



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**“Nefrotoxicidad por sustancia de contraste en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 sometidos a arteriografía de miembros inferiores que reciben infusión con bicarbonato de sodio en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Abril 2005-marzo 2006”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

**AUTOR**

Carlos Orlando GARCÍA BUSTAMANTE

**ASESOR**

Agustín Edgardo CASTRO GRANDE

Lima, Perú

2006



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

García, C. Nefrotoxicidad por sustancia de contraste en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 sometidos a arteriografía de miembros inferiores que reciben infusión con bicarbonato de sodio en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Abril 2005-marzo 2006 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2006.

---

# INDICE

	PAG.
<b>CAPITULO I</b>	3
- Datos Generales	
- Introducción	
<b>CAPÍTULO II</b>	6
- Objetivo General	
- Objetivos Específicos	
<b>CAPÍTULO III</b>	7
- Metodología	
<b>CAPITULO IV</b>	
- Resultados	
<b>CAPITULO V</b>	14
- Discusión	
- Conclusiones	
- Recomendaciones	
<b>RESUMEN</b>	31
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	34
<b>ANEXOS</b>	37

## **CAPITULO I**

### **DATOS GENERALES**

#### **1.1 TITULO**

“Nefrotoxicidad por sustancias de contraste (NIC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a arteriografía de miembros inferiores que reciben infusión con bicarbonato de sodio en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Abril 2005 – Marzo 2006”

#### **1.2 AREA DE INVESTIGACIÓN**

Ciencias Clínicas

#### **1.3 AUTOR RESPONSABLE DEL PROYECTO**

Carlos Orlando García Bustamante

#### **1.4 ASESOR**

DR. AGUSTIN EDGARDO CASTRO GRANDE

Médico Internista. RNE: 1751

#### **1.5 INSTITUCION**

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen –ESSALUD

#### **1.6 DURACION**

12 meses

## I. - INTRODUCCIÓN

La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no solo por su elevada frecuencia, sino, sobretodo, por las consecuencias vasculares, a nivel macrovascular (enfermedad coronaria arterial, enfermedad cerebro vascular y enfermedad vascular periférica) y a nivel microvascular (retinopatía, neuropatía o nefropatía).

Ya en la segunda mitad del siglo XIX Griesinger y Seeger, describieron por primera vez la asociación clínica entre diabetes mellitus (DM), proteinuria y deterioro de la función renal. Hoy sabemos que el desarrollo de la nefropatía diabética se asocia a un gran incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus y que además constituye la etiología de la insuficiencia renal con mayor aumento proporcional en las últimas décadas (1).

En el clásico estudio de Framingham quedó establecido que la enfermedad arterial oclusiva tiene una prevalencia cuatro veces mayor en la población diabética que en los que no padecen esta enfermedad, que induce a la isquemia y contribuye a la formación de lesiones en el pie (2).

En el paciente diabético el sistema circulatorio periférico con frecuencia está afectado, sus arterias están calcificadas en menor a mayor y por tanto, son más rígidas y menos elásticas. Este hecho, unido a que la formación de circulación colateral alrededor de la estenosis y oclusiones es mala, propicia que exista una mayor predisposición a la aparición de procesos gangrenosos en este tipo de pacientes.

En la mayoría de los casos la aplicación de la terapia adecuada viene determinada por el tipo de lesión y su gravedad, de ahí la importancia de establecer una clasificación etiológica, una de las más conocidas y empleadas en la unidad de pie

diabético en nuestro hospital es la clasificación cubana de Mc Cook. Otro sistema de clasificación para valorar la profundidad de la lesión es la escala de Wagner.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad vascular periférica son: tabaco, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglucemia, hiperinsulinismo, obesidad y microalbuminuria (3).

Dentro de las medidas terapéuticas comúnmente utilizadas en el manejo de la insuficiencia arterial periférica severa en pacientes con pie diabético, tenemos diversos procedimientos de revascularización los cuales hoy día han demostrado eficacia y mejor pronóstico en la evolución de las lesiones en los pies. Para determinar la posibilidad de revascularización, los pacientes son sometidos previamente a estudios arteriográficos, los cuales nos permiten visualizar la arquitectura vascular de los miembros inferiores y definir los procedimientos quirúrgicos a realizar. Lamentablemente estos procedimientos utilizan sustancia de contraste yodada los cuales producen severo daño renal en pacientes con diabetes mellitus como lo indican múltiples estudios al respecto.

Con el incremento de usos de medio de contraste en el diagnóstico e intervenciones terapéuticas, el NIC ha llegado a ser una causa importante de deterioro renal agudo iatrogénico en pacientes hospitalizados, con una incidencia de 1- 6% de los pacientes de poblaciones no seleccionadas y hasta 40 - 50% en poblaciones de alto riesgo como diabetes mellitus y enfermedad renal previa (4).

Siendo el NIC una causa importante de daño renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y teniendo en la unidad de pié diabético del Hospital un incremento de los pacientes que necesitan arteriografía de miembros inferiores y que cursan con nefropatía previa el presente estudio pretende evaluar la eficacia en la prevención de la NIC usando una infusión de bicarbonato de sodio como sustancia nefroprotectora la misma que podría ser eficaz para la prevención del daño por medios de contraste en los pacientes con la finalidad de disminuir la morbimortalidad de los mismos.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

#### **2.1. Objetivo General**

Determinar la incidencia de nefrotoxicidad inducida por contraste en pacientes con diabetes mellitus que son sometidos a arteriografía de miembros inferiores y que reciben como nefroprotección la infusión de bicarbonato de sodio.

#### **2.2 Objetivos Específicos**

2.2.1 Comparar los niveles de nefrotoxicidad usando como nefroprotección la infusión con bicarbonato de sodio versus el uso de otras sustancias nefroprotectoras descritas en la literatura mundial.

2.2.2 Determinar la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad en la población sometida al estudio.



## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de Estudio:**

Estudio prospectivo, observacional, de campo básico, aplicado

#### **3.2 Diseño de Estudio:**

Ensayo Clínico no aleatorio

#### **3.3 Población:**

Pacientes que ingresaron a la unidad de pie diabético, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con diagnóstico de pie diabético isquémico

##### **Criterios de Inclusión**

Pacientes que ingresaron a la Unidad de Pie Diabético, con insuficiencia vascular periférica, con valores de creatinina serica  $>1.1$  mg/dl. Entre los meses de abril 2005 a marzo 2006 que correspondió al 80% de los casos registrados: 30 pacientes.

##### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que ingresaron a la Unidad de Pié Diabético, con valores de creatinina menor ó igual a 1.1 mg/dl.
- Pacientes que no se les hizo un seguimiento de 48 horas post realización de arteriografía de miembros inferiores.
- Pacientes con otras causas de insuficiencia renal aguda

#### **3.4 Definición de variables**

##### **Variable Independiente**

Infusión con bicarbonato de sodio

##### **Variable Dependiente**

Nefrotoxicidad inducida por contraste

### 3.5 Operacionalización de variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	MEDICIÓN
Nefrotoxicidad  por  Contraste	Factor Protector	<b>Infusión de Bicarbonato: volumen</b>	<b>HCO<sub>3</sub>Na 150 ml CINa 850 ml</b>
	Factor agresor	<b>Contraste tipo</b>	<b>Iobitridol (Contraste no iónico de baja osmolaridad)</b>
	Factor control	<b>Función renal : Creatinina</b>	<b>1.1 - 1.4 mg/dl 1.5 - 1.8 mg/dl 1.9 - 2.2 mg/dl 2.3 - 2.6 mg/dl 2.6 - 2.9 mg/dl</b>
		<b>Depuración de creatinina</b>	<b>120-90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 89-60 59-30 29-15</b>

### **3.6 Definiciones:**

**Nefropatía Diabética:** Complicación microvascular posible en la evolución de personas que padecen diabetes mellitus tanto tipo 1 como tipo 2. Es de larga evolución y desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de proteínas en orina (proteinuria). Las personas diabéticas que presentan esta complicación están expuestas a una mayor morbimortalidad que la población general.

Las primeras evidencias clínicas de nefropatía es la aparición de niveles bajos pero anormales (mayor de 30 mg/día ó 20 ug/min) de albúmina en orina, conocida como microalbuminuria, de los que se dice que tienen nefropatía incipiente.

Sin las intervenciones específicas, 20 – 40% de los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria progresan hacia nefropatía manifiesta, pero en 20 años después del inicio de ésta, sólo el 20% progresan hacia la enfermedad renal de estadio terminal (6,7,8,9).

**Arteriografía de Miembros Inferiores:** Procedimiento que consiste en la aplicación de sustancia de contraste la cual permite la visualización de los vasos aortoiliacos y troncotibioperoneos para definir patologías a este nivel y posibilidad de tratamiento de angioplastia ó revascularización quirúrgica.

**Nefrotoxicidad inducida por Contraste (NIC):** La nefrotoxicidad inducida por contraste ha sido definida de varias formas por diversos investigadores. Así, el diagnóstico de una nefropatía por contraste debe reunir los siguientes criterios:

1. Reducción de la función renal, cuantificada por un incremento absoluto de la concentración de creatinina sérica de más de 0.5 mg/dl (44.2 umol/l) ó un incremento relativo de la concentración de creatinina sérica del 25% a más dentro de los dos días después de la administración de la sustancia de contraste

(10)

## 2. Exclusión de otras causas de falla renal aguda.

**Medio de Contraste - tipo:** Sustancias que dependiendo de su grado de osmolaridad constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo del NIC, es bien reconocido ahora que los medios de contraste de baja osmolaridad son menos nefrotóxicos que los medios de contraste de alta osmolaridad en pacientes con daño renal preexistente. Se ha sugerido recientemente que el Iobitridol (YODIXANOL), un dímero no iónico isoosmolar, es menos nefrotóxico que los medios de contraste de baja osmolaridad. (11)

**Medio de Contraste- dosis:** El efecto nefrotóxico de los medios de contraste es dosis dependiente: a mayor dosis, mayor riesgo de NIC. (12)

**Hemoglobina Glicosilada:** La hemoglobina es una de las proteínas que sufre procesos de glicosilación irreversible dando lugar a diferentes compuestos el más frecuente es la HbA1c, y aunque esta molécula no contribuye a la aparición de enfermedad microvascular, resulta un parámetro útil de seguimiento clínico para estimar el control glucémico a largo plazo. Hay una relación entre el grado de la glucemia medida por el porcentaje de hemoglobina glicosilada y las lesiones microvasculares. Por otra parte el control intensivo de la glucemia retarda el desarrollo de glomeruloesclerosis (13).

Resultados obtenidos en los estudios UKPDS Y DCCT demuestran que un control estricto de la glucemia disminuye las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Un buen control metabólico reduce el catabolismo y mejora el estado nutricional. La meta es mantener al paciente con cifras entre 70 y 100mg/dl y niveles de HbA1C menor a 7% (14).

**Tabaco:** En individuos sanos el tabaco ejerce un efecto nocivo sobre la hemodinámica renal y la excreción de proteínas, y en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal empeora la evolución de la nefropatía. Se han descrito diversos mecanismos por los que el tabaco podría ejercer este efecto nocivo sobre la función renal, incluyendo la activación del sistema simpático, un aumento de la producción de endotelina y una alteración de los

mecanismos de vasodilatación relacionados con la célula endotelial. El ser fumador se ha identificado como un fuerte predictor de daño renal tanto en diabéticos tipo 1 y 2. No está bien aclarado el mecanismo de acción del tabaco en la producción del daño vascular y nefropatía diabética.

**Hipertensión Arterial:** La presencia de hipertensión arterial es el factor de riesgo en los diabéticos más importante para desarrollar nefropatía (15). En estudios prospectivos se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial e incluso antecedentes familiares de HTA y el desarrollo de nefropatía, inclusive dentro de los rangos normales de presión arterial.

El JNC 7 son consistentes con las guías de American Diabetes Association (ADA), las cuales también recomiendan que la presión sanguínea en diabéticos debe ser controlada a niveles de 130/80 mmHg ó más bajas. El control riguroso de presión sanguínea influye en la reducción de la progresión de la nefropatía diabética o enfermedad renal terminal (16,17,18 ,19).

**Creatinina:** Aunque la creatinina sérica no es un marcador perfecto para la función renal, una reducción de más del 50% podría ocurrir en la depuración de creatinina antes de que se observe una elevación en el dosaje de creatinina sérica. Pacientes con creatinina sérica normal  $\leq 1.2$  mg/dl (114 mml /litro) para mujeres y  $\leq 1.4$  mg/dl (123 micromoles /litro) para hombres casi no tienen riesgo para desarrollar NIC (12).

**Depuración de creatinina:** Se ha sugerido que para una mejor determinación de la función renal, los niveles de creatinina sérico medidos deben ser usados para predecir el clearance de creatinina, como un marcador de la tasa de filtración glomerular con la fórmula de CROZROFT y GAULT. La fórmula se basa en creatinina sérica edad y peso corporal :

i

**Clearance de creatinina :** 
$$\frac{(140-\text{edad años})(\text{peso kg}) \times \text{creatinina sérica micromoles/litro}}{0.81}$$

0.81

El resultado debe ser multiplicado por 0.85 en las mujeres.(12)

### **3.7.- INSTRUMENTOS :**

Historias clínicas de pacientes que ingresaron a la unidad de pie diabético .Se utilizo una ficha de recolección de datos( ver anexo).

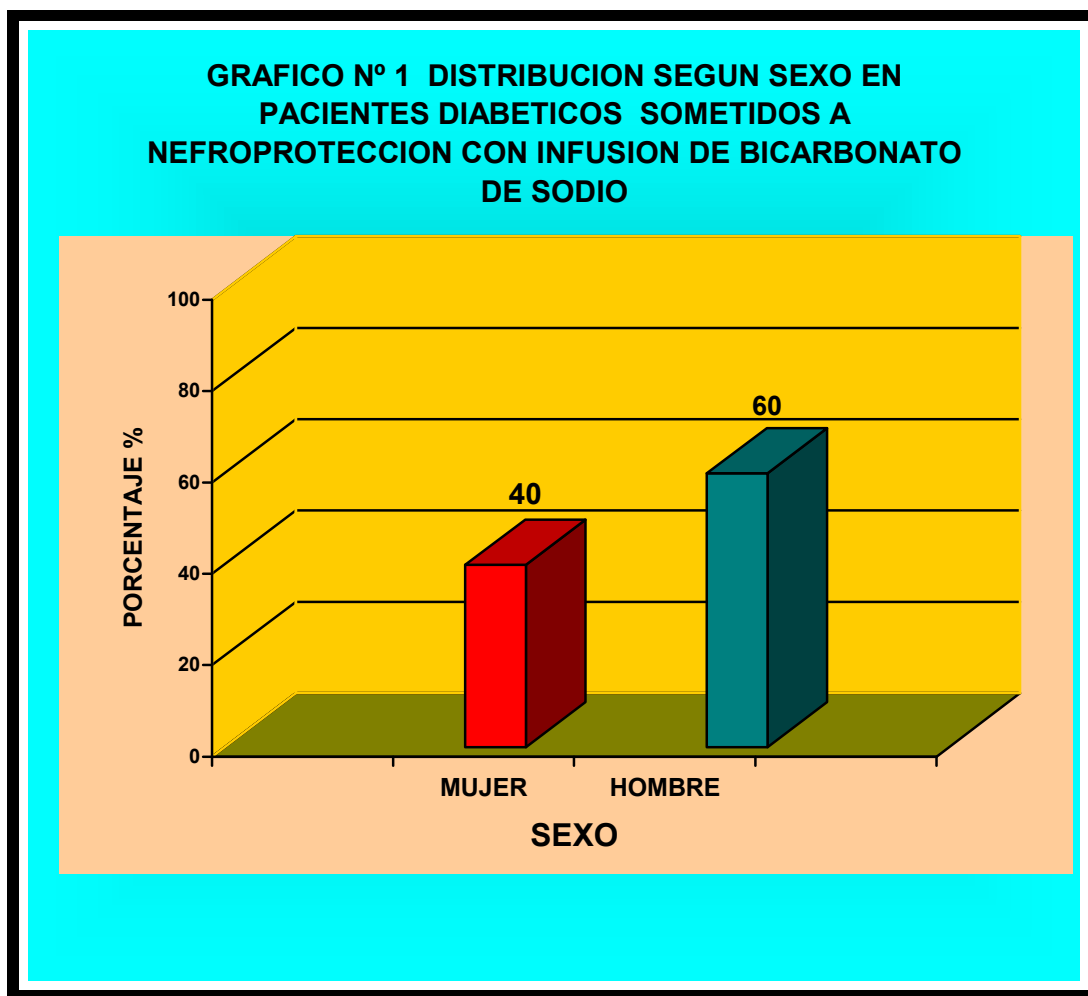
### **3.8.- PROCEDIMIENTO :**

- Pacientes hospitalizados en la unidad de pie diabético del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- Autorización y consentimiento informado del paciente, previa explicación del procedimiento.
- Todos los pacientes deben tener una dosaje de creatinina sérica y urea previa a la arteriografía
- Se administrará una infusión de bicarbonato de sodio (850 ml de dextrosa al 5 % + 150 ml de bicarbonato de sodio al 8.4%), a dosis:
  - 3 ml/kg 1 hora antes de la realización de la arteriografía
  - 1 ml/kg por hora durante la realización del procedimiento y durante las siguientes 6 horas.
- Monitorizar el gasto urinario e incrementar la tasa de fluido endovenoso para mantener ingresos mayores que los egresos.
- Controlar urea y creatinina sérica después del procedimiento: 24-48 horas.
- Si se observa un incremento absoluto de la concentración de creatinina sérica de más de 0.5 mg/dl (44.2 umol/l) ó un incremento relativo de la concentración de creatinina sérica del 25% se asocia con NIC para ello se toma el valor más elevado..

Se aplicará una ficha establecida de recolección de datos que consigna las variables del estudio (ver anexo ). Los datos obtenidos serán ingresados a una base de datos EXCEL 2000 y posteriormente analizados por el programa SPSS versión 9.0. Se utilizarán pruebas estadísticas como CHI-cuadrado para variables categóricas, Mann Whitney U-test para variables continuas. ODDS RATIO y análisis de regresión logística univariada para establecer la nefroprotección de la infusión de bicarbonato de sodio con la incidencia de NIC. Un valor de  $p < 0.05$  será considerado estadísticamente significativo.

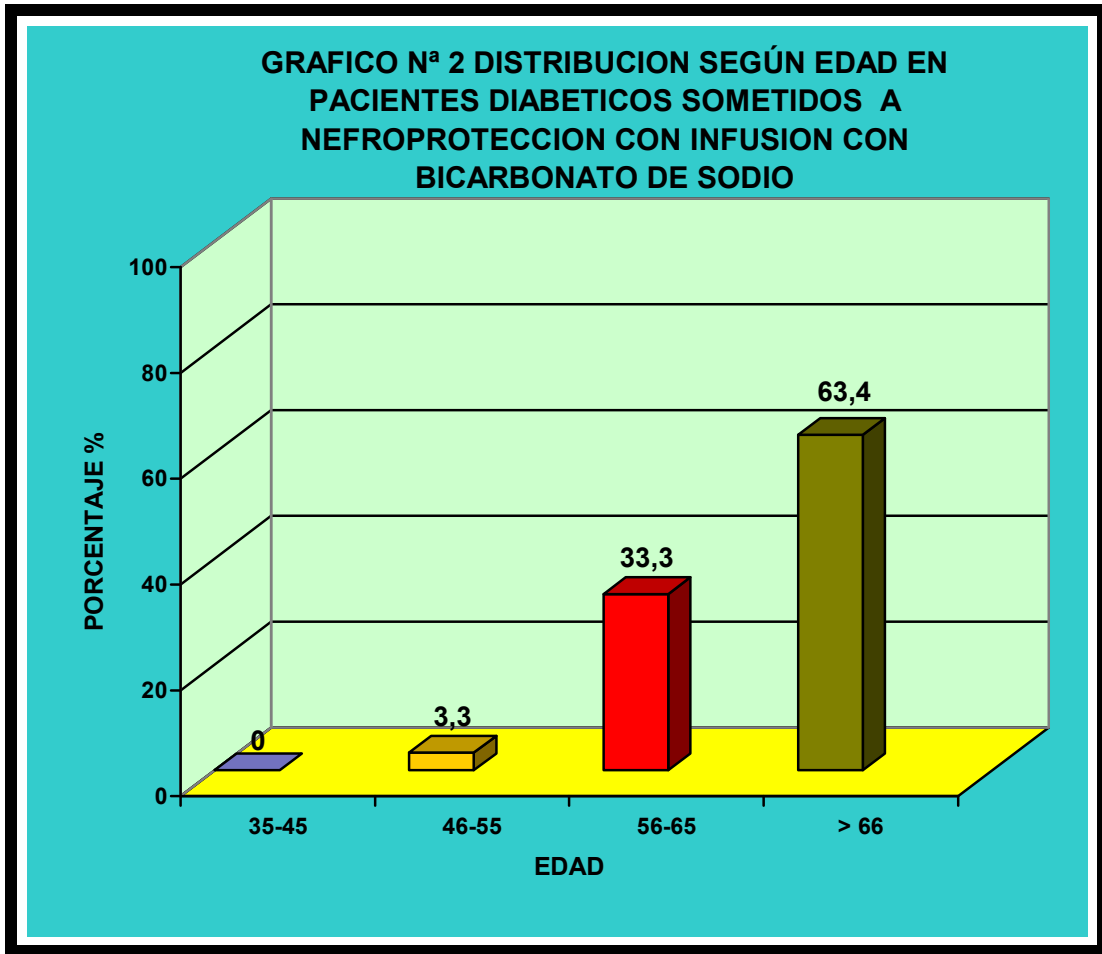
## CAPITULO IV

### RESULTADOS

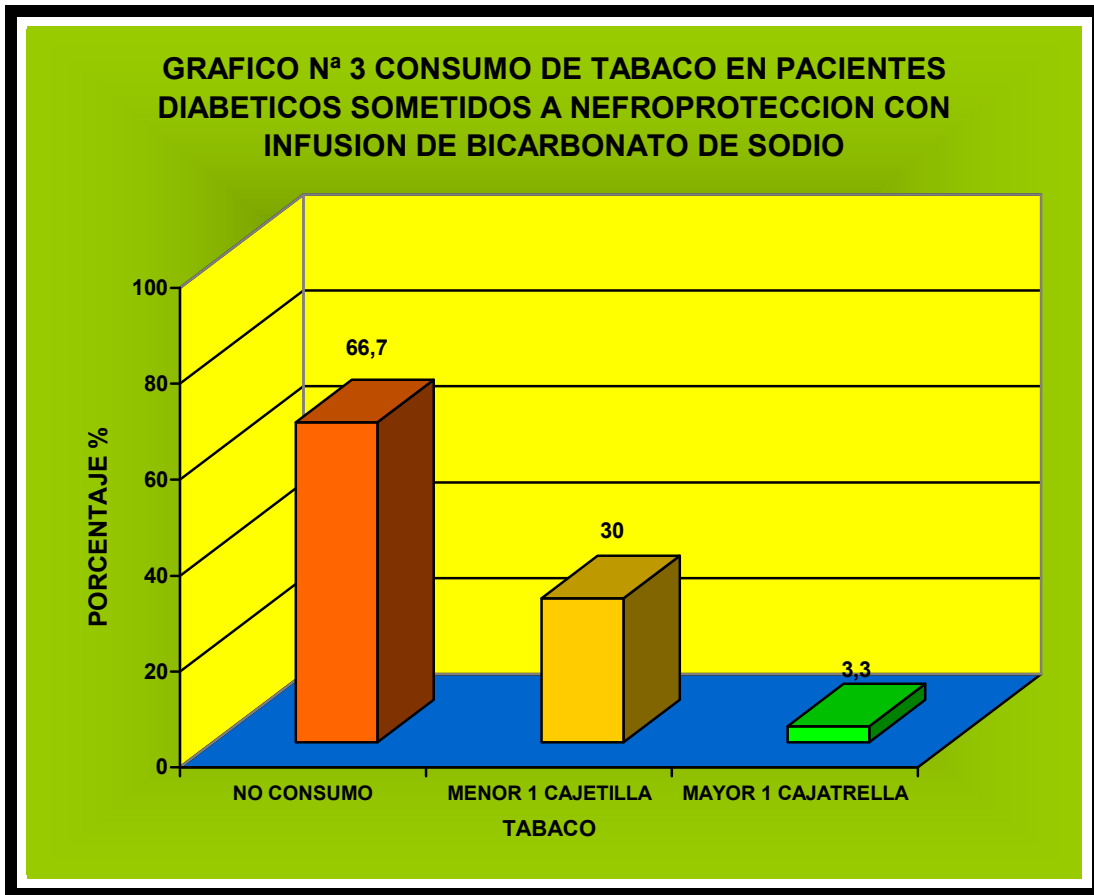


En el **Gráfico N° 1** se presenta la distribución por sexo se encontró una predominancia del sexo masculino del 60 % con relación al femenino 40 % que requirieron nefroprotección.

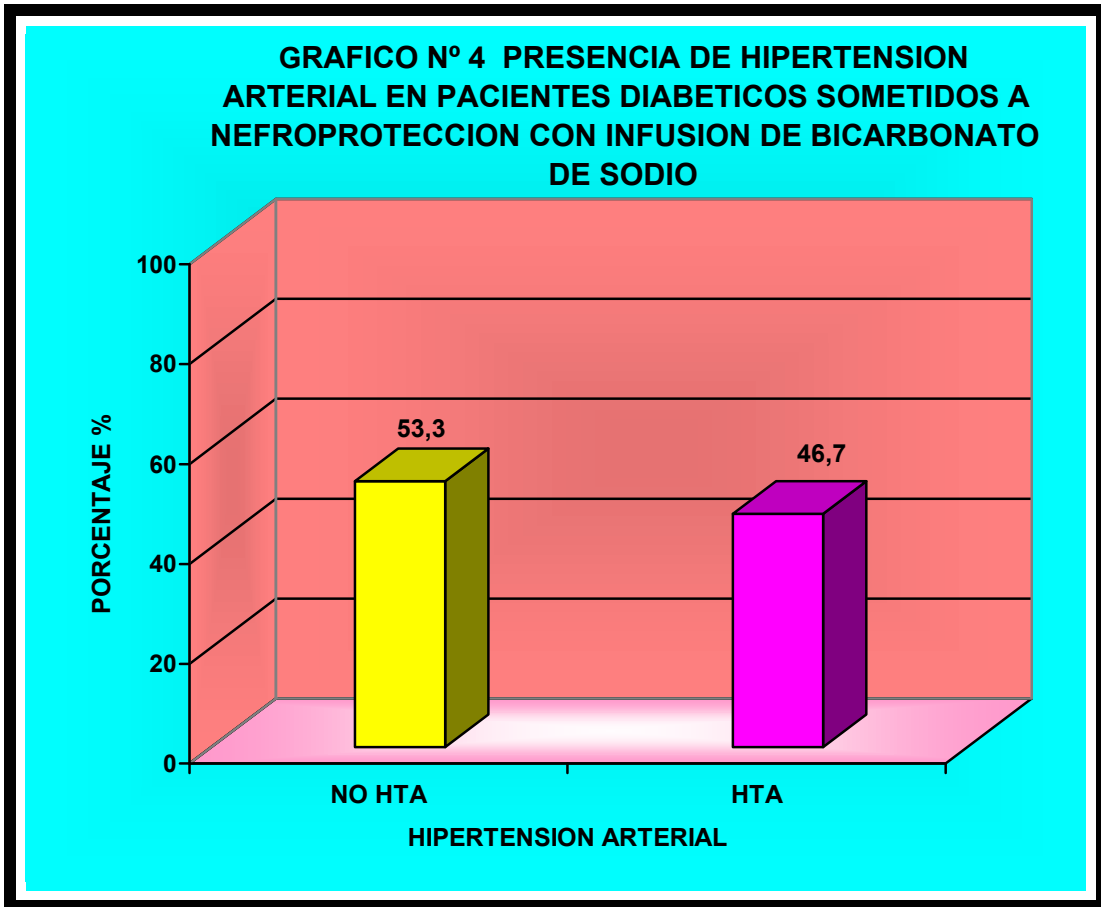




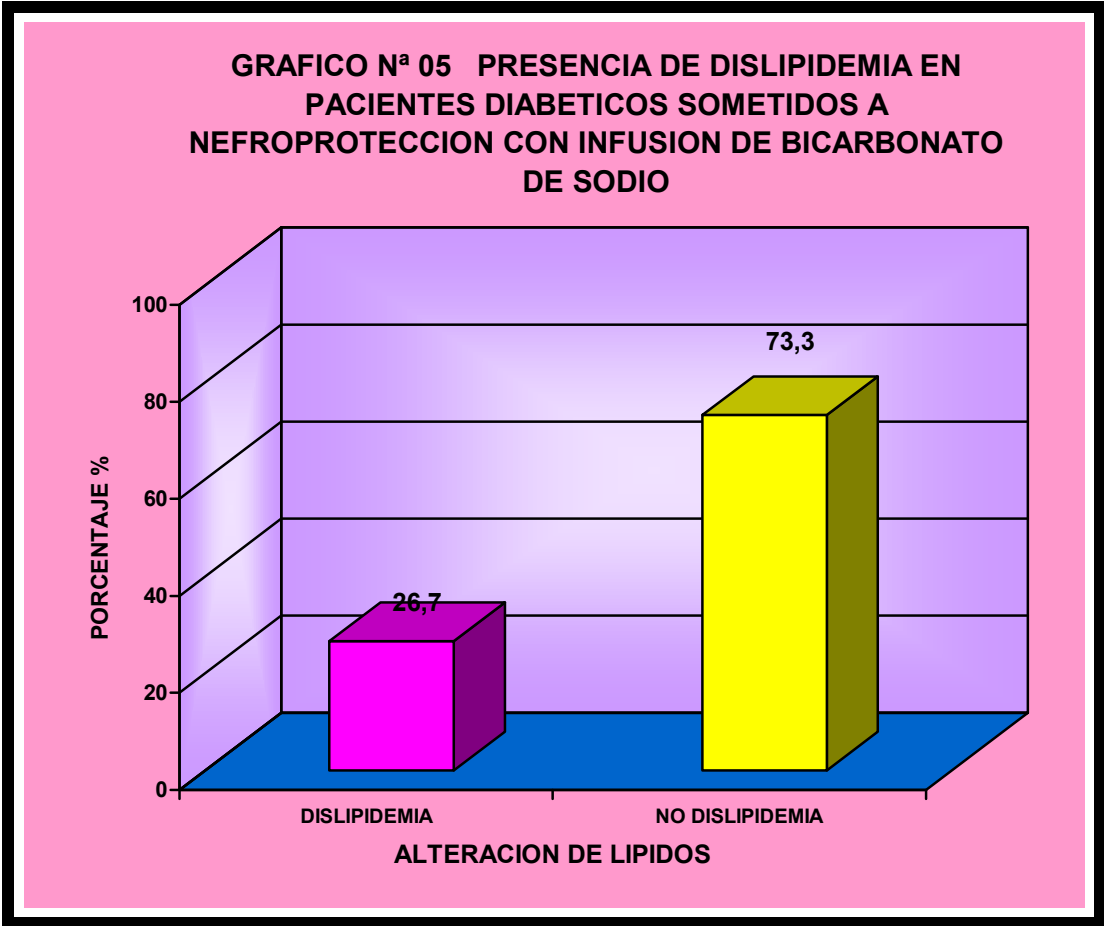
**Grafico N° 2** : Se presenta la distribución según grupo etáreo encontrándose un predominio de pacientes mayores de 66 años con el 63.4%, 56-65 años corresponden al 33.3 % perteneciendo a este grupo el paciente que presento NIC, y el grupo etáreo entre 46-55 años correspondía al 3.3% de la muestra. No se observaron pacientes en el rango correspondiente a 35-45 años.



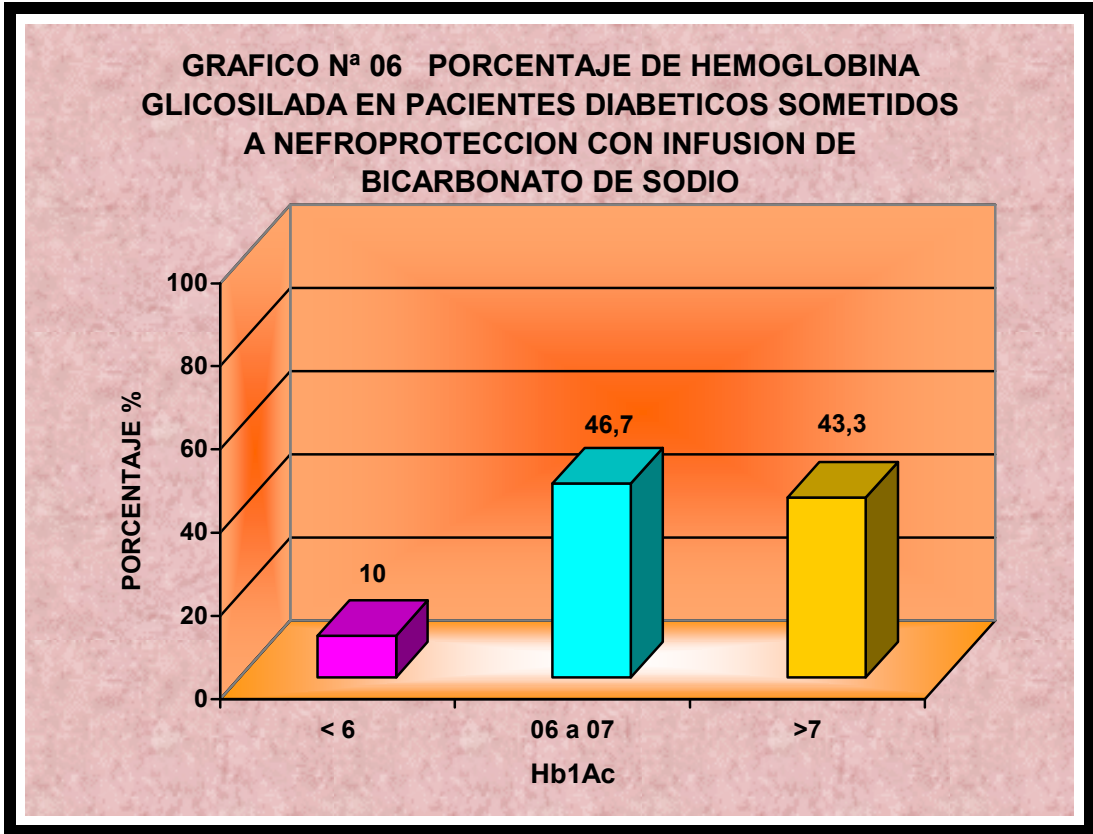
En el **grafico N° 3** se muestra la frecuencia del consumo de tabaco, encontrándose una predominancia del 66.7 % de la muestra que no consumía tabaco, el 3.3 % de la muestra más de 1 cajetilla y el 30 % menos de 1 cajetilla



En el **grafico N° 4** ilustra la incidencia de HTA encontrándose que un 53.3 % de la muestra presentó este factor de riesgo versus un 46.7% de la muestra que no presentó esta comorbilidad.

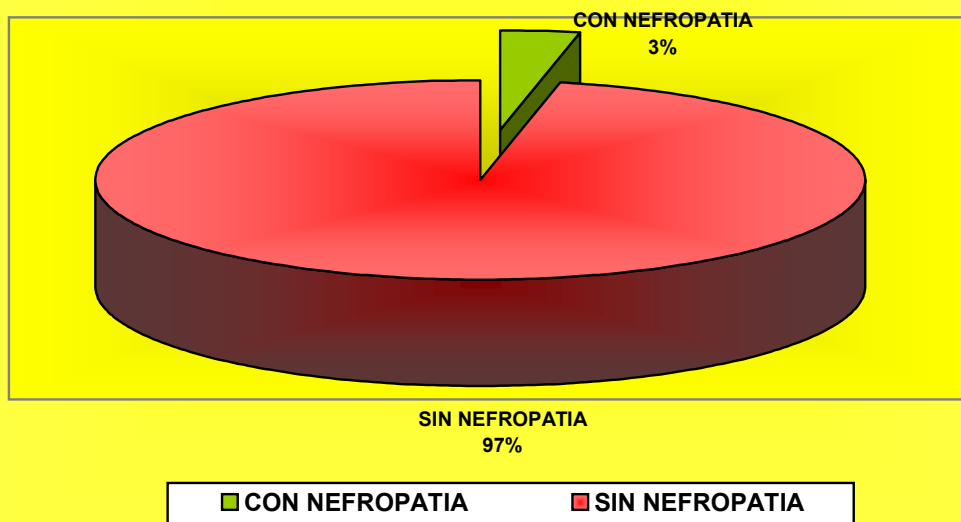


En el **grafico N° 5** se muestra que el 73.3 % de la muestra no presentó valores elevados de triglicéridos con respecto a 26.7 % de la muestra en quienes no se encontró este hallazgo.

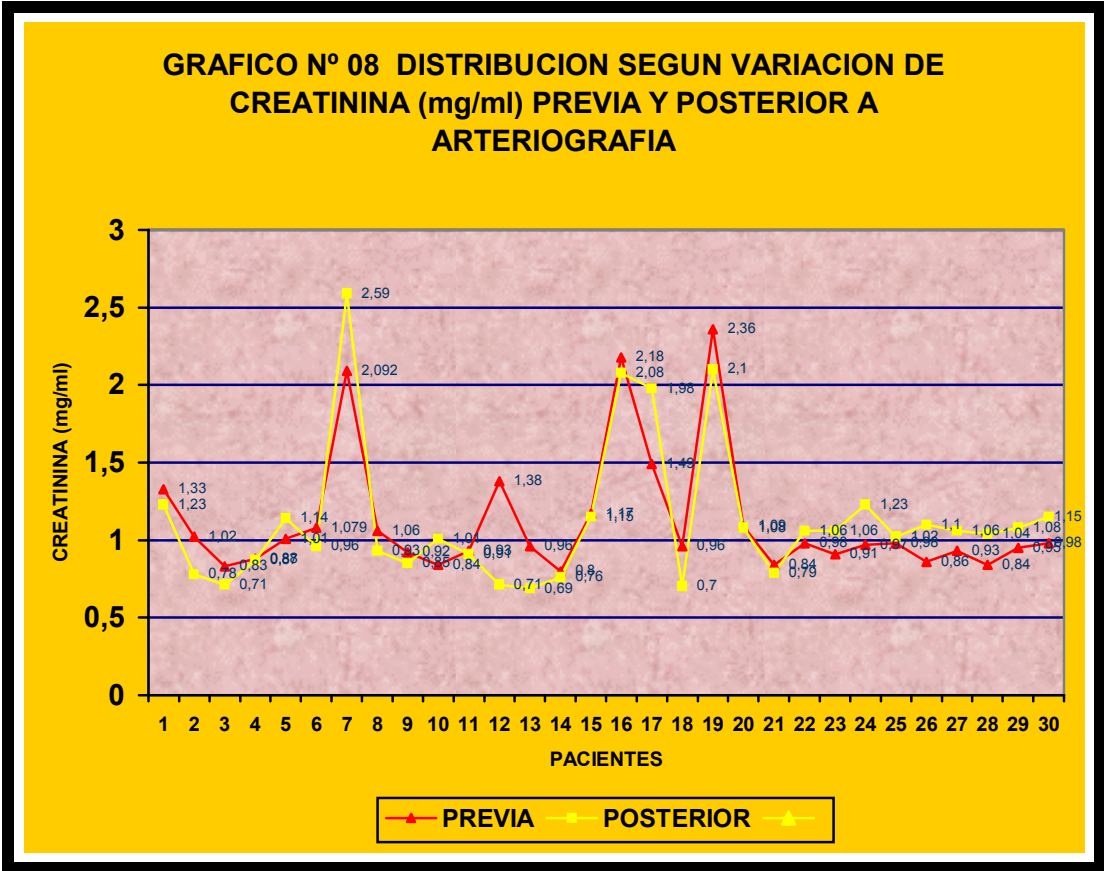


En el **gráfico N° 6** se observa que el 46.7 % de la muestra los niveles de hemoglobina glicosilada se encontraba entre 6-7%, un 43.3 % correspondía a niveles mayores de 7% y solo un 6% de la muestra presentaron valores por debajo de 6%.

**GRAFICO N° 07 INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR CONTRASTE EN PACIENTES DIABETICOS SOMETIDOS A NEFROPROTECCION CON BICARBONATO DE SODIO**



En el **grafico** N° 7 se establece la incidencia de NIC observándose que solo el 3.33 % de la muestra presento NIC con respecto a un 96.67 % en quienes no se observo



En el **grafico N° 08** se presenta la distribución de las creatinina pre y post procedimiento de los 30 pacientes sometidos a nefroprotección con bicarbonato de sodio, en forma comparativa que demuestra la variación entre las mismas.

## CAPITULO V

### DISCUSIÓN

Con el incremento del uso de medios de contraste radiográficos en el diagnóstico e intervenciones terapéuticas, la nefrotoxicidad inducida por contraste ha llegado a ser una causa importante de deterioro renal agudo iatrogénico en pacientes hospitalizados. La fisiopatología y factores de riesgo para estas complicaciones están llegando a ser mejor entendidos pero hay controversias en muchos aspectos (21).

La nefrotoxicidad inducida por medios de contraste ha sido reportada como la tercera causa de falla renal aguda en pacientes hospitalizados; con una incidencia de 1-6% de los pacientes de poblaciones no seleccionadas y hasta 40-50% en poblaciones de pacientes de alto riesgo (diabetes e insuficiencia renal), el éxito aparente de reducir la NIC, es consistente con la hipótesis de que la injuria por contraste es debida a radicales libres generados dentro del ambiente ácido de la médula renal que se inhibe por un pH mayor del fluido extracelular normal debido a que los radicales libres son postulados de mediar en la nefrotoxicidad inducida por contraste; el pretratamiento con bicarbonato de sodio llevará a un incremento en el pH de la médula renal de la orina lo que puede reducir la generación de radicales libres y proteger al riñón de la injuria oxidante. Estudios experimentales han demostrado que el pretratamiento con bicarbonato de sodio es más renoprotector que el uso de otras sustancias. La NIC parece ser causada por la naturaleza hiperosmolar de la mayoría de los agentes de contraste; el estrés hiperosmolar desencadena la generación celular de especies de oxígeno reactivo, los efectos del estrés hiperosmolar podrían verse en la médula renal que es normalmente deficiente de oxígeno. El radiocontraste causa vasoconstricción, una disminución del flujo sanguíneo renal exacerba la hipoxia medular en la circulación renal alterada en



pacientes con diabetes mellitus o daño renal preexistente o por AINES que bloquean la liberación de prostaglandinas normales en el flujo sanguíneo medular (11).

La tendencia actual es la identificación de pacientes con alto riesgo y la realización de intervenciones que puedan disminuir el riesgo de nefropatía por contraste (22). En el presente estudio se recolectó una muestra de 30 pacientes sometidos a nefroprotección con infusión de bicarbonato de sodio encontrándose según se muestra en el **gráfico N° 1** una predominancia del sexo masculino en un 60% con respecto al sexo femenino 40%, perteneciendo al sexo masculino el paciente que presentó NIC. Este resultado difiere del estudio efectuado por TEPEL (2004) donde se encontró que un mayor porcentaje de mujeres diabéticas son más propensas de presentar otros factores de riesgo como edad avanzada e hipertensión arterial incrementando el riesgo de presentar NIC en un 26 %. AMPUDIA (2002) efectuó un estudio determinando que la insuficiencia vascular periférica es más frecuente en las mujeres diabéticas con una relación 2 : 4 con respecto al sexo masculino.

Al analizar el **gráfico N°2** donde se presenta la distribución de acuerdo al grupo etáreo se halla un predominio de pacientes mayores de 66 años (63.4%) seguido del grupo entre 56-65 años (33.3 %). Esto se explica por el hecho de que la insuficiencia vascular periférica se presenta con la mayor duración de la enfermedad y por lo tanto a mayor edad. La media del grupo de edad del estudio fue 58 años. Siendo el paciente de menor edad 49 años y el de mayor 85 años. El paciente que experimentó NIC tuvo una edad de 62 años.

Se debe considerar que de acuerdo al estudio efectuado por APOOR (2004) que la edad es un predictor independiente para la NIC y ocurre en cerca del 11% de los pacientes mayores de 70 años. La razón de que la edad podría predisponer a NIC va

en relación a los cambios de la función renal según lo expuesto por PARFREY (2002).

En el **grafico N°3** se muestra la frecuencia del consumo de tabaco, encontrándose una predominancia del 66.7% de la muestra que no consumía tabaco, los cuales negaron consumo anterior y actual. Con respecto al grupo que consumía :30% menos de 1 cajetilla y solo el 3.33% más de 1 cajetilla/día. Es llamativo el poco consumo de tabaco por el compromiso severo de la macrovasculatura que presentaban los pacientes DM2 en este estudio en los que se pensaba la posibilidad de revascularización para mejorar el riego sanguíneo. No hay información del tabaco asociado a NIC, pero se sabe que la aparición y progresión de las complicaciones crónicas de la DM una de ellas la insuficiencia vascular periférica está fuertemente asociadas con factores de riesgo clásicos como : el tabaquismo, a dislipidemia; según lo demostró ROURA (2005) en su estudio (23).

En el **grafico N° 4** se ilustra la presencia de HTA encontrándose que un 46.7% de la muestra presentó este factor de riesgo versus un 53.3% en que no se halló, siendo la diferencia no muy significativa.

La presión arterial representa un predictor independiente de la incidencia de la enfermedad renal, de su progresión y de sus complicaciones es por ello la importancia de su control.

El paciente que presentó NIC era hipertenso de 16 años de evolución, mal controlado y de acuerdo al estudio efectuado por: BIRCK R (2003), la presencia de hipertensión arterial es considerado como un factor de riesgo de grado mayor para el desarrollo de NIC.

La incidencia de NIC se encuentra incrementada en pacientes con múltiples comorbilidades BARTHOMEW y colaboradores (2005) recientemente desarrollaron un score clínico de factores de riesgo independientes para el desarrollo de NIC formaron parte del estudio 20 479 pacientes, se halló un incremento marcado en el score total de riesgo para aquellos pacientes que presentaban DM asociada a falla renal prioritariamente y secundariamente la asociación de DM con HTA (24).

Al analizar el **gráfico N° 5** con relación a la presencia de hipertrigliceridemia, se encuentra que el 26.7 % de la muestra presentaron valores mayores de 150 mg/ml versus un 73.3% en quienes no se encontró este hallazgo, es importante señalar que en este último grupo se encontraban en tratamiento preventivo con tratamiento regular .

El paciente que experimentó NIC, tenía niveles de triglicéridos en un rango correspondiente de 190 mg/ml lo cual explica la progresión de la insuficiencia vascular periférica. En estudios efectuados se ha implicado a la dislipidemia en la progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos y no diabéticos (25). Se ha demostrado que la presencia de hiperlipoproteinemia evita la glicosilación de las proteínas de baja densidad haciéndolas más receptivas de la oxidación por lo tanto más aterogénicas. En el clásico estudio de Framingham quedó establecido que la enfermedad arterial oclusiva es el resultado de una aterosclerosis acelerada estando relacionadas a dislipidemias en un gran porcentaje (26).

En el **grafico N° 6** se presentan los valores de HbA1c encontrándose que en el 46.7 % de la muestra los niveles de HbA1c se encontraban entre 6-7%, lo cual es un valor inadecuado para un buen control de la enfermedad , en el mencionado gráfico se observa que 43.3% de la muestra tuvieron valores de HbA1c mayores a 7 % , lo cual empeorará el curso de la enfermedad, por lo que se hace necesario ajustar el régimen

dietético-farmacológico en estos pacientes. El valor de HbA1c menor de 6% es entendible, pues correspondía al grupo con falla renal y ellos presentan poca capacidad de metabolizar la insulina, lo cual les permite usualmente tener un valor glicémico adecuado incluso sin tratamiento farmacológico. El paciente que experimentó NIC tenía niveles de HbA1c : 9% lo cual explicaría el daño de la microvasculatura ya que en estudios efectuados está demostrado que concentraciones elevadas de glucosa plasmática incrementa el desarrollo de complicaciones microvasculares especialmente la nefropatía .

El UKPDS demostró que una reducción de HbA1c del 7.9 al 7 % redujo las complicaciones finales de la DM (27).

Al establecerse la incidencia de NIC como se observa en el **gráfico N° 7** se encuentra que sólo el 3.3% de la muestra presentó NIC. Esto podría explicarse por los factores de riesgo asociados que presenta tales como DM de 15 años de evolución lo cual implica mayor progresión de la enfermedad a nivel microvascular y macrovascular. La diabetes mellitus es considerado como un poderoso predictor de NIC la incidencia en pacientes diabéticos varía de 5.7 a 29.4% (22), es importante considerar que la incidencia en diabéticos con función renal preservada y ausencia de otros factores de riesgo, la tasa de NIC es comparable a la de la población no diabética de acuerdo al estudio efectuado por Merhran y Nikolsky ( 2006 ).

Otra condición importante es la preexistencia de falla renal que en el caso de nuestro paciente era congruente con creatinina sérica basal de 2.09 mg/dl, se ha determinado que su preexistencia es el más grande predictor independiente de nefropatía por contraste, su severidad se correlaciona directamente con la incidencia de nefropatía por contraste y que en pacientes con falla renal crónica es extremadamente elevada varía en rangos de 14.8 –55 % (28). Hall Ka (2004) en un estudio efectuado

mostró que los pacientes con niveles de creatinina sérica  $\leq 1.2$  mg/dl el riesgo de NIC es solo 2%, los que se encontraban en el rango de 1.4 – 1.9 mg/dl es 10.4% y para los pacientes con niveles de creatinina sérica  $>2.0$  mg/dl el riesgo de presentar NIC es 62% (29). Después de considerar las condiciones de DM de larga evolución y falla renal preexistente; es importante tener en cuenta que la HTA de larga data con un control inadecuado es particularmente pernicioso por la fuerte asociación de las dos condiciones en la progresión de la enfermedad renal y al someterse a sustancias de contraste, se produce una disminución transitoria leve de la tasa de filtración glomerular incrementando el riesgo de NIC. La hipertrigliceridemia encontrada fue de 190 mg/ml, y los niveles de HbA1c fueron mayores a 7%, ambos son factores que aceleran el compromiso microvascular contribuyendo al daño renal. Nuestro paciente que presentó NIC es considerado de alto riesgo y la incidencia de deterioro de la función renal tras la administración de contraste en este tipo de paciente es de 10 a 30%, de acuerdo a estudios efectuados por Murphy SW, Barret BJ. La patogénesis no es suficientemente conocida, pero se plantea que la nefrotoxicidad de los contrastes se debe a la lesión directa del epitelio tubular y a la inducción de isquemia medular. Los mediadores de estas alteraciones no son bien conocidos, pero se han relacionado con el óxido nítrico, la endotelina y la adenosina.

Este hallazgo de 3.3% de NIC efectuado en nuestro estudio es superior al encontrado por Gregory J. (2004), donde se comparó el efecto de la infusión de cloruro de sodio versus bicarbonato de sodio como fluido ideal para prevenir la falla renal. Se utilizó una muestra de 119 pacientes en un ensayo controlado rdbdomizado, que consistió en la administración de 3 ml/kg/hora 1 hora antes de la administración de contraste, 1 ml/kg/hora durante la administración y 6 horas después, donde se encontró una incidencia de 2.0% de NIC para el bicarbonato de sodio versus 16.7% para el

cloruro de sodio, hay que considerar que este es el único trabajo anterior al nuestro donde se utiliza nefroprotección con bicarbonato de sodio en seres humanos.

Otra sustancia nefroprotectora conocida que se ha utilizado es la acetilcisteína que es un antioxidante y neutralizante de los radicales libres de oxígeno también refuerza los efectos biológicos vasodilatadores endógenos del óxido nítrico, además incrementa la expresión de la sintetasa del óxido nítrico, enzima responsable de la producción corporal del óxido nítrico. Aunque varios estudios han mostrado un efecto protector de la acetilcisteína como nefroprotector ante la sustancia de contraste, otros demostraron que la administración oral de la acetilcisteína no protege la función renal, particularmente cuando moderadas a altas dosis de contraste son utilizadas tal y como se encuentra en el estudio efectuado por Allagaband (2003).

En un reciente metaanálisis la incidencia de NIC se encontró en rangos de 2-26% en pacientes que recibieron N – acetilcisteína en comparación con los que recibieron cloruro de sodio cuya incidencia fue : 11-45 %. Este estudio fue efectuado por Birck R, Kiz Ossks (2003)(30).

Se ha utilizado también para la nefroprotección por NIC soluciones de cloruro de sodio como expansores del volumen extracelular al 0.45% de acuerdo al estudio efectuado por Salomón y colaboradores (2002) quienes demostraron que la infusión endovenosa al 0.45 % de solución salina (1ml/kg/hora) iniciándose 12 horas antes de la administración del contraste y continuando hasta 12 horas después, redujo el riesgo de NIC en pacientes sometidos a procedimientos de angiografía cardiaca y que presentaban daño renal leve. La incidencia de NIC en este estudio fue 11 %.

Se deben considerar la existencia de estudios cortos con hemofiltración, manitol, hemodiálisis que no han demostrado su eficacia.

## CONCLUSIONES

- La incidencia de Nefrotoxicidad Inducida por Contraste (NIC) en el estudio efectuado fue de 3.3% de la muestra estudiada. La infusión con bicarbonato de sodio en comparación con otras sustancias nefroprotectoras ofrece un enfoque promisorio para la prevención del NIC.
- Los factores de riesgo estudiados actúan de manera sinérgica y predispone al desarrollo de Nefrotoxicidad inducida por Contraste.
- La nefrotoxicidad inducida por contraste es un desorden iatrogénico resultante de la administración de medios de contraste en pacientes, en su mayor parte con factores de riesgo.
- La nefrotoxicidad inducida por contraste ha sido asociada con un incremento de la morbimortalidad en pacientes de alto riesgo que no son detectados ni estratificados previo al uso de sustancias de contraste, lo que hace necesario la estratificación respectiva..
- La nefroprotección con bicarbonato de sodio es un procedimiento sencillo que no requiere cuidados especiales y es accesible por su bajo costo, debiéndose incentivar la realización de estudios multicéntricos que apoyen su uso protocolizado en los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de NIC..

## RECOMENDACIONES

- Prevenir la nefrotoxicidad inducida por contraste mediante la identificación y estratificación de pacientes de alto riesgo.
- La administración intravascular de medios de contraste permite el diagnóstico preciso e inicio de terapia específica. Sin embargo su uso debe ser cuidadoso en pacientes de alto riesgo.
- Efectuar nefroprotección, mediante la infusión de bicarbonato de sodio en pacientes sometidos a sustancias de contraste.
- Fomentar la investigación de estudios multicéntricos randomizados relacionados al NIC.



## RESUMEN

**OBJETIVO** : El presente estudio se realizó con la finalidad de determinar la incidencia de nefrotoxicidad inducida por sustancias de contraste (NIC), en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 con niveles de creatinina sérica estable que van a ser sometidos a arteriografía de miembros inferiores.

**MÉTODO** : Estudio de tipo prospectivo analítico efectuado en la Unidad de Pié Diabético del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Se consideró una muestra de 30 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que van a ser sometidos a arteriografía de miembros inferiores, los cuales recibieron una infusión de bicarbonato de sodio. La medición del resultado primario fue el desarrollo de la NIC, definido por un aumento de la creatinina sérica del más del 25% dentro de los dos días después de la administración del contraste radiográfico. Se utilizó la creatinina sérica más alta en los días 1 y 2 post contraste. Para el procesamiento de datos se utilizó el sistema sas G.12.

**RESULTADOS:** Se encontró que el 3.3 % de la muestra (01 paciente) de la muestra presentó NIC versus un 96.67% (29 pacientes) en quienes no se halló NIC. En nuestra muestra la edad promedio fue de 61.6 años, con una predominancia del sexo masculino del 60% e incidencia de HTA de 46.7% y dislipidemia en 60 % de la muestra estudiada.

**CONCLUSIONES** : Los niveles de nefrotoxicidad encontrados en este grupo de pacientes, que recibieron infusión de bicarbonato de sodio, son los mas bajos comparados con el uso de otras sustancias nefroprotectoras como la acetilcisteina cuya incidencia es 8 % , el cloruro de sodio 16.7 % , fenoldopan 4.8 % , la teofilina 24% de NIC.

## ABSTRACT

**Objective:** The present study was made in order to determinate and prevent the incidence of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in patients with Type II Diabetes Mellitus with stable creatinine serum level who are going to undergone an arteriography of lower limbs.

**Methods:** Analytic and retrospective study made in the Diabetic Foot Unit of the Internal Medicine Service N° 3 . The sample size consisted of 30 patients with Type II Diabetes Mellitus who were going to undergone an arteriography of lower limbs. The end point was to measure the CIN, defined as a raise in at least 25% of the serum creatinine concentration within the 48 hours after the administration of the contrast agent. We used the highest level of serum creatinine. For processing data we used the SAS G.12 System.

**Results:** We found that 3.3% of the sample (one patient) developed CIN. In our study the mean age was 61.6 years with a male predominance of 60%, high blood pressure incidence of 46% and dislipidemy incidence of 60% of the studied sample.

**Conclusions:** In this study we noted that the use of sodium bicarbonate infusion produced an incidence of 3.3% of CIN, which is lower than the results with another kidney – protective substances, as acetylcysteine (8%), sodium chloride (16.7%), fenoldopan (4.8%) and teophiline (24%). Theophyline (24%) of CIN. The patient with CIN had several risk factors as cronic renal failure, high blood pressure not well controlled, dislipidemy and high glycosilated haemoglobin blood concentrations.

**KEY WORDS :** Nefrotoxicidad., contraste, bicarbonato de sodio.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Xavier Bosch. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Revista española de Cardiología 2002;55:525-527.

2. M Ibáñez Brillasa, L Barutel Rubiob. Manejo de la vasculopatía diabética 2004;267-276.
3. MA Jaunsolo Barrenecheac. Atención Primaria 2004;274.
4. Montrella,M and Waybill N. Contrast Media induced Nephrotoxicity: Identificación of Patiens at Risk and Algorithms for Prevention.J Vas Interv Radiol 2001,12:3-9.
5. Morcos S. Prevention of Contrast Media-induced Nephrotoxicity after Angiografic Procedures.J Vasc interv Radiol 2005;16:13-23.
6. Albaladejo E, López E, Gómez J. Nefropatía Diabética. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. Vol 7, <número 7, agosto – septiembre 2000.
7. American Diabetes Assoiciation. Nefropatía Diabética. Diabetes Care. Vol 25, Suplemento 1, enero 2002.
8. Romero R. Nefropatía Diabética: Estrategias de Prevención. Nefrología Vol XXII Suplemento 1,2002.
9. Mediavilla J. Complicaciones de la Diabetes Mellitus. Diagnóstico y Tratamiento. SEMERGEN: 2001; 27: 132 -. 145.
10. Loon R. Diabetic Kidney Disease: Preventing. Diálisis and Transplantation. Clinical Diabetes, Vol 21, Number 2, 2003.
11. Merten Gregory J. Prevention de Contrast- induced Nephropathy with Sodium Bicarbonate. JAMA, May 19. 2004 – Vol 291, N° 19.
12. Morcos Same Prevention of contrast media – Induced Nephrotoxicity after Angiographic Procedures J Vasc Interv Radiol 2005; 16:13-23.
13. Alvaro F,Peralta A,Valdes E. Nefropatía diabética. Medicine 2000,8(19):1001-1008.
14. Wolf G,Ziyadeh F.Molecular. Mechanisms of Diabetic Renal Hipertrophy.ey International, Vol 56(1999) pp393-405.

15. Macía Heras M, Macía Jerez M y Coronel F. Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico. Nefrología Vol .XXI. Suplemento 3.2001.
16. Seventh Report of the Joint National Comité on Prevention , Detection , Evaluation and treatment of High Blood Pressure. Complete Version. Hypertension. December 2003 pp 1206-1242.
17. Kramer H. Dong q Renal Insufficiency in the absence of albuminuria and Retinopathy Among Adults with type 2 Diabetes Mellitus .JAMA, June 25,2003-vol 289,N 24 Torres A, Zacarias R. Nefropatía Diabética.Rev Hosp. Gral Dr M Gea Gonzales 2002 Vol 5 Nª 1-2.
18. American Diabetes Association. Treatment of Hipertension in Adults with Diabetes care Vol 26,Suplement I, Jauary 2003 lois M. Nefropatia Diabética .Atención Primaria en la red .Guías Clínicas 2003;3 (11).
19. Campo C, Segura J.Estrategias en el tratamiento de la hipertensión para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal. Hipertensión 2002; 19 (3):121-8.
20. Fagerudd J , Forsblom C. Implementation of Guidelines for the prevention of Diabetic Nephropathy.Diabetes care, Vol 27,Number 3 ,March 2004.
21. Costa N. Entendimiento del medio de contraste. Revista de prevención de nefropatía. 2004. Vol 27: 302 – 312.
22. R Mehran y E. Nikolsky. Neuropatía inducida por contraste. Sociedad internacional de Nefrología. 2006. Vol 69 : 511 – 515.
23. Roura – M. Mata. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Diabetes Melitis. 2005. Vol 35: 229-232.
24. Patrick Parfrey. The clinical Epidemiology of contrast induced Nephropathy. 2005. Vol 28: 53-511.
25. P. Olmeda. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Diabetes Melitis. 2005.
26. A.M. Garrido Calvoa. Medicina integral. 2003. Vol 41, número 1 : 8-17.

27. resumen definitivo del tercer informe del National cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. Detection, Evaluation and Treatment of High blood cholesterol in Adults (Adult Treatment panel III). Jama (ed. esp). Vol 10. Nº 8. 2001.
28. Rihal CS, Textor SC, Grill DE. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002; 105 : 2259-2264.
29. Hall Ka, Wong RW, Hunter GC, Contrast- induced nephrotoxicity: the effects of vasodilatador therapy. 2000, 53; 317-320.
30. Birk R, Krzossk. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropaty: metaanalysis. Lancet. 2003; 362; 59

# **ANEXOS**

## Unidad de pie diabético

### Ficha de Recolección de Datos

1.- Nombre:-----

2.-Edad :-----años

3.-Sexo : M F

4.-Examen Físico :

-P.A

-Perímetro abdominal

-Peso

-Talla

5.-Grado de instrucción :

6.-Hábitos nocivos :

-tabaco

-alcohol

-otros

-ninguno

7.-Tipo de DM :-----AÑOS

Tiempo de enfermedad:-----

8.-Tratamiento DM :

9.-Diagnostico :

10.-Estudio arteriografico previo: SI NO



**11.-Complicaciones DM :**

**-Retinopatía**

**-vasculopatía**

**-Nefropatía**

**-Neuropatía**

**12.-Comorbilidades :**

**-HTA :SI NO**

**-ECV :SI NO**

**-Enfermedad coronaria :SI NO**

**-Dislipidemia :SI NO**

**13.- Exámenes auxiliares :**

**-HbA1c**

**-perfil lipídico**

**-creatinina –urea : basal –control**

**-Aga : previo - posterior a arteriografía**

**14.-Procedimiento :**

**-Fecha**

**-Preparación**

**-Tipo de contraste –volumen.**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

**Yo .....con DNI N° .....tengo conocimiento y doy mi autorización en forma voluntaria para el procedimiento a efectuarse para protección de la función renal con infusión de bicarbonato de sodio y los seguimientos que se realizaran con controles de niveles de creatinina a cargo del Dr.:Carlos García Bustamante.**

.....

ii

---

i  
ii