entre 40-90%^{3,4}.

2. De la Nefropatía Inducida por Contraste

Se define la nefropatía inducida por contraste (NIC) como la aparición de insuficiencia renal aguda entre 2 y 7 días tras la administración de contraste yodado⁵. La definición más aceptada de NIC es el aumento absoluto de creatinina sérica $>0,5$ mg/dl; $44\mu\text{mol/L}$ o un aumento relativo de $>25\%$ de la cifra de creatinina sérica entre 48 y 72 horas tras la administración de contraste yodado^{4,5,6,7,8}.

En la mayoría de los pacientes diagnosticados de NIC, ésta se manifiesta como una elevación transitoria y autolimitada de la creatinina sérica, que se resuelve en aproximadamente una semana⁹.

3. Implicaciones en pacientes intervenidos de EVAR (*EndoVascular Aortic Repair* - reparación aórtica endovascular)

El tratamiento endovascular de la patología aórtica aneurismática ha supuesto un avance extraordinario para la Cirugía Vasculat. En un estudio de Wald et al, se comparó la afectación de la función renal en pacientes intervenidos de forma programada de aneurisma de aorta abdominal mediante cirugía abierta y endovascular, demostrando que EVAR asociaba una reducción del 60% en el riesgo de desarrollar una insuficiencia renal aguda en el postoperatorio¹⁰. La cirugía abierta tradicional, con cifras de insuficiencia renal postoperatorio de hasta 75%¹¹.

Sin embargo, la utilización de contrastes yodados, muy habitual en estos procedimientos menos invasivos, no está exenta de riesgos. La NIC es uno de los mayores efectos adversos de la utilización de contrastes yodados, y está relacionada con un aumento significativo de la morbimortalidad¹² y los costes de hospitalización.

El deterioro de la función renal afecta aproximadamente al 18-23% de los pacientes intervenidos de EVAR en el periodo perioperatorio^{13,14}.

La reparación endovascular de aneurismas de aorta asocia varios mecanismos de lesión renal además de la nefrotoxicidad del contraste como los microembolismos de la arteria renal durante la colocación del dispositivo^{15,16}, complicaciones que afecten directamente a la arteria re-

nal como disección o cobertura del ostium¹⁷, síndrome de isquemia re-perfusión¹³, hipovolemia y factores de riesgo cardiovascular añadidos¹⁸. La SEN¹⁵ sugiere que pueda haber casos en los que la NIC esté mezclada con casos de ateroembolismo, lo cual empeora el pronóstico¹⁹.

4. Epidemiología de la Nefropatía Inducida por Contraste

Después de los procedimientos quirúrgicos, en general, y la hipotensión, la NIC es la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados (11%)^{20,21}.

La incidencia de NIC en pacientes sometidos a coronariografía percutánea con función renal normal es inferior al 1-3%, sin embargo en pacientes con enfermedad renal crónica previa, la incidencia aumenta drásticamente hasta un 40-50%^{9,22}. Además, aún con función renal normal, si existe historia de insuficiencia renal previa, el riesgo de NIC es del 12-23%⁴. En un estudio realizado por Walsh, la incidencia de NIC en pacientes intervenidos de EVAR fue del 9%¹⁰.

Estas cifras concuerdan con las obtenidas en otro estudio realizado en población similar en nuestro centro, en el que la incidencia es del 8,3%¹⁹.

La utilización de contrastes yodados intravasculares es la causa del 10% de los casos de fracaso renal agudo (FRA) en pacientes hospitalizados, colocándola como tercera causa más frecuente de insuficiencia renal aguda intrahospitalaria^{9,20}. La tasa de mortalidad estimada en este último grupo de pacientes es del 35%, y entre el 13 y el 30% de los pacientes que desarrollan una insuficiencia renal aguda por esta causa no recupera una función renal normal^{9,20}. La mortalidad intrahospitalaria se

multiplica por cinco en pacientes que han recibido contraste intravascular y han desarrollado insuficiencia renal secundaria al mismo en comparación con pacientes que no la desarrollaron. De la misma forma, la mortalidad al año y a los 5 años se multiplica por cuatro²³.

5. Etiología de la Nefropatía Inducida por Contrastes

Dada la extrema gravedad que entraña esta patología, se han identificado factores de riesgo con el objetivo de mitigarla y predecir la aparición de NIC²⁶. Se distinguen factores de riesgo dependientes de la intervención o *modificables* (tipo y cantidad de contraste, vía de administración, la utilización de drogas vasoactivas o balones de contrapulsación y múltiples exposiciones a contraste en menos de 72 horas) y factores de riesgo dependientes del paciente^{9,18} o *no modificables*^{4,25,27}.

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad avanzada	Volumen de contraste
Diabetes Mellitus	Hipotensión
Renal (Ccr < 60), síndrome nefrótico, trasplante renal	Anemia
Cirrosis	Deshidratación
ICC, baja FEVI, IAM, shock cardiogénico	Hipoalbuminemia
Mieloma	Fármacos: anti-inflamatorios no esteroides, antibióticos nefrotóxicos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
	Metformina

Tabla I. Lista de factores de riesgo de nefropatía inducida por contraste clasificados según sean modificables y no modificables²

5.1. Factores de riesgo no modificables implicados en NIC

- a. La *edad avanzada* se ha asociado en numerosos estudios con una mayor sensibilidad a agentes lesivos, posiblemente porque estos pacientes parten de cifras más elevadas de creatinina basal y poseen una menor capacidad de adaptación a la isquemia ^{9,28,29}.

- b. La *diabetes mellitus* es un factor de riesgo y tiene un efecto sinérgico con la nefropatía previa²³. sin embargo, no se considera un factor de riesgo independiente para NIC. Se multiplica por 4 el riesgo de NIC en pacientes con ambas patologías comparado con pacientes no diabéticos y sin nefropatía²⁰. Incluso los pacientes con intolerancia a la glucosa, sin diagnóstico de diabetes, tienen mayor riesgo de NIC si existe disfunción renal previa⁹. Existen varias hipótesis al respecto, la primera atribuye cierto grado de disfunción renal subclínica en los pacientes diabéticos, que se “desmascara” con la administración de contraste. La segunda es que elevadas concentraciones de glucosa en el túbulo renal aumenta el estrés oxidativo sobre las células mesangiales y agrava la toxicidad del contraste^{23,24,30}.

- c. El grado de *insuficiencia renal previa* a la administración de contrastes constituye el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de NIC^{31,32,33,34}. Incluso se ha estratificado el riesgo utilizando únicamente datos del filtrado glomerular para establecer estrategias de prevención^{4,8,30,35}. Existen estudios que contradicen este punto, sin embargo, son estudios de carácter retrospec-

tivo²⁹.

- d. La *cirrosis* se ha asociado a un aumento del riesgo de NIC en varias ocasiones. Los pacientes cirróticos están particularmente predispuestos a sufrir insuficiencia renal por depleción de volumen intravascular, hiperaldosteronismo y una hemodinámica renal globalmente alterada³⁶. En el estudio realizado por Lodhia en 2009³⁶, la presencia de ascitis demostró ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía por contraste en pacientes cirróticos en los que se realizó angiogramografía computarizada. Por otra parte, otros autores sugieren que esa confluencia de factores de riesgo supone un sesgo y que realmente la cirrosis en si no es un factor de riesgo independiente³⁷.
- e. Una mala *situación cardiovascular*, la ICC (grado III-IV de la New York Heart Association o antecedentes de edema agudo de pulmón)¹⁸, la fracción de eyección disminuida, y especialmente la hipotensión mantenida y la necesidad de inotrópicos o balón de contrapulsación actúan aumentando el riesgo de NIC^{2,25}. En un estudio realizado por Mehran et al, todos estos factores resultaron factor de riesgo independiente para aparición de NIC¹⁸.
- f. El *mieloma múltiple* a menudo se relaciona con un aumento del riesgo de NIC. Como posibles mecanismos se postulan: la precipitación de proteínas de Bence Jones y Tamm-Horsfall con la utilización de contraste. Sin embargo, es muy posible que la causa sea la existencia de cierto grado de insuficiencia renal o deshidra-

tación subyacentes¹⁹. El mieloma de se considera factor de riesgo de NIC ya que suele asociar enfermedad renal, aunque con una correcta hidratación el riesgo disminuye considerablemente³¹.

5.2. Factores de riesgo modificables implicados en NIC

1. El *volumen, tipo y vía de administración del contraste* también juegan un papel importante en la aparición de NIC. En pacientes con función renal disminuida, pequeñas cantidades de contraste (<100ml) pueden desencadenar la aparición de nefropatía³⁵. En un estudio realizado por Albert et al, se demostró que en aquellos pacientes que recibieron más de 135 ml. de contraste, se detectaba un menor aclaramiento renal con una duración superior a 3 horas³⁸. Cada 100 ml. de contraste utilizados aumenta en un 12% el riesgo de padecer CIN en individuos sin lesión renal previa²⁵. La enfermedad renal preexistente aumenta el riesgo de lesión renal aguda inducida por contraste con una OR de 2,89, (P <0.0001) entre pacientes con enfermedad renal crónica subyacente en comparación con aquellos sin ella³⁹. Un volumen de contraste yodado superior a 5 mL/kg se asocia fuertemente a la aparición de NIC y a la necesidad de diálisis⁸. Además, la exposición a múltiples dosis de contraste en 72 horas aumenta el riesgo de NIC³¹. Los contrastes de elevada osmolaridad (1000-2500 mOsm/kg, ratio 1,5:1) son los que mayor calidad de imagen ofrecen en radiología, sin embargo, se ha asociado a un mayor número de reacciones anafilácticas e incidencia

de NIC⁴⁰. La vía de administración utilizada, en concreto la vía arterial frente a la venosa y la localización infrarenal *versus* suprarenal se han considerado potencialmente más tóxicas³⁵.

Las exploraciones arteriales tienen en contra el uso de mayores cantidades de contraste. La toxicidad directa se produce fundamentalmente en la administración infrarenal arterial².

2. La *anemia* se ha relacionado en varias ocasiones con un deterioro de la función renal¹⁸, aunque en otros estudios no se halló relación⁴¹. En un estudio realizado por Nikolsky et al, se determinó la relación entre la caída del hematocrito y el riesgo de aparición de NIC. Dicho estudio comprobó que los pacientes con caídas de hematocrito superiores a 3,4% en el postoperatorio tienen entre 2 y 3 veces mayor riesgo de desarrollar NIC⁴⁰. Por cada disminución de 3% del hematocrito se observó un aumento de la NIC del 11% en los pacientes sin IR y del 23% en los pacientes con IR².
3. El uso crónico de *fármacos nefrotóxicos* (aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B e inmunosupresores como la ciclosporina, diuréticos de asa y antiinflamatorios no esteroideos) aumentan el riesgo de padecer NIC². Sin embargo, estos agentes no se ha confirmado que constituyan un factor de riesgo independiente³¹.
4. El uso de *metformina* no predispone a la aparición de NIC, sin embargo, un empeoramiento de la función renal en un paciente en tratamiento con este fármaco aumenta el riesgo de acidosis láctica,

que puede ser causa de muerte³¹.

2.5. La *hipoalbuminemia* (nivel plasmático de albúmina por debajo 35g/L) es factor predisponente por la depleción de volumen intravascular que ocasionan los cambios en la presión oncótica².

6. Fisiopatología de la NIC

La fisiopatología de la NIC gira en torno a la isquemia del parénquima medular del riñón, que a su vez se produce por varios mecanismos que interactúan de manera compleja. Esta isquemia medular se produce como resultado de un desequilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación de los vasos medulares y la acción citotóxica que ejerce el contraste de forma directa^{20,42,43,44,45,46}.

6.1 Citotoxicidad del contraste yodado:

Los contrastes intravasculares son derivados tri-yodados del benceno cuya radiopacidad depende del yodo. Esto hace que la toxicidad asociada al yodo sea una característica intrínseca del contraste⁴⁷. El yodo es un elemento químico con toxicidad bien conocida, de hecho, se utiliza como antiséptico por sus efectos deletéreos sobre la pared celular, ya sea bacteriana o humana. Al someterse el contraste yodado a la acción de la radiación, se produce un efecto de fotólisis que libera los iones de yodo de las moléculas del medio de contraste²³.

Otra propiedad específica del medio de contraste es su osmolaridad. Esto es la ratio de iones de yodo unidos a medio de contraste. Cuanto más alto es la ratio, menor será la osmolaridad del mismo. Existen contrastes de baja osmolaridad y de iso-osmolaridad (400-800 mOsm/kg, ratio 3:1 y 290 mOsm/kg, ratio 6:1, respectivamente) con menores efectos nefrotóxicos^{48,49}. La presencia de contraste en el túbulo renal produce un ambiente de sobrecarga osmolar tan intenso en la medula⁵⁰, que

condiciona daño celular y la denominada “nefrosis osmótica” que provoca necrosis tubular aguda^{9,23,40}.

Por último, la viscosidad del contraste también está implicada en la toxicidad y es inversamente proporcional a la osmolaridad. Así, los contrastes con osmolaridad baja son más viscosos⁵¹. El aumento de la viscosidad dentro del túbulo renal produce un enlentecimiento del flujo por un aumento en el gradiente de presión, con la consecuente reducción del filtrado glomerular y un menor aporte de oxígeno a la medula. Esto favorece la retención del contraste y la orina y, por tanto, la aparición de NIC²³.

6.2. Vasoconstricción:

Los contrastes yodados producen hipoperfusión medular por vasoconstricción de los vasos rectos descendentes de la médula²⁰. La base de esto es un desequilibrio entre los factores vasodilatadores (ej. óxido nítrico) y los vasoconstrictores (ej. radicales libres⁵¹). El daño endotelial directo producido por el contraste disminuye la producción de factores vasodilatadores y esto se ve agravado por el estrés oxidativo. La baja producción de óxido nítrico en los vasos rectos produce una mayor sensibilidad a la angiotensina II⁴², y a otros factores vasoconstrictores, lo cual agrava la hipoperfusión medular.

Existe una relación directa entre la carga iónica del contraste y su citotoxicidad, sin embargo, todos los contrastes yodados producen cierto grado de vasoconstricción⁴².

Hoy en día, la recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología, en cuanto al tipo de contraste más apropiado en pacientes con insuficiencia renal crónica moderada sometidos a angiografía, es el contraste iso-osmolar⁵³.

7. Diagnóstico de la Nefropatía Inducida por Contraste

La insuficiencia renal aguda tradicionalmente se define midiendo productos derivados de la filtración glomerular como la creatinina sérica y la diuresis. Los criterios diagnósticos de insuficiencia renal aguda según la clasificación de la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) son la elevación por encima de 0.3 mg/dL de la creatinina sérica, un aumento porcentual de >50% en la creatinina sérica o la disminución de la diuresis < 0.5 mg/kg/horas durante 6 horas.

La definición más aceptada de NIC es el aumento absoluto de creatinina sérica >0,5 mg/dl;44µmol/L o un aumento relativo de >25% de la cifra de creatinina sérica entre 48 y 72 horas tras la administración de contraste yodado^{4,5,6,7,8}.

7.1 Biomarcadores

- a. **Creatinina sérica:** La creatinina sérica es un cromógeno natural derivado del metabolismo de la creatina muscular que se filtra en el glomérulo renal y en teoría se excreta sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada a su paso por la estructura tubular de la nefrona². La creatinina sérica es el marcador sanguíneo estándar en la detección de un fallo renal agudo. Su análisis requiere pocos recursos económicos y la molécula tiene buena estabilidad química, lo que la hace adecuada para ser analizada en la práctica clínica habitual⁵⁵. Sin embargo, la

creatinina sérica es un marcador poco sensible cuando existen cambios agudos en la función renal. La concentración de creatinina sérica no refleja cambios en la función tubular, algo que sí se identifica con otros biomarcadores de lesión renal⁵⁴. Los niveles de creatinina sérica tienen varias limitaciones como prueba diagnóstica en estadios tempranos del fallo renal.

Primeramente, los niveles de creatinina sérica pueden elevarse cuando la causa es prerrenal, sin lesión tubular. Segundo, numerosos factores no renales pueden influir en su elevación (peso corporal, metabolismo muscular, volumen corporal total, consumo de fármacos). Tercero, la creatinina sérica cuando se produce fallo renal agudo se eleva hasta 72 horas tras el daño renal. Cuarto, puede existir lesión renal sin cambios en la cuantificación de creatinina sérica por la reserva renal o la secreción tubular de creatinina⁵⁶. Finalmente, la creatinina sérica no se eleva por encima de 2,0 mg/dl hasta que el filtrado glomerular ha descendido a 40 ml/min/1,73m² de superficie corporal, lo cual puede conducir a un retraso en el diagnóstico de fallo renal⁵⁷.

b. Microalbuminuria y proteinuria: La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en la orina, de forma persistente, es un signo no sólo de lesión renal, sino que muchas veces es signo de “daño sistémico”, más allá del riñón. Distintos estudios han mostrado la importancia de la proteinuria en la patogenia de la progresión de la ERC así como la relación de la albuminuria con el pronóstico renal y con la morta-

lidad en diversas poblaciones de modo independiente de la eGFR y otros factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular^{58,59}. Se han descrito casos de muerte prematura como complicación derivada de la insuficiencia renal crónica, especialmente en presencia de proteinuria⁵⁶, albuminuria elevada (cociente albúmina/ creatinina en muestra aislada de orina entre 30 y 300 mg/g) o proteinuria (cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina > 300 mg/g)¹⁵. La microalbuminuria se ha utilizado como marcador para investigar la atenuación de la nefropatía por contraste provocado por N-acetilcisteína. Su principal limitación es que también está presente en la insuficiencia renal crónica⁶⁰. La proteinuria de por sí no es un buen marcador de fallo renal agudo, sin embargo es importante en casos de ERC subclínica que ocurre con frecuencia en pacientes diabéticos e hipertensos⁶¹, como los del estudio.

- c. Filtrado glomerular:** Existen diversas ecuaciones que estiman el filtrado glomerular empleando sólo determinaciones sanguíneas de creatinina, características antropométricas y de género y ocasionalmente la determinación de otros parámetros sanguíneos^{2,8}.
- d. Otros biomarcadores de la función renal:** El marcador ideal de fracaso renal agudo sería uno que pudiera medirse fácilmente sin que en ello interfirieran otras variables biológicas y

capaz de detectarse de forma precoz, así como de estratificar el riesgo de fracaso renal agudo⁵⁵.

- *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (N-GAL)*: Se considera una de las proteínas que antes se sintetiza al aumentar su expresión tras el daño isquémico al riñón en roedores. Se detecta en orina dos horas tras el insulto y se mantiene siempre que exista daño isquémico renal^{55,62}. Los niveles de NGAL tienen valor pronóstico en la práctica clínica en cuanto a la necesidad de diálisis y la mortalidad⁵⁶. Sin embargo, su gran producción extrarrenal en respuesta a situaciones de estrés sistémico puede resultar en un aumento de su excreción en orina en ausencia de fracaso renal agudo. Además, puede aumentar en casos de enfermedad renal crónica por lo que no es exclusivo de la fase aguda, lo cual puede hacer confusa su interpretación⁶¹.
- *Human Kidney Injury Molecule (KIM-1)*: La KIM-1 es una glucoproteína tipo 1 transmembrana que no se expresa en el tejido renal normal ni en orina, sin embargo se expresa en gran cantidad en las células del epitelio tubular proximal tras daño isquémico o tóxico. Además, se puede cuantificar siempre que persista daño a nivel celular, ya sea tóxico o isquémico. Sus cifras se han relacionado con datos de riesgo de diálisis y

mortalidad⁶¹.

- *Interleukina 18 (IL-18)*: Es una citoquina proinflamatoria que se expresa de forma consecutiva en las células del túbulo distal y el colector en el riñón sano. En un estudio con pacientes enfermos de diferentes patologías renales, los niveles de IL-18 en orina fueron significativamente más elevados y tuvieron gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la necrosis tubular aguda. El aumento de IL-18 en orina de forma precoz se correlaciona con la severidad del daño a nivel renal. Debido al papel de la IL-18 como citoquina proinflamatoria en cuadros de sepsis y su elevación en orina por otros factores como enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinmunes, no se considera un biomarcador ideal^{55,61}.
- *N-Acetyl-β-D-glucosaminidasa (NAG)*: Es una enzima lisosomal predominante en el túbulo proximal. Su cuantificación elevada en orina es indicio de daño a nivel de las células tubulares, sin embargo, también puede reflejar un aumento de la actividad lisosomal sin daño celular. Su excreción en orina también se eleva en casos de nefropatía diabética, hipertiroidismo y enfermedades reumáticas, lo cual limita su utilidad⁵⁵.
- *Cistatina C*: Estudios prospectivos muestran que un

aumento de cistatina C de forma significativa precede un aumento en la creatinina sérica en uno o dos días. Numerosos estudios han demostrado la superioridad de la cistatina C en comparación con la creatinina sérica, especialmente para detectar pequeñas reducciones del filtrado glomerular. Sin embargo, su análisis resulta costoso por lo que se limita su uso en la práctica clínica. Existen factores como la disfunción tiroidea, la obesidad, el uso de corticoesteroides y estados inflamatorios pueden interferir con sus niveles séricos⁶¹.

Recientemente se han identificado otros biomarcadores del ciclo celular, como el inhibidor del tejido urinario de la metaloproteinasa 2 (TIMP-2) y la proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-7). Idealmente, estos marcadores podrían facilitar, más temprano y / o más exactamente que la creatinina sérica y el flujo urinario, el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la lesión renal aguda y podrían predecir el pronóstico a corto y largo plazo^{39,63,64,65,66,67}.

7.2. Escalas de Riesgo

La existencia de escalas de riesgo es fundamental en la identificación de pacientes más vulnerables y por tanto susceptibles de desarrollar NIC. Además del efecto sumatorio que ejerce la diabetes sobre la insuficiencia renal crónica, la presencia de dos o más factores de riesgo también aumenta la probabilidad de NIC. En un estudio, por ejemplo, se encontró una tasa de 1,2% de NIC en pacientes sin factores de riesgo, un 11,2% con un único factor de riesgo (volumen de contraste superior a 200ml, albúmina sérica <35g/l, diabetes melitus, natremia inferior a 135 mmol/l o insuficiencia renal crónica) y 42% en pacientes con más de dos factores de riesgo²⁸.

La escala de riesgo de desarrollar nefropatía por contraste más aceptada en este momento es la Escala Mehran^{4,18} diseñada para pacientes sometidos a procedimientos de cardiología intervencionista. Para valorar el riesgo acumulativo de múltiples variables sobre la función renal el grupo de Mehran desarrolló una escala de riesgo basada en la odds ratio y derivada de la regresión logística del análisis multivariante de 8 variables (hipotensión entendida como tensión sistólica <80mmHg durante más de una hora o el uso de inotrópicos, necesidad de uso de balón de contrapulsación durante las 24 horas perioperatorias, insuficiencia cardíaca congestiva grados III-IV de la NYHA o antecedentes de edema agudo de pulmón, enfermedad renal crónica, diabetes melitus, edad >75 años, anemia entendida como valor de hematocrito <39% en el caso de los varones e <36% en el caso de las mujeres y por último el volumen

de contraste administrado) a las que se les asigna un coeficiente. La suma de los coeficientes es el riesgo total de cada pacientes. La incidencia de NIC fue del 7,5-57,3% en pacientes de bajo y alto riesgo, respectivamente (Tabla II, [página 38](#)).

Sin embargo, existen datos como el volumen de contraste que sólo se conocen tras el procedimiento y además la discriminación del modelo de Mehran es límite (área bajo la curva para la muestra de validación 0,67) y precisa validación externa², ya que necesita estudios que garanticen su aplicabilidad a la población general.

Factor de Riesgo	Puntuación Score	
Hipotensión	5	
Balón de contrapulsación 24 h periprocedimiento	5	
Insuficiencia cardiaca congestiva III-IV NYHA	5	
Edad >75 años	4	
Anemia	3	
Diabetes Mellitus	3	
Volumen de contraste	1/100cc ⁵	
Creatinina sérica >1,5mg/dl	4	
eGFR <60ml/min/1,73m ²	2 si 40-60 ml/min/1,73m ² 4 si 20-40 ml/min/1,73m ² 6 si <20 ml/min/1,73m ²	
Riesgo según score total		
Puntuación total	Riesgo NIC	Riesgo diálisis
≤5	7,5%	0,04%
6-10	14%	0,12%
11-16	26,1%	1,09%
>16	57,3%	12,6%

NYHA: New York Heart Association

Tabla II. Score de Mehran¹⁸ para el riesgo de nefropatía inducida por contraste.

8. Estrategias de Prevención y tratamiento de la NIC

Múltiples estrategias para prevenir la NIC se han investigado en los últimos años, pero no existen estudios que demuestren la eficacia de ninguna de ellas en poblaciones amplias. Numerosos estudios avalan la hidratación previa a la administración de contrastes yodados como la forma más eficaz de prevención^{68,69,70}. El fundamento fisiopatológico para ello es que el aumento de volumen inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y disminuye la liberación de factores vasoconstrictores y especies reactivas de oxígeno. Además, reduce la concentración y disminuye la viscosidad del contraste a nivel del túbulo renal, disminuyendo así su toxicidad^{20,23,71}.

Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento específico para la NIC, por lo que la estrategia más efectiva sigue siendo su prevención⁹.

Los pacientes con función renal normal y sin factores de riesgo reconocidos no requieren cuidados especiales con motivo de la exposición a contrastes. En el paciente con posible reducción de la función renal y/o factores de riesgo (edad avanzada, diabetes, enfermedad cardiovascular) se debe realizar la determinación de creatinina basal y estimar aclaramiento de creatinina mediante fórmula⁵⁷. Siempre que exista aclaramiento de creatinina $<60 \text{ mL/m/1.73m}^2$ se debe intentar evitar la administración de contraste evaluando el riesgo beneficio y los estudios alter-

nativos disponibles^{2,72}.

Como norma general, en los pacientes con un eGFR <60 mL/m/1.73m², se recomiendan técnicas de imagen alternativas que no requieran la utilización de contraste yodado como primera opción. En caso de ser necesaria la administración de contraste yodado, se aconseja la interrupción de tratamientos nefrotóxicos no esenciales como el uso de AINEs, al menos 48 horas antes de su administración. Los fármacos diuréticos, especialmente la furosemida y los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), se debe retirar al menos el día anterior y el mismo día de la intervención⁸.

8.1. Fluidoterapia

Los efectos beneficiosos de la fluidoterapia son conocidos y su utilización se incluye en las guías de práctica clínica para la prevención eficaz de la nefropatía por contraste^{2,23}. Por otra parte, es sabido que la hipovolemia desencadena reacciones de compensación fisiológica que tienen como objetivo preservar la volemia, concretamente la activación del SRAA y la vasopresina. La angiotensina II y la vasopresina aumentan la reabsorción tubular de líquido libre, lo cual condiciona una disminución del volumen de orina. Además, la producción de angiotensina II provoca vasoconstricción renal, lo cual agrava la hipoperfusión medular producida por la filtración del contraste yodado²³.

Los efectos protectores de la hidratación se pueden observar a dos nive-

les. Primeramente, el aumento de volumen circulante inhibe el SRAA y la producción de vasopresina, lo que condiciona una menor hipoperfusión medular y un aumento del volumen de orina que arrastra el contraste yodado que pueda haber en el túbulo y reduce la concentración y viscosidad del contraste en el mismo^{4,23}. Además, disminuye el tiempo de exposición del túbulo al contraste lo cual disminuye su efecto citotóxico^{2,4}.

8.2. Fármacos

A excepción de la N-acetilcisteína a dosis elevadas, ningún tratamiento se ha mostrado eficaz en la reducción del riesgo de NIC, e incluso algunos han mostrado ser perjudiciales como los antagonistas de la endotelina²³.

1. N-acetilcisteína: El uso de N-acetilcisteína ha sido estudiado ampliamente por sus efectos antioxidantes, con resultados muy dispares e incluso contradictorios, por lo que el nivel de evidencia es bajo^{8,9,15,73}. La N-acetilcisteína es producida por generación de radicales libres. Esta producción aumenta en un entorno ácido como es el del túbulo, pero se inhibe con un pH más alto². La N-acetilcisteína, se ha utilizado ampliamente para la prevención de la nefropatía por contraste tras la publicación de Tepel et al ⁷⁴, en la que 600 mg de N-acetilcisteína se administraron vía oral durante 48 horas antes de la inyección de contraste yodado. Posteriormente, la N-acetilcisteína se ha estudiado a mayores dosis (1200 mg vía oral dos veces al día durante 48 horas) y por vía intravenosa (total de dosis variable entre 2400 mg a 150 mg/kg)⁸. Desde

entonces, numerosos estudios se han publicado, con resultados muy dispares³¹. Incluso se cree que pueda existir un efecto tipo artefacto de la N-acetilcisteína sobre los niveles de creatinina, lo cual conduciría a resultados falsamente positivos ya que parece que este fármaco tiene efecto directo sobre la cifra de creatinina pero no sobre la eGFR⁷⁵. De hecho, un meta-análisis realizado en 2007⁷⁶, no avala el uso de la N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía por contraste. Sin embargo, el uso de este fármaco no se asocia a efectos adversos, salvo a dosis elevadas por vía intravenosa, cuando podría producir reacciones anafilactoides. Por todo ello, su uso no está contraindicado, aunque no se debería considerar un sustituto de la hidratación^{8,77}.

2. Estatinas: Las estatinas se utilizan ampliamente en pacientes con patología coronaria por su efecto sobre la disminución del colesterol, así como por otros efectos pleiotrópicos independientes del metabolismo del colesterol, como la mejoría de la función endotelial y la disminución sobre el estrés oxidativo y la cascada de la inflamación^{78,79}. Dado el posible efecto del estrés oxidativo en la fisiopatología de la nefropatía por contraste, las estatinas podrían reducir la nefrotoxicidad del contraste contrarrestando el efecto de los radicales libres. Sin embargo, esto no ha podido ser demostrado por la existencia de factores de confusión como el uso concomitante de N-acetilcisteína como estrategia de nefroprotección en algunos estudios o el mayor número de pacientes con cardiopatía isquémica o diabetes mellitus en el grupo tratado con estatinas. También es posible que el uso crónico de estatinas tenga un efecto protector en estos casos. La guía de la Sociedad Española de Cardiología ac-

tualmente recomienda el uso de estatinas a altas dosis antes de un cate-
terismo cardíaco^{9,52,47,80,81}.

3. Bicarbonato sódico: El teórico beneficio de la administra-
ción de bicarbonato sódico es la menor acidificación de la orina y del tú-
bulo renal a nivel de la médula, lo que conduce a un menor impacto a
nivel molecular de los radicales libres. La administración intravenosa de
bicarbonato de sodio ha ganado popularidad en la prevención de la ne-
fropatía por contraste, sin embargo, existen publicaciones con resultados
contradictorios^{31,82,83}.

4. Otros fármacos: Se ha evaluado la eficacia de calcio-an-
tagonistas, teofilina^{2,84,85} antagonistas de la adenosina, prostaglandina-
s⁸⁶, L-arginina, péptido natriurético atrial⁸⁷, antagonistas de endotelinas,
dopamina^{88,89} manitol, nitrato de sildenafil⁹⁰ y furosemida^{23,77,91}.

8.3. Fármacos nefrotóxicos:

- a. **Metformina:** La metformina se elimina a nivel renal por un
mecanismo de filtración y excreción. El efecto adverso más
importante es la posibilidad de desarrollar acidosis láctica aso-
ciada a metformina que sufren algunos pacientes^{4,92,93}. Es por
esto que se recomienda retirar la metformina durante 48 horas
tras la administración de contraste hasta que se haya resta-

blecido por completo la función renal³¹. Esto se aplica especialmente a pacientes con una eFGR <30ml/min/1,72m² ⁶¹.

- b. Otros fármacos nefrotóxicos:** Se debe minimizar o interrumpir, en la medida de lo posible, la utilización de fármacos antifúngicos, aminoglicosidos, AINEs,⁴¹ quimioterápicos (agentes alquilantes, nitrosureas, antibióticos antitumor, agentes biológicos, antimetabolitos, alcaloides) y fármacos inmunosupresores².

8.4. Reducción de volumen de contraste:

Diluir el contraste es la forma más efectiva y sencilla de reducir la dosis de contraste administrado^{94,95}. Hoy en día con los equipos de alta calidad imagen de los que se dispone en muchos centros y en pacientes con una anatomía favorable, es posible diluir el contraste con suero salino y disminuir de forma drástica la dosis total administrada. En extremidades con diluciones a razón de 1:3 o 1:5 (contraste yodado : suero salino) se obtienen resultados diagnósticos óptimos. En el abdomen, una dilución de 1:2, es apropiada si el paciente está en apnea y no es obeso. La posición del catéter también influye en la carga de contraste necesaria para obtener una imagen óptima. Cuanto más cerca esté el catéter del objetivo, menos contraste será necesario para su visualización. El uso de tecnología adicional como una TC rotacional, el contraste de CO₂ o la ecografía intravascular, también disminuyen el uso de contraste³¹.

En la actualidad las guías recomiendan realizar una valoración del riesgo de lesión renal aguda según la intervención prevista para considerar estrategias de prevención^{15,80} y reducir en lo posible el volumen de contraste^{96,97} y fármacos nefrotóxicos y usar un protocolo de prehidratación en pacientes que van a ser sometidos a la administración de contrastes yodados con una pauta de 1-1,5 mL/kg/h suero salino fisiológico al 0,9% NaCl desde 12 horas antes hasta 24 horas tras la exposición a contraste^{8,9,15,42}.

B. PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO

1. Definición

En 1986, Murry et al. descubrió que múltiples episodios breves de isquemia no letal del corazón producían un efecto de “precondicionamiento” en el lecho coronario y reducía el volumen de tejido infartado si se producía posteriormente un episodio de isquemia letal. A esto se le denominó *precondicionamiento isquémico*^{98,99}. Es decir, que periodos de isquemia inducida intermitente, tienen un efecto protector sobre el tejido si hay un episodio de isquemia prolongada en el futuro¹⁰⁰.

Este concepto ha evolucionado desde entonces y se ha probado que el músculo esquelético también produce un estímulo de precondicionamiento sobre tejidos lejanos¹⁰¹, lo cual se conoce como *precondicionamiento isquémico remoto* (PCIR).

2. Mecanismo fisiopatológico

El mecanismo de acción del PCIR es desconocido¹⁰², pero se barajan varias hipótesis y sobre todo se piensa que es producto de la interacción de mecanismos humorales, neuronales, sistémicos y moleculares complejos^{103,104,105,106}

En el transcurso de la isquemia, los tejidos tratados por PI se caracterizan por sus menores necesidades de energía, la conservación de sustratos energéticos, un metabolismo reducido y una regulación más precisa de los equilibrios ácido-básico e iónico¹⁰⁷.

Se ha comprobado que un órgano puede, de forma remota, liberar factores humorales como adenosina o bradicinina al torrente circulatorio, lo cual tiene un efecto protector de manera remota sobre otra región u órgano. Otros mecanismos subyacentes incluyen la formación de eritropoyetina, la activación de canales de K_{ATP} , óxido nítrico, delta-1-opioide y radicales libres^{106,108}. Algunos estudios sugieren que el efecto protector del PCIR se produce por su efecto beneficioso antiinflamatorio o antioxidante y la disminución de los niveles extracelulares de metabolitos nocivos, como átomos de H^+ y lactato¹⁰⁹. Además, estos factores inducen cambios epigenéticos en el ADN, modificación de histonas y cambios conformacionales a nivel de los cromosomas que activan la expresión de genes que a su vez producen moléculas que disminuyen el daño inflamatorio producido por la lesión isquémica y la posterior reperusión¹¹⁰.

En 1993, Kuzuya et al. publicaron que en las 12-24 horas posteriores al

estímulo de preconditionamiento inicial se desarrollaba una segunda ventana de protección (second window of protection o *SWOP*), lo cual sugiere una respuesta bifásica al estímulo de PCIR¹¹¹. La primera fase de esta respuesta es una fase precoz y de corta duración, unas 2-3 horas solamente¹¹². La ventana tardía o *SWOP* ejerce su acción protectora durante 48-96 horas^{107,113,114}. Sin embargo, en los estudios disponibles no hay diferencias entre ambas ventanas en cuanto a variaciones en las cifras de creatinina y urea¹¹⁵.

Después de una exposición a la reperusión, los tejidos preconditionados muestran signos de reducción del estrés oxidativo, activación de los neutrófilos, producción de citocinas y apoptosis, así como un incremento de la perfusión microcirculatoria^{61,116}.

3. Aplicaciones

Su eficacia sobre el tejido miocárdico ha sido evaluada en numerosas ocasiones y, en los últimos años,^{102,117} se ha estudiado la posibilidad de que este efecto protector del preconditionamiento sea extensible a otros tejidos entre los que se encuentra el riñón^{109,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128}

Dado que la mayoría de los estudios realizados para evaluar el impacto del PCIR sobre la función renal tras la administración de contraste han sido realizados por servicios de radiología, cardiología y cirugía cardíaca, es necesario ampliar los conocimientos en cuanto a pacientes de otras áreas. Los pacientes intervenidos de patología aórtica aneurismática mediante técnicas endovasculares son similares a los pacientes con cardiopatía isquémica que intervenidos de procedimientos coronarios intervencionistas en cuanto a comorbilidad, ya que comparten factores de riesgo^{18,118}. Sin embargo, no por ello se deben extrapolar resultados de forma sistemática al campo de la cirugía endovascular. De hecho hay estudios que incluso afirman que el preconditionamiento isquémico remoto no ejerce un efecto protector sobre el riñón en la cirugía de aorta^{119,120}.

II. HIPÓTESIS

Las lesiones isquémicas pueden producir una gran alteración de los tejidos a los que afectan, incluyendo necrosis celular. Conocemos que, el músculo esquelético produce un estímulo de acondicionamiento sobre tejidos lejano¹⁰¹, lo cual se conoce como *precondicionamiento isquémico remoto*. Tanto en las formas precoces como las tardías, utilizan vías endógenas en los diversos órganos para protegerlos de una lesión de isquemia reperusión. Agonistas preformados como la adenosina, la bradicinina, las catecolaminas y los opioides desatan la respuesta de protección precoz, mientras que el efecto retardado del acondicionamiento se inicia por nuevas disposiciones genómicas traducidas en una modificación de la fisiología celular. Las vías nerviosas también son importantes en la transmisión de las señales protectoras.

Sabemos que, la nefropatía inducida por contraste (NIC) se define como la aparición de insuficiencia renal aguda entre 2 – 7 días tras la administración de contraste yodado⁵.

. La definición más aceptada de NIC es el aumento absoluto de $>0,5$ mg/dl; $44\mu\text{mol/L}$ o un aumento relativo de $>25\%$ de la cifra de creatinina sérica entre 48 – 72 horas tras la administración de contraste yodado. Este efecto adverso derivado de la utilización de contrastes es responsable de hasta el 10% de los casos de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados y aparece en hasta el 23% de los pacientes intervenidos de patología aneurismática de la aorta mediante técnica endovascular. Los mecanismos fisiopatológicos de lesión renal por contraste están ín-

timamente ligados a procesos inflamatorios propios de la isquemia re-perfusión.

Por lo tanto, la hipótesis a demostrar en este trabajo es el potencial papel protector del preconditionamiento isquémico remoto en la nefropatía por contraste en pacientes intervenidos de patología aórtica aneurismática en nuestro centro.

III. OBJETIVOS

PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es valorar la efectividad del preconditionamiento isquémico remoto como estrategia de protección frente a la nefropatía inducida por contrastes en pacientes sometidos a tratamiento endovascular de la patología aneurismática aórtica de manera programada en nuestro centro.

SECUNDARIOS

1. Determinar las características demográficas y la comorbilidad de los pacientes intervenidos de patología aneurismática de la aorta de forma endovascular.
2. Investigar la morbilidad en términos de incidencia de la alteración de la función renal durante el periodo postoperatorio de pacientes intervenidos de patología aneurismática de la aorta de forma endovascular.
3. Conocer la incidencia de la nefropatía inducida por contrastes en pacientes sometidos a tratamiento endovascular de la patología aneurismática aórtica en pacientes sometidos al protocolo de preconditionamiento isquémico remoto.

4. Estudiar la evolución de los marcadores de función renal y el posible papel protector del preconditionamiento isquémico remoto aplicado previamente a la reparación endovascular de la patología aneurismática de la aorta.
5. Comparar los pacientes del grupo control y el grupo de preconditionamiento en términos biomarcadores de función renal en el postoperatorio inmediato a 30 días.
6. Establecer si el preconditionamiento isquémico remoto constituye una técnica protectora para la aparición de nefropatía inducida por contrastes en pacientes sometidos a tratamiento endovascular de la patología aneurismática aórtica.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Generalidades del estudio:

Se trata de un ensayo clínico, ya que el estudio era prospectivo y aleatorizado, en pacientes intervenidos de manera endovascular de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal, aneurisma de aorta toracoabdominal, aneurisma de aorta descendente y aneurismas del sector aortoiliaco.

La hipótesis a demostrar es si el uso del preconditionamiento isquémico remoto en dicho brazo del estudio reduce la tasa de nefropatía por contraste en la muestra del estudio.

Estos pacientes fueron intervenidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en el periodo comprendido entre enero del 2017 y enero 2019, ambos incluidos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del área de Salud Valladolid Este (PI 15-321, Anexo I) y se encuentra registrado en clinicaltrials.gov con la referencia NCT05350683.

2. Cálculo del Tamaño Muestral

En cuanto al cálculo del tamaño muestral, fue calculado mediante el programa estadístico informático GRANMO. Previo al inicio del estudio se tomó un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan **37** sujetos en el primer grupo y **37** en el segundo para detectar una diferencia igual o superior al 0.5 mg/dl, tal como figura en la definición de nefropatía por contraste aceptada por la Sociedad Española de Nefrología^{2,15} en la variación de creatinina sérica. Se asume que la desviación estándar común es de 0.7mg/dl. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%.

Según un estudio⁵⁰, la diferencia entre las cifras medias de creatinina sérica en el postoperatorio es de un 0.7 entre grupos en una población equiparable a la muestra del estudio. El cálculo se detalla en la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 s^2}{d^2} = \frac{2(1,645+1,282)^2 0,7^2}{0,5^2} = 34 \text{ pacientes}$$

Al cumplir el 50% del reclutamiento de la muestra estimada en el cálculo anterior y con las diferencias observadas entre la media de creatinina sérica en el grupo control y en el grupo precondicionado se repitió el cálculo del tamaño muestral aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, obteniendo como resultado que se precisan **18** sujetos en el primer grupo y **18** en el segundo para detectar una diferencia igual o superior al

0.5 mg/dl. Se asume que la desviación estándar común es de 0.5. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. El cálculo se detalla en la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 s^2}{d^2} = \frac{2(1,645+1,282)^2 0,5^2}{0,5^2} = 18 \text{ pacientes}$$

3. Sujetos del Estudio

3.1. Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes programados para cirugía de aorta con indicación de reparación endovascular exclusivamente. únicamente se incluyeron pacientes de los cuales se pudo obtener consentimiento informado para la participación en dicho estudio.

Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión pero se negaron a participar en el estudio no fueron incluidos en el mismo.

3.2. Criterios de Exclusión

Se excluyeron pacientes que presentaban enfermedad arterial periférica en miembros superiores, enfermedad renal crónica grado V en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, pacientes con descompensación cardíaca en el momento de la intervención y aquellos que no toleraron la preparación mediante preconditionamiento isquémico en el miembro superior no dominante.

3.3. Técnica de aleatorización

Los pacientes incluidos en el grupo de preconditionamiento se eligieron a razón de 1:1 de manera consecutiva.

4. Diagrama de flujo.

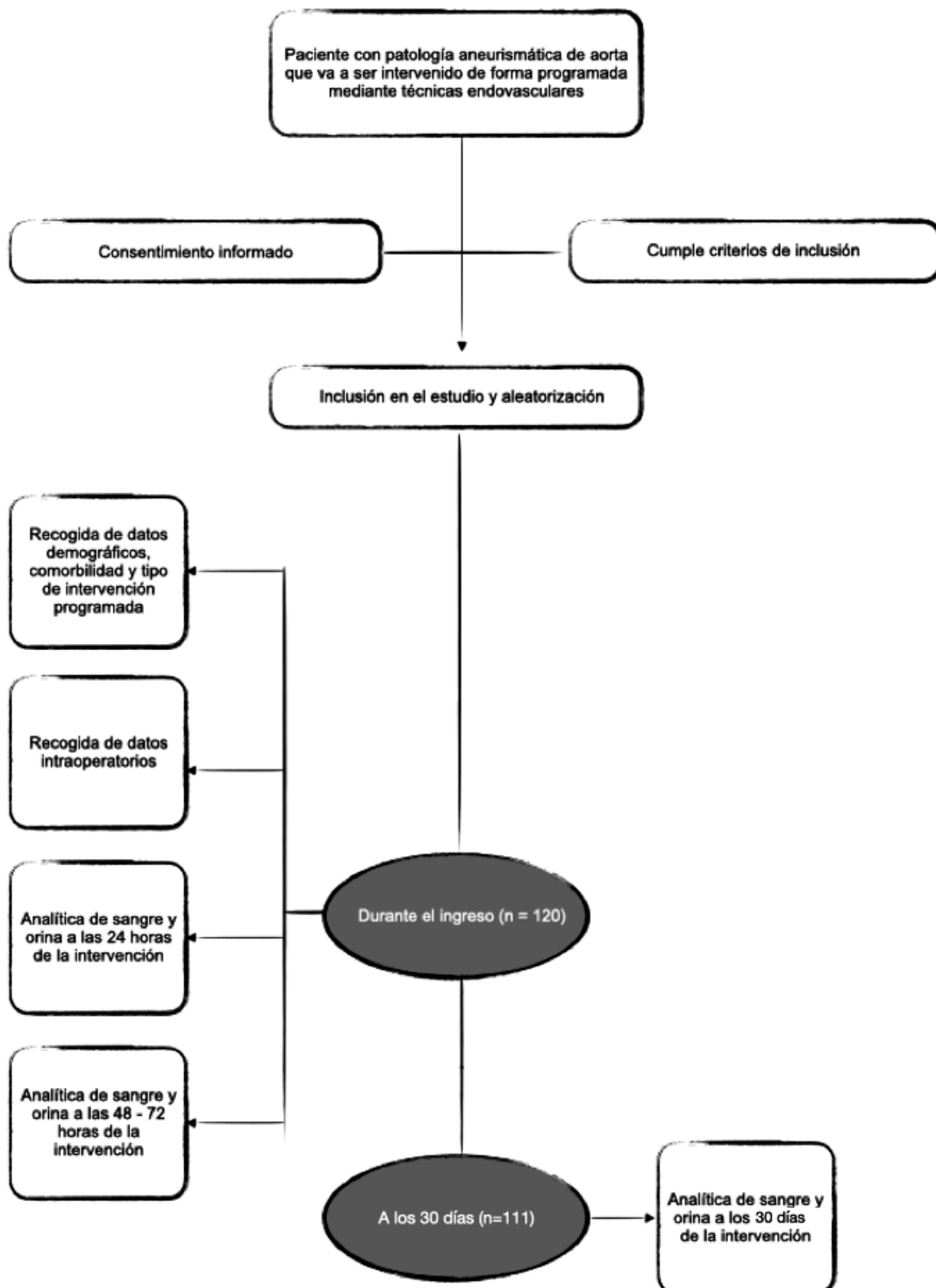


Figura 1. Esquema del estudio: inclusión en el estudio y seguimiento a 30 días.

5. Variables Analizadas

Se analizó la morbimortalidad de estos pacientes y la evolución de la función renal tras la administración de contrastes yodados de manera postoperatoria.

Se tomaron datos de los pacientes intervenidos de patología aneurismática aórtica mediante técnica endovascular, entre los cuales se recogieron las variables demográficas, los antecedentes personales, localización de la patología aneurismática por la que se indica la cirugía, los valores analíticos en el estudio analítico preoperatorio y postoperatorio, la técnica anestésica empleada durante la cirugía, los datos referentes a la técnica quirúrgica utilizada, datos referentes al contraste yodado administrado así como el volumen infundido por vía intravenosa durante la intervención quirúrgica.

Las variables recogidas de los pacientes operados de patología aneurismática aórtica mediante técnica endovascular son las siguientes:

4.1. Variables Demográficas:

- Edad
- Sexo

4.2. Antecedentes Personales:

- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad Renal Crónica diagnosticada al ingreso según el cálculo de la tasa estimada de filtrado glomerular.
- Enfermedad arterial periférica en extremidades superiores

4.3. Variables influyentes sobre la función renal

- Filtrado glomerular estimado real (eGFR) utilizando la fórmula CKD-EPI³⁰, independientemente de un diagnóstico previo de enfermedad renal crónica. Se expresa en ml/min/1,72m² ^{59,129}
- Riesgo de desarrollar nefropatía por contraste utilizando la Escala Mehran¹⁸, para una posterior clasificación de pacientes de bajo (<5 puntos), riesgo moderado (6 - 10 puntos), alto riesgo (11 -16 puntos) y muy alto riesgo (>16).
- Registro de uso de fármacos nefrotóxicos (metformina, AINEs, aminoglucósidos y glibenclamida) y fármacos que puedan modificar la función renal y su respuesta al contraste yodado (furose-

mida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, N-acetilcisteína o bicarbonato sódico) y retirada de los mismos 24-48 horas antes de la intervención en caso correspondiente.

- Cuantificación de pacientes sometidos al procedimiento de precondicionamiento isquémico remoto.

4.4. Valores analíticos preoperatorios:

- Albúmina sérica (mg/dl)
- Creatinina sérica (mg/dl)
- Urea sérica (mg/dl)
- Tasa estimada de filtrado glomerular (ml/min/1,72m²)
- Hematocrito (%)
- Creatinina urinaria
- Cociente albumina/creatinina en orina
- Microalbuminuria

4.5. Variables intraoperatorias:

- Tipo de contraste yodado
- Volumen de contraste yodado utilizado
- Volumen de suero infundido
- Fármacos utilizados para nefroprotección
- Fármacos que interfieren con la función renal
- Técnica quirúrgica utilizada
- Tipo de endoprótesis aórtica utilizada
- Tipo de anestesia utilizada

4.6. Variables del postoperatorio inmediato:

- Volumen de suero infundido en la Unidad de Reanimación durante las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica
- Volumen de diuresis en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica
- Fármacos utilizados en la Unidad de Reanimación (diuréticos o inotrópicos)

- Necesidad de suero más allá de las 24 primeras horas tras la intervención quirúrgica
- Días de suero tras las primeras 24 horas durante el ingreso

4.7. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h y a los 30 días

- Creatinina sérica (mg/dl)
- Urea sérica (mg/dl)
- Tasa estimada de filtrado glomerular (ml/min/1,72m²)
- Hematocrito (%)
- Cociente albumina/creatinina
- Microalbuminuria
- Creatinina en orina

4.8. Variables referentes a la función renal tras la cirugía

- Cuantificación de pacientes que desarrollan nefropatía por contraste

- Variación absoluta de creatinina sérica en las primeras 48-72h
- Variación relativa de creatinina sérica en las primeras 48-72h

4.9. Análisis *a posteriori* por subgrupos

- En un análisis de subgrupos se incluyeron únicamente pacientes con alto riesgo de nefropatía por contraste (Mehran>11).
- Análisis según tipo de fijación de la endoprótesis: suprarrenal o infrarrenal.

4. Gestión de Datos

Los datos han sido recogidos utilizando el programa de Gestión de Informes Clínicos instalado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y realizando una revisión manual de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, manteniendo en todo momento el anonimato de los mismo y cumpliendo con la Ley de Protección de Datos en vigor durante la realización del estudio (Ley de Autonomía del Paciente 41/2002, de 14 de noviembre) y la Declaración de Helsinki.

Los datos de las variables recogidos han sido introducidos en el programa de IBM® SPSS® v.27.0.0. para su posterior análisis estadístico.

5. Sistemática habitual en el Hospital Clínico Universitario (HCU)

En el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, los pacientes que van a ser intervenidos de patología aórtica aneurismática mediante técnica endovascular de forma programada al margen de este estudio, siguen los siguientes pasos:

1. Ingreso programado entre 36 y 12 horas antes de la intervención quirúrgica.
2. Protocolo de hidratación con 1000ml de suero salino fisiológico intravenoso a iniciar el día antes de la intervención.
3. Retirada de fármacos nefrotóxicos o que puedan ir en detrimento de la función renal: metformina, furosemida, IECAs, AINEs, aminoglucósidos y glibenclamida.
4. Si indicado por nefrología se inicia nefroprotección con N-acetilcisteína o bicarbonato.
5. La elección de la técnica quirúrgica es realizada por un Licenciado Especialista en Angiología y Cirugía Vascular, es base a criterios individuales de cada paciente según sus comorbilidades, anatomía de la aorta y accesos vasculares femorales.
6. Durante la intervención, la infusión de suero, expansiones de plasma y transfusiones sanguíneas, así como de fármacos inotrópicos o indicados para nefroprotección, son a criterio del anestesiista.
7. Tras la intervención el paciente pasa a una unidad de Reanimación a cargo

del Servicio de Anestesia, donde suele permanecer 24-48h y posteriormente sube a planta de hospitalización hasta el alta.

Durante la realización de la recogida de datos, los pacientes siguieron el mismo protocolo habitual a excepción de:

Punto 2. Los pacientes aleatorizados al grupo de acondicionamiento fueron sometidos a periodos de isquemia transitoria (ver apartado 7 de Material y Métodos) además de la hidratación.

Punto 4. En este estudio no se utilizaron fármacos específicos para nefroprotección durante el preoperatorio por su posible efecto sobre la función renal y para evitar enmascarar el efecto del acondicionamiento.

6. Protocolo de Hidratación

En las 12 horas previas al ingreso, se administró a todos los pacientes sueroterapia con el fin de prevenir la aparición de nefropatía por contraste. El protocolo se aplicó a todos los pacientes independientemente de su riesgo (calculado con la escala de riesgo Mehran), con una pauta de 1ml/kg/horas durante 12 horas antes de la cirugía. No se utilizaron otros fármacos nefroprotectores como la N- acetilcisteína o bicarbonato sódico, salvo que el paciente los requiera por prescripción de otro especialista. Se retiraron los fármacos nefrotóxicos 24 horas antes de la cirugía (AINEs, IECAS, furosemida, metformina, aminoglucósidos y glibenclamida).

7. Protocolo de Precondicionamiento Isquémico Remoto

En las 12 horas previas a la cirugía, el investigador principal realizó el precondicionamiento isquémico remoto (PICR) siguiendo el protocolo: 4 ciclos de inflado/desinflado de un torniquete arterial neumático sobre la extremidad superior no dominante, a nivel del brazo. Considerando *inflado* una presión de 50mmHg por encima de la tensión arterial sistólica durante 5 minutos, seguido de 5 minutos de desinflado.

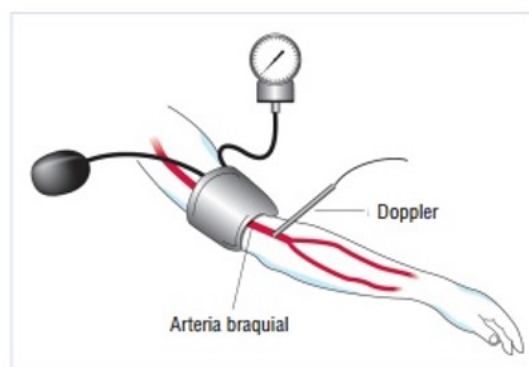
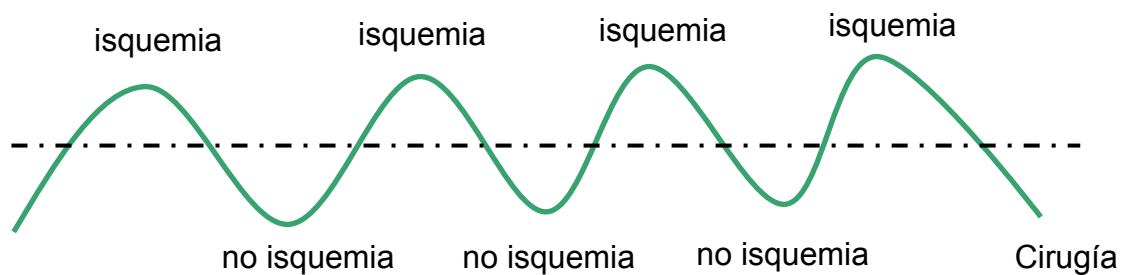


Figura 2. Esquema del protocolo de precondicionamiento isquémico remoto.

8. Análisis Estadístico

En el estudio realizado se analizaron pacientes con patología aneurismática de la aorta intervenidos mediante técnica endovascular en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid que cumplieron criterios de inclusión mencionados anteriormente. En todos ellos se analizaron las variables referentes a los antecedentes personales, a la función renal y factores que pudieran influir sobre la misma en el perioperatorio, a los valores analíticos pre y postoperatorios, características de la cirugía y a la morbimortalidad postoperatoria.

Las mismas variables se analizaron para el grupo de preconditionamiento y para el grupo control. Por último se analizó la relación entre estas variables y la incidencia de nefropatía por contraste.

Para la descripción estadística de las variables recogidas se empleó el número (%) o la media (\pm desviación estándar).

Las diferentes variables se analizaron siguiendo las correspondientes distribuciones estadísticas:

Las variables cuantitativas se presentan con la mediana y la amplitud intercuartil y las cualitativas según su distribución de frecuencias. Se ha utilizado el test de Kolmogorov Smirnov para la comprobación de la normalidad.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores espe-

rados menores de 5 es mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se ha realizado mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes o la prueba de Friedman para valorar la evolución de los distintos parámetros analíticos.

Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos en ambas colas de la distribución normal.

Todos los análisis se realizaron con el programa informático IBM® SPSS® versión 27.0.0.

10. Costes del estudio

Los costes destinados a la realización de este estudio han supuesto los siguientes gastos económicos:

- Determinaciones analíticas: Las determinaciones analíticas en sangre se realizan de forma rutinaria en estos pacientes, sin embargo, la determinación de parámetros en orina no se contempla en la práctica habitual de manera sistemática. Los precios han sido suministrados por el Servicio de Gestión Económica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, considerando coste de reactivo y coste de personal:
 - Microalbuminuria: 1,5€ precio por determinación
 - Creatinina en orina: 0,25€ precio por determinación
 - Urea en orina: 0,25€ precio por determinación

Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra calculado, el gasto estimado es el correspondiente a aproximadamente 140 pacientes.

- Material de papelería para la recogida de datos: 100€
- Torniquete arterial neumático: 300€

Hay que tener en cuenta una serie de gastos no cuantificables claramente desde el punto de vista económico derivados de los ordenadores y software necesarios para la recogida y el manejo de los datos y la bibliografía.

El proyecto de investigación del presente estudio fue galardonado con la Beca a la Investigación del Capítulo de Cirugía Endovascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular del año 2017 (Anexo II).

11. Consideraciones éticas

La confidencialidad del programa de gestión de informes de los pacientes de donde se recogen los datos está en todo momento garantizada, ya que para poder entrar en el programa se tiene que disponer de un nombre de usuario y una clave de entrada.

Además, el sistema informático realiza el seguimiento de los accesos a los informes: usuario, fecha, hora y operación realizada con dicho informe.

Durante el proceso de recogida de datos se identifica al paciente mediante su número de historia clínica, obviándose datos como nombre y apellidos, manteniendo así su privacidad. Este número de historia clínica es posteriormente reemplazado en nuestro estudio por un número de asignación, para garantizar una completa y absoluta confidencialidad del enfermo.

Para ser incluidos en el estudio, todos los pacientes debieron estar de acuerdo en participar en él, siendo requisito indispensable la firma del consentimiento de inclusión en la presente investigación (Anexo III).

VI. RESULTADOS

1. Población estudiada:

De los 137 pacientes intervenidos de patología aneurismática de la aorta mediante técnica endovascular en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2017 y enero de 2019, sólo 120 (60 pacientes en el grupo control y 60 en el grupo de preconditionamiento) cumplieron con los criterios de inclusión y estuvieron dispuestos a participar en el estudio tras ser informados.

Siete pacientes no quisieron participar en el estudio y no firmaron el consentimiento necesario, 4 pacientes estaban ya en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis por enfermedad renal crónica avanzada en estadio V, 2 pacientes presentaron patología arterial periférica en miembros superiores no siendo aptos para el protocolo de preconditionamiento, 1 paciente presentó una crisis hipertensión con descompensación cardiaca en las 24 horas previas a la intervención y 3 refirieron no tolerar la isquemia en la extremidad superior durante el preconditionamiento por lo que fueron excluidos del estudio.

A los tres meses de la intervención, 9 pacientes se perdieron en el seguimiento: 5 por no acudir a realizarse la analítica programada, 2 por cambio de área de salud de referencia, hubo 1 fallecimiento por causas no relacionadas con la intervención (ictus), un infarto agudo de miocardio durante las dos semanas posteriores a la intervención con ingreso en unidad de críticos y fallo multiorgánico.

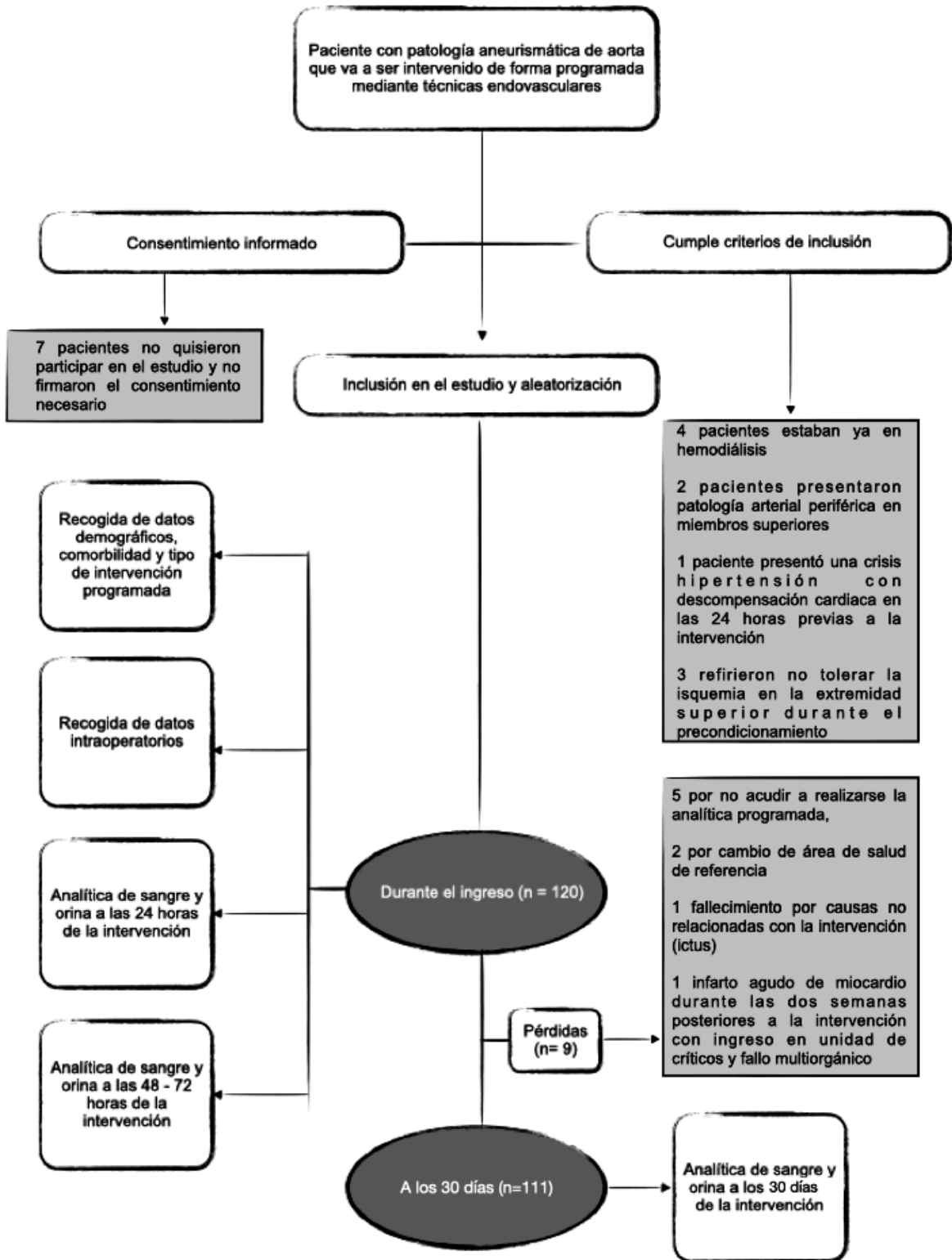


Figura 3. Diagrama de flujo tras análisis de datos.

1.1 Variables demográficas:

- Sexo:

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Varón	58 (48,3%)	60 (50%)	0,497
Mujer	2 (1,7%)	0	

•

Tabla III. Distribución de la muestra según sexo.

- Edad

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Años	72,91 ± 5,7	73,85 ± 6,9	0,305

•

Tabla IV. Distribución de la muestra según edad.

1.2 Antecedentes:

- Diabetes Mellitus:

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Diabetes	19 (15,8%)	16 (13,3%)	0,559
No Diabetes	41 (34,2%)	44 (36,7%)	

•

Tabla V. Distribución de la muestra según prevalencia de diabetes méltus.

- Hipertensión arterial:

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Hipertensión	44 (36,7%)	38 (31,7%)	0,339
No Hipertensión	16 (13,3%)	22 (18,3%)	

•

Tabla VI. Distribución de la muestra según prevalencia de hipertensión arterial.

- Insuficiencia cardíaca

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
No	52 (44,3%)	53 (44,2%)	0,057
Grado NYHA I	3 (2,5%)	5 (4,1%)	
Grado NYHA II	5 (4,1%)	0	
Insuf Cardíaca Derecha	0	2 (1,7%)	

•

Tabla VII. Distribución de la muestra según prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva o de cavidades derechas.

1.3 Variables influyentes sobre la función renal

- Cálculo del filtrado glomerular estimado real al ingreso utilizando la fórmula CKD-EPI, independientemente de un diagnóstico previo de enfermedad renal crónica.

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
eFGR >60ml/min/ 1,72m ²	40 (33,3%)	34 (28,3%)	0,342
eFGR 59-30ml/min/ 1,72m ²	15 (12,5%)	22 (18,3%)	
eFGR <29ml/min/ 1,72m ²	5 (4,1%)	4 (3,3%)	

•

Tabla VIII. Distribución de la muestra según tasa estimada de filtración glomerular (eGFR) en el preoperatorio.

- Cálculo del riesgo de desarrollar nefropatía por contraste utilizando la Escala Mehran, para una posterior clasificación de pacientes de bajo (<5 puntos), riesgo moderado (6 - 10 puntos), alto riesgo (11 -16 puntos) y muy alto riesgo (>16).

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Riesgo Bajo - 7,5% NIC	38 (31,7%)	37 (30,8%)	0,636
Riesgo Moderado - 14% NIC	20 (16,6%)	19 (15,3%)	
Riesgo Alto - 26,1% NIC	2 (1,7%)	4 (3,3%)	

•

Tabla IX. Distribución de la muestra según riesgo de nefropatía por contraste aplicando el score de Mehran.

- Registro de fármacos nefrotóxicos (metformina, AINEs, aminoglucósidos, glibenclamida u otros) y fármacos que puedan modificar la función renal y su respuesta al contraste yodado (n-acetilcisteína o bicarbonato sódico) y retirada de los mismos en caso correspondiente.

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
No	47 (39,2%)	57 (47,5%)	0,073
Metformina	7 (5,8%)	3 (2,5%)	
Glibenclamida	1 (1,2%)	0	
Acetilcisteína o Bicarbonato	4 (3,3%)	0	
<1 fármaco	1 (1,2%)	0	

•

Tabla X. Registro de fármacos preoperatorios.

- Registro de pacientes sometidos al procedimiento de preconditionamiento isquémico remoto. Sesenta de un total de 120 pacientes incluidos en el estudio.

2. Valores analíticos preoperatorios:

Comparativa de valores medios de ambos grupos \pm desviación estándar

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Albúmina sérica (mg/dl)	4,29 \pm 0,3	4,14 \pm 0,5	0,127
Creatinina sérica (mg/dl)	1,27 \pm 0,7	1,20 \pm 0,4	0,650
eGFR (ml/min/1,72m ²)	64,67 \pm 19,9	65,34 \pm 22,0	0,212
Urea sérica (mg/dl)	51,02 \pm 24	51,71 \pm 19,9	0,895
Hematocrito (%)	40,80 \pm 6,1	40,69 \pm 6,5	0,599
Creatinina Orina mg/dl	89,90 \pm 45,7	87,52 \pm 39,7	0,547
Ratio Albumina/ creatinina en orina	1,72 \pm 3,3	0,86 \pm 1,9	0,132
microalbuminuria mg/L	112,77 \pm 166,0	143,84 \pm 211,4	0,258

Tabla XI. Valores analíticos preoperatorios.

3. Variables intraoperatorias:

- Tipo de contraste yodado: a todos los pacientes les fue administrado contraste yodado Omnipaque®
- Volumen de contraste yodado (media \pm DS)

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Volumen de contraste en ml	106,28 \pm 36,4	115,35 \pm 30,8	0,885

•

Tabla XII. Volumen de contraste en ml.

- Volumen de suero infundido intraoperatoriamente (media \pm DS)

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Volumen de sueroterapia en ml	1408,00 \pm 599,4	1262,50 \pm 332,7	0,128

•

Tabla XIII. Volumen de suero en ml.

- Fármacos para nefroprotección

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
No	47 (39,2%)	45 (37,5%)	0,183
Acetilcisteína	11 (9,2%)	15 (12,5%)	
Acetilcisteína + Bicarbonato	2 (1,7%)	0	

•

Tabla IVX. Fármacos para nefroprotección administrados intraoperatoriamente.

- Fármacos intraoperatorios que interfieren con la función renal

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
No	41 (34,2%)	48 (40%)	0,167
Aminas Vasoactivas	9 (7,5%)	3 (2,5%)	
Propofol	7 (5,8%)	8 (6,7%)	

•

Tabla XV. Fármacos intraoperatorios que interfieren directamente con la función renal.

- Técnica quirúrgica utilizada.
 - o EVAR para reparación de aneurismas de aorta infrarrenal
 - o F-EVAR para reparación de aneurismas toracoabdominales mediante endoprótesis fenestradas
 - o B-EVAR para la reparación de aneurismas aortoiliacos mediante branch iliaco
 - o TEVAR para la reparación de aneurismas de aorta torácica.

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
EVAR	50 (41,7%)	48 (40%)	

F-EVAR	3 (2,5%)	4 (3,3%)	0,961
B-EVAR	5 (4,1%)	6 (5%)	
TEVAR	2 (1,7%)	2 (1,7%)	

•

Tabla XVI. Técnica quirúrgica utilizada para la reparación de la patología aórtica aneurismática.

- Modelo de endoprótesis aórtica implantada

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Endurant, Medtronic®	37 (30,8%)	34 (28,3%)	0,843
Anaconda, Vacutec®	6 (5%)	5 (4,1%)	
Jotec, Cryolife®	15 (12,5%)	18 (15%)	
Valiant, Medtronic®	2 (1,7%)	2 (1,7%)	
Nellix, Endologix®	0	1	

Tabla XVII. Modelo de endoprótesis implantada.

- Tipo de anestesia utilizada

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Locorregional	50 (41,7 %)	54 (45%)	0,586
General	10 (12%)	6 (5%)	

•

Tabla XVIII. Tipo de anestesia utilizada.

4. Variables referentes a la función renal tras la cirugía

- Número de pacientes que desarrollan nefropatía por contraste

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Nefropatía por contraste	11 (9,2%)	18 (15%)	0,137

•

Tabla XIX. Pacientes que desarrollaron nefropatía inducida por contraste durante las primeras 48-72 horas.

- Variación absoluta y relativa de creatinina sérica en las primeras 48-72h

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Variación absoluta (mg/dl)	0,06 ± 0,5	0,18 ± 0,3	0,151
Variación relativa (%)	5,22 ± 25,3	14,19 ± 25,5	0,084

•

Tabla XX. Variación absoluta y relativa de creatinina sérica en las primeras 48-72h

5. Resto de variables del postoperatorio inmediato:

- Diuresis y volumen de suero administrado en la Unidad de Reanimación durante el postoperatorio inmediato.

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Diuresis 24h en ml	2954,42 ± 788,8	2487,66 ± 1104,1	0,079
Suero en REA en ml	2970,89 ± 862,2	2939,87 ± 547,7	0,813

Tabla XXI. Diuresis y volumen de suero administrado en la Unidad de Reanimación durante el postoperatorio inmediato.

- Fármacos utilizados en la Unidad de Reanimación (diuréticos o inotrópicos)

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
No	10 (12%)	9 (7,5%)	0,555
Diuréticos	31 (25,8%)	42 (35%)	
diuréticos + inotrópicos	3 (2,5%)	5 (4,1%)	

•

Tabla XXII. Fármacos utilizados en la Unidad de Reanimación (diuréticos o inotrópicos)

- Necesidad de suero más allá de las 24 primeras horas y días de suero tras las primeras 24h durante el ingreso.

	PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>	
No	40 (33,3%)	39 (32,5%)	0,220	
Sí*	20 (16,7%)	21 (17,5%)		
1 día	10 (12%)	8 (6,7%)		
2 días	4 (3,3%)	3 (2,5%)		
3 días	3 (2,5%)	0		
4 días	2 (3,3%)	4 (3,3%)		
5 días	1 (1,2%)	5 (4,1%)		
6 días	0	1 (1,2%)		
media de días de suero	0,67 ± 1,2	1,01 ± 1,8		0,223

•

*volumen en planta 1000ml/24h suero salino fisiológico intravenoso

Tabla XXIII. Necesidad y duración de la sueroterapia pasadas las primeras 24 horas del preoperatorio.

6. Valores analíticos postoperatorios 24h, 48-72h y a los 30 días

		PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>
Creatinina sérica (mg/dl)	preoperatorio	1,27 ± 0,7	1,20 ± 0,4	0,484
	24h	1,24 ± 0,7	1,24 ± 0,6	0,999
	48-72h	1,36 ± 0,8	1,38 ± 0,6	0,840
	30 días	1,46 ± 0,3	1,03 ± 0,5	<0,001
Urea sérica (mg/dl)	preoperatorio	51,02 ± 24	51,71 ± 19,9	0,896
	24h	41,97 ± 27,3	36,32 ± 26,1	0,379
	48-72h	46,45 ± 29,1	51,09 ± 26,1	0,381
	30 días	61,06 ± 27,5	43,78 ± 12,9	0,003
Hematocrito (%)	preoperatorio	40,80 ± 6,1	40,69 ± 6,5	0,841
	24h	33,25 ± 4,5	31,87 ± 4,9	0,112
	48-72h	33,51 ± 6,0	31,46 ± 5,9	0,078
	30 días	34,99 ± 5,1	38,90 ± 5,2	0,030
eFGR (ml/min/1,72m ²)	preoperatorio	64,67 ± 19,9	65,34 ± 22,0	0,856
	24h	67,68 ± 24,2	66,20 ± 25,0	0,743
	48-72h	60,59 ± 26,9	59,59 ± 24,4	0,839
	30 días	56,37 ± 23,4	72,85 ± 17,7	0,004
creatinina en orina (mg/dl)	preoperatorio	89,90 ± 45,7	87,52 ± 39,7	0,782
	24h	76,67 ± 46,0	90,83 ± 84,7	0,307
	48-72h	122,12 ± 60,6	93,55 ± 40,7	0,008
	30 días	70,22 ± 28,4	54,63 ± 11,6	0,079
Ratio albumina/creatinina en orina (mg/g)	preoperatorio	1,72 ± 3,3	0,86 ± 1,9	0,132
	24h	0,78 ± 1,1	0,64 ± 1,25	0,576
	48-72h	0,29 ± 0,4	1,87 ± 7,5	0,185
	30 días	0,70 ± 0,9	1,68 ± 2,4	0,157
		PCIR No	PCIR Sí	<i>p</i>

Micro- albuminuria (mg/L)	preoperatorio	112,77 ± 166,0	143,84 ± 211,4	0,333
	24h	23,16 ± 37,5	34,64 ± 36,9	0,157
	48-72h	150,45 ± 580,1	24,87 ± 45,6	0,175
	30 días	77,56 ± 143,9	34,38 ± 51,1	0,267

Tabla XXIV. Valores analíticos en postoperatorio a las 24 horas, 48-72 horas y a los 30 días.

7. Análisis de subgrupos

Un análisis de subgrupos realizado a posteriori incluyendo únicamente a los pacientes con riesgo muy alto de desarrollar nefropatía por contraste (Mehran>11) resultó en 4 pacientes con nefropatía por contraste, todos ellos aleatorizados en el grupo de preconditionamiento. Ninguno de los dos pacientes en el grupo control desarrolló nefropatía durante las primeras 48 horas del postoperatorio ($p=0.014$).

Otro análisis de subgrupo se realizó según el tipo de fijación de la endoprótesis en casos de aneurisma de aorta infrarrenal (se excluyeron endoprótesis de aorta torácica y endoprótesis fenestradas en el caso de aneurisma de aorta toracoabdominal). En un primero análisis según modelo de endoprótesis no se hallaron diferencias significativas entre los brazos del estudio ($p=0.843$). Sin embargo, la fijación suprarrenal fue mucho más frecuente en ambos grupos (104 vs 12; $p= 0,034$). En cuanto a la función renal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos del estudio a las 48-72 horas de la administración de contraste. Por otra parte, una importante reducción de la creatinina sérica y una mejoría significativa de la eGFR se observó en pacientes del grupo de preconditionamiento en comparación con el grupo control a los 30 días.

	PCIR no	PCIR sí	<i>p</i>
Fijación suprarrenal + NIC	7 (5,8%)	17 (14,2%)	0,030
Fijación infrarrenal + NIC	5 (4,1%)	1 (0,8%)	0,296

Fijación suprarrenal	PCIR no	PCIR sí	<i>p</i>
creatinina sérica 48 - 72h	1,39 ± 0,8	1,4 ± 0,6	0,941
eGFR 48 -72h	62,30 ± 24,5	59,40 ± 24,7	0,569
creatinina sérica 30 días	1,43 ± 0,6	1,00 ± 0,3	0,003
eGFR 30 días	57,63 ± 23,4	74,88 ± 17,7	0,005
Fijación infrarrenal	PCIR no	PCIR sí	<i>p</i>
creatinina sérica 48 - 72h	1,20 ± 0,5	1,26 ± 0,5	0,774
eGFR 48-72h	68,59 ± 24,9	61,21 ± 23,5	0,610
creatinina sérica 30 días	1,85 ± 0,8	1,26 ± 0,3	0,180
eGFR 30 días	38,8 ± 18,6	60,6 ± 13,1	0,156

Tabla XXV. Distribución de pacientes intervenidos de EVAR según fijación supra o infrarrenal y valores postoperatorios.

8. Gráficos de evolución de valores analíticos en postoperatorio

8.1. Evolución de la creatinina sérica a lo largo del estudio

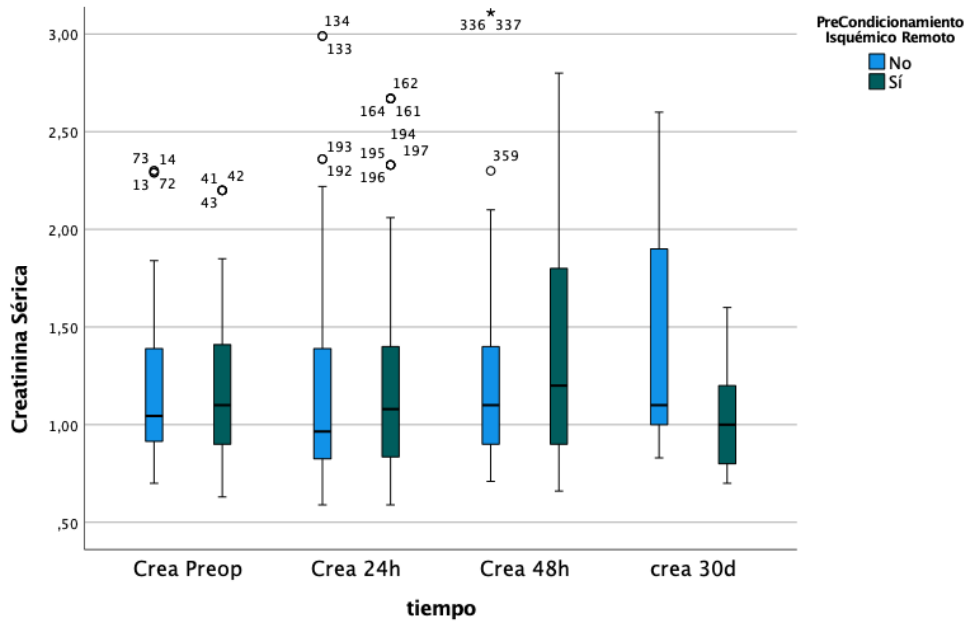


Figura 3. Evolución de la creatinina sérica en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.

8.2. Evolución de la urea sérica a lo largo del estudio

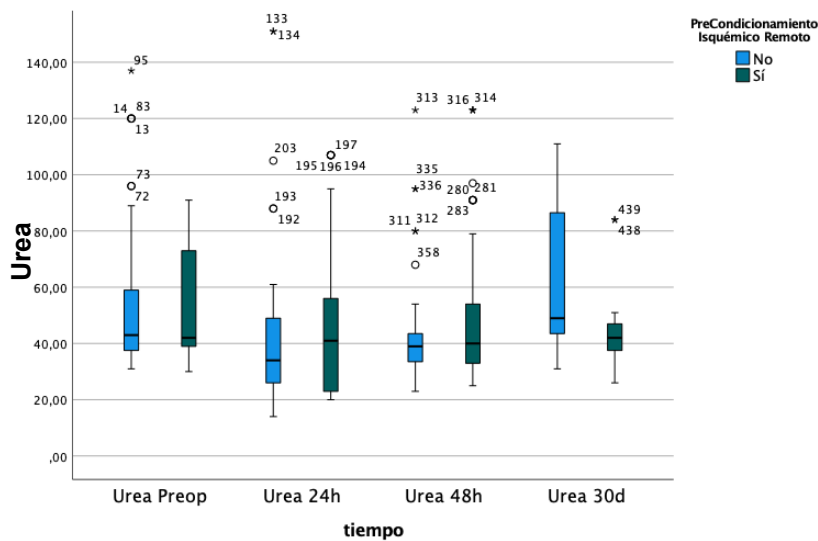


Figura 4. Evolución de la urea sérica en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.

8.3. Evolución de la tasa estimada de filtrado glomerular a lo largo del estudio

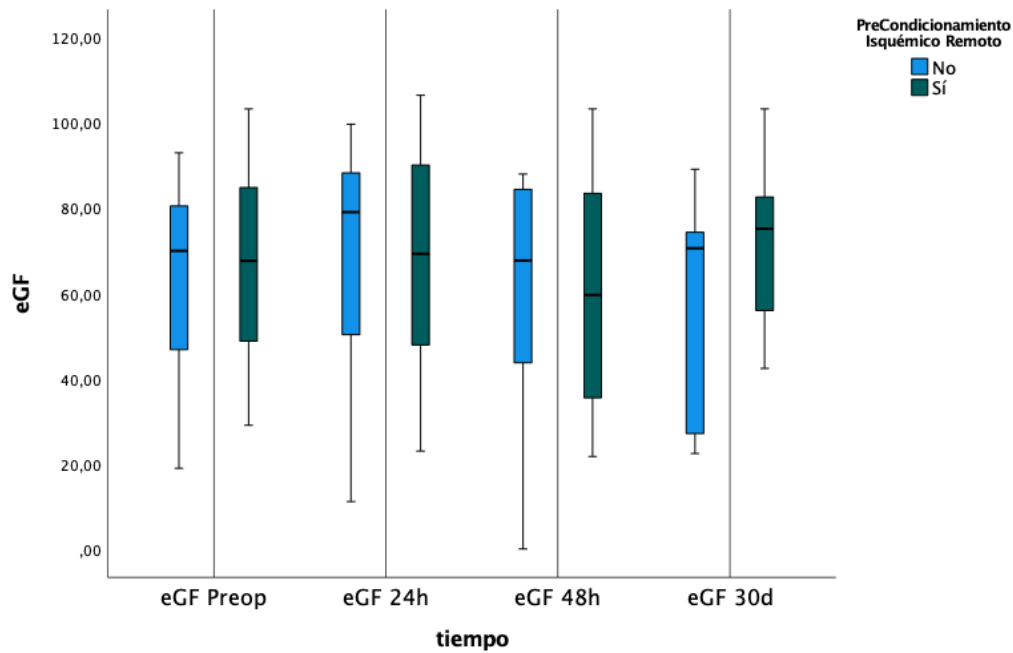


Figura 5. Evolución de la tasa estimada de filtración glomerular en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.

8.4. Evolución de las cifras de hematocrito a lo largo del estudio

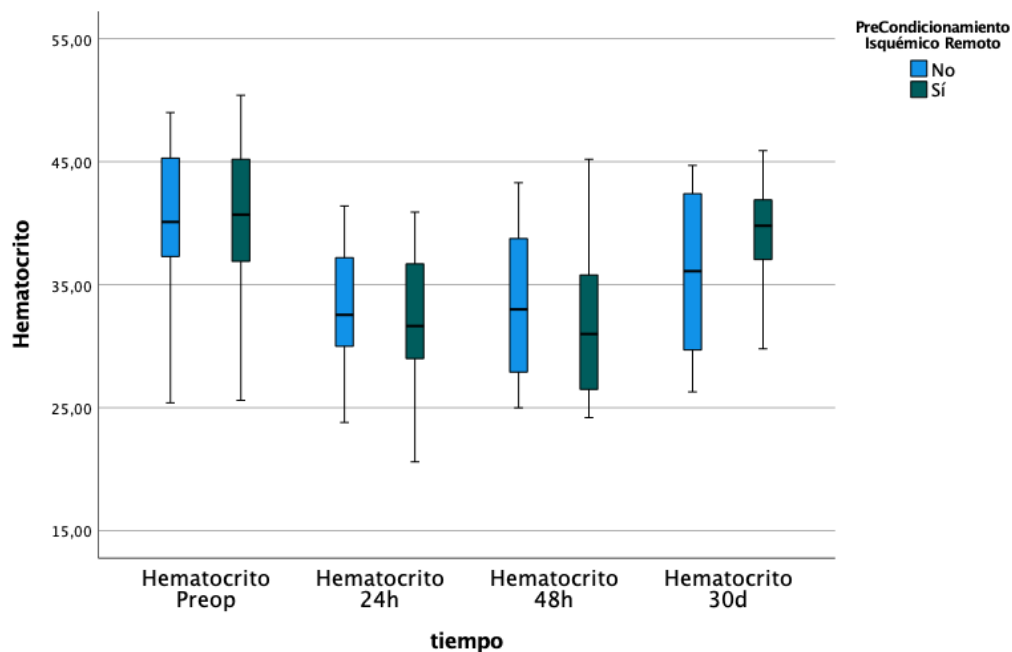


Figura 6. Evolución del hematocrito en pre- y postoperatorio en el grupo control y de preconditionamiento.

VII.DISCUSIÓN

1. Nefropatía por contraste

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar el impacto del preconditionamiento isquémico remoto sobre la incidencia de nefropatía por contraste en pacientes intervenidos de reparación aórtica endovascular de forma programada en nuestro centro.

Para ello, se utilizó la definición más aceptada^{130,131} de nefropatía por contraste, tomando como casos los paciente que presentaron en el postoperatorio inmediato (24 y 48-72 horas) y un aumento de la creatinina sérica por encima de 0.5mg/dl en términos absolutos o un aumento relativo del 25% con respecto a la cifra basal tras la administración de contraste yodado intravascular²⁰.

1.1. Incidencia

En nuestro estudio la incidencia de nefropatía por contraste varía entre el grupo control y el grupo de preconditionamiento, aunque dicha diferencia no llega a ser significativa. En términos absolutos hablamos de una diferencia de $0,06 \pm 0,5\text{mg/dl}$ en el grupo control y de $0,18 \pm 0,3\text{mg/dl}$ en el grupo preconditionado ($p=0,151$). En términos relativos la diferencia es de $5,22 \pm 25,3\%$ en el grupo control frente a un $14,19 \pm 25,5\%$ en el grupo preconditionado ($p=0,084$).

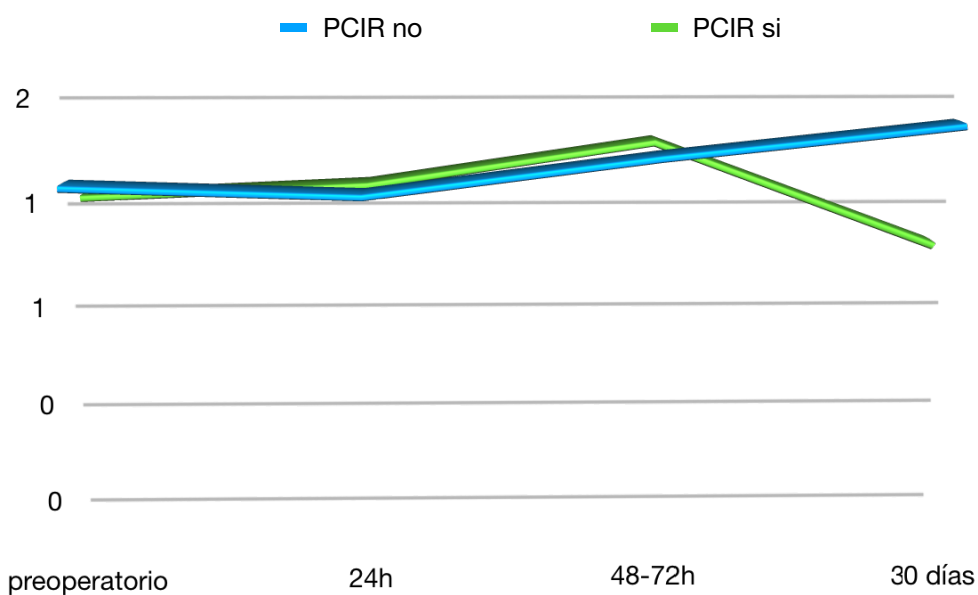


Figura 8. Evolución de la creatinina sérica durante el estudio.

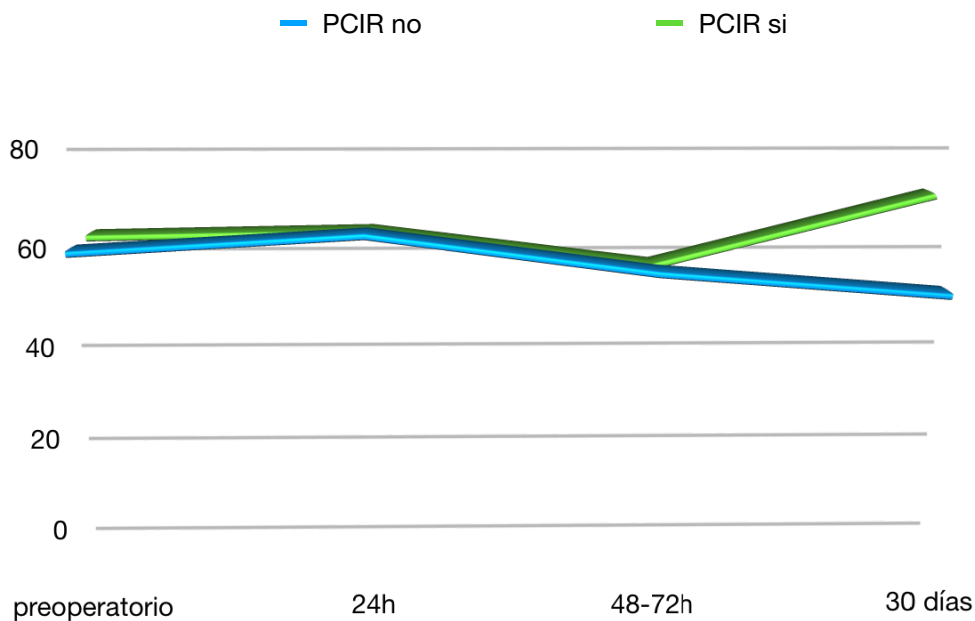


Figura 9. Evolución de la tasa estimada de filtrado glomerular durante el estudio.

Dichas cifras no suponen un aumento de creatinina sérica que se traduzca clínicamente en un aumento en la incidencia de nefropatía por contraste tras la reparación endovascular del aneurisma de aorta en ninguno de los dos brazos del estudio, resultando 11 casos (9,2%) en el grupo control comparado con 18 casos (15%) en el grupo de preconditionamiento ($p=0,137$).

A pesar de que la diferencia relativa entre grupos no es clínicamente relevante, sí presenta una tendencia a la significación estadística. En estudios previos^{132,133}, el preconditionamiento isquémico remoto se ha mostrado más efectivo en grupos de alto riesgo según la escala Mehran, entendido como tal aquellos pacientes con una puntuación superior a 11 puntos¹³⁴, en los que se estima un riesgo de 26,1% de desarrollar nefropatía por contraste²⁸. En nuestro estudio, la población de pacientes divididos en grupos de riesgo según la escala Mehran eran equivalentes

($p=0,636$) aunque en el grupo de acondicionamiento había 4 pacientes de alto riesgo (3,3%) frente a 2 pacientes (1,7%) en el grupo control, lo cual no supuso una diferencia estadísticamente significativa y no se consideró la realización de un análisis de la incidencia por subgrupos de riesgo.

Aunque no es estadísticamente significativa la diferencia entre grupos, el hecho de que haya mayor nefropatía en el grupo acondicionado puede deberse a que hay más pacientes clasificados como de alto riesgo según la escala Mehran (Tabla I), sin embargo no supuso una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la comparación entre los grupos del estudio.

El presente estudio incluye el ensayo clínico descrito en los apartados previos, pero también el reanálisis de datos que puedan sugerir relevancia clínica como es el caso de que hubiera más elevación de creatinina y descenso de la eGFR en el postoperatorio en el grupo de acondicionamiento.

No obstante, el análisis de subgrupos realizado a posteriori en pacientes con score Mehran > 11 si fue significativo en contra del acondicionamiento aunque ya que sólo hay 6 pacientes en este subgrupo es posible que el tamaño de la muestra sea insuficiente, ya que el azar en aplicado a una cifra pequeña puede generar un desequilibrio en la distribución.

La incidencia real de la nefropatía por contraste en los pacientes intervenidos de EVAR de manera programada es prácticamente desconocida

en cuanto a que no hay una definición ampliamente aceptada y utilizada de forma consistente en la literatura^{13,135}.

En un estudio publicado en la Revista Portuguesa de Cirugía Cardiotorácica y Vascular en 2015 la tasa de incidencia de nefropatía por contraste fue de 8,5%¹⁹.

Sin embargo otros estudios apuntan a cifras más elevadas, con incidencias de 18,8%¹³ y hasta del 28% según la serie¹³⁶.

Esta variabilidad entre estudios podría deberse a la falta de uniformidad en la definición de nefropatía por contraste¹³⁷. Probablemente una clasificación estandarizada y asequible en la práctica clínica que a su vez fuera específica para este grupo de población sería de gran utilidad. Una de ellas es la clasificación ARISe, propuesta por Twine en 2013¹³⁸.

Definición por puntuación

1. Elevación de la creatinina sérica 0,26 μ mol (0.3ml/dl) o 50% con respecto a la cifra basal en las primeras 48 horas de la administración de contraste o descenso de diuresis en 0,5ml/kg/h en 6 horas.
2. Entre 50-99% elevación en la cifra de creatinina con respecto a cifras basales en los 7 días siguientes a la administración de contraste.
3. Elevación de 100% en la cifra de creatinina con respecto a ci-

fras basales en los 7 días siguientes a la administración de contraste.

4. Cualquier grado de daño renal que requiera terapia sustitutiva temporal.

5. Terapia renal sustitutiva permanente.

Esta clasificación es adecuada para la insuficiencia renal aguda, sin embargo la nefropatía inducida por contraste se podría considerar una forma leve de insuficiencia renal aguda por lo que la mayoría de los pacientes pertenecerían al primer grupo o incluso no llegarían a ser considerados.

Otra definición más apropiada es la clasificación RIFLE¹³⁹, en la cual la categoría *riesgo* coincide con la definición más aceptada de nefropatía inducida por contraste, descrita previamente en este trabajo, y además añade el parámetro diuresis que no aparece clásicamente en la definición de NIC.

Clase RIFLE	Creatinina sérica	Diuresis
Riesgo (<i>Risk</i>)	Aumento <1,5x valor inicial o descenso eGFR >25%	<0.5 ml/kg/h durante 6 horas
Lesión (<i>Injury</i>)	Aumento <2x valor inicial o descenso eGFR >50%	<0.5 ml/kg/h durante 12 horas

Clase RIFLE	Creatinina sérica	Diuresis
Fracaso (<i>Failure</i>)	Aumento <3x valor inicial o descenso eGFR >75% o valores de ≥ 4 mg/dl	Anuria durante 12 horas

Figura 7. Clasificación RIFLE¹³⁹ para la insuficiencia renal aguda.

Además la clasificación RIFLE tiene valor pronóstico en cuanto a que la progresión entre una categoría menor a una mayor refleja mayor mortalidad intrahospitalaria¹⁴⁰.

La variable diuresis en el postoperatorio inmediato resulta útil para evaluar la función renal. En el grupo control se registraron $2954,42 \pm 788,8$ ml en 24 horas frente a $2487,66 \pm 1104,1$ ml en 24h en el grupo de precondicionamiento con un valor de $p=0,079$. Esta diferencia no parece a priori clínicamente significativa, sin embargo resulta interesante puesto que la diuresis postoperatoria no se incluye normalmente en la definición de nefropatía por contraste salvo en la definición por puntuación previamente descrita¹³⁸.

1.2. Estrategias de Protección

La única estrategia de nefroprotección que se ha mostrado efectiva es la sueroterapia¹⁴¹. En nuestro estudio se cuantificó la sueroterapia intraoperatoria (1408,00 ± 599,4ml en control vs 1262,50 ± 332,7ml grupo preconditionamiento; $p=0,128$), postoperatoria durante las primeras 24h (2970,89 ± 862,2ml en grupo control vs 2939,87 ± 547,7ml; $p=0,813$).

El protocolo del estudio se diseñó de forma independiente sin condicionar al equipo de anestesia, por tanto el volumen de sueroterapia infundida en el periodo intraoperatorio se pautó a criterio del anestesista responsable. No obstante, es importante mencionar que el equipo de anestesia no participaba del estudio ni estaba al corriente de la sistemática de aleatorización de los pacientes, por lo que la diferencia de volumen intraoperatorio infundido, además de no ser estadística ni clínicamente relevante, no se espera que constituya un sesgo ya que probablemente el Servicio de Anestesia y Reanimación ha tratado a cada paciente de manera independiente de a qué grupo pertenecieran.

Varios estudios randomizados han demostrado que la hidratación intravenosa con suero salino fisiológico es efectiva en la prevención de nefropatía por contraste^{142,143}. Habitualmente se administra profilaxis mediante fluidoterapia a la mayoría de los pacientes, sin embargo es de obligado cumplimiento en pacientes con tasa estimada de filtrado glomerular por debajo de 60ml/min/1.73m²^{31,144}.

En nuestro estudio, se valoró de forma individualizada la duración de la sueroterapia postoperatoria más allá de las primeras 24h en función de la evolución de las cifras de creatinina, independientemente de si se trataba de pacientes que se habían sometido a preconditionamiento o pertenecientes el grupo control.

En los casos en los que la creatinina se encontraba significativamente por encima de su valor basal con respecto al preoperatorio, se continuó la hidratación intravenosa a razón de 1000 ml de suero salino fisiológico isotónico 0,9% en infusión continua en 24h (20 pacientes - 16,7% - en grupo control vs 21 pacientes - 17,5% - en el grupo de preconditionamiento; $p=0,220$ y con una media de $0,67 \pm 1,2$ días en el grupo control y $1,01 \pm 1,8$ días de suero más allá de las primeras 24h; $p=0,223$). Se suspendió la infusión de suero cuando la cifra de creatinina volvía a su valor basal o se apreciaba clara tendencia descendente en la misma.

La prevención de la nefropatía por contraste a través de fluido terapia no sigue un régimen establecido. En términos generales se considera que empezar antes y continuar después de la administración de contraste es la mejor fórmula. Hay estudios que recomiendan la administración de al menos 500cc de fluidos en las 3 horas previas a la administración de contraste. Adicionalmente, la hidratación debe mantenerse al menos 6-8 horas tras el procedimiento³¹.

Por otra parte, la Sociedad Española de Nefrología recomienda la admi-

nistración de suero salino fisiológico hipotónico 0,45% a razón de 600ml/12h el día previo y el siguiente a la administración de contraste. Sin embargo también reconoce que el suero salino isotónico a razón de 1mg/kg/h desde las 8 horas antes del procedimiento hasta 12 horas después, es superior al suero salino hipotónico^{2,145}.

2. Precondicionamiento isquémico remoto

Utilizando PubMed como motor de búsqueda y al introducir los términos (endovascular aneurysm repair[MeSH Terms]) AND (ischemic preconditioning[MeSH Terms]), sólo hemos encontrado un artículo en la revisión bibliográfica publicado en el Journal of Endovascular Therapy en 2009¹³⁰ que incluya específicamente la población diana de nuestro estudio. No obstante un meta-analysis reciente publicado por Stather et al.¹⁴⁶ incluyó toda la cirugía aórtica, no sólo pacientes intervenidos de patología aórtica aneurismática mediante técnica endovascular.

Nuestro estudio tiene una $n_{\text{control}}=60$ y una $n_{\text{PCIR}}=60$ pacientes y utiliza como biomarcadores de función renal la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular. El estudio de Walsh anteriormente citado tiene una $n_{\text{control}}=18$ y una $n_{\text{PCIR}}=22$, por lo que es de menor tamaño¹³⁰.

En el estudio de Walsh et al.¹³⁰ ambos grupos fueron comparables en cuanto a sus características preoperatorias a excepción del uso de estatinas que fue mayor en el grupo de preconditionamiento. En nuestro estudio, los fármacos preoperatorios que se tuvieron en cuenta fueron la metoformina, glibenclamida, acetilcisteína y bicarbonato, para los cuales ambos grupos fueron comparables. Además, Walsh et al.¹³⁰ realizan comparación entre grupos de paciente respecto a la toma de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II). En nuestro estudio esto no fue necesario ya que por el protocolo descrito en el apartado de la metodología, dichos fármacos diuréticos se retiraron previamente a la

cirugía para evitar su interferencia con la función renal, con la respuesta al contraste yodado o al preconditionamiento.

El protocolo de preconditionamiento utilizado en este estudio utilizó la extremidad superior no dominante ya que la incidencia de enfermedad arterial periférica en extremidades superiores es inferior a las extremidades inferiores. Los 4 ciclos de 5 minutos de isquemia se realizaron en las 12 horas previas a la cirugía. En un estudio publicado por Healy en 2015¹⁴⁷, también se utilizó la extremidad superior a pesar de que la masa muscular de las extremidades inferiores es superior y esto puede condicionar la potencia del efecto del PICR. La extremidad superior se ha utilizado con mayor frecuencia para el preconditionamiento por la potencial resistencia al PCIR en pacientes añosos y diabéticos^{128,147}.

El momento propicio para la realización del preconditionamiento y la duración del mismo aún se encuentra en debate ya que aparentemente el PCIR actúa en 2 fases separadas y la segunda parece ser más duradera y por tanto de mayor utilidad en la protección del riñón^{128,148}.

Tradicionalmente, la única estrategia de nefroprotección que ha demostrado efectividad es la fluido terapia¹⁴⁹, la cual se debería utilizar sistemáticamente en pacientes con tasas de filtrado glomerular inferiores a 60ml/min/1.73m²^{31,144}. En nuestro estudio se utilizó sueroterapia peroperatoria en ambos grupos de forma preoperatoria para evitar sesgos. En una revisión publicada por Koch en 2016¹³³, se observó que todos los estudios incluían un protocolo de hiperhidratación antes y después de la administración de contraste utilizando suero salino fisiológico a

0,9% en infusión continua a 1 o 3-4ml/kg/h con ligeras diferencias en su duración. No aparece detallado en la metodología del estudio de Walsh si se utilizó sueroterapia, lo cual puede ser importante a la hora de evaluar la eficacia real del preconditionamiento¹³⁰.

En nuestro estudio, los biomarcadores de función renal utilizados fueron la creatinina sérica y urinaria, la tasa estimada de filtrado glomerular y el ratio albumina:creatinina en orina. Las ventajas y desventajas de cada marcador han sido expuestas previamente en el apartado de la introducción (páginas 32 a la 37).

En su estudio, Walsh et al. utilizan como biomarcadores de función renal la uRBP (urinary retinol binding protein), la creatinina, el ratio albúmina:creatinina y la tasa de filtrado glomerular¹³⁰. LA uRBP es una proteína de 21kDa que se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal¹⁵⁰. Se ha utilizado como marcador de daño renal agudo para medir el efecto de la nefroprotección con N-acetil cisteína⁶⁰. La excreción de uRBP en orina indica una reducción en la capacidad de reabsorción del túbulo proximal únicamente cuando el filtrado glomerular es normal, ya que la captación de proteínas en el túbulo es un proceso saturable. En estos casos, la uRBP es el marcador ideal para la detección precoz (hasta 12 horas) de daño en el túbulo renal proximal cuando el filtrado glomerular aun no se ha visto disminuido^{149,151}.

En cuanto al ratio albumina:creatinina, Walsh encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo preconditionado a las 24

horas de la administración de contraste¹³⁰. En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a las 24 horas en el ratio albúmina:creatinina, la creatinina ni la tasa de filtrado glomerular.

El seguimiento total de los pacientes en este estudio fue de 30 días, tras lo cuales se encontraron diferencias significativas en la evolución de la función renal en el grupo precondicionado, quienes mostraron cifras inferiores de creatinina y urea sérica y una mayor tasa de filtración glomerular. La mayoría de la literatura referente al PCIR se centra en el su potencial efecto protector inmediato, por lo que la mayoría cede la cuantificación de biomarcadores renales a las 48-72 horas^{130,152}.

Otros estudios que incluyen entre sus objetivos la incidencia de eventos cardiovasculares adversos prolongan el seguimiento hasta los 12 meses^{128,147,153} pero no prestan atención específicamente a la función renal a largo plazo. No obstante hay estudios^{154,155} que determinan que la elevación de biomarcadores urinarios tras una cirugía cardíaca, aunque dicha elevación no sea clínicamente significativa, se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo.

Es interesante que la revisión de Koch, citada previamente menciona una reducción significativa de la morbimortalidad a las 6 semanas en pacientes precondicionados, que incluye reingreso hospitalario y diálisis además de fallecimiento¹³³.

2.1. Fisiopatología y efecto a largo plazo

Un estudio publicado en el Journal of Biological Chemistry en 2003 demostró que en ratones a los que se les realizó un acondicionamiento isquémico aplicado directamente sobre las arterias renales se producía un efecto nefroprotector a agresiones isquémicas hasta 12 semanas después¹⁵⁶. Los mecanismos por los cuales se justifica esta acción a largo plazo incluyen cambios epigenéticos y conformacionales en los cromosomas¹¹⁰ y procesos moleculares^{151,157} e histológicos en el riñón que desencadenan mecanismos de protección/reparación de los tejidos encaminados a disminuir la reacción inflamatoria provocada por la isquemia-reperfusión y la acción de los radicales libres mediante la liberación entre otras moléculas, de óxido nítrico sintasa inducible^{156,158}.

2.2. Aplicaciones en EVAR

En nuestro estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las primeras 48 horas de seguimiento en cuanto a incidencia de nefropatía por contraste ni elevaciones relativas o absolutas de la creatinina sérica que indicaran una disminución de la tasa estimada de filtrado glomerular.

Como se ha expuesto anteriormente, la sueroterapia ha demostrado ser eficaz en la prevención de la nefropatía por contraste. En nuestro estudio, ambos grupos recibieron sueroterapia sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Es posible que por este motivo, el daño renal provocado por la administración de contraste no evolucionara de forma distinta en los grupos del estudio en las primeras 24-48 horas.

No obstante, en nuestro estudio sí se pudo observar que al cabo de 30 días los pacientes que habían sido aleatorizados al grupo de preconditionamiento presentaban cifras significativamente más bajas de creatinina sérica $1,46 \pm 0,3\text{mg/dl}$ en el grupo control frente a $1,03 \pm 0,5\text{mg/dl}$ en el grupo preconditionado con un valor de $p < 0,0001$, lo cual a su vez se corresponde con un aumento en la tasa estimada de filtrado glomerular de $56,37 \pm 23,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo control vs $72,85 \pm 17,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo preconditionado ($p = 0,004$). En el mismo análisis se encontró que las cifras de urea sérica eran significativamente menores en el grupo preconditionado a 30 días ($61,06 \pm 27,5\text{mg/dl}$ frente a $43,78 \pm 12,9$; $p = 0,003$).

Como se ha expuesto en el apartado de la Introducción, la SEN [10] sugiere que pueda haber casos en los que la NIC esté mezclada con casos de ateroembolismo de peor pronóstico¹⁹.

Los ateroembolismos de arteria renal se definen como la insuficiencia renal secundaria a la oclusión de las arterias o arteriolas renales por cristales de colesterol. Su incidencia exacta es desconocida ya que es una entidad infradiagnosticada, a pesar de que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica¹⁵⁹.

Pensamos que el deterioro en la función renal observado a los 30 días de seguimiento en los pacientes del grupo control puede corresponderse con un daño renal provocado por otras causas diferentes al contraste, como los ateroembolismos. En el grupo de preconditionamiento se puede ver una evolución

clínicamente favorable de la creatinina, la urea y la función renal que es significativa con respecto al grupo control.

En un estudio experimental con ratas publicado en 2019 en la revista *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, se estudiaron tres grupos: uno control (C), uno al que se le realizaba microembolización con esferas en arteria renal más nefrectomía contralateral (M) y otro al que se le realizaba nefrectomía unilateral (S). Posteriormente se realizó seguimiento de la función renal mediante determinación de creatinina sérica, urea sérica y proteinuria de 24 horas a los 30, 60 y 90 días. La función renal empeoró considerablemente y de forma sostenida durante el seguimiento en los sujetos del grupo M con respecto a los otros dos grupos¹⁵⁹.

Además, en el mismo estudio se confirmó que el grupo M mostraba intensos cambios morfológicos en todos los periodos de seguimiento, como dilatación del espacio de Bowman y los capilares glomerulares y un descenso en la celularidad que iban empeorando a lo largo del seguimiento siendo cada vez más patentes hasta estabilizarse el día 90¹⁵⁹.

Estos cambios histológicos se correlacionan con el empeoramiento analítico de la función renal en ese estudio y probablemente esté en relación con el empeoramiento de la función renal sufrido por los pacientes del grupo control en el día 30.

En un estudio anteriormente citado en este trabajo¹⁵⁶, se demostró la eficacia del preconditionamiento isquémico remoto como mecanismo protector del daño renal a largo plazo gracias a cambios epigenéticos y moleculares que permanecen en el tiempo y compensar la fibrosis tubular que genera la isquemia reperusión. Posiblemente esos mecanismos sean los responsables de la importante diferencia encontrada en la evolución de la función renal en el grupo de preconditionamiento, los cuales presentaron una mejoría significativa de la tasa de filtración glomerular, cifras de creatinina y urea séricas en el día 30 de nuestro estudio, mientras que el grupo control empeoró de manera estadística y clínicamente significativa.

Más allá del ámbito experimental y a favor de los efectos protectores a largo plazo del preconditionamiento isquémico remoto, Zarbock refiere en el estudio RenalRIP publicado en 2017 que el preconditionamiento isquémico remoto redujo significativamente la incidencia de efectos adversos graves en riñón a 90 días de un 14.2% en el grupo preconditionado vs 25.0% en el grupo control, entendidos como disfunción renal persistente y necesidad de terapia renal sustitutiva durante el seguimiento¹⁶⁰.

En un análisis de supervivencia publicado en el Journal of Endovascular Therapy en 2008, se observó que entre el 25 y 36% de los pacientes intervenidos de EVAR desarrollaban deterioro en la función renal en los 3 años siguientes al procedimiento. En este caso se analizaron estudios retrospectivos con variabilidad en la definición de “empeoramiento de la función renal”. Sin embargo, la impresión general es de deterioro a lo largo del seguimiento^{131,156}, con peor

tasa de supervivencia a largo plazo entre pacientes que desarrollan nefropatía tras la administración de contraste¹⁶¹.

Entre las posibles causas se incluye el diseño del dispositivo con riesgo de eventos embólicos a partir de la fijación suprarrenal y nefropatía por contraste por administración repetida de contraste (p.ej, durante el seguimiento)¹³¹, oclusión de arterias renales accesorias y principales¹³⁸ o incluso el tiempo quirúrgico¹³⁶.

Los casos de NIC combinados con evento ateroembólico presentan peor pronóstico^{15,19,159}. El deterioro en la función renal observado a los 30 días en los pacientes del grupo control en este estudio podría ser consecuencia de la nefropatía por contraste en un momento inicial y posteriormente el efecto de microembolismos a las arterias renales¹⁶². En el grupo de PCIR se observó una evolución significativamente mejor en cuanto a creatinina y urea sérica y tasa de filtrado glomerular.

En este estudio se realizó un análisis de subgrupos a posteriori teniendo en cuenta la fijación de la endoprótesis y se encontró que el PCIR puede ser de especial utilidad en la protección renal a los 30 días, especialmente en casos de fijación suprarrenal donde la afectación de la función renal es mayor a largo plazo. Sin embargo, hay estudios con resultados contradictorios en este punto^{163,164,165,166}.

En nuestro estudio se observó una caída en el hematocrito del $7,55\% \pm 1,6\%$ en el grupo control y del $8,82\% \pm 1,6\%$ en el grupo de acondicionamiento durante las primeras 24h de postoperatorio.

Ambos grupos mostraron un descenso similar en las cifras durante el postoperatorio inmediato. La anemia en el postoperatorio de la cirugía endovascular de aorta es algo conocido^{167,168} y bien estudiado, que suele ser debido fundamentalmente a intercambio de catéteres e introductores durante la cirugía¹⁶⁹.

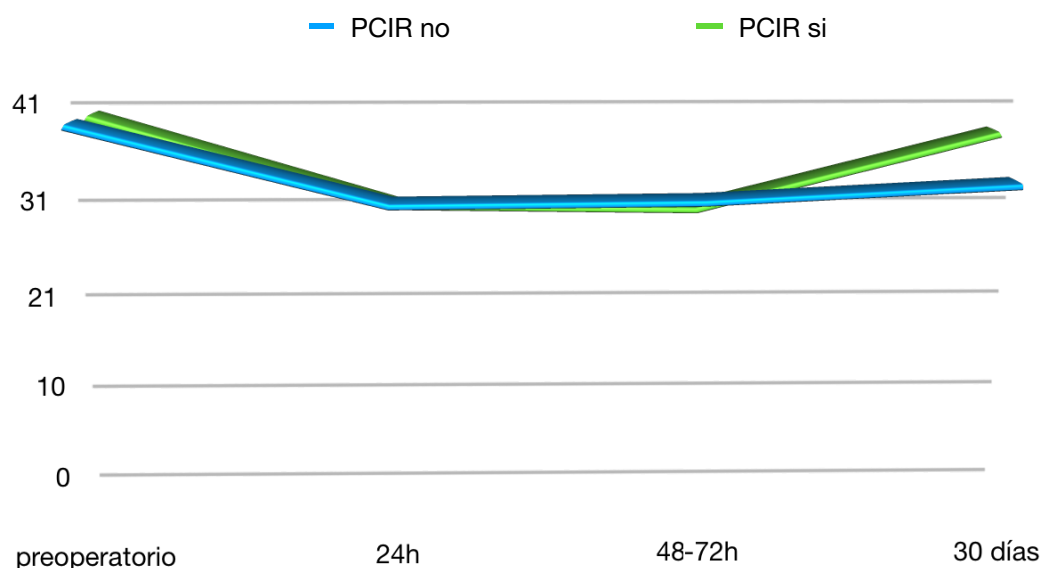


Figura 11. Evolución del hematocrito.

En nuestro estudio, al día 30 de seguimiento de nuestro estudio, la recuperación del hematocrito fue mayor en el grupo de preconditionamiento. A nivel experimental, se ha demostrado que la anemia en el contexto de un fracaso renal agudo tiene cierta tendencia a persistir sin reticulocitosis compensatoria por una inadecuada producción de células sanguíneas¹⁷⁰.

En ratones se ha demostrado que incluso con niveles de hematocrito reducidos, los niveles de eritropoyetina en un riñón afectado por lesión de isquemia-reperfusión se mantienen bajos por una disminución en la sensibilidad al oxígeno circulante^{170,171,172,173}.

Pensamos que la evolución de las cifras del hematocrito en los pacientes sometidos al preconditionamiento se podría justificar por el efecto protector del preconditionamiento sobre la lesión por isquemia reperusión, el cual podría haber amortiguado la caída de la síntesis de eritropoyetina favoreciendo la recuperación de las cifras de hematocrito a largo plazo. Este hallazgo constituye la base de una hipótesis no descrita aún en la literatura, que podría ser objeto de futuros estudios.

3. Limitaciones del estudio

3.1. Biomarcadores en práctica clínica

En los últimos años se han descrito numerosos biomarcadores de función renal, sin embargo no se ha conseguido su incorporación a la práctica clínica habitual, por lo que persiste el uso de la creatinina sérica como principal marcador de función renal.

Como se ha comentado previamente, la elevación de la creatinina sérica depende de numerosos factores como la edad, masa muscular, sexo, y medicación en curso^{131,174}. Además tiene una cinética lenta que no permite detectar el fallo renal provocado por el contraste hasta pasadas al menos 24 horas de su administración ya que solamente se produce su elevación cuando se ha perdido aproximadamente un 50% de la función renal⁶⁰.

No obstante existen numerosas razones, apoyadas por la Sociedad Española de Nefrología en su guía de actuación en el fracaso renal agudo¹, para continuar empleando la creatinina sérica como marcador de la insuficiencia renal aguda:

- Hay experiencia de uso
- Está incluida en las definiciones

- Es de producción endógena
- Se excreta por el riñón (túbulo distal en un 10-40%) ⁶⁰.
- Su utilización es universal
- Se determina de rutina ¹⁷⁵
- Su coste es barato
- Permite determinar el aclaramiento de creatinina y estimar el filtrado glomerular
- Sirve de referencia histórica ²

3.2. Protocolo de preconditionamiento

La utilidad del preconditionamiento isquémico remoto como método de nefroprotección en pacientes sometidos a cirugía arroja en ocasiones resultados inconsistentes^{130,146}.

En nuestro estudio el preconditionamiento se realizó en las 12 horas previas a la administración de contraste (ver sección material y métodos). Sin embargo en los últimos años, se ha demostrado en estudios experimentales que el preconditionamiento isquémico genera cambios a nivel molecular que producen un efecto protector sobre los tejidos, no solo a corto si no también a largo plazo¹⁶⁰, por lo que los resultados de las cifras de creatinina en el postoperatorio podrían arrojar otros resultados de haber realizado el preconditionamiento en otro momento distinto, más alejado de la administración de contraste.

3.3. Independencia de servicio de anestesia

En nuestro estudio las poblaciones de controles y preconditionamiento no mostraron diferencias significativas en cuanto al tipo de anestesia utilizada. No obstante, es sabido que existen ciertos anestésicos que pueden amortiguar el efecto del preconditionamiento ya que tienen capacidad protectora por si mismos^{176,177}. Sin embargo los estudios que hay sobre ese tema no abordan específicamente la nefropatía por contraste en pacientes intervenidos de EVAR por lo que no necesariamente los resultados son extrapolables^{178,179,180,181}. Sería necesario un estudio de regresión logística para calcular el grado de influencia del tipo de anestesia sobre la NIC y el PCIR.

4. Futuros estudios

El presente estudio comienza una línea de investigación sobre la influencia del preconditionamiento isquémico remoto en la incidencia de la nefropatía por contraste en pacientes intervenidos de patología aneurismática de aorta mediante técnicas endovasculares.

Basándonos en el esquema de la investigación realizada, sería interesante extenderlo a un estudio multicéntrico con un mayor número de pacientes recogidos. Por supuesto, un mayor seguimiento, no solamente el postoperatorio inmediato y a los 30 días, nos dar a a conocer mejor la magnitud del preconditionamiento isquémico remoto en la incidencia de la nefropatía por contraste.

A la vista de los resultados de la presente investigación, sería interesante conocer si el preconditionamiento sistemático de pacientes de alto riesgo podría amortiguar la disminución del filtrado glomerular a largo plazo tras la reparación endovascular. Asimismo queda por confirmar la relación entre el preconditionamiento isquémico remoto y su efecto sobre la anemia postoperatoria y su posible efecto beneficioso .

En último lugar, otros biomarcadores con una biocinética más rápida y

específica serían susceptibles de convertirse en objeto de estudio de investigaciones semejantes para conocer la verdadera incidencia de la nefropatía por contraste y posteriormente el efecto del preconditionamiento isquémico remoto sobre la misma.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes intervenidos de patología aneurismática de la aorta en nuestro centro en el tiempo que duró el estudio presentó una media de 73 años y fueron en su mayoría varones. El factor de riesgo más habitual fue la hipertensión arterial. La mayoría de los pacientes no presentaban una función renal disminuida al ingreso, por lo que globalmente presentaron bajo riesgo para el desarrollo de NIC de acuerdo con el score de Mehran.
2. Los biomarcadores de función renal en los pacientes del estudio mostraron una elevación de la creatinina y la urea sérica con disminución de la tasa estimada de filtrado glomerular en el postoperatorio inmediato (hasta las 72h).
3. El grupo sometido a preconditionamiento isquémico remoto mostró una mejor evolución en las cifras de creatinina sérica, urea sérica y tasa estimada de filtración glomerular a los 30 días de la intervención.
4. El preconditionamiento isquémico remoto no tuvo un efecto significativo en la incidencia de nefropatía inducida por contraste en el postoperatorio inmediato en pacientes intervenidos de enfermedad aneurismática de aorta mediante técnicas endovasculares.
5. El grupo control presentó un empeoramiento significativo de la función renal a los 30 días de evolución comparado con el grupo de preconditionamiento.

6. El grupo de preconditionamiento mostró una mayor recuperación de la tasa de filtrado glomerular a los 30 días, mientras que el grupo control desarrolló nefropatía durante el seguimiento más allá del postoperatorio inmediato.

7. Como hallazgo del estudio, se observó que el grupo sometido a preconditionamiento isquémico remoto mostró una mejor recuperación de la anemia postoperatoria con unas cifras de hematocrito a los 30 días de la cirugía superiores al grupo control.

8. El beneficio en la función renal asociado al preconditionamiento isquémico remoto se mantuvo incluso en casos de fijación suprarrenal de la endoprótesis aórtica.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet*. 1995;346(8989):1533-1540.
2. Sociedad Española de Nefrología. ACTUACIÓN EN EL FRACASO RENAL AGUDO. Gaínza FJ, García FL, eds. Published online 2007. _____

3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, workgroup ADQI. 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.
4. 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 Problems Diagnostic Radiology*. 2015;44(6):501-504.
5. Schilp J, Blok C de, Langelaan M, Spreeuwenberg P, Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *Bmc Nephrol*. 2014;15(1):2.
6. McCullough PA, Soman SS. Contrast-Induced Nephropathy. *Crit Care Clin*. 2005;21(2):261-280.
7. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: Recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardio Inte*. 2007;69(1):135-140.
8. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian Association of Radiologists Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast-

- Induced Nephropathy: Update 2012. *Can Assoc Radiologists J.* 2014;65(2):96-105.
9. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol.* 2016;32(2):247-255.
 10. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJG, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):460-466.e2.
 11. Braams R, Vossen V, Lisman BAM, Eikelboom BC. Outcome in Patients Requiring Renal Replacement Therapy After Surgery for Ruptured and Nonruptured Aneurysm of the Abdominal Aorta. *Eur J Vasc Endovasc.* 1999;18(4):323-327.
 12. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions Insights From the NCDR Cath-PCI Registry. *Jacc Cardiovasc Interventions.* 2014;7(1):1-9.
 13. Saratzis A, Melas N, Mahmood A, Sarafidis P. Incidence of Acute Kidney Injury (AKI) after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair (EVAR) and Impact on Outcome. *Eur J Vasc Endovasc.* 2015;49(5):534-540.
 14. Gawenda M, Brunkwall J. Renal Response to Open and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm: A Prospective Study. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(1):1-4.
 15. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chro-

- nic kidney disease. *Nefrología: Publicación Oficial De La Sociedad Española Nefrologia*. 2014;34(3):302-316.
16. Yang B, Fung A, Pac-Soo C, Ma D. Vascular surgery-related organ injury and protective strategies: update and future prospects. *Bja Br J Anaesth*. 2016;117(suppl_2):ii32-ii43.
 17. Malina M, Brunkwall J, Ivancev K, Lindh M, Lindblad B, Risberg B. Renal arteries covered by aortic stents: clinical experience from endovascular grafting of aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:109-113
 18. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-1399.
 19. Gutierrez D, San Norberto E, Domingos LF, Fuente R, Estevez I, Vaquero C. Incidence of contrast induced nephropathy in patients who underwent an aortic endovascular repair. *Revista Portuguesa De Cirurgia Cardio-toracica E Vasc Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa De Cirurgia Cardio-toracica E Vasc*. 2015;22(2):101-107.
 20. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-Induced Nephropathy. *J Interv Cardiol*. 2008;21(1):74-85.
 21. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-936.

22. Marenzi G, Cabiati A, Milazzo V, Rubino M. Contrast-induced nephropathy. *Intern Emerg Med.* 2012;7(Suppl 3):181-183.
23. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2007-2015.
24. Khan FG, Ahmed E. Acute renal failure in diabetes mellitus. *Jpma J Pak Medical Assoc.* 2015;65(2):179-182.
25. Malik A. Prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Br J Hosp Med.* 2015;76(12):685-689.
26. Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics.* 2004 Oct;24 Suppl 1:S3-10.
27. Toprak O: Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007, 178:2277–2283
28. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006;69:S11-S15.
29. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, 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):1046-1053.
30. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 320:143–149, 1989
31. Gupta R, Bang T. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Rad.* 2010;27(04):348-359.

32. Liu Y hui, Liu Y, Tan N, et al. Contrast-induced nephropathy following chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Eur Radiol.* 2015;25(8):2274-2281
33. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al: The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 39:1113–1119, 2002
34. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al: The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 36:1542–1548, 2000
35. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;53(1):230-242.
36. Lodhia N, Kader M, Mayes T, Mantry P, Maliakkal B. Risk of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cirrhosis. *World J Gastroentero.* 2009;15(12):1459-1464.
37. Najjar M, Hamad A, Salameh M, et al. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Renal Failure* 2002;24(1):11–8.
38. Albert SG, Shapiro MJ, Brown WW, et al. Analysis of Radiocontrast-Induced Nephropathy by Dual-Labeled Radionuclide Clearance. *Invest Radiol.* 1994;29(6):618-623.
39. de Francisco ALM, Burriel Ruiz C, Casillas Meléndez C, de Juan Sánchez C, Díaz Formoso F.J, Gómez San Roman T, González Hernando C, Macia Heras M, Trapero García MA, Pruna Comella X. Nefrología al día. Lesión Renal Aguda Poscontraste Yodado. Disponible en: <https://www.nefrologiaal->

40. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 2005;67(2):706-713.
41. Moos SI, Vemde DNH van, 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-e399.
42. Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of the Vasa Recta, the Vessels Supplying the Area at Risk for Acute Kidney Injury, By Four Different Iodinated Contrast Media, Evaluating Ionic, Nonionic, Monomeric and Dimeric Agents. *Invest Radiol.* 2010;45(8):453-457.
43. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:F115-F120
44. Wong PCY, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):186-192.
45. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:493–503.
46. Pisani A, Riccio E, Andreucci M, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Pathogenesis of Radiocontrast-Induced Nephropathy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:868321.

47. Michael A, Faga T, Pisani A, et al. Molecular Mechanisms of Renal Cellular Nephrotoxicity due to Radiocontrast Media. *Biomed Res Int*. 2014;2014:249810.
48. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188(1):171-178.
49. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double-blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183-7
50. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Can Med Assoc J*. 2005;172(11):1461-1471.
51. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14–22.
52. Dugbartey GJ, Redington AN. Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical effects. *Am J Physiol-renal*. 2018;314(3):F319-F328.
53. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularizationThe 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). Published online 2014.
54. Pirgakis KM, Makris K, Dalainas I, Lazaris AM, Maltezos CK, Liapis CD.

- Urinary Cystatin C as an Early Biomarker of Acute Kidney Injury after Open and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(7):1649-1658.
55. Peres LAB, Júnior AD da C, Schäfer AJ, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *Braz J Nephrol.* 2013;35(3):229-236.
56. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;438:350-357.
57. National Kidney Foundation. Part 5. Evaluation of Laboratory Measurements for Clinical Assessment of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):S76-S110.
58. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. Published online n.d. _____

59. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010;23(2):125-132.
60. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interventional Cardiol Clin.* 2020;9(3):335-344.
61. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers.* 2011;16(sup1):S22-S30

62. Constantin JM, Futier E, Perbet S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study. *J Crit Care*. 2010;25(1):176.e1-176.e6.
63. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int*. 2014;85(3):513-521.
64. Pickering JW, Endre ZH. Linking Injury to Outcome in Acute Kidney Injury: A Matter of Sensitivity. *Plos One*. 2013;8(4):e62691.
65. Geus HRH de, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):102-108.
66. Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, Hoste EA, Bihorac A, Kashani K, Haase M, Shi J, Kellum JA; Sapphire Investigators: Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2)·IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:1747–54
67. Chen LX, Koyner JL. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):633-648
68. Ellis JH, Cohan RH. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. *Radiol Clin North Am*. 2009 Sep;47(5):801-11, v.
69. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Clev Clin J Med*. 2006;73(1):75-80.

70. Balemans CE, Reichert LJ, van Schelven BI, van den Brand JA, Wetzels JF. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology*. 2012 Jun;263(3):706-13.
71. Silver SA, Shah PM, Chertow GM, Harel S, Wald R, Harel Z. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *Bmj Br Medical J*. 2015;351:h4395.
72. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, Tsitsimpikou C, Tsatsakis A. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther*. 2017 Dec;180:99-112.
73. Moore NN, Lapsley M, Norden AG, Firth JD, Gaunt ME, Varty K, Boyle JR. Does N-acetylcysteine prevent contrast-induced nephropathy during endovascular AAA repair? A randomized controlled pilot study. *J Endovasc Ther*. 2006 Oct;13(5):660-6
74. Tepel M, Giet M van der, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent–Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *New Engl J Medicine*. 2000;343:180-184.
75. Hoffmann U, Fischeder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. The Value of N-Acetylcysteine in the Prevention of Radiocontrast Agent-Induced Nephropathy Seems Questionable. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):407-410.
76. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *Bmc Med*. 2007;5(1):32.

77. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58:79e87.
78. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):344-351.
79. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome (PRATO-ACS) study. *Am Heart J*. 2014;168(5):792-797.
80. Grupo de Trabajo de la ESC. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008) <http://secardiologia.es/images/stories/documentos/guia-icc.pdf>
81. Sociedad Española de Cardiología. Cardiología hoy 2014. Resumen Anual de Los Avances En Investigación y Cambios En La Práctica Clínica. <http://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/cardiologia-hoy-2014.pdf>.
82. Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *Bmj Open*. 2015;5(3):e006989.
83. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in pa-

- tients undergoing coronary angiography: A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2008;300:1038–46.
84. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of Theophylline on Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(3):360-370.
85. Nolan DB (1997) Theophylline option for attenuating contrast media-induced nephrotoxicity in patients on metformin *Am J Health Syst Pharm* 54: 587±588
86. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, Brinker J; Prostaglandin E1 Study Group. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther*. 2001 May-Jun;8(3):155-62.
87. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80. 12.
88. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998;64:432-6
89. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure — A randomised study. *Int J Cardiol*. 1996;53(3):233-236.
90. Lauver DA, Carey E. G, Bergin IL, Lucchesi BR, Gurm HS. Sildenafil Citrate for Prophylaxis of Nephropathy in an Animal Model of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Plos One*. 2014;9(11):e113598

91. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: Effectiveness of Drugs for Preventing Contrast-Induced Nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):284.
92. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol* 1999;9:738e40.
93. Monson JP (1993) Selected side effects. II. Metformin and lactic acidosis. *Prescrib J* 33: 170±173.
94. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068e73
95. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 3;150(3):170-7.
96. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Medicine.* 1989;86(6):649-652.
97. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardio Inte.* 2013;82(4):E266-E355.
98. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay

- of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136.
99. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 2018;87(3):893-899.
100. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*. 2018;88(3):1264-1272.
101. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient Limb Ischemia Induces Remote Ischemic Preconditioning In Vivo. *Circulation*. 2002;106(23):2881-2883.
102. Kubota H. Remote ischemic preconditioning: Simple method but unknown mechanisms. *J Cardiol*. 2016;67(1):34-35.
103. Gill R, Kuriakose R, Gertz ZM, Salloum FN, Xi L, Kukreja RC. Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance. *Mol Cell Biochem*. 2015;402(1-2):41-49.
104. Andreucci M, Michael A, Kramers C, et al. Renal ischemia/reperfusion and ATP depletion/repletion in LLC-PK1 cells result in phosphorylation of FKHR and FKHL1. *Kidney Int*. 2003;64(4):1189-1198.
105. Nakano A, Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning From basic mechanisms to clinical applications. *Pharmacol Therapeut*. 2000;86(3):263-275.

106. Ho PW, Pang W, Szeto C. Remote ischaemic pre-conditioning for the prevention of acute kidney injury. *Nephrology*. 2016;21(4):274-285.
107. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic Preconditioning Protects Against Ischaemia/Reperfusion Injury: Emerging Concepts. *Eur J Vasc Endovasc*. 2005;29(2):106-115.
108. Dugbartey GJ, Redington AN. Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical effects. *Am J Physiol-renal*. 2018;314(3):F319-F328.
109. Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic Preconditioning for Prevention of Contrast Medium–Induced Nephropathy. *Circulation*. 2012;126(3):296-303.
110. Heyman SN, Leibowitz D, Levi IM, et al. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol*. 2016;216(4):395-406.
111. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res*. 2018;72(6):1293-1299.
112. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM. Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res Cardiol*. 1997 Jun;92(3):159-67.
113. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote Ischemic Preconditioning Provides Early and Late Protection Against Endothelial Ischemia-Reperfusion Injury in Humans

- Role of the Autonomic Nervous System. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):450-456.
114. Yellon DM, Baxter GF. A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol*. 1995 Apr;27(4):1023-34.
115. Wever KE, Menting TP, Rovers M, et al. Ischemic Preconditioning in the Animal Kidney, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2012;7(2):e32296.
116. Costa JF, Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AF. Pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio: dos mecanismos fisiopatológicos à aplicação na prática clínica. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(11):893-904.
117. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, et al: Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: A prospective, randomized control trial. *Circulation* 119:820-827, 2009
118. Zimmerman R, Ezeanuna P, Kane J et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 2011; 80 (8): 861–7.
119. Murphy N, Vijayan A, Frohlich S, et al. Remote Ischemic Preconditioning Does Not Affect the Incidence of Acute Kidney Injury After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J Cardiothor Vasc An*. 2014;28(5):1285-1292.
120. Li L, Li G, Yu C, Li Y. The role of remote ischemic preconditioning on post-operative kidney injury in patients undergoing cardiac and vascular interventions: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8(43):1–9.

- 121.Zarbock A, Schmidt C, Aken HV, et al. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;313(21):2133-2141.
- 122.Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, et al. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Myocardial and Renal Injury After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Circulation*. 2007;116(11_suppl):I-98-I-105.
- 123.Pinaud F, Corbeau JJ, Baufreton C, et al. Remote ischemic preconditioning in aortic valve surgery: Results of a randomized controlled study. *J Cardiol*. 2016;67(1):36-41
- 124.Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9716):727-734.
- 125.Igarashi G, Iino K, Watanabe H, Ito H. Remote Ischemic Pre-Conditioning Alleviates ContrastInduced Acute Kidney Injury in Patients With Moderate Chronic Kidney Disease. *Circ J*. 2013;77(12):3037-3044.
- 126.Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Acute Kidney Injury in Nondiabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Secondary Analysis of 2 Small Randomized Trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(6):1043-1049.
- 127.Crowley LE, McIntyre CW. Remote ischaemic conditioning—therapeutic opportunities in renal medicine. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(12):739-746.
- 128.Mouton R, Pollock J, Soar J, Mitchell DC, Rogers CA. Remote ischaemic preconditioning versus sham procedure for abdominal aortic aneurysm re-

- pair: an external feasibility randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):377.
129. Levey AS, Bosch MJP, Lewis MJB, et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*. n.d.;130(6):461-470. C
130. Walsh SR, Boyle JR, Tang TY, et al. Remote Ischemic Preconditioning for Renal and Cardiac Protection During Endovascular Aneurysm Repair: A Randomized Controlled Trial. *J Endovasc Ther*. 2009;16(6):680-689.
131. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal Consequences of Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J Endovascular Ther*. 2008;15(1):73-82.
132. Deng J, Lu Y, Ou J, Shao X, Wang X, Xie H. Remote Ischemic Preconditioning Reduces the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Moderate Renal Impairment Undergoing Percutaneous Coronary Angiography: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):549-564.
133. Koch C, Chaudru S, Lederlin M, Jaquinandi V, Kaladji A, Mahé G. Remote Ischemic Preconditioning and Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:176-187.
134. Menting TP, Sterenberg TB, Waal Y de, et al. Remote Ischemic Preconditioning To Reduce Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc*. 2015;50(4):527-532.
135. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S, et al. Radiocontrast-as-

- sociated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jul;157(1):49-58.
- 136.Sailer AM, Nelemans PJ, Berlo C van, et al. Endovascular treatment of complex aortic aneurysms: prevalence of acute kidney injury and effect on long-term renal function. *Eur Radiol.* 2016;26(6):1613-1619.
- 137.Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- 138.Twine CP, Boyle JR. Renal Dysfunction After EVAR: Time for a Standard Definition. *J Endovasc Ther.* 2013;20(3):331-333.
- 139.Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):201-208.
- 140.Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73-R73.
- 141.Geenen RWF, Kingma HJ, Molen AJ van der. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging.* 2013;4(6):811-820.
- 142.Müller C, Bürkle G, Büttner HJ, et al. Prevention of Contrast Media–Associated Nephropathy. *Arch Intern Med.* 2002;162:329-336.
- 143.Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the

- development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract.* 2003 Jan;93(1):C29-34.
- 144.Fox AJ, Symons SP, Aviv RI. Contrast-Induced Nephropathy and Dehydration. *Can Assoc Radiologists J.* 2013;64(3):275-275.
- 145.Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:273–80.
- 146.Stather PW, Wych J, Boyle JR. A systematic review and meta-analysis of remote ischemic preconditioning for vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2019;70(4):1353-1363.e3.
- 147.Healy D, Clarke-Moloney M, Gaughan B, et al. Preconditioning Shields Against Vascular Events in Surgery (SAVES), a multicentre feasibility trial of preconditioning against adverse events in major vascular surgery: study protocol for a randomised control trial. *Trials.* 2015;16(1):185.
- 148.Thomas KN, Cotter JD, Williams MJA, Rij AM van. Repeated Episodes of Remote Ischemic Preconditioning for the Prevention of Myocardial Injury in Vascular Surgery. *Vasc Endovasc Surg.* 2016;50(3):140-146.
- 149.Sadat U, Walsh SR, Norden AG, Gillard JH, Boyle JR. Does Oral N-Acetylcysteine Reduce Contrast-Induced Renal Injury in Patients With Peripheral Arterial Disease Undergoing Peripheral Angiography? A Randomized-Controlled Study. *Angiology.* 2011;62(3):225-230.
- 150.Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem.* 1987 Jun;33(6):775-9
- 151.Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practi-

- ce. *Eur J Intern Med.* 2017;39:1-8.
152. Garcia S, Rector TS, Zakharova M, et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning Prior to Elective Vascular Surgery (CRIPES): A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Phase II Clinical Trial. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2016;5(10):e003916.
153. Cho YJ, Lee EH, Lee K, et al. Long-term clinical outcomes of Remote Ischemic Preconditioning and Postconditioning Outcome (RISPO) trial in patients undergoing cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017;231:84-89.
154. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary Biomarkers of AKI and Mortality 3 Years after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1063-1071.
155. Kork F, Balzer F, Spies CD, Wernecke KD, Ginde AA, Jankowski J, Eltzschig HK: Minor postoperative increases of creatinine are associated with higher mortality and longer hospital length of stay in surgical patients. *ANESTHESIOLOGY* 2015; 123:1301–11.
156. Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible Nitric-oxide Synthase Is an Important Contributor to Prolonged Protective Effects of Ischemic Preconditioning in the Mouse Kidney*. *J Biol Chem.* 2003;278(29):27256-27266.
157. Liang Y, Li YP, He F, Liu XQ, Zhang JY. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(6):568-576.
158. Vinten-Johansen J, Zhao Z, Nakamura M, et al. Nitric Oxide and the Vascular Endothelium in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann NY Acad Sci.* 1999;874(1):354-370.

159. Bersani-Amado LE, Rocha BA da, Schneider LCL, et al. Nephropathy induced by renal microembolism: a characterization of biochemical and histopathological changes in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(6):2311-2323.
160. Zarbock A, Kellum JA, Aken HV, et al. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology*. 2017;126(5):787-798.
161. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-2264.
162. Greenberg RK, Chuter TAM, Lawrence-Brown M, Haulon S, Nolte L, Investigators Z. Analysis of renal function after aneurysm repair with a device using suprarenal fixation (zenith AAA endovascular graft) in contrast to open surgical repair. *J Vasc Surg*. 2004;39(6):1219-1228
163. Pisimisis GT, Bechara CF, Barshes NR, Lin PH, Lai WS, Kougias P. Risk Factors and Impact of Proximal Fixation on Acute and Chronic Renal Dysfunction After Endovascular Aortic Aneurysm Repair Using Glomerular Filtration Rate Criteria. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(1):16-22.
164. Alric P, Hinchliffe RJ, Picot MC, et al. Long-Term Renal Function following Endovascular Aneurysm Repair with Infrarenal and Suprarenal Aortic Stent-Grafts. *J Endovascular Ther*. 2003;10(3):397-405.
165. Malina M, Lindh M, Ivancev K, Frennby B, Lindblad B, Brunkwall J. The effect of endovascular aortic stents placed across the renal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13: 207-213.

166. Marin ML, Parsons RE, Hollier LH, et al. Impact of transrenal aortic endograft placement on endovascular graft repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1998;28:638-646.
167. Adriaensen MEAPM, Bosch JL, Halpern EF, Hunink MGM, Gazelle GS. Elective Endovascular versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Systematic Review of Short-term Results. *Radiology*. 2002;224(3):739-747.
168. Timaran DE, Soto M, Knowles M, Modrall JG, Rectenwald JE, Timaran CH. Safety and effectiveness of total percutaneous access for fenestrated endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2016;64(4):896-901.
169. Sen I, Tenorio ER, Mirza AK, et al. Effect of Blood Loss and Transfusion Requirements on Clinical Outcomes of Fenestrated-Branched Endovascular Aortic Repair. *Cardiovasc Inter Rad*. 2020;43(11):1600-1607.
170. Tan CC, Tan LH, Eckardt KU. Erythropoietin production in rats with post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 1996;50(6):1958-1964.
171. Tan CC, Eckardt KU, Firth JD, Ratcliffe PJ. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am J Physiol*. 1992 Sep;263(3 Pt 2):F474-81
172. Lipkin GW, Kendall RG, Russon LJ, Turney JH, Norfolk DR, Brownjohn AM. Erythropoietin deficiency in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(11):920-2.
173. Nielsen OJ, Thaysen JH. Erythropoietin deficiency in acute tubular necrosis. *J Intern Med*. 1990 Jun;227(6):373-80.

174. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH (2014) The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now? *AJR Am J Roentgenol* 202:784–789
175. Lomakin FM, Tobar C. Accuracy of point-of-care serum creatinine devices for detecting patients at risk of contrast-induced nephropathy: A critical overview. *Crit Rev Cl Lab Sci.* 2014;51(6):332-343.
176. Davis RF, DeBoer LW, Rude RE, Lowenstein E, Maroko PR. The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. *Anesthesiology.* 1983 Nov;59(5):402-11.
177. Bland JH, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology.* 1976 Sep;45(3):287-93.
178. Cho YJ, Nam K, Kim TK, et al. Sevoflurane, Propofol and Carvedilol Block Myocardial Protection by Limb Remote Ischemic Preconditioning. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):269.
179. Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, et al: Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: Lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology* 116:296-310, 2012
180. Benstoem C, Stoppe C, Liakopoulos OJ, et al. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery). *Cochrane Db Syst Rev.* 2017;5(5):CD011719.

181.Cheung CX, Healy DA, Walsh SR. Remote preconditioning and cardiac surgery: regrouping after Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart) and Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery (ERIC-CA). *J Thorac Dis.* 2016;8(3):E197-E199.

X. ANEXOS

