



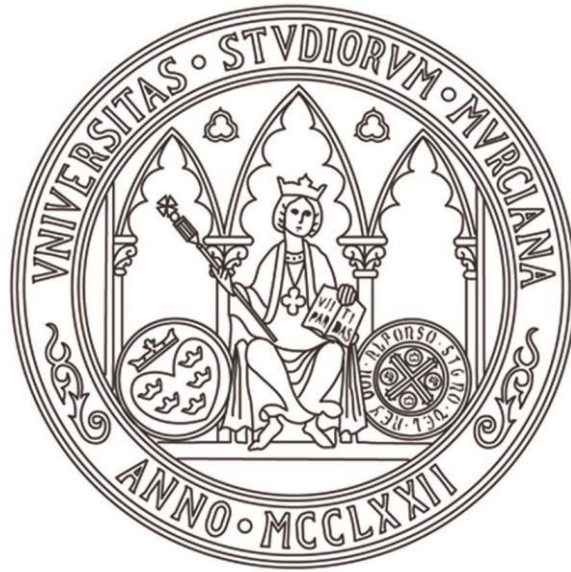
UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO
SOBRE LA NEFROPATIA ASOCIADA A CONTRASTE EN
PACIENTES DIABÉTICOS: RELACIÓN CON EL ESTRÉS
OXIDATIVO Y EL ESTADO INFLAMATORIO.

D.^a María Galindo Martínez

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

**EFFECTOS DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO
SOBRE LA NEFROPATIA ASOCIADA A CONTRASTE EN
PACIENTES DIABÉTICOS: RELACIÓN CON EL ESTRÉS OXIDATIVO
Y EL ESTADO INFLAMATORIO.**

Autora: D. ^a María Galindo Martínez

Directoras: D. ^a Francisca Rodríguez Mulero

D. ^a María Dolores Rodríguez Mulero



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-22

D./Dña. María Galindo Martínez

doctorando del Programa de Doctorado en

INTEGRACIÓN Y MODULACIÓN DE SEÑALES EN BIOMEDICINA

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

EFFECTOS DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO SOBRE LA NEFROPATIA ASOCIADA A CONTRASTE EN PACIENTES DIABÉTICOS: RELACIÓN CON EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL ESTADO INFLAMATORIO.

y dirigida por,

D./Dña. Francisca Rodríguez Mulero

D./Dña. María Dolores Rodríguez Mulero

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 23 de septiembre de 2023.

Fdo.: María Galindo Martínez

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida Teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30.003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

A mi marido, mi compañero de vida, que me aconseja, me soporta, me anima, me cuida y me apoya SIEMPRE en cada aventura que emprendo.

A mis tres hijas, mis tres tesoros, cuyo ejemplo de constancia, entrega y trabajo me ha servido de estímulo para lograr terminar este proyecto.

A mis tutoras, pero sobre todo amigas, Lola y Paqui, gracias por vuestra infinita paciencia, vuestros ánimos, vuestra sabia orientación y sobre todo gracias por cada uno de esos minutos que no teníais y que aun así habéis sacado para ayudarme en esta tesis.

A mi jefe, por su fe en mí.

A mi madre, siempre buscando cómo ayudar. Esta tesis no hubiera salido igual sin tus guisos ni tu mimo constante.

A mis hermanos, pase lo que pase... siempre ahí.

A mi padre... tu insaciable necesidad de aprender siempre me admiró.

A todos mis compañeros de la UCI del H.U. Santa Lucía, me enorgullece formar equipo con este gran grupo de profesionales.

A las amigas "ventana".

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE (NC)	12
1.1.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA.....	12
1.1.2 DEFINICIÓN.....	12
1.1.3 UNA REALIDAD CUESTIONADA.....	13
1.1.4 MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS DE LA NC.	14
1.1.5 INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO	20
1.1.6 ESCALAS DE RIESGO.....	24
1.1.7 PRONÓSTICO	26
1.2 PREVENCIÓN DE LA NC: PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO (PIR) Y MECANISMOS MOLECULARES.....	27
1.3 EFECTOS PROTECTORES DEL PIR EN LA NC.....	29
1.4 PIR Y DIABETES.....	31
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
2.1 HIPÓTESIS.....	35
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	38
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	38
3.2 ÁMBITO DE APLICACIÓN	38
3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	38
3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	39
3.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO	39
3.6 DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA PIR.....	43
3.7 VARIABLES.....	44
3.8 OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS DE SANGRE	44
3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	45
4. RESULTADOS.....	47
4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.	47
4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.	47
4.1.2 VARIABLES ANALÍTICAS PRE-CATETERISMO.	49
4.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL E INCIDENCIA TOTAL DE NC.	50
4.2.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE CREATININA Y CISTATINA C.	50
4.2.2 EFECTO DE LA MANIOBRA PIR SOBRE LA INCIDENCIA DE NC CATEGORIZADA POR FILTRADO GLOMERULAR.....	51
4.3 DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE NC SEGÚN PIR.	52
4.3.1 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO.	52
4.3.2 ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CON EL DESARROLLO DE NC	53

4.4 ANÁLISIS DEL ESTADO INFLAMATORIO.....	54
4.4.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS VARIABLES INFLAMATORIAS SEGÚN PIR.	54
4.4.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS VARIABLES INFLAMATORIAS SEGÚN DESARROLLO DE NC.....	55
4.5 ANÁLISIS DEL ESTADO ANTIOXIDANTE.	57
4.5.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS NIVELES DE HEMO-OXIGENASA 1 SEGÚN PIR. .	57
4.5.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS NIVELES DE HEMO-OXIGENASA 1 Y DESARROLLO DE NC.....	57
4.6 PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO Y DESARROLLO DE EVENTOS ADVERSOS.....	58
5. DISCUSIÓN.....	60
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	72
7. CONCLUSIONES	74
8. ANEXOS	76
9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	81
10. ÍNDICE DE FIGURAS	84
11. ÍNDICE DE TABLAS.....	84
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 NEFROPATÍA ASOCIADA A CONTRASTE (NC)

1.1.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La realización de procedimientos radiológicos utilizando medios de contrastes (MC) iodados intravasculares, es ampliamente utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. La utilización de estos agentes mejora la valoración de determinadas estructuras anatómicas.

Las primeras publicaciones sobre nefropatía por contraste datan de los años 50, cuando se hacían pielografías que usaban contrastes hiperosmolares, observándose que existía daño renal tóxico (1). A partir del análisis de estos datos nació esta entidad.

Durante décadas, la administración intravascular de medios de contraste se vinculó, por tanto, al desarrollo de lesión renal aguda (2) siendo conocido clásicamente como nefropatía inducida por contraste. Actualmente se ha escrito mucha literatura que cuestiona su existencia e incluso propone emplear el término nefropatía asociada a contraste (NC), y no inducida, ante las dudas respecto a su causalidad (3-13).

Se ha trabajado intensamente en el ámbito de la prevención de este daño renal asociado a contraste. Una de las líneas más novedosa es la del condicionamiento isquémico. Se trata de una maniobra descrita en 1.986 por Murry et al (14) como una intervención consistente en periodos breves de isquemia y reperusión, capaz de atenuar el daño secundario a isquemia prolongada. La aplicación terapéutica de esta observación experimental se ha traducido en el conocido preconditionamiento isquémico remoto (PIR), definido como la aplicación de periodos cortos de isquemia (generalmente en las extremidades), previos a la exposición potencialmente causante del daño isquémico. Los resultados actualmente no son concluyentes.

De todo ello trataremos en los capítulos siguientes.

1.1.2 DEFINICIÓN

La definición de NC incluye tres componentes necesarios (15) :

1. Un aumento absoluto o relativo en la creatinina sérica en comparación con los valores basales.

2. Una relación temporal entre el aumento de la creatinina en suero y la exposición a un agente de contraste.

3. La exclusión de explicaciones alternativas para la insuficiencia renal.

El incremento necesario de creatinina sérica para establecer el diagnóstico fue propuesto por Barret y Parfrey en 1.994 (16, 17). Este punto de corte se aceptó y fue incluido en un documento de consenso elaborado por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) (18), justificando así su uso por la mayor parte de la comunidad científica.

Desde entonces se acepta que existe NC siempre que esté presente un incremento relativo del 25% o más, o un aumento absoluto de 0,5 mgr/dl o más, en la creatinina sérica a partir del valor basal, a las 48-72 h después de la exposición al medio de contraste (16-18). Éstos puntos de corte, a pesar de su antigüedad, siguen estando vigentes y son los más utilizados en la literatura actual a pesar de la recomendación lanzada en las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (19) y en las del European Renal Best Practice (ERBP) (20) respecto a definir la NC con los mismos criterios analíticos usados para la lesión renal aguda en general (21).

1.1.3 UNA REALIDAD CUESTIONADA

Recientemente, varios estudios han cuestionado el potencial nefrotóxico de los medios de contraste y algunos incluso han cuestionado la existencia de la NC (3-13). En estos estudios se demuestran ciertas limitaciones metodológicas que plantean preguntas sobre los hallazgos obtenidos, básicamente al tratarse de análisis observacionales retrospectivos, lo cual motiva la ausencia de variables de importancia crítica como el volumen de medio de contraste administrado, seriación analítica adecuada de los valores de creatinina sérica y la secuencia temporal entre administración de medios de contraste y desarrollo de lesión renal aguda (LRA).

Por otro lado, los datos específicos de LRA tras contraste intra-arterial (angiografía e intervención coronaria) han sido muy escasos (10, 22) obteniéndose, la mayoría de las conclusiones, en pacientes que habían sido sometidos a contraste intravenoso, en los cuales, efectivamente, el riesgo de LRA tras el contraste quedaba muy cuestionado (4, 6-8, 11, 23).

Es en los pacientes sometidos a contraste intraarterial donde se centra el grueso de la evidencia de esta asociación causal entre contraste y LRA.

Quizá este hallazgo radique más en el procedimiento en sí y en el tipo de sujetos que se someten a pruebas que precisan contraste intra-arterial pues, generalmente, son pacientes con mayor carga de comorbilidades y, por consecuencia, con un riesgo muy incrementado de lesión renal aguda. Además, dada la complejidad de estos procedimientos, suelen recibir mayores volúmenes de contraste. Por otra parte se ha defendido que el medio de contraste alcanza una mayor concentración en los vasos intra-renales cuando la inyección es intra-arterial (24, 25)

implicando efectos tóxicos más directos al alcanzar a las nefronas menos diluido, explicando así que la entrada arterial del contraste se haya asociado, con un mayor riesgo de sufrir NC, particularmente en el caso de la angiografía coronaria intervencionista (26, 27).

Las tendencias actuales (28) como el uso de contrastes de baja osmolaridad, minimizar los volúmenes de contraste administrados, optimizar la volemia del paciente, entre otras consideraciones, probablemente han contribuido a la disminución de las tasas de NC, y han hecho que la lesión renal grave sea una complicación relativamente rara de la administración de medio de contraste.

En resumen, no hay estudios que proporcionen ninguna conclusión definitiva sobre la falta de asociación entre la exposición a los medios de contraste y la posterior LRA (13). Hasta que haya más datos disponibles, el material de contraste yodado debe seguir usándose con precaución y la existencia de la NC debe considerarse con cautela, quedando esta patología más vinculada al uso de contraste intra-arterial.

1.1.4 MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS DE LA NC.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales los agentes de contraste causan daño renal no se han dilucidado completamente. Se conoce que hay un efecto de *citotoxicidad directa* que actuaría junto con otros mecanismos lesivos de *carácter indirecto*, como perturbaciones hemodinámicas inductoras de isquemia, estrés oxidativo y activación de procesos inflamatorios (29, 30).

La Figura 1 resume de forma esquemática los distintos mecanismos implicados en la patogénesis de la NC.

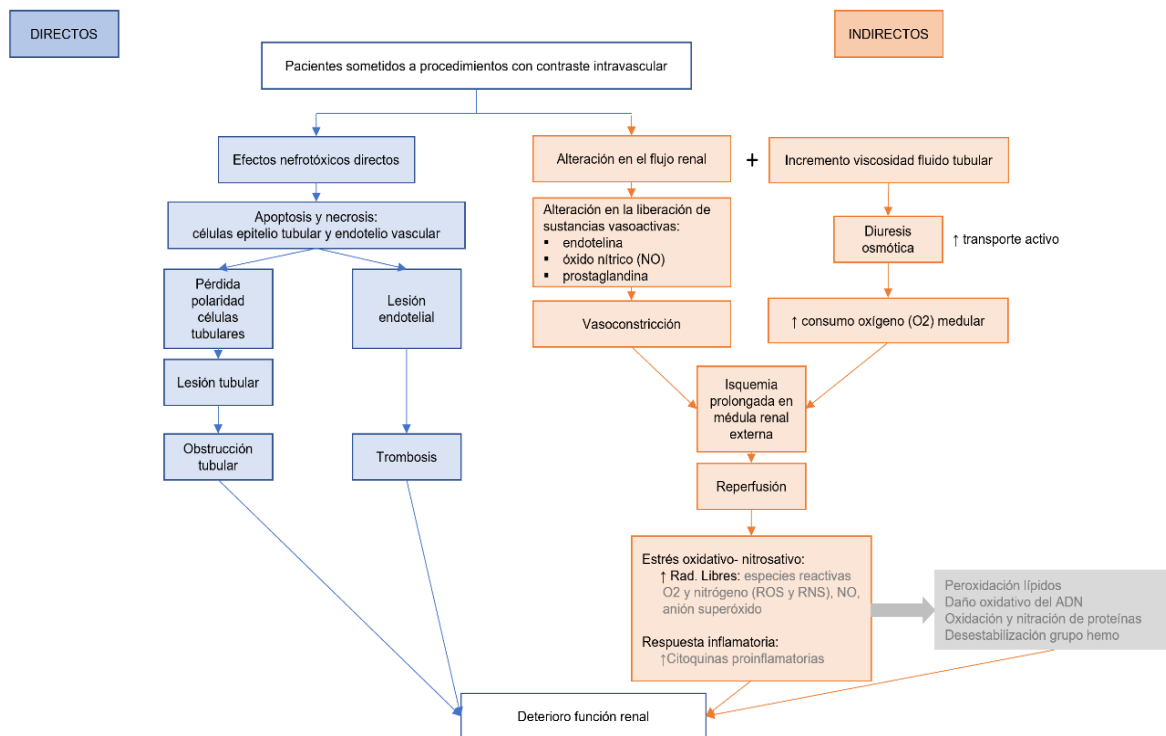


Figura 1. Mecanismos Fisiopatogénicos en la NC

Modificado de Mehran R. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *The New England Journal of Medicine* 2019 (13)

NO: óxido nítrico. O2: oxígeno.

Los agentes de contraste son *directamente tóxicos* para las células epiteliales tubulares ocasionando la pérdida de función de las mismas y conduciéndolas a la apoptosis y necrosis (31, 32). Al lesionarse las células epiteliales pierden su polaridad, se desprenden de las membranas basales y causan obstrucción luminal, aumento de la presión intratubular y, finalmente, una disminución en la tasa de filtración glomerular (33).

Esta toxicidad directa se extiende también a las células del endotelio vascular. Así, el contacto con el MC, ocasiona una disfunción mitocondrial en ellas que desemboca finalmente en apoptosis celular, necrosis e inflamación intersticial (34).

Es importante añadir que los efectos deletéreos de los agentes de contraste están relacionados con sus propiedades bioquímicas particulares. Así su capacidad citotóxica directa es mayor cuanto mayor es su osmolaridad y viscosidad. Del mismo modo esta toxicidad directa se ve incrementada cuánto más volumen del mismo es utilizado (>350 ml o de 4 ml/kg peso) (35), cuando se administran inyecciones múltiples con intervalos horarios menores de 72h y cuando la vía de entrada es intra-arterial por los motivos ya mencionados (36, 37).

Los *efectos indirectos* de los agentes de contraste implican, entre otros:

1. Lesión isquémica por perfusión disminuida regional o globalmente. Es decir, la infusión de medio de contraste puede alterar la hemodinámica renal, lo que lleva a vasoconstricción e

hipoxia medular (13) que, a su vez, puede conducir a estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (34). Esta vasoconstricción intrarrenal está mediada localmente por alteración en la liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina, el óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas, lo que resulta en un flujo sanguíneo glomerular y suministro de oxígeno reducidos a las partes metabólicamente activas de la nefrona.

El agente de contraste, una vez filtrado, aumenta la viscosidad tubular forzando una diuresis osmótica que provoca un mayor consumo de oxígeno medular derivado del alto índice de transporte activo en esta región. La médula renal externa, ya en condiciones normales, tiene una presión parcial de oxígeno relativamente baja, que, cuando se combina con esta mayor demanda metabólica, se hace especialmente susceptible a los efectos hemodinámicos del material de contraste mencionados (38-44).

2. Tras el episodio de isquemia ocurre un fenómeno de reperfusión, caracterizado por un aporte súbito de oxígeno que inicia una cascada de eventos patológicos, más severos incluso que aquellos inducidos por la isquemia inicial (45). Estos eventos consisten en la liberación de productos tóxicos como radicales libres (RL) y citoquinas proinflamatorias. Por tanto, en este segundo mecanismo patogénico consideraremos:

2.1 Toxicidad por Radicales libres.

Los radicales libres (RL) son moléculas pequeñas y difusibles que presentan un electrón desapareado, por lo que tienden a ser químicamente muy reactivas, pudiendo participar en reacciones en cadena que se propagan y dañan múltiples moléculas dentro de la célula. A concentraciones moderadas dichos RL, como el NO, el anión superóxido, y las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno relacionadas (ROS y RNS, respectivamente) desempeñan un papel importante como mediadores y reguladores en los procesos de señalización celular (46, 47). Sin embargo, a altas concentraciones, son peligrosos para los organismos vivos y dañan los constituyentes celulares (47) ejerciendo efectos nocivos que incluyen la peroxidación de lípidos, el daño oxidativo del ADN y la oxidación y nitración de proteínas. El delicado equilibrio entre los efectos ventajosos y perjudiciales de los RL es claramente un aspecto importante de la vida aeróbica (47) y va a depender, por tanto, de la capacidad de cada célula para prevenir la generación y propagación de RL mediante la amplia gama de antioxidantes y enzimas citoprotectoras de que dispone.

Entre estos mecanismos antioxidantes se encuentran enzimas que descomponen los radicales libres (superóxido dismutasa, catalasa, sistema tiorredoxina/tiorredoxina reductasa o glutatión peroxidasa) además de abundantes sustancias químicas que neutralizan los radicales (glutatión reducido, cisteína, vitaminas C y E).

Otro importante sistema antioxidante renal es el sistema enzimático de la hemo-oxigenasa (48).

La Figura 2 resume los mecanismos antioxidantes de que dispone la maquinaria celular.

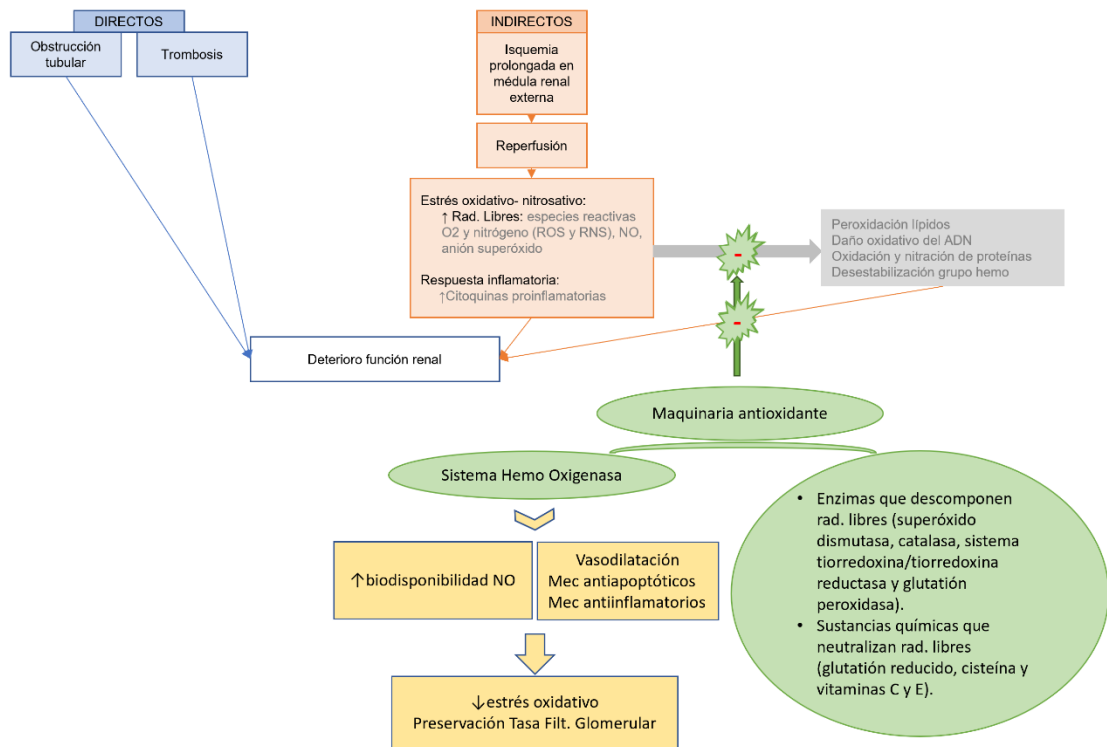


Figura 2. Mecanismos antioxidantes tras fenómenos de isquemia-reperfusión

O₂: oxígeno. NO: óxido nítrico, Rad. Libres: radicales libres, Mec.: mecanismos, Filt.: filtración

Esta enzima hemo-oxigenasa (HO) está involucrada en el control de los niveles intracelulares libres de hemo (protoporfirina IX) en la mayoría de las células y tejidos. Los procesos de isquemia, o la exposición a agentes nefrotóxicos, pueden desestabilizar las hemo proteínas intracelulares presentes normalmente en el riñón, provocando su acumulación intracelular (49). Los niveles de hemo ejercen toxicidad directa en células renales, induciendo apoptosis, y activando diversas señales proinflamatorias y pro-oxidantes (50).

Existen dos isoformas activas de hemo-oxigenasa: la HO-1 y HO -2. Ambas catalizan el paso inicial y limitante de la velocidad en el catabolismo del hemo (51, 52). La escisión oxidativa de las moléculas de hemo por HO produce cantidades equimolares de biliverdina (BV), monóxido de carbono (CO) y hierro. La biliverdina es transformada posteriormente a bilirrubina (BR) por la biliverdina reductasa citosólica. Todos los productos derivados de la actividad catalítica de la HO sobre el hemo son sustancias biológicamente activas: se cree que la biliverdina y el hierro favorecen los mecanismos antioxidantes y pro-oxidantes, respectivamente (49), mientras que el CO ejerce efectos vasodilatadores (53), antiapoptóticos y antiinflamatorios (50).

Respecto a la capacidad pro-oxidante del hierro, como inciso, mencionar que todas aquellas moléculas relacionadas con su depósito (ferritina), podrían servir de marcador para medir la actividad pro-oxidante de este metal (54).

Para continuar con los beneficios asociados a la activación del sistema de la HO mencionar que, además, indirectamente la actividad de la HO podría condicionar la biodisponibilidad de NO. Para explicar esto se han propuesto varias áreas de interacción entre el sistema HO y los sistemas de óxido nítrico sintetasa (53, 55) que podrían tener relevancia funcional para modular la respuesta renal a la isquemia, y por tanto para mantener la integridad y funcionalidad del tejido renal.

Por tanto, los mecanismos moleculares subyacentes al papel protector antioxidante de la inducción de HO son complejos y probablemente multifactoriales.

Es ampliamente conocido que el estrés oxidativo es un poderoso estímulo para aumentar la expresión de la isoforma inducible de la hemo-oxigenasa (HO-1) (56) que se expresa, junto con la isoforma constitutiva HO-2, en las estructuras tubulares, y vasculares del tejido renal (49). Como ya se ha mencionado, HO-1 y HO-2 catalizan la misma reacción y tienen requerimientos similares en cuanto a distintos cofactores, pero difieren en su regulación y en su patrón de expresión.

La isoforma HO-2 representa la mayor parte de la actividad renal de HO en condiciones normales, mientras que HO-1 opera como una enzima inducible con niveles renales bajos en el riñón sano (57) pero con una expresión marcadamente aumentada en condiciones patológicas asociadas a hipoxia e inflamación (50) y cuyos niveles se han demostrado elevados en modelos experimentales de daño renal (incluyendo diabetes y al derivado de la administración de MC) (46, 49, 58-60).

Por tanto, la activación de estas enzimas catalizadoras de la degradación del hemo (HO), preferentemente HO-1, podría constituir uno de los mecanismos antioxidantes de que dispone el organismo para evitar el daño generado por el exceso de RL (48, 61) y que pueden estar operando en condiciones de infusión de medios de contraste (46, 62, 63). Además, es interesante destacar, que, tanto en diversos modelos experimentales como en pacientes, los niveles plasmáticos de HO-1 en plasma parecen reflejar los niveles intrarrenales de HO-1 en insuficiencia renal aguda (59).

Durante los fenómenos de isquemia-reperfusión (I/R) se ha confirmado directa (46, 64) e indirectamente la generación de altos niveles de ROS, constatando, por tanto, que dichos fenómenos desencadenan una situación de estrés oxidativo (65).

Como hemos descrito en el subapartado 1 de este capítulo, los MC ocasionan una desregulación vasomotora que conduce a una vasoconstricción e isquemia, con la consiguiente fase de reperfusión. La administración de un MC por tanto condiciona una situación de I/R en la cual se activan todos los mecanismos antioxidantes citados hasta ahora. Existen así trabajos que confirman esto y que han demostrado elevados los niveles de HO-1 en modelos experimentales de daño renal (incluyendo diabetes y al derivado de la administración de MC (46, 49, 58-60).

De la misma manera que los metabolitos del catabolismo del hemo por HO mantienen la perfusión medular renal (66), la tasa de filtración glomerular (TFG) y el flujo sanguíneo renal (67, 68) en condiciones fisiológicas, se ha visto que la inducción de HO-1 tras fenómenos de I/R podría tener múltiples efectos beneficiosos: a) al reducir el estrés oxidativo, b) al preservar el flujo sanguíneo de la médula renal y la tasa de filtración glomerular y c) a través de la supresión de la respuesta inmune a través de sus acciones antiinflamatorias (46, 69). También se ha informado que la inducción de HO-1 reduce el aumento de las concentraciones renales tisulares de peroxinitrito (potente oxidante) (46).

En consecuencia, podríamos afirmar que, la activación de HO-1, antes de la inducción del episodio de Isquemia/Reperfusión (I/R), puede conferir una protección funcional en la insuficiencia renal isquémica (46, 62, 63) que estaría parcialmente mediada por la reducción del estrés oxidativo y nitrosativo generados durante la I/R (46), lo que sería importante en individuos especialmente comprometidos como son los pacientes diabéticos.

2.2 Fenómeno de reperfusión: lesión inflamatoria.

Junto a la liberación de radicales libres, el fenómeno de reperfusión activa también reacciones inflamatorias (44). Los leucocitos, incluidos neutrófilos, macrófagos, células Natural Killer y linfocitos, se infiltran en los riñones dañados e inducen la génesis de mediadores inflamatorios como las citoquinas en las células tubulares y endoteliales (70). Por lo tanto, la inflamación puede desempeñar un papel preeminente en las fases de iniciación y extensión de la NC (70-74) y determinados factores inflamatorios podrían tener un alto valor predictivo para determinar el desarrollo de la misma, como afirma Yuan (74) en su trabajo acerca de la capacidad predictiva de la fórmula leucocitaria o, recientemente, Zeng (75) sobre la capacidad predictiva del ratio linfocitos/monocitos respecto al desarrollo de NC.

Otro marcador inflamatorio importante es la ferritina. Además del ya mencionado papel como marcador de la actividad pro-oxidante en relación con el metabolismo del hierro, niveles elevados de esta proteína se presentan en situaciones asociadas a gran inflamación al tratarse de una de las proteínas de fase aguda sintetizadas por el hígado por efecto de las citoquinas generadas tras el insulto tisular (76, 77). La elevación sérica de este marcador se ha visto

relacionada con peor pronóstico e incremento de mortalidad (76, 77), e incluso se asoció significativamente con un mayor riesgo de NC después del Intervencionismo coronario (78).

1.1.5 INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Como bien se podrá suponer, la incidencia de NC varía mucho según los estudios que se tomen como referencia. Varía por las distintas definiciones utilizadas, por las distintas comorbilidades que presente el paciente (factores de riesgo individuales) (79) así como por los ya mencionados factores relacionados con el procedimiento (tipo de contraste, ruta administración, etcétera).

1- Factores de riesgo individuales.

Para cada individuo, la aparición de NC está condicionada por la presencia de varios factores de riesgo modificables y/o no modificables (80, 81).

La disfunción renal crónica previa es el principal factor predictivo de la aparición de una NC (19, 82) pues en estos pacientes existe ya, de base, un aporte comprometido de oxígeno medular, una disminución de la respuesta vasodilatadora y un aclaramiento disminuido del MC (83).

La incidencia de NC en la población general con función renal normal es de 1-2% (19) (algunos autores la estiman de hasta el 5%) (8, 84, 85). Sin embargo, en pacientes que presentan un deterioro de la función renal previa, el riesgo varía de forma proporcional al grado de deterioro renal siendo del 14.8% en estadios iniciales y aumentando hasta un 55% (15) en pacientes con filtrado glomerular (FG) de 10-15 ml/min.

Un grupo de trabajo de consenso sobre NC (86) estuvo de acuerdo en que el riesgo de NC se vuelve clínicamente importante cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 60 ml/min/1.73m² (21), aunque otros trabajos lo sitúan por debajo de 45 ml/min/1.73m² (87) en ausencia de otros factores de riesgo asociados.

Otro factor clave predisponente para la NC es la diabetes mellitus (DM) (88). Todos los mecanismos patogénicos descritos se ven intensificados en el riñón diabético (figura 3).

Esta susceptibilidad se atribuye a:

1. Los riñones de pacientes diabéticos tienen un *manejo defectuoso del estrés oxidativo* al tener alterados los sistemas de defensa antioxidantes naturales. La hiperglucemia mantenida induce un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que inhiben significativamente la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enzima limitante de la velocidad de la ruta de la pentosa fosfato que se requiere para proporcionar equivalentes reductores al sistema

de defensa antioxidante (89). La consiguiente pérdida de equivalentes reductores de antioxidantes en la diabetes resulta en aumento de la sensibilidad al estrés oxidativo, y conduce a lesiones endoteliales tubulares y vasculares.

2. Los riñones de pacientes diabéticos presentan una *disfunción vascular* que afecta tanto al endotelio como al músculo liso. Disfunción que se traduce en una respuesta vasoconstrictora exagerada por disminución de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico (NO). Se han descrito numerosos factores inductores de este proceso que incluirían productos finales de glicosilación avanzada, mayor generación de citoquinas y la ya descrita hiperproducción de ROS. Varios autores sugieren que la inactivación de NO por ROS puede ser un mecanismo subyacente. Del mismo modo varios estudios experimentales han demostrado que la vasodilatación renal dependiente de NO es crítica para contrarrestar la NC (90) y está disminuida en pacientes con diabetes (91-94), los cuales muestran índices de resistencia vascular renal aumentados (95), una respuesta disminuida del flujo sanguíneo renal a la nitroglicerina, en comparación con los controles sanos (96), y un suministro de oxígeno comprometido (97).

Dado que la NC es causada, entre otros factores, por vasoconstricción renal, la capacidad vasodilatadora representa un sistema compensatorio vital para reducir estos efectos. En consecuencia, una capacidad vasodilatadora disminuida, como la presente en la vasculatura renal diabética, aumenta el riesgo de NC.

3. Además, la *neuropatía autonómica diabética puede* interrumpir la capacidad de preservar la presión de perfusión renal, la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno (88).

Por tanto existe, en el riñón del paciente diabético, una mayor susceptibilidad a las condiciones de hipoxia, una respuesta vasoconstrictora exagerada y un manejo defectuoso del estrés oxidativo al tener alterados los sistemas de defensa antioxidantes naturales (32, 88, 98, 99). Estas circunstancias lo convierten en un riñón especialmente vulnerable, incluso en presencia de función renal normal. Es decir, el estado diabético de por sí, independientemente del nivel de función renal, es un importante factor de riesgo de NC (98).

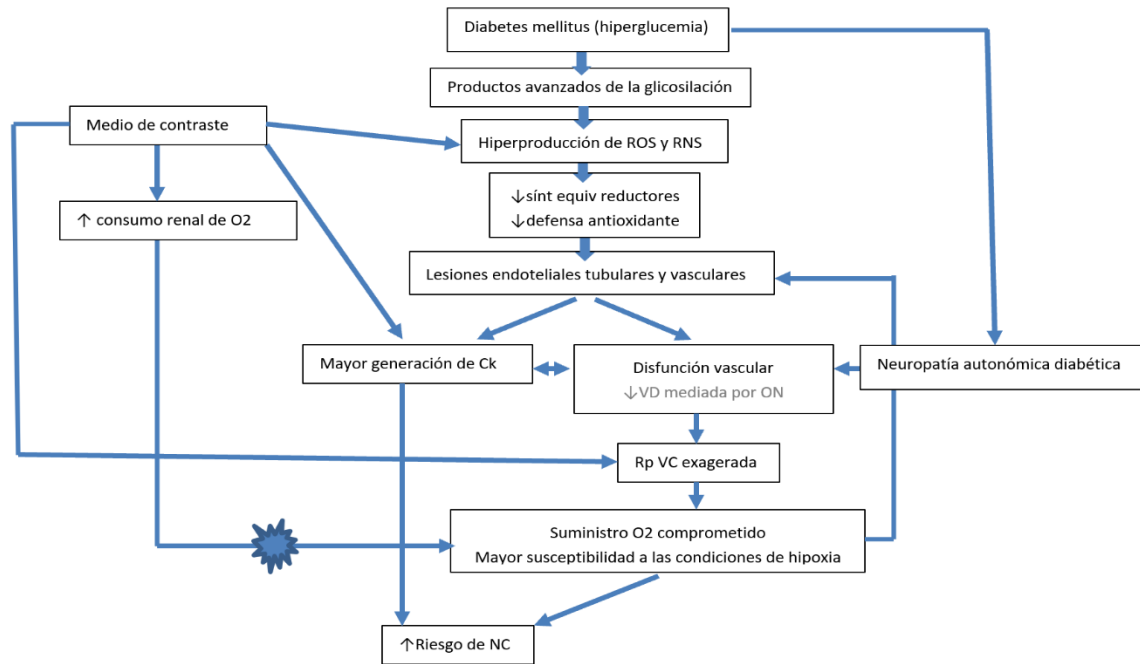


Figura 3. Mecanismos patogénicos en el riñón diabético

Modificado de Heyman. *Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? BioMed Research International. 2013 (88).*

ROS y RNS: especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. ↓ Sínt equiv reductores: descenso en la síntesis de equivalentes reductores. VD: vasodilatación. ↓ VD: descenso en la vasodilatación, ON: óxido nítrico. O2: oxígeno. Ck: citoquinas. Rp VC: respuesta vasoconstrictora. NC: nefropatía por contraste.

La nefropatía diabética constituye la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) en la población. Para cada FG basal dado en pacientes con ERC, se encontró que la presencia de diabetes duplicaba el riesgo de desarrollar NC (100). Existen diversos trabajos que dan cifras a este respecto. Uno de ellos, el de Lautin et al (101), encontró que la incidencia de NC era bastante baja (2%) en pacientes sin diabetes ni azotemia, significativamente más alta (16%) en individuos con diabetes pero función renal preservada y mucho más alta (38%) en pacientes que tenían diabetes y azotemia. En el trabajo de Pakfetrat et al (99) los pacientes diabéticos desarrollaron NC con FG < 90mL/min mientras que los no diabéticos la tuvieron con un FG < 60mL/min.

En la práctica clínica habitual la función renal se estima en base a los cambios séricos de la creatinina, un marcador con baja especificidad. Teniendo en cuenta esta baja especificidad y que la disfunción vascular renal puede estar presente en estadios iniciales de nefropatía diabética (95), en ausencia de cambios estructurales asociados a proteinuria y variaciones en la filtración glomerular, el riesgo de sufrir NC puede estar subestimado en pacientes diabéticos, con función renal “aparentemente normal” (98, 102, 103).

Hasta aquí parece claro que los máximos factores predisponentes los constituirían por tanto la ERC previa y la DM. No obstante, existen otras circunstancias que aumentan la

vulnerabilidad del paciente para sufrir nefrotoxicidad por contraste como son la perfusión renal reducida de la insuficiencia cardíaca, la hipovolemia o la inestabilidad hemodinámica, (16, 36, 85, 100, 101, 103, 104). Además, el uso de medicación nefrotóxica concomitante sería otro hecho que predispondría a esta lesión.

2- Factores de riesgo propios del procedimiento (arteriografía coronaria).

Todos los MC son citotóxicos en mayor o menor medida. Su grado de toxicidad depende de su poder iónico, de la osmolaridad, del volumen y de la viscosidad del agente usado. Todas las posibles vías por las cuales un MC puede ser lesivo se ven potenciadas cuanto mayor es la osmolaridad del contraste usado. Los MC más seguros son los hipo y los isoosmolares siendo éstos los que se usan actualmente, como se refleja en las guías de la Sociedad Española de Cardiología (79). Relevante también en cuanto a su toxicidad es el volumen de MC empleado, la dosis máxima/Kg, las inyecciones múltiples y la ruta de administración.

Los factores predictores más relevantes de NC son la función renal alterada, la diabetes mellitus y la arteriografía coronaria (AC), siendo más frecuente en la AC urgente que en la electiva/preferente (79). Está descrito que el riesgo de NC después de una AC es del 7,1-10,5% (105, 106). Cifras que ascienden al 10-30% entre los pacientes en riesgo (especialmente aquellos con diabetes y enfermedad renal crónica) (35, 107-110). Incidencia muy inferior en caso de contraste intravenoso por los motivos que ya se detallaron en capítulos anteriores (2.4%-6.4%) (11, 111, 112).

Los factores de riesgo pueden agruparse de la siguiente manera (80). Tabla 1:

Tabla 1. Factores de Riesgo modificables y no modificables.

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad avanzada ✓ Enfermedad Renal Crónica ✓ Diabetes mellitus ✓ Hipertensión arterial ✓ Insuficiencia cardíaca congestiva ✓ Reducción del volumen efectivo circulante: Cirrosis. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Volumen de contraste administrado ✓ Tipo de medio de contraste utilizado (viscosidad, osmolaridad, ionicidad) ✓ Ruta de administración (IA o IV) ✓ Medicación nefrotóxica concomitante ✓ Anemia ✓ Hipotensión/shock cardiogénico al ingreso ✓ Deshidratación

Tomado de C. Koch. Remote Ischemic Preconditioning and Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review. *Annals of Vascular Surgery*. 2016 (80)

IA: intra-arterial. IV: intra-venoso

1.1.6 ESCALAS DE RIESGO

Para establecer el riesgo de desarrollo de NC se han desarrollado varias escalas de predicción (36, 37, 113). De entre ellas, las escalas validadas mencionadas en las guías internacionales Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (19) son la de Mehran (36) y la de Brown (113).

La escala de Mehran (36) es un sistema de predicción de NC para pacientes que han sido sometidos a un procedimiento angiográfico coronario, es decir, esta escala valora el riesgo post-exposición. Puntúa la probabilidad de desarrollar NC mediante un baremo que va de 0-16 puntos. Si la puntuación es baja (≤ 5) el riesgo de desarrollar un NC es del 7.5% (0.04% de necesidad de diálisis), mientras que si es muy alta (≥ 16) este riesgo alcanza el 57.3% (12.6% diálisis). Tabla 2.

Tabla 2. Modelo de puntuación de riesgo de NC de Mehran

Factor de riesgo	sí	no	
Hipotensión arterial -Presión sistólicas <80 mmHg al menos durante 1h periprocedimiento -Necesidad soporte inotrópico	5 puntos	0 puntos	
Uso de balón de contrapulsación en las 24h previas al procedimiento	5 puntos	0 puntos	
Insuficiencia cardíaca -Clase funcional NYHA avanzada (III-IV) -historia previa de edema pulmonar agudo	5 puntos	0 puntos	
Edad > 75 años	4 puntos	0 puntos	
Diabetes mellitus	3 puntos	0 puntos	
Anemia Hematocrito <39% en varones <36% en mujeres	3 puntos	0 puntos	
Volumen medio de contraste utilizado	1 punto por cada 100 ml	0 puntos	
Creatinina sérica >1.5 mg/dl o Tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1.73m ² : - entre 40-60 ml/min/1.73m ² - entre 20-40 ml/min/1.73m ² - < 20 ml/min/1.73m ²	4 puntos 2 puntos 4 puntos 6 puntos	0 puntos	
Puntuación total	Riesgo NC (%)	Riesgo diálisis (%)	Mortalidad año (%)
Menos de 5 Riesgo bajo	7.5	0.04	2
6-10 Riesgo moderado	14	0.12	5.7
11-16 Alto riesgo	26.1	1.09	13.5
>16 Muy alto riesgo	57.3	12.6	33.3

Tomado de Mehran R. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 (36).

NYHA: New York Heart Association (método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca).

El modelo de riesgo de Brown et al (113) establece el riesgo previo a la administración del contraste: riesgo pre-exposición. La escala de Brown et al (113) incorpora 7 factores de riesgo, previos al intervencionismo coronario percutáneo, para desarrollar enfermedad renal seria: edad > 80 años, mujeres, diabetes, Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), cateterismo con prioridad urgente o emergente, uso de balón de contrapulsación intraaórtico antes del procedimiento, creatinina preprocedimiento 1.3-1.9 mg/dl y creatinina preprocedimiento ≥ 2 mg/dl. De todos ellos la creatinina preprocedimiento (37%), la ICC (24%) y la diabetes (15%) representaron el 76% de la capacidad predictiva del modelo. La validación del modelo fue exitosa con curva ROC: 0,84 (IC 95% 0,80-0,89).

Para simplificar la tarea de predicción de riesgo crearon una tabla de puntuación al redondear los odds ratios en el modelo multivariado al valor más cercano de 0.5. De esta manera el riesgo se puede calcular sumando las puntuaciones representativas de las comorbilidades de los pacientes y buscando, en el gráfico, qué riesgo estimado corresponde a dicha puntuación.

Modelo de puntuación de riesgo de NC de Brown (Tabla 3 y figura 4):

VARIABLE	PUNTUACIÓN
edad ≥ 80 años	2.0
Mujer	1.5
Diabetes	3.0
ICP urgente	2.5
ICP emergente	3.5
insuficiencia cardíaca congestiva	4.5
creatinina preprocedimiento 1,3-1,9	5.0
creatinina preprocedimiento ≥ 2	10.0
BCIAo pre-procedimiento	13.0

ICP: intervencionismo coronario percutáneo
BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico

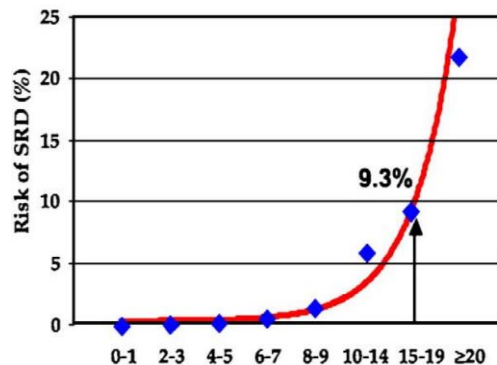


Tabla 3. Modelo de puntuación de riesgo de NC de Brown

Figura 4. Modelo de puntuación de riesgo de NC de Brown

Tomado de Brown JR, Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *American Heart Journal*. 2008. (113)

Como puede observarse en el gráfico de estimación de riesgo podemos inferir que puntuaciones inferiores a 14 situarían al paciente en un riesgo estimado de NC inferior al 5%

(riesgo bajo) mientras que aquellos pacientes que superaran puntuaciones de 15 se encontrarían ya en escalones de riesgo moderado a alto.

Estos modelos no proponen ninguna acción a tomar. Simplemente hacen posible evaluar el riesgo de desarrollar una NC según la presencia de factores de riesgo, ayudan a asesorar sobre los riesgos del procedimiento, a seleccionar intervenciones profilácticas y también se pueden usar para clasificar a pacientes en estudios de NC.

Aunque a la hora de estimar el riesgo éstas son las escalas más utilizadas, hay autores que describen otros predictores de riesgo, como es el cociente volumen de contraste/aclaramiento de creatinina (o filtrado glomerular) (Vol cont/FG). Así Laskey et al encontraron que una relación Vol cont/FG > 3.7 fue un predictor significativo e independiente de un aumento anormal temprano de la creatinina sérica después del intervencionismo coronario en una población de pacientes no seleccionados (114).

Otros autores (74, 75) señalan que el perfil inflamatorio tiene valor predictivo en la NC. Así el trabajo de Yuan y colaboradores (74) describe que el recuento de leucocitos, de neutrófilos, el ratio Neutrófilo/Linfocito y los niveles de proteína C reactiva (PCR) están asociados con un mayor riesgo de NC en pacientes que se someten a una coronariografía y podrían tener un alto valor predictivo en el desarrollo de la misma, exhibiendo altos valores de sensibilidad en las curvas ROC, alcanzando valores del 69% para el recuento de leucocitos totales, del 84% para el recuento de neutrófilos, del 74% para el ratio N/L y del 72% para los niveles plasmáticos de PCR. Con especificidades del 54%, 45%, 55% y 61% respectivamente.

1.1.7 PRONÓSTICO

El desarrollo de NC va ligado indiscutiblemente a una mayor tasa de muerte hospitalaria así como a mayor incidencia de eventos adversos a corto y largo plazo (82, 103, 115). La gravedad de la misma parece estar fuertemente relacionada con los principales resultados clínicos. Constituye una causa de altos costos, estancias más prolongadas en hospitales, reingresos y aumento de la morbimortalidad (33).

Se establece en la literatura que la NC es uno de los factores etiológicos más importantes de lesión renal aguda en ámbitos intrahospitalarios. Dicho empeoramiento progresivo de la función renal está descrito hasta en el 20% de los casos (116), con requerimiento de terapia sustitutiva renal el 0,7-7% (32)

Respecto a su relación con la mortalidad son varios los estudios que han demostrado la asociación entre NC y mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo (32, 79). En pacientes con enfermedad coronaria, la NC es un predictor independiente de mortalidad a 1 año (36). Se ha

cuantificado que la mortalidad hospitalaria fue del 7,1% en formas menos graves de NC y del 35,7% en pacientes con lesión renal aguda que requirieron diálisis (100).

1.2 PREVENCIÓN DE LA NC: PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO (PIR) Y MECANISMOS MOLECULARES.

No existe actualmente unanimidad, en la práctica clínica habitual, para la profilaxis de la NC. Básicamente, las medidas preventivas existentes se circunscriben a identificar a los pacientes de mayor riesgo, usar contrastes hipoosmolares a la menor dosis posible limitando el volumen total a menos del doble de la tasa de filtración glomerular basal del paciente (117, 118) y proporcionar un adecuado volumen intravascular (119) hidratando al paciente con cristaloides antes y durante varias horas después del procedimiento (120) (figura 5).

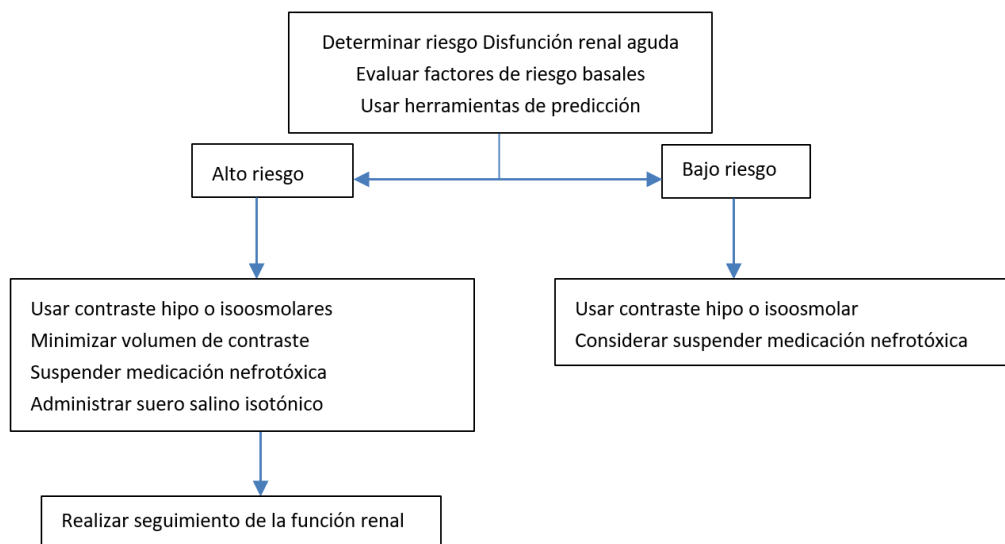


Figura 5. Medidas para la prevención de la NC tras intervencionismo coronario

Tomado de Mehran R. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. The New England Journal of Medicine. 2019 (13)

Estos esfuerzos han demostrado ser eficaces para reducir la incidencia de NC (21, 121). Estas medidas de prevención deben ser implementadas fundamentalmente en aquellos pacientes que presenten un riesgo aumentado de desarrollar NC, y que van ser sometidos a pruebas con administración de contraste intra-arterial, es decir, todos aquellos con tasa de filtración glomerular estimada $<60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$, sobre todo si asocian a comorbilidades como diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad avanzada, depleción de volumen, inestabilidad hemodinámica, uso de medicamentos nefrotóxicos concurrentes y gran volumen o alta osmolalidad del agente de contraste (19, 86, 122).

La clara evidencia de que mecanismos de isquemia-reperfusión subyacen entre las causas que desencadenan la NC ha creado interés respecto a una estrategia no farmacológica descrita por Murry (14) en 1986. Esta estrategia fue presentada en el trabajo titulado “*Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*”, en el cual, Murry y sus colaboradores, informaron que la lesión por isquemia-reperfusión podía ser una consecuencia evitable de la revascularización después de la isquemia. Estos investigadores mostraron que los episodios breves e intermitentes de isquemia, practicados sobre la arteria coronaria, tuvieron un efecto protector frente a una isquemia prolongada, reduciendo la disfunción miocárdica y el tamaño del infarto después del periodo de reperfusión, un fenómeno que llamaron “precondicionamiento isquémico”.

A lo largo de estas tres últimas décadas, son muchos los estudios experimentales que han probado los beneficios potenciales de esta maniobra en diversos tejidos, y en particular en el riñón, en un intento por limitar la lesión por isquemia-reperfusión. Se han descrito diferentes tipos de condicionamiento isquémico según el tipo de estímulo, el lugar y momento de aplicación del mismo (123).

Es interesante destacar que, para ejercer su efecto, la maniobra de preconditionamiento isquémico no debe ser necesariamente aplicada en el órgano a proteger, sino que el efecto beneficioso puede ser transmitido a tejidos distantes. Este fenómeno se ha llamado *precondicionamiento isquémico remoto* (PIR) y se define como la inducción de periodos cortos de isquemia/reperfusión aplicados en tejidos u órganos distantes (generalmente en las extremidades). Estos estímulos se aplican en cortos periodos, generalmente de 5 minutos de isquemia en arterias de las extremidades (124, 125), previamente a la exposición causante del daño isquémico prolongado. El objetivo es hacer que el órgano que va a sufrir ese insulto sea resistente al episodio sostenido de isquemia posterior (126, 127). El condicionamiento isquémico llevado a cabo así, de forma remota, se propuso por primera vez por Przyklenk et al (128) y su efecto protector ha quedado confirmado en el corazón (129-132), cerebro y también en el riñón (124, 125, 133, 134).

Se han sugerido varias moléculas que podrían servir como mediadores del efecto protector del PIR, conectando el órgano o tejido distal que recibe el preconditionamiento con el órgano a proteger. Se sugiere que estos factores serían liberados a la circulación y actuarían como iniciadores de la activación de mecanismos nerviosos o humorales, tanto a nivel local como sistémico (126), que serían, en última instancia, los efectores finales del beneficio obtenido. Estos efectores finales que subyacen a la citoprotección inducida por PIR han demostrado ser eficaces en la protección de distintos tejidos y son comunes a diversas especies, lo que indica que se han conservado a lo largo de la evolución y operan independientemente del tipo de célula (135). Es destacable que, a pesar de tratarse de una potencial medida terapéutica ampliamente estudiada en el ámbito preclínico, los mecanismos moleculares por los que el PIR podría ejercer sus efectos beneficiosos no están claramente establecidos.

En la capacidad protectora del PIR hay descrita una *ventana de protección temprana* que se disipa después de pocas horas (3-4h) pero que reaparece 24-72h después en lo que se ha denominado *ventana tardía o segunda ventana de preconditionamiento* (136). La protección temprana (o clásica) es la respuesta más potente generada por la liberación de sustancias preformadas y modificación de proteínas existentes. La tardía es generada por la modificación genética de la síntesis de diversas proteínas.

1.3 EFECTOS PROTECTORES DEL PIR EN LA NC

Como se ha mencionado, la protección renal derivada del PIR se ha demostrado ampliamente en modelos animales (123, 135, 137) de lesión renal aguda inducida por isquemia/reperfusión (I/R-LRA) (138, 139) y lesión renal aguda asociada a contraste (NC) (140), sin embargo, sus efectos protectores en entornos clínicos siguen siendo controvertidos (123, 135, 141). La eficacia clínica de esta intervención se ha evaluado principalmente en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea, cirugía cardíaca y cirugía vascular aportando, hasta la fecha, resultados heterogéneos y poco concluyentes (123, 142-146) a pesar de que el protocolo usado en la mayoría de los casos es el mismo o muy similar (123).

Zarbock y colaboradores (147, 148) demostraron, en un estudio aleatorio multicéntrico, que el PIR redujo en las primeras 72 horas la aparición de lesión renal aguda en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca, así como la incidencia de efectos adversos a largo plazo, incluyendo menores tasas de disfunción renal o necesidad de terapia de reemplazo. Otros estudios han encontrado los mismos resultados (144, 149, 150) y corroboran lo observado previamente en modelos preclínicos de isquemia/reperfusión renal. Por su parte, en su ensayo aleatorizado RenProTrial, Er et al concluyen que la maniobra PIR, aplicada antes del uso de medios de contraste, previene la NC en pacientes de riesgo alto (151). Otro trabajo realizado al año siguiente amplía esta protección también a pacientes con riesgo moderado (152). Resultados de éstos y otros estudios fueron revisados por Hu et al (145) quien, en su metaanálisis, concluye que la maniobra de preconditionamiento isquémico disminuye significativamente la incidencia de lesión renal aguda (LRA) en el grupo de pacientes con riesgo de NC, pero no en aquellos con riesgo de daño renal por mecanismos de isquemia-reperfusión (I/R-LRA) propios de la cirugía cardíaca (145). Por lo tanto, los pacientes expuestos a contraste podrían beneficiarse más de esta medida protectora que aquellos en los que intervienen sólo mecanismos de isquemia-reperfusión.

En contraste a los estudios que claramente respaldan que el PIR induce renoprotección, otros estudios demuestran una ausencia de efecto protector renal sobre la incidencia de LRA (153-162) y particularmente de NC (124, 163-167). Las diferencias entre los estudios se han

atribuido al diseño del estudio clínico o la influencia de comorbilidades de la población de estudio. Todas las variables que pueden afectar a la respuesta del PIR en modelos animales y en otros órganos diferentes al riñón han sido revisadas previamente (168) y claramente se hacen necesarios estudios adicionales para delinear los factores que dificultan la traslación de los resultados en animales al entorno clínico (168).

Como se ha mencionado previamente, diversas vías neurales y/o humorales no conocidas totalmente son activadas en el riñón por el PIR y median la protección frente al daño inducido por la isquemia reperfusión y por medio de contraste (169-171). De este modo, el PIR, libera factores protectores humorales, incluidos los opioides, el micro-ARN-144, la bradiquinina, la eritropoyetina, las prostaglandinas y la adenosina. Una vez liberadas, tras el estímulo de isquemia-reperfusión, activan la producción de ON, los canales de potasio dependientes de ATP (K-ATP) y la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K/Akt) (172-182) así como a los sistemas de enzimas antioxidantes y proteínas de shock térmico, incluida la HO-1, reduciendo el daño renal por estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria renal y favoreciendo mecanismos de autofagia. Todo ello extensamente revisado en los trabajos de Dugbartey y Ortega Trejo (123, 135).

Concretamente la activación en el tejido renal del sistema de defensa antioxidante endógeno ha sido ampliamente demostrada en la protección inducida por PIR frente a la NC. Estudios experimentales muestran activación de la superóxido dismutasa (183) disminución de marcadores de estrés oxidativo (152, 183) y la reducción del daño tisular inducido por RL o medio de contraste (135). Por otra parte, la activación de la llamada vía de señalización RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases), de la cual forma parte la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K)/Akt, por el PIR, reduce significativamente los niveles de los marcadores de estrés oxidativo y aumentó los niveles del factor 2 relacionado con el factor nuclear antioxidante eritroide 2 (Nrf2), un activador de genes diana antioxidantes y detoxificantes, contribuyendo al efecto beneficioso en NC (140).

Uno de los sistemas antioxidantes endógenos implicados que mantiene el balance redox, especialmente el sistema de la Hemoxigenasa-1 celular, parece ser un importante mecanismo que determina los efectos protectores del PIR en los tejidos cardiovascular y renal. Esta hipótesis se sustenta en el hallazgo de niveles elevados de HO-1 en maniobras experimentales de preconditionamiento isquémico, objetivándose efectos protectores en modelos de NC y de isquemia-reperfusión renal (46, 49, 58, 61). La disminución de la producción de radicales libres conduce a una inhibición de la apoptosis y el recambio mitocondrial y, acoplado a esto, el mantenimiento de un perfil anti-inflamatorio que conduce a la eliminación de las células dañadas, inhibe las señales de infiltración celular y evita la producción de proteínas de la matriz extracelular.

Evidencias experimentales y clínicas han sugerido que el PIR reduce el daño tisular a través de la activación señales antiinflamatorias. En modelos experimentales el efecto antiinflamatorio del PIR, ante administración de MC, se ha demostrado mediante el descenso de TNF- α , y del marcador de activación de macrófagos (ED-1) (140) o la reducción de la infiltración de macrófagos y ARNm de proteína 1 quimioatrayente de monocitos (183). La evidencia del efecto antiinflamatorio de PIR también procede de estudios en humanos en los que esta maniobra disminuyó la expresión de genes proinflamatorios, aumentando la de genes antiinflamatorios en los leucocitos humanos circulantes (184).

Además de los potenciales efectos antiinflamatorios directos, los efectos indirectos de la activación de la HO-1 se han sugerido al demostrarse que la expresión de hemooxigenasa-1 (HO-1), mediada por Nrf2, inhibe al factor nuclear κ B (NF- κ B) y atenúa la inflamación en diversas condiciones experimentales (185, 186). Teniendo en cuenta la activación de Nrf2 inducida por PIR parece razonable plantear que la inhibición de NF- κ B y la posterior atenuación de la inflamación pueden producirse a través de la activación de Nrf2 y HO-1.

En resumen se postula que, a nivel renal, la enzima antioxidante hemo-oxigenasa (HO) tiene un papel protagonista (61) y que el PIR podría inducir la activación de ésta enzima, logrando con ello todos los beneficios descritos: efectos vasodilatadores, anti-inflamatorios y antioxidantes.

1.4 PIR Y DIABETES

Como se ha mencionado son muchos los trabajos que presentan resultados prometedores, a favor del uso del PIR, como una terapia complementaria eficaz para reducir la lesión renal y cardíaca, después de la revascularización percutánea del miocardio. Sin embargo, su protección es controvertida en determinadas condiciones como las que se dan en el paciente diabético. Se cree que algunas de las vías beneficiosas activadas por el preconditionamiento isquémico se ven afectadas negativamente por las alteraciones metabólicas que ocurren en la diabetes.

Los resultados de muchos estudios experimentales a este respecto son contradictorios, por lo cual la relación entre la diabetes mellitus y el preconditionamiento isquémico es un tema de intenso debate y controversia (187, 188). Así, algunos estudios han demostrado que la diabetes puede afectar la protección mediada por el PIR (189, 190); sin embargo otros sugieren que este efecto protector se conserva en modelos de diabetes (151, 191, 192).

Los estudios que sugieren una respuesta protectora disminuida en individuos diabéticos, tanto a nivel renal como cardíaco, no han llegado a poder dilucidar con claridad si la atenuación

de la protección en este colectivo es un problema de liberación humoral de señales, de vehiculización de las mismas hasta el órgano a proteger o incluso de una capacidad de respuesta reducida del tejido objetivo (193-196).

Aunque no se comprenden completamente se ha sospechado que muchas vías relacionadas con el PIR están deterioradas en la diabetes (188), figura 6. Se ha sugerido que la diabetes, per se, puede alterar el funcionamiento de diversas vías de señalización intracelular activadas durante el PIR que son cruciales para la protección endógena (182), como la generación y liberación de NO, la liberación de factores protectores humorales, el descenso en los mecanismos de autofagia, la activación de los canales de K ATP dependientes (197) o el aumento del estrés oxidativo, comprometiendo la eficacia de este fenómeno protector.

Así mismo, otros autores no descartan que el daño a la vía nerviosa inducido por la diabetes sea el responsable de la falta de efecto beneficioso del PIR (88). Se ha postulado que alrededor del 60% al 70% de las personas con diabetes mellitus desarrollarán finalmente una neuropatía periférica que podría atenuar el efecto protector atenuándose por ello los beneficios esperados tras la aplicación del PIR (198, 199). Algunos autores han llegado incluso a concluir que podría ser necesario excluir a los pacientes con neuropatía diabética o neuropatía sensorial de futuros ensayos clínicos con PIR (200).

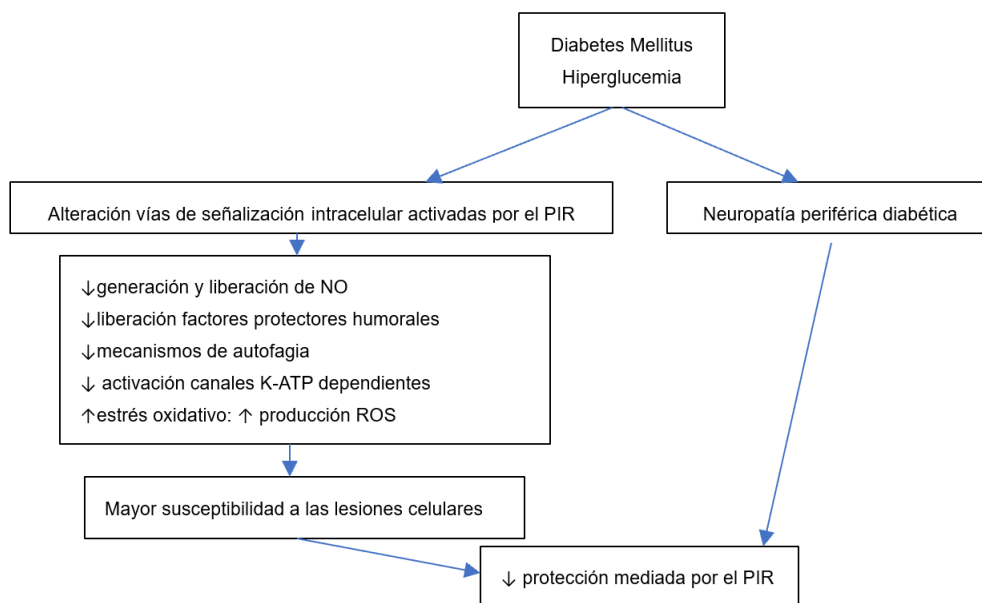


Figura 6. Alteración de los mecanismos protectores inducidos por el PIR en diabetes

NO: óxido nítrico. Canales K-ATP dependientes: canales de potasio ATP dependientes. ROS: especies reactivas de oxígeno

Sin embargo, *otros trabajos encuentran resultados contrarios*. Según Er et al (151) el riñón diabético puede beneficiarse del PIR tanto como el no diabético. Así su estudio piloto Ren-Pro Trial reveló que el PIR era un fuerte correlato independiente para la prevención de NC.

Conclusión a la que llegó tras un análisis multivariable con ajuste por cantidad de medio de contraste y el estado de diabetes mellitus.

Esta gran variabilidad en los resultados probablemente se deba a importantes diferencias metodológicas. Es posible también que la mayoría de estas diferencias se puedan atribuir a la interferencia de los medicamentos antidiabéticos (201, 202) o a diferencias en la eficacia del control glucémico tanto en estados agudos como crónicos. Suponiendo que la hiperglucemia puede influir negativamente en los mecanismos de protección (203), es posible que el control de los cambios metabólicos pueda restaurar los mecanismos de protección de la señalización intracelular (187) e influir en los resultados de estos estudios.

Tampoco se puede descartar que los efectos beneficiosos del PIR estén influenciados por otros factores como envejecimiento (141, 204-206), comorbilidades como angina de pecho, hipertensión, hiperlipidemia, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, cambios en la circulación coronaria (168, 207, 208) o incluso por la farmacoterapia utilizada para tratar estas comorbilidades, como estatinas, nitratos, (201, 202) y anestésicos (207, 209).

Podemos concluir por tanto que la influencia del estado diabético en la alteración de los mecanismos protectores inducidos por el PIR necesitará más estudios para comprender mejor su interdependencia y encontrar formas efectivas de preservar los efectos protectores (210).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La NC representa una complicación frecuente en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que han sido sometidos a una intervención coronaria percutánea y tiene un impacto negativo en la posterior hospitalización, en el coste de los métodos de diagnóstico, en las terapias adyuvantes, así como el pronóstico a corto y medio plazo.

El objetivo principal de este trabajo de Tesis Doctoral pretende determinar la influencia del preconditionamiento isquémico, realizado mediante aplicación de ciclos alternantes de isquemia reperusión, sobre la incidencia de nefropatía por contraste, su repercusión sobre el estado inflamatorio y oxidativo, así como en la evolución clínica a medio plazo, en pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo coronario preferente.

Trataremos de probar si, en un escenario real, el uso de la maniobra PIR versus un tratamiento estándar habitual, reduce la incidencia de NC en pacientes diabéticos con SCA sometidos a arteriografía coronaria durante su hospitalización, así como la aparición de otros eventos adversos, tras un periodo de seguimiento de 6 semanas.

La relevancia clínica de este estudio viene asegurada por la posibilidad de implementar una nueva medida terapéutica, sencilla, y de bajo coste, en la prevención de la NC y avanzar en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares implicados, tanto en la prevención como en el desarrollo de la NC, en el paciente diabético.

2.1 HIPÓTESIS

El preconditionamiento isquémico remoto ejerce efectos preventivos en la nefropatía asociada a contraste, mediante la activación de mecanismos anti-inflamatorios y antioxidantes, en pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo coronario preferente.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos de este trabajo de Tesis Doctoral son:

OBJETIVO 1: Valorar el impacto sobre la incidencia total de NC de una maniobra de preconditionamiento isquémico remoto, en una población de pacientes diabéticos sometidos a arteriografía coronaria.

OBJETIVO 2: Analizar la influencia de la maniobra de preconditionamiento isquémico remoto sobre la incidencia de NC, en relación a los factores de riesgo asociados al desarrollo de dicha patología, en una población de pacientes diabéticos.

OBJETIVO 3: Evaluar el efecto de una maniobra de preconditionamiento isquémico remoto sobre la evolución temporal del estado de inflamatorio mediante la determinación de los cambios en el recuento de la serie blanca, la proteína C reactiva y el nivel plasmático de ferritina, y su relación con el desarrollo de NC

OBJETIVO 4: Determinar los cambios en los niveles del sistema de defensa antioxidante hemoxigenasa-1 (HO-1), antes y después de la realización de una maniobra de preconditionamiento isquémico remoto y su relación con el desarrollo de NC

OBJETIVO 5: evaluar el efecto del preconditionamiento isquémico remoto, sobre estancia en UCI, mortalidad, reingreso, situación y necesidad de diálisis en pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo coronario preferente, después de 6 semanas.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico de grupos paralelos con distribución aleatoria.

3.2 ÁMBITO DE APLICACIÓN

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General Universitario Santa Lucía, del área sanitaria II en la región de Murcia.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio fue diseñado para centrarse en pacientes diabéticos con enfermedad arterial coronaria concomitante que debían ser sometidos a un intervencionismo coronario, y que, probablemente, se beneficiarían de las intervenciones de protección renal.

Este estudio ha recibido el preceptivo informe favorable del Comité Ético de Investigación (CEI) del área Sanitarias II y VIII del Servicio Murciano de Salud.

Además de su papel relevante en el perfil de riesgo cardiovascular, la diabetes es un factor de riesgo bien conocido para la lesión renal aguda asociada con el medio de contraste. Por lo tanto, el objetivo fue examinar por separado a los sujetos diabéticos como el único subgrupo pre-especificado.

Criterios de Inclusión: pacientes diabéticos, mayores de 18 años de edad, que ingresaron en la UCI por síndrome coronario agudo y que precisaron, de manera preferente o programada, ser sometidos a una arteriografía coronaria como método diagnóstico-terapéutico, con la consiguiente exposición a medios de contraste intra-arteriales.

Haberse sometido a un cateterismo previo reciente no excluía de poder participar, siempre y cuando éste no se hubiera realizado en las últimas 72h. Si el paciente ya había sido reclutado en su primer procedimiento, se le consideró como nuevo paciente a efectos de la randomización, si el cateterismo se hubiera realizado después de 3 días.

El paciente candidato a coronariografía urgente fue incluido, siempre y cuando, la maniobra de PIR no retrasase el inicio del cateterismo, sino que, por otros motivos se tuviera que demorar, y diera tiempo a realizar el preconditionamiento.

Criterios de exclusión: ausencia de diabetes mellitus, mujeres gestantes, trasplantados de riñón, pacientes sometidos a procedimientos urológicos o terapia con contraste intravascular en las 72 horas previas, aquellos diagnosticados de insuficiencia renal en fase terminal con necesidad de hemodiálisis (ERC estadio 5) y los que hubieran participado en otros ensayos clínicos.

3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Según datos obtenidos del registro ARIAM de nuestro hospital (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio) el número anual de pacientes que cumplirían los requisitos para ser reclutados oscila en torno a 35-40 pacientes/año.

Se decidió que el tamaño muestral lo determinara el número de pacientes que ingresaran en nuestro servicio con las características mencionadas durante un periodo determinado, estableciendo por tanto un muestreo por conveniencia por un plazo de dos años.

3.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Una vez ingresado el paciente en la unidad de Cuidados Intensivos se instauraron las medidas de tratamiento farmacológico habituales propias del síndrome coronario agudo.

Siguiendo la evidencia actual (19) 12 horas previas a la realización del cateterismo, y siempre que la situación clínica del paciente lo permitiera, se procedió a su hidratación mediante la infusión intravenosa continua de solución salina 0.9% a razón de 1ml/Kg/h, que se mantuvo hasta 12 horas después de la exposición al contraste. Esta pauta de hidratación se instauró independientemente del filtrado glomerular previo, y siempre que la situación clínica del paciente lo permitiera.

Se reajustó el tratamiento crónico intentando la retirada de fármacos considerados nefrotóxicos, en el momento de su ingreso en la unidad, y previo al cateterismo.

Tras cumplir los criterios de inclusión, y si no existía ninguna contraindicación para participar en el estudio, se informó de forma oral y escrita (Anexo I) al paciente o a sus representantes legales (en caso de incapacidad para decidir) en qué consistía el estudio para obtener la firma del consentimiento informado, que autorizaba su participación en el mismo y el uso posterior de sus datos (Anexo II). El análisis con intención de tratar fue del 100%.

Se procedió entonces a la aleatorización del paciente que se realizó con sobres cerrados, en bloques a dos grupos: PIR y no PIR.

1.-Grupo PIR: a los pacientes se les aplicó, además del protocolo de hidratación, la maniobra del PIR 45 min antes del cateterismo coronario.

2.-Grupo no PIR: se manejaron con protocolo de hidratación, sin aplicación de PIR.

El protocolo de la maniobra de PIR se describe pormenorizadamente más adelante (ver 3.6).

El cateterismo se realizó de acuerdo a la práctica clínica estándar con el contraste de baja osmolaridad Visipaque® 320 mgr/ml (1 ml de solución inyectable contiene 652 mgr de Iodixanol equivalentes a 320 mg de yodo. Osmolalidad de 290 mOsm/kg H₂O). El volumen de medio de contraste empleado se recogió en la hoja de datos.

Según las Guías KDIGO la dosis máxima de contraste que tolera un paciente se calcularía según la fórmula: $5 \times \text{peso (Kg)} / \text{Creatinina sérica (19, 211, 212)}$.

Se recogieron un conjunto de datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y evolutivos.

Datos epidemiológicos recogidos: edad y sexo.

Antecedentes previos de interés:

- Existencia de hipertensión arterial.
- Enfermedad renal crónica y estadio de la misma. Para determinar estadio se consultaron analíticas previas al ingreso, que no superaran el año.
- Cardiopatía isquémica previa (infarto o ángor previo) y situación funcional según escala NYHA (Clasificación Funcional de la New York Heart Association).
- Tratamiento crónico nefrotóxico. Los fármacos considerados nefrotóxicos fueron: antiinflamatorio no esteroideo (derivados del ácido propiónico, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2), antibióticos aminoglucósidos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos de asa, estatinas, inmunosupresores, antirretrovirales (aciclovir, foscarnet) y anfotericina B.

Datos clínicos al ingreso y durante su estancia en UCI:

- Escala Apache II al ingreso (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II). Es una escala predictiva de mortalidad calculada en el momento del ingreso.
- Motivo de ingreso. Distinguiendo entre: Síndrome Coronario Agudo Con y Sin Elevación del ST.
- Fracción de eyección (FE) al ingreso.
- Si el paciente era correctamente hidratado antes, durante y después del procedimiento.
- Días de estancia en UCI.

- Necesidad de terapia de depuración extrarrenal durante su estancia en UCI.

Datos de la angioplastia:

- Si el cateterismo fue urgente o preferente.
- Situación hemodinámica del paciente previa al cateterismo (si el paciente presentaba datos clínicos de insuficiencia cardíaca -clasificación de Killip-, hipotensión, necesidad de apoyo vasoactivo o necesidad de balón de contrapulsación). Se definió hipotensión como Tensión arterial sistólica < 80 mmHg más de una hora previa al cateterismo.
- Volumen de contraste administrado.
- Número de vasos coronarios afectados.
- Ratio volumen de contraste/filtrado glomerular previo al cateterismo.

Escalas de riesgo de NC:

- Riesgo precateterismo según escala de Brown.
- Riesgo postcateterismo según escala de Mehran.

Los datos de laboratorio recogidos fueron:

Previos al cateterismo. Valores basales de:

- Hemoglobina (Hb) glicosilada (%).
- Cifra basal de creatinina plasmática (mg/dl) (Cre) y su correspondiente tasa de filtración glomerular estimada (ml/min/1,73 m²) calculada mediante la ecuación de colaboración en epidemiología de la enfermedad renal crónica o Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.
- Hematocrito basal (%).
- Marcadores de activación de inflamación. Valores previos al cateterismo de: leucocitos totales (x10⁹/L), neutrófilos totales (x10⁹/L), linfocitos totales (x10⁹/L), ratio Neutrófilos/Linfocitos, proteína C reactiva (mg/dL) (PCR) y Ferritina (ng/mL) (Ft). El valor de la ferritina se recogió tanto por su papel como reactante de fase aguda en procesos inflamatorios como por tratarse de una proteína fijadora de metales pro-oxidantes (hierro).
- Cistatina C plasmática (mgr/L) (Cys C): la Cys C es una proteína de bajo peso molecular producida a nivel constante por las células nucleadas, que es filtrada libremente y no es secretada o reabsorbida en el riñón (213). Su concentración en plasma o suero refleja fielmente la filtración glomerular, y se ha encontrado aumentada en NC (151, 214). La elevación de Cys C se produce a las 24h y persiste hasta 48 h tras la administración de medio de contraste (215) .

Principio de medida: inmunonefelometría mediante el sistema N Látex Cistatina C para BN ProSpec (Siemens). Valores Normales para la Cys C según nuestro laboratorio de 0.62-1.11 mgr/L

- Biomarcador de actividad antioxidante (59): niveles de Hemo-oxigenasa-1 (ng/mL) (HO-1) en muestras de sangre basales. Medidos mediante ELISA (ADI—960-071; Distribuidor comercial: Enzo Diagnostics). En estudios experimentales los incrementos de HO-1 demostraron ser protectores frente al daño renal inducido por medio de contraste (58).

Todas estas variables se muestran más adelante en la Tabla 4 (apartado 3.8).

El período de seguimiento analítico posterior a la intervención se realizó durante las 24, 48 horas y 72 horas postcateterismo, periodo considerado de mayor riesgo de aparición de NC (216).

Las variables de laboratorio de las cuales se hizo un seguimiento temporal fueron:

- Relativas a la función renal:
Creatinina y Cistatina C plasmáticas a las 24, 48 y 72h.
- Relativas al estado inflamatorio:
Proteína C reactiva a las 24, 48 y 72h.
Leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales, ratio Neutrófilos/Linfocitos y Ferritina a las 24 y 48h.
- Relativas al estado oxidativo: Hemo-oxigenasa-1 (HO-1) en muestras de sangre tras 24, 48 y 72 horas del cateterismo.

Se recogió el número de días de estancia en UCI y, tras el alta, se continuó el seguimiento 6 semanas, durante las cuales se recogió:

- Necesidad de terapia continua de reemplazo renal (TCRR) posterior a uci.
- Muerte por cualquier causa.
- Necesidad de reingreso hospitalario/UCI.

En resumen, el protocolo del estudio queda resumido en este diagrama (Figura 7):

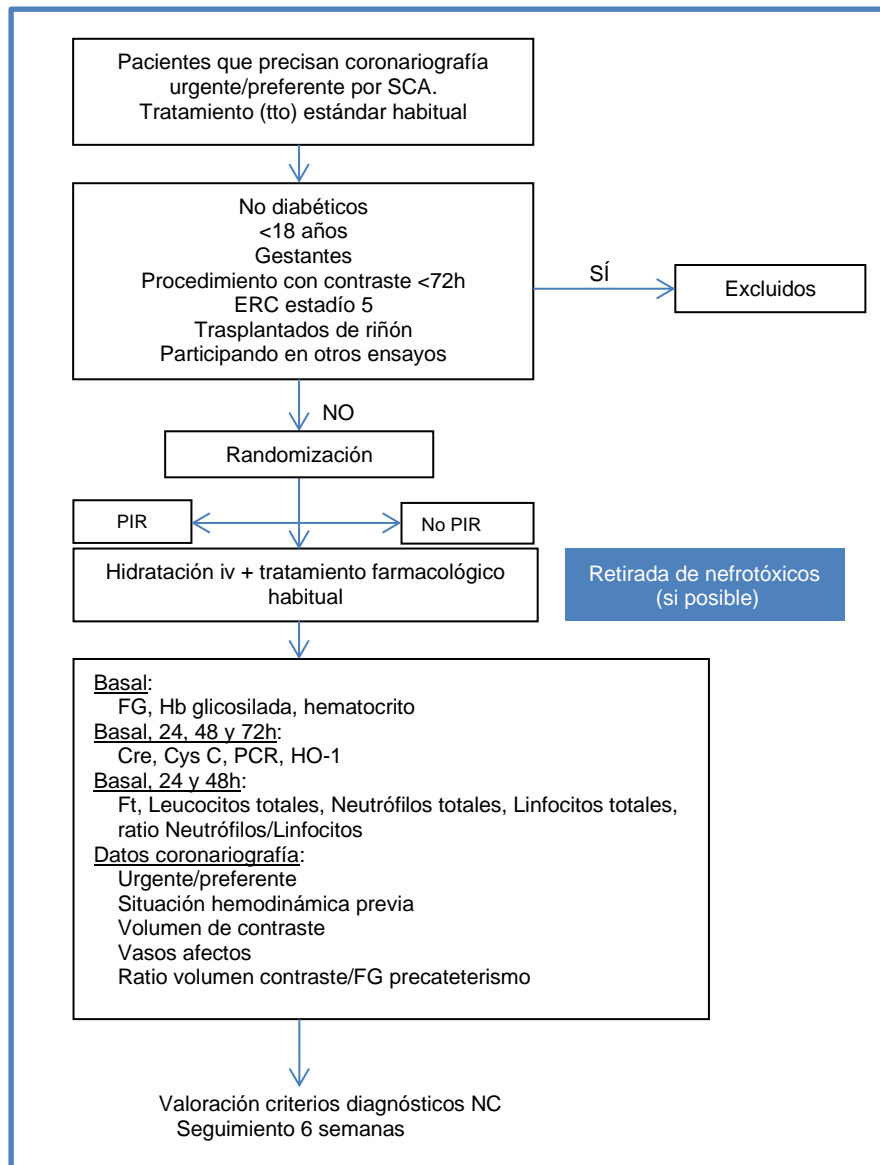


Figura 7. Flujograma del estudio

SCA: síndrome coronario agudo, ERC: enfermedad renal crónica, iv: intravenosa, FG: filtrado glomerular, Hb: hemoglobina, Cre: creatinina, Cys C: cistatina C, PCR: proteína C reactiva, HO-1: hemo-oxigenasa 1, Ft: ferritina.

3.6 DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA PIR

El fenómeno de isquemia-reperfusión, en un territorio distante al riñón, se reprodujo en uno de los miembros superiores del paciente, donde se colocó un manguito de tensión arterial estándar y se procedió a su inflado y desinflado en 4 ciclos alternantes de la siguiente manera: se inflaba el manguito hasta alcanzar una presión 50 mmHg superior a las cifras de tensión

arterial sistólica del paciente manteniendo este inflado durante 5 minutos. Tras esto se desinflaba y esperábamos 5 minutos para volver a inducir isquemia mediante otro ciclo de inflado de 5 minutos en condiciones similares a las descritas. Realizamos en total 4 ciclos de inflado-desinflado logrando inducir isquemia repetitiva y transitoria en el brazo seleccionado con el consiguiente fenómeno de reperfusión. El PIR se inició inmediatamente antes del cateterismo de tal manera que el tiempo entre el último ciclo de inflado y el cateterismo fuera menor de 45 minutos (151).

Hay que destacar que no se han informado, en los diversos estudios publicados en la literatura (151, 152), efectos secundarios graves para el paciente relacionados con la maniobra del preconditionamiento isquémico remoto.

3.7 VARIABLES

LA VARIABLE PRINCIPAL fue valorar la incidencia de daño renal inducido por medio de contraste, determinado por un aumento en los valores de creatinina sérica del 25 % o 0,5 mg/dl por encima de la basal, de forma secuencial después de la exposición al medio de contraste.

LAS VARIABLES SECUNDARIAS fueron aquellas relacionadas con los cambios en los niveles plasmáticos de cistatina C, Hemo-oxigenasa-1 y factores inflamatorios (leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales, ratio neutrófilos/linfocitos, ferritina, proteína C reactiva) antes y secuencialmente tras el cateterismo.

Así mismo se establecen como variables secundarias la estancia en UCI, necesidad de diálisis, muerte por todas las causas y reingreso a las 6 semanas.

3.8 OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS DE SANGRE

Las muestras de sangre fueron obtenidas, en los diversos tiempos especificados anteriormente, para la medida de parámetros metabólicos y de función y daño renal.

Las muestras de sangre recogidas fueron procesadas y el plasma obtenido fue conservado a -80°C para su manejo posterior.

Para la obtención de las muestras de sangre se obtuvieron 3 tubos de 4ml de sangre venosa periférica por cada paciente, adicionadas o no con diversos anticoagulantes, según la determinación a realizar, antes y después del cateterismo cardiaco a los tiempos indicados. En el caso de que fuera necesario, se separó el plasma o suero y se identificó, para análisis inmediato, o se dividió en alícuotas y congeló para posterior análisis.

Los métodos analíticos empleados siguen los métodos estándar utilizados en el Servicio de análisis Clínicos del Hospital General Universitario (HGU) Santa Lucía (Tabla 4).

Tabla 4. Métodos analíticos estándar. Servicio de Análisis Clínicos HGU Santa Lucía

Parámetro analizado	Unidades	Rango de medida	Metodología
Hemoglobina glicosilada	%	5-7%	
Creatinina (Cre)	mg/dl	0,7-1,3 mg/dl.	test colorimétrico basado en el método de Jaffé con picrato alcalino.
Tasa filtración glomerular (TFG)	ml/min/1.73 m ²	90 a 120 ml/min/1.73 m ²	estimado según la fórmula del grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
Hematocrito basal (Htco)	%	Hombres: de 40.7% a 50.3%. Mujeres: de 36.1% a 44.3%	
Leucocitos totales	x10 ⁹ /L	4.500-11.000 x10 ⁹ /L	
Neutrófilos totales	x10 ⁹ /L	1.800 y 7.700 x10 ⁹ /L	
Linfocitos totales	x10 ⁹ /L	1.000-4.000 x10 ⁹ /L	
Ratio Neutrófilos/Linfocitos			
Proteína C reactiva (PCR)	mg/dL	<0,5 mg/dl	
Ferritina (Ft)	ng/mL	22-322 ng/ml	
Porción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-pro BNP).	pg/mL	<300 pg/ml	
Cistatina C plasmática (Cys C)	mgr/L	0.62-1.11 mgr/L	inmunonefelometría
Hemo-oxigenasa-1 (HO-1)	ng/mL	No hay valor normal. Aumenta en estados inflamatorios y de estrés oxidativo (59)	ELISA

3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico descriptivo de la muestra, las variables cualitativas se describen según el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente en cada grupo y subgrupo estudiado. Las variables cuantitativas se describen según, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de la prueba Chi-cuadrado. Para comparar las variables cuantitativas, se empleó el test *t*-Student, una vez comprobados los supuestos de normalidad con el test de Shapiro-Wilk y de homogeneidad de varianzas con el test de Levene.

Para determinar si el PIR tenía un efecto significativo en la evolución de las variables consideradas, se realizaron las pruebas ANOVA (análisis de la varianza) de dos factores con medidas repetidas en uno de ellos mediante el procedimiento MLG (Modelo Lineal General) y se aplicó la prueba post hoc adecuada.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows. En todos los contrastes de hipótesis las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en el periodo de tiempo de dos años, con un total de 71 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Como muestra la Figura 8, los 71 pacientes reclutados fueron aleatorizados, siendo asignados a uno de los dos grupos de estudio: el grupo PIR al que se le realizó la maniobra de preconditionamiento isquémico remoto, que contó finalmente con 36 pacientes, y el grupo al que no se le realizó (no PIR) con 35 pacientes. La intención de tratar de este estudio fue del 100% de los pacientes.

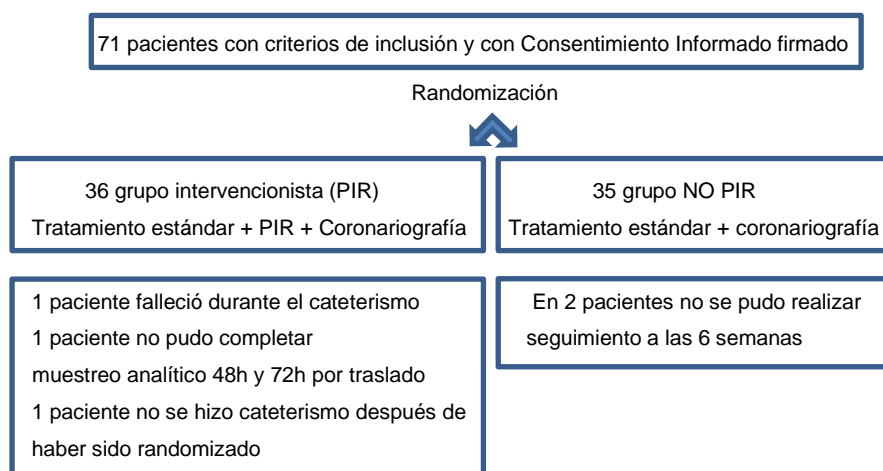


Figura 8. Randomización del estudio

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Las características basales de los pacientes de nuestro estudio se muestran en la Tabla 5.

De la muestra final del estudio, un 70% eran hombres, con una edad media de 70 años. El APACHE II medio fue de 14, encontrándose que el 83 % de la población era hipertensa y un 52% padecían cardiopatía isquémica previa. Con respecto a su situación funcional, según la clasificación de la NYHA, el 87% se encontraban en un grado I-II. El 38% de los pacientes estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica (ERC) en los estadios 3-4 frente al 62% que se encontraba en estadios I-II. Cabe destacar que 62 pacientes (87%) recibían tratamiento nefrotóxico de forma crónica, siendo los fármacos más habituales los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), los diuréticos de asa y las estatinas.

En cuanto a su situación cardiológica durante el ingreso, el 59% se encontraban en una situación Killip I y el 41% en situación Killip II-III, no encontrándose ningún paciente en Killip IV. La FE media preprocedimiento fue del 50%.

Quando se comparan las características demográficas y clínicas por grupos de tratamiento PIR y no PIR se observa que no aparecieron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas entre los grupos de estudio.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los grupos de estudio con y sin PIR

	Total	PIR		p-valor
		No	Sí	
EDAD (años), <i>media (DT)</i>	70 (10)	71 (7)	70 (12)	0,7
SEXO , <i>n (%)</i>				0,2
Hombre	50 (70)	22 (44)	28 (56)	
Mujer	21 (30)	13 (62)	8 (38)	
APACHE II , <i>media (DT)</i>	14 (5)	14 (6)	13 (4)	0,2
HTA , <i>n (%)</i>				0,1
No	12 (17)	3 (25)	9 (75)	
Sí	59 (83)	32 (54)	27 (46)	
CPI previa , <i>n (%)</i>				0,4
No	34 (48)	15 (44)	19 (56)	
Sí	37 (52)	20 (54)	17 (46)	
ERC previa , <i>n (%)</i>				0,1
estadio 1-2	44 (62)	18 (41)	26 (59)	
estadio 3-4	27 (38)	17 (63)	10 (37)	
Tratamiento crónico nefrotóxico , <i>n (%)</i>				0,3
No	9 (13)	3 (33)	6 (67)	
Sí	62 (87)	32 (52)	30 (49)	
NYHA , <i>n (%)</i>				0,3
I-II	62 (87)	29 (47)	33 (53)	
III-IV	9 (13)	6 (67)	3 (33)	
FE precateterismo , <i>n (%)</i>				0,2
>50%	40 (58)	24 (60)	16 (40)	
46-50%	12 (17)	5 (42)	7 (58)	
35-45%)	10 (15)	3 (30)	7 (70)	
<35%	7 (10)	2 (29)	5 (71)	
FE pre , <i>media (DT)</i>	50 (10)	52 (10)	48 (10)	0,1
Killip máxima proceso , <i>n (%)</i>				0,8
I	41 (59)	20 (49)	21 (51)	
II-III	29 (41)	15 (52)	14 (48)	

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score. HTA: hipertensión arterial. CPI: cardiopatía isquémica previa, ERC: enfermedad renal crónica. Escala NYHA (New York Heart Association): FE: fracción de eyección. Killip: clasificación Killip-Kimball del infarto agudo de miocardio.

Las variables se expresan como media (desviación típica; DT) o número de casos n (%).

4.1.2 VARIABLES ANALÍTICAS PRE-CATETERISMO.

Las variables analíticas de los pacientes de nuestro estudio se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Variables analíticas precateterismo de los grupos de estudio con y sin PIR

	Total	PIR		p-valor
		No	Sí	
Hemoglobina glicosilada, media (DT) (%)	7 (1)	7 (1)	7 (2)	0,5
Filtración glomerular, n (%)				0,6
>90 (Estadio I de ERC)	14 (20)	5 (36)	9 (64)	
60-89 (Estadio II de ERC)	32 (45)	15 (47)	17 (53)	
30-59 (Estadio III de ERC)	21 (29)	13 (62)	8 (38)	
15-29 (Estadio IV de ERC)	4 (6)	2 (50)	2 (50)	
Creatinina, media (DT) (mg/dl)	1,1 (0,5)	1,1 (0,5)	1,0 (0,4)	0,5
Cistatina-C media (DT) (mg/l)	1,2 (0,5)	1,3 (0,6)	1,2 (0,5)	0,5
Anemia, n (%)				0,8
No	31 (44)	16 (52)	15 (48)	
Sí	39 (56)	19 (49)	20 (51)	
NTproBNP, media (DT) (pgr/ml)	5990 (8208)	5410 (7382)	6554 (9007)	0,6
PCR, media (DT) (mgr/dl)	4 (5)	5 (6)	4 (5)	0,5
Leucocitos totales, media (DT) (x10⁹/l)	9,5 (2,3)	9,3 (2,2)	9,61 (2,4)	0,6
Neutrófilos, media (DT) (x10⁹/l)	6,7 (2,2)	6,7 (2,4)	6,7 (1,2)	0,9
Linfocitos, media (DT) (x10⁹/l)	1,8 (1,0)	1,7 (0,9)	1,8 (1,1)	0,5
Ratio NL, media (DT)	5,1 (5,5)	6,3 (6,4)	5,2 (4,6)	0,1
HO-1 media (DT) (ngr/ml)	0,7 (1,4)	0,74 (1,4)	0,6 (1,4)	0,8

Filtración Glomerular previa al cateterismo estimada según la fórmula del grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). ERC: enfermedad renal crónica. NT Pro BNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B. PCR: proteína C reactiva. Ratio NL: ratio neutrófilos/linfocitos precateterismo. HO-1: hemo-oxigenasa -1.

Las variables se expresan como media (desviación típica; DT) o número de casos n (%).

Según los resultados obtenidos comprobamos que nuestra población de pacientes diabéticos presentaba un valor de hemoglobina glicosilada de 7%, lo que traduce en general un mal control metabólico crónico. Destacamos que, según los valores de filtración glomerular, el 80 % de los pacientes se encontraban en un estadio de ERC ≥ 2 . Los valores medios de creatinina fueron 1,1. Un 56% de los pacientes presentaba anemia. En esta población, el valor medio antes de someterse al cateterismo de NTproBNP fue de 5.990 pgr/ml, muy elevado respecto al valor de referencia.

Cabe destacar que en ninguno de los parámetros analizados no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio PIR/no PIR (Tabla 6).

4.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL E INCIDENCIA TOTAL DE NC.

4.2.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE CREATININA Y CISTATINA C.

En la Tabla 7 se analizó si la maniobra PIR podría influir en la evolución de los biomarcadores plasmáticos de función renal Creatinina y Cistatina C, con respecto al tiempo.

Tabla 7. Medias (DT) y contrastes estadísticos de biomarcadores de función renal en los grupos de estudio con y sin PIR

	Periodo, media (DT)				Efectos	
	Precateterismo	24 h	48 h	72 h	Tiempo p-valor	PIR*Tiempo p-valor
CREATININA (mgr/dl)					0,001	0,106
No PIR	1,1 (0,5)	1,1 (0,5)	1,1 (0,5)	1,2 (0,6)		
Sí PIR	1,1 (0,4)	1,0 (0,5)	1,2 (0,8)	1,4 (1,0)		
Total	1,1 (0,5)	1,1 (0,5) *	1,2 (0,6) *	1,3 (0,8) *		
CISTATINA C (mgr/L)					0,036	0,664
No PIR	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)	1,4 (0,6)		
Sí PIR	1,2 (0,5)	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)	1,4 (0,8)		
Total	1,2 (0,5)	1,3 (0,6) *	1,3 (0,7) *	1,4 (0,7) *		

DT: desviaciones típicas.

* indica diferencias significativas respecto al valor precateterismo.

Como se muestra en la Tabla 7, el análisis de los valores de Creatinina y de Cistatina C a las 24, 48 y 72 horas del cateterismo, mostraron un cambio significativo en relación al tiempo, sin embargo, recibir o no la maniobra PIR no influyó en esta evolución temporal.

Además, en este estudio analizamos los valores de Cistatina C como marcador precoz de pacientes con riesgo de desarrollar NC y se recogió su incremento en relación al tiempo. Según las guías KDIGO: el incremento (Δ) de Cistatina C mayor o igual al 10 % a las 24h de la exposición al medio de contraste (Δ Cys C \geq 10%) fue el mejor valor de corte para la identificación precoz de pacientes en riesgo de NC (19, 217).

Como muestra la Tabla 8, encontramos que el 61% de los pacientes con incrementos de Cistatina C \geq del 10% desarrollaron NC según la definición clásica, alcanzado este dato la significación estadística (p=0.004).

Tabla 8. Niveles de Cys C en las primeras 24h postcateterismo en relación al desarrollo de NC

	Nefropatía asociada a contraste		p-valor
	Definición clásica		
	Δ Creatinina ≥ 25% o Δ ≥ 0.5 mg/dl; n (%)		
	No	Sí	
Δ Cistatina C			0,004
< 10%	39 (76)	12 (24)	
≥ 10%	7 (39)	11 (61)	

Según las guías KDIGO: el incremento (Δ) de Cistatina C mayor o igual al 10 % a las 24h de la exposición al medio de contraste (Δ Cys C ≥ 10%) fue el mejor valor de corte para la identificación temprana de pacientes en riesgo de NC. Definición clásica: existe NC siempre que esté presente un incremento relativo del 25% o más, o un aumento absoluto de 0,5 mgr/dl o más, en la creatinina sérica a partir del valor basal, a las 48-72 h después de la exposición al medio de contraste. Número de casos n (%).

4.2.2 EFECTO DE LA MANIOBRA PIR SOBRE LA INCIDENCIA DE NC CATEGORIZADA POR FILTRADO GLOMERULAR.

En la Tabla 9 se muestra el descriptivo de la incidencia de nefropatía por contraste, según la definición clásica disponible en la literatura, por grupos de tratamiento PIR o no PIR. Se categorizó según los grados de enfermedad renal crónica y por intervalos de FG para estudiar el efecto de la maniobra PIR.

Tabla 9. NC según definición clásica, categorizada por FG renal, en los grupos de estudio con y sin PIR

	PIR		p-valor
	No	Sí	
Total de casos de NC, n (%)	10 (44)	13 (56)	
FG precateterismo, n (%)			0,4
> 90 ml/min/1.73 m ²	1 (10)	3 (23)	
60-89 ml/min/1.73 m ²	6 (60)	5 (39)	
30-59 ml/min/1.73 m ²	3 (30)	3 (23)	
15-29 ml/min/1.73 m ²	0 (0)	2 (15)	

Filtrado Glomerular (FG) precateterismo estimado según CKD-EPI. Número de casos n (%).

Según la definición clásica de NC (17), y como se muestra en la Tabla 9, encontramos 23 pacientes que desarrollaron NC en un intervalo de seguimiento de 72 horas. Estos supusieron el 32 % del total de pacientes de nuestra muestra. Cuando se analizaron los subgrupos, categorizados mediante sus valores de FG y según maniobra PIR, se observó que el mayor número de pacientes que desarrollaron nefropatía por contraste se encontraba en el rango de FG entre 60-89 ml/min/1.73 m² antes del cateterismo coronario. Tal y como muestran los

resultados de esta tabla, no hubo diferencias significativas en el desarrollo de NC cuando los pacientes fueron categorizados según los valores de FG precateterismo, independientemente de que los pacientes hubieran recibido o no la maniobra PIR.

4.3 DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE NC SEGÚN PIR.

4.3.1 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO.

En la Tabla 10 se analizan los factores de riesgo modificables (como son el tratamiento previo nefrotóxico, el volumen de contraste y la hidratación recibida pre y post procedimiento), la puntuación de las escalas de riesgo para el desarrollo de NC y otros predictores de riesgo. Debemos destacar que los factores de riesgo individuales no modificables como son la edad, enfermedad renal crónica, HTA y la situación de insuficiencia cardíaca previa se han analizado previamente en la Tabla 5.

Como se observa en la citada Tabla 10, se objetivó que un 61% de los pacientes recibieron un volumen final de contraste entre 100-200 ml y tan solo al 13% de ellos se le administró un volumen superior a 200 cc. Con respecto a la valoración del riesgo de NC precateterismo, según la escala de Brown (113), encontramos que el 93% de la población de estudio se encontraban en bajo riesgo, con un valor medio de 6,8 puntos.

Al analizar los resultados de las variables estudiadas según la escala Mehran (36), que mide el riesgo de NC postcateterismo, encontramos que el 39% de nuestra población se encuentra categorizado en un nivel 2, que se corresponde con riesgo bajo-moderado de desarrollo de NC.

De la misma forma el ratio volumen de contraste/filtrado glomerular presentaba un valor medio de 3. Esto sitúa a nuestra muestra en bajo riesgo de desarrollo de NC tal y como se desprende del trabajo de Laskey et al (114), estudio que buscó validar este ratio como medida del riesgo de NC y que obtuvo valores >3,7 como predictores significativos del desarrollo de dicha patología.

Tras valorar el nivel de hidratación que recibieron los pacientes pre y post cateterismo, encontramos que dos tercios de los pacientes recibieron una hidratación adecuada según su peso.

Tabla 10. Factores de riesgo modificables, y escalas de riesgo de NC, en los grupos de estudio con y sin PIR

	Total	PIR		p-valor
		No	Sí	
Tratamiento nefrotóxico, n (%)				0,3
No	9 (13)	3 (33)	6 (67)	
Sí	62 (87)	32 (52)	30 (48)	
Volumen contraste (ml), n (%)				0,4
<100	18 (26)	8 (44)	10 (56)	
100-200	42 (61)	24 (57)	18 (43)	
200-300	7 (10)	3 (43)	4 (57)	
>300	2 (3)	0 (0)	2 (100)	
Ratio Volumen contraste/FG	3,0 (2,3)	3,2 (2,6)	2,9 (2)	0,6
Riesgo Brown, media (DT)	6,8 (5,04)	6,9 (4,5)	6,6 (5,6)	0,8
Riesgo Brown, n (%)				0,7
<15 puntos	66 (93)	33 (50)	33 (50)	
≥15 puntos	5 (7)	2 (40)	3 (60)	
Escala Mehran, media (DT)	9,2 (5)	9,1 (4,4)	9,4 (5,6)	0,8
Mehran categorías, n (%)				0,9
1	19 (27)	11 (58)	8 (42)	
2	27 (39)	12 (44)	15 (56)	
3	14 (20)	7 (50)	7 (50)	
4	10 (14)	5 (50)	5 (50)	
Hidratación, n (%)				0,5
No	23 (33)	10 (43)	13 (57)	
Sí	47 (67)	25 (53)	22 (47)	

Filtrado Glomerular (FG) precateterismo estimado según CKD-EPI.
Las variables se expresan como media (desviación típica; DT) o número de casos n (%).

4.3.2 ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CON EL DESARROLLO DE NC

En la Tabla 11 se analizan el número de casos de NC en función de algunos factores referidos en la literatura como de mayor riesgo (114) como son: la función renal previa al cateterismo, la situación hemodinámica previa y durante el mismo, el volumen de contraste utilizado durante el procedimiento, en relación con el filtrado glomerular, y el control glucémico. Nuestros resultados no muestran diferencias en la incidencia de NC según definición clásica.

Tabla 11. Incidencia de NC en subgrupos de enfermos considerados de mayor riesgo

	NC Definición clásica $\Delta \geq 25\%$ o $\Delta \geq 0.5$; n (%)		p-valor
	No NC	Sí NC	
ERC previa			0,9
1-2	29 (67)	14 (33)	
3-4	18 (67)	9 (33)	
Deterioro Hemodinámico			0,7
No	29 (69)	13 (31)	
Sí	18 (64)	10 (36)	
Ratio Volumen contraste/FG			0,9
$\leq 3,7$	33 (66)	17 (34)	
$> 3,7$	12 (67)	6 (33)	
Hemoglobina Glicosilada			0,2
$\leq 7\%$	26 (74)	9 (26)	
$>7\%$	21 (60)	14 (40)	

ERC: enfermedad renal crónica, Definición de deterioro hemodinámico: Tensión arterial sistólica (TAS) < 80 mmHg más de una hora previa al cateterismo o necesidad de drogas vasoactivas (VA) o soporte con balón de contrapulsación; FG: filtrado glomerular. Número de casos n (%).

4.4 ANÁLISIS DEL ESTADO INFLAMATORIO.

4.4.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS VARIABLES INFLAMATORIAS SEGÚN PIR.

En la Tabla 12 se muestra el descriptivo de la evolución de las variables del estado inflamatorio según han recibido PIR. Los resultados evidenciaron que hubo un aumento significativo en los niveles de ferritina plasmática a las 24 y 48 horas del cateterismo en ambos grupos de pacientes ($p < 0,001$), independientemente de la maniobra PIR.

En el resto de variables no se observaron efectos significativos ni en el tiempo ni en relación con la maniobra PIR.

Tabla 12. Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables inflamatorias en los grupos de estudio con y sin PIR

	Periodo, media (DT)			Tiempo <i>p-valor</i>	Maniobra PIR*Tiempo <i>p-valor</i>
	Precateterismo	24 h	48 h		
PCR (mgr/dl)				0,7	0,2
PIR No	4,9 (6,1)	4,6 (4,6)	3,9 (3,7)		
PIR Sí	4,3 (4,3)	5,4 (4,5)	5,3 (4,2)		
Total	4,6 (5,3)	4,9 (4,6)	4,6 (4,0)		
Ferritina (ngr/ml)				< 0,001	0,5
PIR No	115,4 (98,2) ^{aB}	130,4 (85,3) ^{bB}	145,3 (92,3) ^{bB}		
PIR Sí	175,5 (176,5) ^{aA}	192,1 (156,8) ^{bA}	217,9 (160,7) ^{bA}		
Total	144,6 (143,8)	160,3 (128,1)	180,5 (134,2)		
Leucocitos totales (x10⁹/l)				0,1	0,8
PIR No	9,2 (2,2)	8,9 (2,4)	8,8 (2,4)		
PIR Sí	9,7 (2,5)	9,1 (2,2)	9,0 (2,0)		
Total	9,5 (2,3)	8,9 (2,3)	8,9 (2,2)		
Neutrófilos (x10⁹/l)				0,2	0,9
PIR No	6,8 (2,5)	6,5 (2,3)	6,2 (2,3)		
PIR Sí	6,8 (2,0)	6,5 (1,9)	6,4 (1,8)		
Total	6,8 (2,2)	6,5 (2,1)	6,3 (2,1)		
Linfocitos (x10⁹/l)				0,1	0,3
PIR No	1,6 (0,9)	1,4 (0,7)	1,6 (0,7)		
PIR Sí	1,9 (1,1)	1,6 (0,8)	1,6 (0,8)		
Total	1,7 (1,0)	1,5 (0,8)	1,6 (0,8)		
Ratio Neutrófilos/Linfocit				0,1	0,3
PIR No	6,3 (6,4)	6,2 (4,5)	5,1 (4,8)		
PIR Sí	5,2 (4,6)	5,2 (3,5)	5,2 (3,4)		
Total	5,8 (5,5)	5,2 (4,5)	5,3 (4,3)		

Valores son la media ± DT antes y después de 24 y 48 h del cateterismo. Maniobra PIR*Tiempo: relación entre la maniobra PIR y el tiempo. PCR: proteína C reactiva
 Dentro del mismo grupo, diferentes letras minúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los momentos temporales. En el mismo momento temporal, diferentes letras mayúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos PIR y NO PIR.

4.4.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS VARIABLES INFLAMATORIAS SEGÚN DESARROLLO DE NC.

En la Tabla 13 se muestra el descriptivo de la evolución de las variables del estado inflamatorio y el desarrollo de NC. Los resultados evidenciaron que hubo un aumento

significativo en los niveles de ferritina plasmática a las 24 y 48h del cateterismo ($p < 0,001$) independientemente del desarrollo de NC.

En el resto de variables analizadas no se observaron efectos significativos ni en el tiempo ni en relación con el desarrollo de NC

Tabla 13. Medias (DT) y contrastes estadísticos de variables inflamatorias en los grupos de estudio que desarrollaron o no NC

	Periodo, media (DT)			Tiempo <i>p</i> -valor	NC*Tiempo <i>p</i> -valor
	Precateterismo	24 h	48 h		
PCR (mgr/dl)				0,7	0,6
NC No	4,5 (5,4)	5,3 (4,7)	4,9 (4,0)		
NC Sí	4,8 (5,1)	4,4 (4,2)	3,9 (3,9)		
Total	4,6 (5,3)	4,9 (4,6)	4,6 (4,0)		
Ferritina (ngr/ml)				< 0,001	0,4
NC No	141,2 (163,1) ^{aA}	151,2 (135,7) ^{aA}	174,6 (144,3) ^{bA}		
NC Sí	151,2 (98,7) ^{aA}	178,1 (112,6) ^{aA}	192,1 (113,9) ^{bA}		
Total	144,6 (143,8)	160,3 (128,1)	180,5 (134,2)		
Leucocitos (x10⁹/l)				0,1	0,5
NC No	9,4 (2,3)	9,1 (2,4)	9,0 (2,3)		
NC Sí	9,6 (2,4)	8,7 (2,1)	8,7 (1,8)		
Total	9,5 (2,3)	8,9 (2,3)	8,9 (2,2)		
Neutrófilos (x10⁹/l)				0,2	0,5
NC No	6,8 (2,4)	6,7 (2,2)	6,4 (2,2)		
NC Sí	6,8 (1,7)	6,1 (1,7)	6,1 (1,8)		
Total	6,8 (2,2)	6,5 (2,1)	6,3 (2,1)		
Linfocitos (x10⁹/l)				0,1	0,2
NC No	1,8 (1,1)	1,5 (0,7)	1,6 (0,8)		
NC Sí	1,7 (0,9)	1,6 (0,8)	1,5 (0,7)		
Total	1,7 (1,0)	1,5 (0,8)	1,6 (0,8)		
Ratio Neutrófilos/Linfocit				0,1	0,6
NC No	5,8 (5,4)	6,2 (4,1)	5,2 (4,1)		
NC Sí	6,6 (6,3)	5,2 (4,1)	5,6 (4,7)		
Total	5,8 (5,5)	5,8 (4,5)	5,3 (4,3)		

Valores son la media \pm DT antes y después de 24 y 48 h del cateterismo. NC*Tiempo: relación entre el desarrollo de NC y el tiempo. PCR: proteína C reactiva. NC No: los que no desarrollan NC. NC Sí: los que sí desarrollan NC. Dentro del mismo grupo, diferentes letras minúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los momentos temporales. En el mismo momento temporal, diferentes letras mayúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos NC sí y NC no.

4.5 ANÁLISIS DEL ESTADO ANTIOXIDANTE.

4.5.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS NIVELES DE HEMO-OXIGENASA 1 SEGÚN PIR.

En la Tabla 14 se muestra el descriptivo de la evolución de los valores de la HO-1 en plasma según la maniobra PIR. Los resultados evidenciaron que hubo un aumento significativo en los niveles de HO-1 plasmática a las 24, 48 y 72 horas, con respecto al valor precateterismo, en ambos grupos de pacientes ($p < 0,001$) independientemente de la maniobra.

Tabla 14. Evolución temporal de los niveles plasmáticos de HO-1 en los grupos de estudio con y sin PIR

	Periodo, media (DT)				Tiempo <i>p</i> -valor	Maniobra PIR*Tiempo <i>p</i> -valor
	Precateterismo	24 h	48 h	72 h		
HO-1 (ng/ml)						
PIR No	0,8 (1,5) ^{aA}	1,4 (2,2) ^{bA}	1,6 (2,2) ^{bA}	1,3 (1,4) ^{bA}		
PIR Sí	0,7 (1,5) ^{aA}	1,2 (1,5) ^{bA}	1,4 (1,5) ^{bA}	1,3 (1,5) ^{bA}		
Total	0,7 (1,5)	1,3 (1,9)	1,5 (1,8)	1,3 (1,4)	< 0,001	0,8

Valores son la media \pm DT antes y después de 24, 48 y 72 h del cateterismo. Maniobra PIR*Tiempo: relación entre la maniobra PIR y el tiempo. HO-1: hemo-oxigenasa 1. PIR No: los que no reciben la maniobra PIR. PIR Sí: los que sí reciben la maniobra PIR.

Dentro del mismo grupo, diferentes letras minúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los momentos temporales. En el mismo momento temporal, diferentes letras mayúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos PIR y NO PIR.

4.5.2 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS NIVELES DE HEMO-OXIGENASA 1 Y DESARROLLO DE NC

En la Tabla 15 se muestra el descriptivo de la evolución de los valores de la hemo-oxigenasa 1 (HO-1) en plasma según el diagnóstico de NC. Los resultados evidenciaron que hubo un aumento significativo en los niveles de HO-1 plasmática a las 24h con respecto al valor precateterismo ($p < 0,001$) independientemente del desarrollo de NC.

Tabla 15. Evolución temporal de los niveles plasmáticos de HO-1 y NC

	Periodo, media (DT)				Tiempo p-valor	NC*Tiempo p-valor
	Precateterismo	24 h	48 h	72 h		
HO-1 (ngr/ml)						
NC No	0,9 (1,8) ^{aA}	1,5 (2,3) ^{bA}	1,7 (2,2) ^{bA}	1,4 (1,6) ^{bA}		
NC Sí	0,3 (0,5) ^{aA}	0,9 (0,6) ^{bA}	1,1 (0,7) ^{bA}	0,9 (0,8) ^{bA}		
Total	0,7 (1,5)	1,3 (1,9)	1,5 (1,8)	1,2 (1,4)	< 0,001	0,9

Valores son la media \pm DT antes y después de 24, 48 y 72 h del cateterismo. NC*Tiempo: relación entre el desarrollo de NC y el tiempo. HO-1: hemo-oxigenasa 1. NC No: los que no desarrollan NC. NC Sí: los que sí desarrollan NC. Dentro del mismo grupo, diferentes letras minúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los momentos temporales. En el mismo momento temporal, diferentes letras mayúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos PIR y NO PIR.

4.6 PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO Y DESARROLLO DE EVENTOS ADVERSOS.

Según muestra la Tabla 16 no se observó relación entre la realización de la maniobra PIR y los eventos adversos analizados tras un seguimiento de seis semanas después del ingreso hospitalario del paciente.

Tabla 16. Eventos adversos a las 6 semanas del ingreso y su relación con la maniobra PIR

	Total	PIR		p-valor
		No	Sí	
Estancia en UCI (días), media (DT)	4,8 (3,2)	4,8 (3,2)	4,9 (3,2)	0,9
Situación 6 semanas, n (%)				0,5
Vivo	59 (88)	29 (49)	30 (51)	
Éxito	8 (12)	3 (38)	5 (62)	
Reingreso 6 semanas, n (%)				0,9
No	50 (75)	24 (48)	26 (52)	
Sí	17 (25)	8 (47)	9 (53)	
Diálisis 6 semanas, n (%)				0,6
No	64 (95)	31 (48)	33 (52)	
Sí	3 (5)	1 (33)	2 (67)	

Las variables se expresan como media (desviación típica; DT) o número de casos n (%).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Entre las complicaciones descritas por el uso de medios de contraste (MC) iodados intravasculares se encuentra la nefropatía asociada a contraste (NC). Esta condición clínica puede definirse como un deterioro agudo de la función renal, con disminución de la velocidad de filtración glomerular, y/o del volumen de orina, o trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, que se prolonga durante horas o días, tras la administración del MC, en ausencia de otras causas aparentes.

La incidencia de NC en la población general es baja, no obstante, entre la población de riesgo, en la que destaca los pacientes con ERC y/o diabetes (19, 88), puede alcanzar cifras de más del 50%, con un gran impacto en morbimortalidad y en costes sanitarios asociados (33, 82, 103, 115), lo cual justificaría el interés en avanzar en el estudio de medidas preventivas eficaces para evitar esta condición.

El preconditionamiento isquémico remoto (PIR) presenta resultados prometedores como medida preventiva de dicha patología tanto a corto y medio plazo (151, 152). Los mecanismos subyacentes a este efecto protector no están claramente identificados y se postula que, ciclos intermitentes de isquemia-reperusión provocados en un órgano distante, podrían inducir la activación de mecanismos antioxidantes y/o antiinflamatorios en el riñón, como la hemo oxigenasa 1 (HO-1), con efectos protectores finales beneficiosos sobre la lesión renal (61). Es importante destacar que la transferencia de los resultados encontrados en animales a humanos no ha sido tan satisfactoria como se pensó inicialmente, porque el efecto protector del PIR parece estar disminuido en situaciones clínicas en las que existen comorbilidades subyacentes que pueden alterar estos mecanismos, como ocurre en el paciente diabético (187, 188).

Tradicionalmente la NC se ha considerado una complicación frecuente y grave que ocurre después de una arteriografía coronaria, como consecuencia de daños directos por el medio de contraste (31, 32) o por mecanismos indirectos derivados de la isquemia, el estrés oxidativo y la activación de mecanismos inflamatorios (29, 30). Recientemente varios estudios han cuestionado el potencial nefrotóxico de los MC y en algunos, incluso, se ha cuestionado la existencia de la NC (3-13). La mayoría de los estudios realizados han sido análisis observacionales retrospectivos, lo cual motiva la ausencia de datos relativos a variables importantes como el volumen de MC administrado, evolución temporal de los valores de creatinina sérica y el tiempo transcurrido entre la administración de MC y el desarrollo de lesión renal aguda. En general, la evidencia de asociación causal entre contraste y presencia de nefropatía ha quedado restringida básicamente a pacientes sometidos a contraste intraarterial (22), como ocurre durante una arteriografía coronaria (AC) (26, 27).

La incidencia de NC es variable en los distintos estudios, y dependiente de factores como la definición utilizada, población de referencia y los factores de riesgo presentes en el individuo.

La incidencia real de NC varía sustancialmente debido, inicialmente, a la falta de una definición uniforme de la misma (218, 219). En nuestro estudio adoptamos los criterios más aceptados por la mayoría de autores, que corresponden a una elevación de la creatinina sérica de un 25%, o de 0,5 mgr/dl, o más a partir del valor basal, generalmente observados entre las 48-72 h desde la exposición al medio de contraste (16-18). Con estos criterios la incidencia total de NC que encontramos en nuestro estudio fue del 32%, sin diferencias en la incidencia mostrada entre los grupos de tratamiento PIR y NO PIR.

Como se ha mencionado, la incidencia real de NC es también dependiente de la presencia de factores de riesgo en el individuo. Observando las variables clínicas y analíticas de nuestra muestra de estudio podemos describirla como una población de pacientes diabéticos, con alta prevalencia de hipertensos, con ERC previa en estadios iniciales, con tratamiento nefrotóxico y en una situación funcional NYHA I-II (un 87% del total de pacientes). Otros predictores de riesgo precateterismo recogidos en la escala predictiva de Brown (113) y la relación entre el volumen de contraste/FG (114) indican también que estamos ante una población de bajo riesgo. Cuando se analizan estas variables en los grupos aleatorizados de tratamiento, PIR y no PIR, se observa que son similares, indicando una distribución homogénea de los pacientes en los grupos establecidos.

En 2004 Mehran y colaboradores (36) desarrollaron una escala de cálculo del riesgo de NC post-exposición al MC, basada en la valoración de hasta 8 factores de riesgo predisponentes. El riesgo calculado medio de Mehran en nuestra población fue de 9, y no difiere entre ambos grupos de tratamiento reflejando, a priori, una similar probabilidad de desarrollar NC. Según este valor de score, la muestra de pacientes en nuestro estudio presenta un riesgo bajo-moderado de sufrir NC ya que un 66% se encuentra en los niveles 1 y 2 de la escala, que se corresponden con riesgo bajo-moderado para el desarrollo de NC. En contraste con el bajo/moderado riesgo pronosticado, y a pesar de recibir una correcta hidratación, la incidencia total de NC en nuestro estudio, como ya hemos señalado anteriormente, fue del 32%, cifra que se encuentra en el rango encontrado en otros estudios (16-38%) (101). Este valor de incidencia total de NC es superior al referido en el estudio de Singh et al (163) con una población de pacientes diabéticos con ERC preexistente y con un score de Mehran de 11, y que fue del 13%. Este dato contrasta con el obtenido en el estudio de Er et al (151), en el que la incidencia de NC se acerca al 40% en el grupo control, resultado atribuido a que se trataba de una población de alto riesgo, ya que un 60 % de ellos presentaban un score de Mehran medio de 13, debido a la alta proporción de diabéticos con fallo cardiaco congestivo. En resumen, cuando analizamos la incidencia obtenida en nuestro trabajo, observamos que se encuentra dentro del rango descrito en la literatura cuando se combinan las comorbilidades diabetes y ERC previa (101, 110).

La enfermedad renal crónica (ERC) previa es el principal factor predictivo de la aparición de NC (19, 82), debido principalmente a un aporte comprometido del oxígeno medular, la

reducida respuesta vasodilatadora y un aclaramiento menor del MC (83). El grupo de trabajo de consenso sobre NC (86) consideró que el riesgo se vuelve clínicamente importante en valores de filtración glomerular basal por debajo de 60 ml/min/1,73 m². Cuando analizamos el FG (antes del cateterismo coronario), la mayor incidencia de NC en nuestra población, se encontró en el rango de FG entre 60-89 ml/min/1,73 m², que se categorizaría inicialmente como una población con bajo riesgo de sufrir NC, a no ser que fueran pacientes con diabetes mellitus en los que ésta se incrementa apreciablemente (88).

Así mismo, debemos considerar que existe una mayor susceptibilidad del riñón diabético a sufrir la NC (99), incluso en individuos con función renal normal (98, 102, 103) en los que el riesgo puede estar subestimado. Además de la ERC y la diabetes otros factores como la insuficiencia cardíaca, hipovolemia, inestabilidad hemodinámica o el uso de fármacos nefrotóxicos incrementan ese riesgo. Todos estos factores pueden afectar a los valores de incidencia de la NC observada, teniendo en cuenta que, además, los scores de estimación del riesgo de Brown y Mehran sólo puntúan la disfunción renal cuando ésta alcanza estadios avanzados (FG<60 ml/min/1,73 m²), hecho éste que podría explicar la diferencia entre la incidencia esperada y la observada en nuestra muestra.

Otro factor a considerar es que siendo el marcador más utilizado se ha cuestionado la utilidad de los cambios en Creatinina sérica durante 48-72 horas tras la administración de MC, como marcador óptimo de NC, ya que el deterioro de la función renal (alteración del FG o el daño tubular) puede darse antes de la elevación de la Creatinina sérica (95). Por otra parte, la función renal debe disminuir en más del 50% antes de que se detecte un aumento de la Creatinina sérica. Siguiendo la evidencia previa (151) utilizamos el valor de Cistatina C como un marcador de la función renal más sensible que la Creatinina sérica en pacientes de mayor riesgo de NC (151). Este péptido de 122 aminoácidos es producido a una velocidad constante por las células nucleadas, su concentración es independiente de la edad, sexo, masa muscular y nutrición. Además, no sufre secreción tubular y aparece en orina solo por filtración (213, 214). Otros autores han utilizado también el valor de la Cistatina C como un marcador más precoz y fiable de desarrollo de NC (19, 217). Se ha considerado el incremento de Cistatina C mayor o igual al 10% a las 24h de la exposición al MC, como un punto de corte óptimo para la identificación precoz de pacientes en riesgo de NC (151, 214). Según nuestros resultados, de todos los enfermos que desarrollaron NC, un 61% presentaron un incremento mayor o igual al 10% en sus cifras de Cistatina C a las 24h de la exposición al MC.

En resumen, podríamos decir que, en nuestro trabajo, la distribución de los factores de riesgo fue homogénea según grupos PIR/no PIR. El análisis del riesgo según escalas predictivas estuvo alejado de la incidencia real observada de NC. Esta disparidad observada quizá responda a ese riesgo "no medido" en el que se encuentran pacientes diabéticos con función renal aparentemente normal y al hecho de que las escalas predictivas sólo puntúan la disfunción renal cuando ésta alcanza estadios avanzados (FG<60 ml/min/1,73 m²). No hubo

ningún factor de riesgo, de los considerados “clásicos”, que se relacionara significativamente con más probabilidad de desarrollar NC.

A pesar de la demostrada incidencia de NC sobre todo en poblaciones de alto riesgo, los mecanismos fisiopatológicos por los cuales los MC causan daño renal son diversos y en general poco conocidos. Entre ellos, al efecto citotóxico directo (33, 34) derivado del volumen utilizado (35), de la frecuencia o de la vía de administración de los MC (36, 37), se añaden los efectos indirectos secundarios a las alteraciones hemodinámicas (13) con modificaciones en el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (13, 14, 34). Una vez instaurada la NC, no existe tratamiento definitivo, por tanto, los esfuerzos deben dirigirse a la prevención de la misma, especialmente en pacientes de alto riesgo. Hasta la fecha, ninguna medida profiláctica ha sido efectiva en la prevención de la NC, los tratamientos con fármacos tradicionales (19) o más novedosos como N-acetil-Cisteína no han proporcionado grandes beneficios (19, 117-120). Nuestra hipótesis de que el PIR podría tener un efecto renoprotector en pacientes diabéticos está basada en la evidencia científica proporcionada por estudios experimentales y clínicos, en los que la maniobra disminuye el daño renal asociado a isquemia y a NC (14, 123, 128).

A pesar de los numerosos resultados que indican un efecto protector del PIR frente al daño renal asociado a contraste, la transferencia de los resultados de investigación básica al entorno clínico se ha visto impedida por los resultados poco concluyentes en los estudios con pacientes. Encontramos en la literatura desde resultados en los que el PIR tuvo un efecto preventivo a corto y largo plazo (148) en pacientes de riesgo alto (151), o riesgo moderado (152) de LRA, hasta aquellos que sugieren que esta maniobra podría ser protectora del daño renal inducido específicamente por MC (145).

En nuestro estudio, según muestra la evolución temporal de las cifras de Creatinina sérica, observamos una ausencia de efecto beneficioso del PIR, al no encontrar diferencias significativas en los incrementos de creatinina a las 24, 48 y 72 horas del cateterismo entre grupos de tratamiento PIR y NO PIR. Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios previos con pacientes diabéticos (163), pero no coinciden con otros (151) en los que la maniobra redujo considerablemente la incidencia de NC. Buscando una posible explicación a este hecho podríamos pensar en la existencia de diferencias derivadas del protocolo de estudio. En nuestro trabajo, la maniobra de PIR adoptada puede considerarse como “estándar”, muy similar a la utilizada previamente por otros autores (145, 151, 152, 163) y que consiste en 4 ciclos de 5 minutos de inflado y desinflado alternante para alcanzar una presión de 50 mm Hg por encima de las cifras de tensión arterial sistólica del paciente, durante cada ciclo de inflado. En nuestro trabajo, y en otros (163), no se utilizan ciclos de deflación en el grupo sin PIR (151), aunque parece poco probable que esto pueda influir significativamente en los resultados finales del estudio. Por otra parte, en modelos animales de isquemia-reperusión, se han descrito diferentes tipos de condicionamiento isquémico según la naturaleza del estímulo, el lugar y el

momento de aplicación del mismo (137). En este sentido, parece importante considerar que se han encontrado diferencias según el periodo de aplicación del preconditionamiento, que parece ser más efectivo cuando el preconditionamiento se produce más allá de 24h de la isquemia (precondicionamiento tardío) (136, 137), como es en nuestro caso. En los estudios con pacientes, aunque no se ha comparado la efectividad de diferentes protocolos, no existe suficiente evidencia que justifique el uso de protocolos alternativos de PIR. Sin embargo, algunos autores sugieren que en futuros estudios se debería clarificar la ventana óptima de protección teniendo en cuenta las posibles diferencias entre el preconditionamiento agudo o tardío (137).

Las diferencias en los efectos protectores del PIR, publicados en la literatura, se han atribuido principalmente a la influencia de comorbilidades en la población de estudio (168). Según el estudio de Er et al (151), en el que los pacientes de alto riesgo supusieron hasta el 60% de la población, el efecto beneficioso del PIR fue manifiesto. En nuestra muestra, los pacientes de alto riesgo, supusieron hasta un 20% según escala de Mehran (36) y sin embargo no objetivamos que el efecto protector del PIR estuviera presente. Al revisar más profundamente la literatura, observamos que nuestros resultados fueron similares a los de otros autores (152) en el que un 6% de la muestra analizada fueron pacientes de alto riesgo o, en el trabajo de Menting et al (220), en los que se consideró pacientes de alto riesgo al 15% de ellos. Es importante mencionar que, en un subgrupo de pacientes con un índice de Mehran mayor de 11 (220), estos autores si encontraron una reducción significativa de los valores de Creatinina. En nuestro trabajo no encontramos diferencias entre los grupos categorizados por los pacientes de alto riesgo u otros factores predisponentes, tal como se describe en las tablas 10 y 11, sugiriendo que otras variables, además de las consideradas, pueden estar influyendo en estos resultados (193-195).

Se ha postulado que, como consecuencia del PIR, diversas sustancias pueden ser liberadas desde órganos distantes, y activar vías de señalización protectoras en el órgano diana (169). Entre ellas la liberación de opioides (177, 178, 181), micro ARN 144 (173, 175), adenosina (176, 180), eritropoyetina (174), bradiquinina (179), prostaglandinas (172), NO (221), así como la activación de los canales de K ATP dependientes, de la vía de la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3k/Akt) (182) y de señales anti-inflamatorias o antioxidantes (123, 135), incluida la poderosa enzima antioxidante HO-1, que pueden contrarrestar el exceso de metabolitos perjudiciales en el tejido, como son los protones o el lactato, liberados como consecuencia de la administración del medio de contraste (222, 223) y de las alteraciones hemodinámicas derivadas (13). Adicionalmente, se ha sugerido que mecanismos neuronales participan en esta renoprotección (169, 170). Todos ellos han sido magníficamente revisados en los trabajos de Dugbartey (135) y Ortega y Trejo (123).

Cuando intentamos explicar la ausencia de efectos beneficiosos de la maniobra PIR sobre la NC, en nuestra muestra de pacientes diabéticos, encontramos que algunos estudios

experimentales consideran que la diabetes no constituye un impedimento para que el PIR muestre sus efectos beneficiosos (151, 191, 192), mientras que otros sí encuentran una respuesta protectora disminuida al PIR en animales con diabetes o expuestos a hiperglucemia (188, 203, 224). Este hecho podría deberse a alteraciones en la liberación humoral de las señales, de su transporte al órgano a proteger e, incluso, a una capacidad reducida de respuesta de ese órgano (193-196). En general, pocos estudios han analizado en humanos los efectos de la diabetes sobre la capacidad de los tejidos para responder al PIR. En éstos sus efectos protectores se vieron abolidos (188-190) debido, en parte, a una reducida activación de los canales de K⁺ dependientes de ATP (197, 204) e incluso a un aumento del umbral para el efecto protector de esta maniobra en el miocardio de pacientes diabéticos (194). Además, factores humorales no definidos son liberados en pacientes sin diabetes y mejoran la tolerancia a la isquemia miocárdica, efecto que no se ha visto en pacientes diabéticos con neuropatía. Éste hecho se corrobora cuando la maniobra se realiza a animales (199). En el caso de pacientes con alto riesgo de sufrir NC, y pese a que la evidencia científica es escasa, los efectos de la diabetes sobre la capacidad del tejido para responder a la maniobra PIR pueden ser muy relevantes en la práctica clínica, ya que los pacientes sometidos a procedimientos con MC son, en su mayoría, pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas, entre las que se encuentra frecuentemente la diabetes.

Como hemos comentado, la diabetes constituye un factor de riesgo para el desarrollo y aparición de NC. Son muchos los mecanismos que convierten a la diabetes o a los estados de hiperglucemia en “catalizadores” del daño mediado por MC. Por una parte puede aumentar el estrés oxidativo (61, 225) y por otra puede alterar la biodisponibilidad o los niveles de sustancias vasoactivas como el NO, incrementando el estado vasoconstrictor de los vasos renales (225) afectando negativamente al aporte de oxígeno que ya es insuficiente per se. Además, en esta situación puede incrementarse el transporte de Na⁺-glucosa en células epiteliales renales provocando un mayor consumo de oxígeno (226). Así mismo, sabemos que distintas citoquinas se activan en situaciones de DM o estados de hiperglucemia (89) e infusión de MC, induciendo fibrosis e inflamación, necrosis y apoptosis (88-97). Finalmente, la NC, que implica una activación coordinada de fagocitos renales residentes y reclutamiento de leucocitos (44, 45, 70) puede verse favorecida por los mecanismos inflamatorios activados previamente por situaciones de hiperglucemia (88, 89). Dicha respuesta inflamatoria, por tanto, puede potenciar aún más el daño renal ya desencadenado por otras vías, desempeñando un papel preeminente en las fases de inicio y progresión de la NC (70, 71, 75).

En este contexto, diversas evidencias a nivel experimental y clínico han sugerido que el PIR reduce el daño tisular a través de la activación de señales anti-inflamatorias mediante: el descenso de marcadores de inflamación circulantes (140), la reducción de la infiltración de células inmunes y de la liberación de sus productos a los tejidos (183). En humanos, se ha comprobado que la maniobra PIR disminuyó la expresión de genes proinflamatorios, aumentando la de genes antiinflamatorios en leucocitos circulantes (184).

El ratio de neutrófilos y linfocitos (ratio N/L), calculado como la proporción entre los recuentos de neutrófilos y linfocitos en sangre periférica, es un biomarcador que refleja los dos tipos de respuesta inmune, la respuesta inmunitaria innata, debida principalmente a los neutrófilos y la inmunidad adaptativa, representada por los linfocitos. Un incremento del ratio N/L se ha observado en diferentes condiciones clínicas que activan una respuesta inflamatoria sistémica (227). Esta respuesta inflamatoria sistémica se asocia con la supresión de la apoptosis de neutrófilos y al descenso en el número de linfocitos. Además, un aumento precoz (<6 h) del ratio N/L después de un estrés fisiológico agudo le confiere ciertas utilidades como un indicador de estrés agudo junto con otros parámetros de laboratorio, por ejemplo, la proteína C reactiva (PCR).

Los cambios en el ratio N/L, a lo largo del tiempo, son un signo de alteración del sistema inmunitario (227) y parecen ser un reflejo de la inflamación y el estrés oxidativo en enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas (227). La razón principal de la elevación de este ratio en la enfermedad cardiovascular parece estar muy unido al reconocido papel de la inflamación y el estrés oxidativo en la fisiopatología de la aterosclerosis y la disfunción endotelial (228).

Cuando analizamos la evolución temporal de variables consideradas como factores inflamatorios en nuestro estudio, según la maniobra y el desarrollo de NC (Tablas 12 y 13), observamos que los valores del biomarcador sistémico de inflamación PCR no difieren en los distintos tiempos considerados, ni entre los grupos de tratamiento con y sin PIR, lo que corrobora lo observado en estudios similares en pacientes con riesgo bajo o moderado de NC (152). Tampoco se modificaron significativamente los valores de leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales ni el ratio neutrófilos/linfocitos en el intervalo de 48 horas.

Nuestros resultados sí muestran cambios significativos en los niveles de ferritina con respecto al tiempo. El hierro en el organismo es un componente esencial de las hemoproteínas de la cadena de transporte electrónico de algunas enzimas hepáticas, de la hemoglobina y de la mioglobina. Su deficiencia altera la fosforilación oxidativa y el aporte de oxígeno a los tejidos con el subsecuente fallo metabólico. Por otra parte, su exceso, produce radicales libres que dañan directamente los componentes celulares (49, 51, 52). Por tanto, los niveles de hierro están estrechamente regulados en el organismo, en parte porque es secuestrado rápidamente por las células, y en parte, porque proteínas como la ferritina limitan sus niveles y el estrés oxidativo generado (77).

Junto a su papel protector del estado redox del organismo y de la homeostasis del hierro, la ferritina libre se considera un reactante de fase aguda cuyos niveles se incrementan en sangre en estados de inflamación crónica asociados a diversas patologías (76, 77). Su elevación en plasma se ha relacionado fuertemente con los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como interleuquina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y con la PCR (76, 77), que regulan su síntesis a nivel transcripcional y translacional en diversas células y tejidos. El origen de la elevación sistémica de la ferritina durante la respuesta inflamatoria no se conoce totalmente pero se sabe que podría ser producida por hepatocitos, células renales

tubulares o macrófagos que secretan ferritina en diferentes condiciones. Sus acciones en la inflamación pueden ser tanto pro-inflamatorias como inhibitoras de la función de los linfocitos (77).

Estudios previos han encontrado que la ferritina está elevada en pacientes que desarrollaron NC (78) y que sus niveles tuvieron un papel predictivo en el desarrollo de NC (78). En nuestro estudio, encontramos, que el nivel plasmático de ferritina mostró un aumento significativo a las 24 horas, con respecto a su valor basal, sugiriendo un estado de inflamación y de desequilibrio redox tras el procedimiento, pero cuando se analizaron sus valores en relación al tiempo, se observó que los cambios no fueron diferentes en ambos grupos de pacientes, lo que indica que la maniobra de PIR no influyó significativamente en la evolución de esta variable analítica.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, podríamos hipotetizar, que la falta del efecto protector del PIR en nuestros pacientes pudiera ser debida parcialmente a la falta de activación de mecanismos anti-inflamatorios que limitaran el excesivo estado inflamatorio y pro-oxidante encontrado tras la administración de MC (182, 188, 196). En este sentido, la activación excesiva de mecanismos proinflamatorios que ocurren en diabetes (89) junto al deterioro de mecanismos neurohormonales protectores en el riñón de individuos diabéticos, dificultaría la eficiencia protectora del PIR en nuestros pacientes, como se ha sugerido para el tejido cardíaco (224). Por tanto, en pacientes diabéticos podría ser necesario que el PIR estimulara de forma más intensa estas señales, para contrarrestar esa elevación de los mecanismos proinflamatorios. (195).

Profundizando en los mecanismos que subyacen al daño renal en NC, se sabe que los mecanismos proinflamatorios y el estrés oxidativo, interaccionan positivamente perpetuando los mecanismos de daño renal en la NC (45-47). Como ya se ha mencionado en varias ocasiones a lo largo de este trabajo, hay descritos fenómenos de isquemia como parte del sustrato lesivo en la patología que nos ocupa. La reperfusión que ocurre post-isquemia es igualmente dañina y se caracteriza por un aporte súbito de oxígeno que inicia una cascada de eventos patológicos (45) que consisten en la liberación de productos tóxicos como radicales libres (RL) con el consiguiente desequilibrio oxidativo. Para restaurar este equilibrio es necesario que la célula ponga en marcha todo su arsenal antioxidante. Concretamente, la activación en el tejido renal del sistema de defensa antioxidante endógeno, se ha sugerido como mecanismo protector inducido por PIR en la NC. De este modo, resultados previos muestran aumentos de superóxido dismutasa (183), con disminución de marcadores de estrés oxidativo (152, 183) y reducción del daño tisular inducido por el medio de contraste. Es interesante destacar además que la protección por el PIR en NC está mediada por la llamada vía RISK, (Reperfusion Injury Salvage Kinases), reduciendo significativamente los niveles de marcadores de estrés oxidativo y aumentando el factor de transcripción (Nrf2), un conocido activador de múltiples genes antioxidantes y detoxificantes en la célula, incluida la enzima Hemooxigenasa-1 (HO-1) (140),

que es uno de los sistemas antioxidantes endógenos más eficaces en el riñón para el mantenimiento del balance redox (49, 50, 52, 57, 58).

La enzima HO-1 forma parte de importantes mecanismos que determinan los efectos protectores del PIR en los tejidos cardiovascular y renal. Esta hipótesis se sustenta en los resultados obtenidos, en estudios con animales, en los que maniobras experimentales de preconditionamiento isquémico aumentan los niveles de expresión de HO-1, objetivándose además efectos protectores en modelos de NC y de isquemia-reperusión renal (46, 49, 58, 61). La mayoría de los efectos beneficiosos de la inducción de la HO-1 se explican tanto por la reducción de los niveles del pro-oxidante hemo liberado desde las hemoproteínas desestabilizadas (52), como por la inducción de mecanismos vasodilatadores mediados por CO (225) o por la instauración de mecanismos antiinflamatorios o antioxidantes (46, 49, 50, 52, 57, 58). Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha analizado previamente la potencial contribución del sistema de la HO-1 para mediar los efectos protectores del PIR en la NC en individuos diabéticos, una condición que aumenta expresamente el estrés oxidativo, la expresión de HO-1 y la importancia funcional de sus metabolitos derivados (61, 225).

Para conocer el estado del sistema HO-1 endógeno en nuestro estudio utilizamos la medida de los niveles plasmáticos de HO-1 mediante ELISA (59). Este marcador ha demostrado estar aumentado en individuos con fallo renal agudo, y puede considerarse un buen indicador de los niveles intrarrenales de HO-1 (59). En nuestro estudio, cuando analizamos dinámicamente los valores de HO-1 en ambos grupos de tratamiento, observamos que sus niveles se incrementaron significativamente con respecto a los valores precaterismo, sin embargo, estos incrementos no difieren en ambos grupos de tratamiento, al igual que lo que ocurría en el caso de los niveles de ferritina sérica.

Revisando la literatura encontramos que el preconditionamiento isquémico protege, en parte, al aumentar la liberación local de óxido nítrico debido a una mayor expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) (efecto protector temprano) y de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) (efecto protector retardado) (61, 229-231). De hecho, muchos autores (221, 230, 231) encontraron evidencias de que los efectos protectores del preconditionamiento eran suprimidos por inhibidores de las sintetasas de óxido nítrico, exacerbándose el daño isquémico en presencia de estos. La maniobra PIR actuaría de forma similar a un “donante de NO” aumentando su producción local (229, 230). Su efecto beneficioso por tanto estaría relacionado con este incremento en la producción local de óxido nítrico. Es interesante destacar que, en situaciones de diabetes, se han descrito reducciones en los niveles de NO, asociados a incrementos de estrés oxidativo que limita su biodisponibilidad (61, 225, 232) y alteración en los activadores de los canales de K-ATP celulares (233, 234). El deterioro de la autofagia en el estado diabético es otro de los factores que se baraja como responsable de eliminar los efectos protectores del preconditionamiento isquémico remoto.

Es conocido que la diabetes per sé incrementa el estrés oxidativo en el riñón (49, 225) y éste, a su vez, es un estímulo destacado que induce la expresión de HO-1 en el tejido renal mediando un efecto protector frente al daño oxidativo (56, 225) y limitando la producción de

NO. Teniendo en cuenta que, parcialmente, los efectos protectores del PIR en NC pueden ser mediados por atenuación del estrés oxidativo y por la estimulación de mecanismos antioxidantes, incluido la HO-1 (123, 135), es tentador especular que el incremento del estrés oxidativo, en un entorno con mecanismos protectores alterados (224, 225), sobrepasa la capacidad del sistema antioxidante inducido por PIR en el paciente diabético sometido a MC. Adicionalmente, la medida de marcadores más directos de estrés oxidativo sistémico, además de los niveles de Ferritina sérica, podrían ayudar a confirmar esta hipótesis.

En nuestros resultados, no pudimos relacionar el desarrollo de NC, ni la aplicación de la maniobra PIR, con las variables del estado inflamatorio analizadas, ni con los niveles de HO-1, en el intervalo de tiempo observado. Hacemos constar que, aunque estos datos no varían en ese intervalo de tiempo, no podemos asegurar que, a largo plazo, un incremento mantenido en el tiempo pueda ser determinante de ese daño renal.

En resumen, existen muchas dudas por despejar en lo referente a los efectos beneficiosos del PIR, los mecanismos que subyacen al mismo, y su papel renoprotector en individuos con comorbilidades asociadas como la diabetes, en las que coexisten un estado pro-inflamatorio y pro-oxidativo activado.

El fallo renal agudo asociado a la exposición de MC va ligado, indiscutiblemente, a una mayor tasa de muerte hospitalaria precoz, así como a un aumento de morbilidad y de incidencia de efectos adversos, a corto y largo plazo, como un incremento de la estancia hospitalaria (82, 103, 115). Además, la insuficiencia renal es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a largo plazo en la población general (235).

Estudios previos han recogido los efectos del PIR sobre la mortalidad a 30 días, y estancia hospitalaria, no encontrando diferencias significativas al aplicar la maniobra de PIR (145, 148).

En nuestro estudio, se hizo un seguimiento de 6 semanas, desde la fecha de ingreso hospitalario, durante las cuales recogimos variables como mortalidad hospitalaria, estancia en UCI, reingreso y necesidad de diálisis. Tras su análisis, nuestros resultados muestran que recibir o no la maniobra PIR no influyó en el desarrollo de estos eventos adversos en ese plazo de tiempo.

En el metaanálisis publicado por Hu et al (145), que contrasta hasta 26 estudios clínicos con algo más de 7.000 pacientes, y en el que se analizan todos estos indicadores a largo plazo, se concluye que el PIR sí reduce específicamente la incidencia de daño renal inducido por medio de contraste y la estancia en UCI, aunque no tiene efecto sobre el inicio de terapia de reemplazo renal, estancia hospitalaria o mortalidad a 30 días, al compararlos con respecto al grupo sin tratamiento (145).

No conocemos la razón para justificar estas discrepancias con estudios previos, pero el hecho de que se utilizaran distintos protocolos de PIR en los diferentes estudios, de la inclusión de pacientes con fallo renal inducido por isquemia de cualquier causa, así como, la falta de efecto de la maniobra PIR sobre la incidencia de NC en estos pacientes diabéticos, podrían explicar nuestros resultados.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo tiene varias limitaciones. Esta investigación piloto de los efectos beneficiosos de PIR en la función renal es un ensayo hecho en un único centro hospitalario con un tamaño de muestra limitado.

En segundo lugar, las medidas de parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo podrían haber incluido mayor número de variables que analizaran el estado inflamatorio y redox de los pacientes de forma más amplia y completa.

En tercer lugar, el intervalo de tiempo elegido para el análisis de las variables de estado inflamatorio y redox, y que se correlacionaría con la fase aguda o precoz desde el insulto al riñón, podría haber sido insuficiente, y no podemos asegurar si a más largo plazo, se producirían otros resultados distintos a los obtenidos. Este dato podría ser muy interesante para evaluar en futuros estudios.

No obstante, no hay duda de que la hipótesis descrita es altamente atractiva y analiza un método preventivo muy práctico, de bajo coste y riesgo, para reducir las posibles complicaciones derivadas de procedimientos con contraste intravascular. Sin embargo, son necesarios estudios con mayores tamaños muestrales que tengan la potencia suficiente para mostrar beneficios en los resultados clínicos que confirmen definitivamente la eficacia del PIR, los mecanismos que subyacen a su efecto protector, y que aclaren la controversia relativa a si el efecto protector está parcialmente abolido en determinados escenarios como es en el paciente diabético.

Nos pareció relevante que este trabajo abordara de lleno este último aspecto, centrándose en examinar la capacidad protectora del PIR en una población que presentara, de base, dicha comorbilidad, para avanzar en la comprensión de los mecanismos implicados, tanto en la prevención como en el desarrollo de la NC, en el paciente diabético.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

En este estudio demostramos que:

- La aplicación simple y bien tolerada de la maniobra PIR en pacientes diabéticos con riesgo bajo-moderado de sufrir NC, sometidos a arteriografía coronaria, no redujo la incidencia de NC relacionada con el procedimiento.
- La incidencia de NC fue similar en el análisis por subgrupos según factores de mayor riesgo como son la función renal previa al cateterismo, la situación hemodinámica previa, y durante el mismo, el volumen de contraste utilizado durante el procedimiento, en relación con el filtrado glomerular, y el control glucémico crónico.
- La evolución temporal del estado inflamatorio de los pacientes diabéticos sometidos a arteriografía coronaria no se relacionó con un aumento en la incidencia de desarrollo de NC y tampoco se modificó significativamente por la maniobra de PIR.
- La maniobra PIR no afectó a la capacidad antioxidante sistémica, medida mediante los niveles plasmáticos de HO-1 antes y después de la realización de la maniobra de PIR. No se observó relación, en la evolución temporal de los niveles de HO-1, con el desarrollo de NC.
- La maniobra de PIR no afectó a las variables de estancia en UCI, mortalidad, reingreso y necesidad de diálisis en pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo coronario después de 6 semanas.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO I

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

EFFECTOS DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO SOBRE LA NEFROPATIA ASOCIADA A CONTRASTE EN PACIENTES DIABÉTICOS: RELACIÓN CON EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL ESTADO INFLAMATORIO.

Nos gustaría invitarle a participar en este estudio. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

¿Cuál es la finalidad de este estudio?

- 1.- La Diabetes es una enfermedad con muchas complicaciones y una de las más temidas es la afectación de los riñones, que puede aparecer en el 25-33% de los pacientes diabéticos mal controlados, sobre todo, si además son hipertensos, tienen cifras de colesterol elevadas y son fumadores.
- 2.- Algunos de los pacientes diabéticos pueden necesitar pruebas clínicas donde se utilicen obligatoriamente medios de contraste intravascular. Por sí mismos, los contrastes intravasculares pueden ser dañinos para los riñones, principalmente, si quien lo recibe tiene afectación renal previa (a veces no conocida) como podría ser en el caso de diabéticos de larga evolución y con regular control crónico de su enfermedad.
- 3.- Nuestro estudio tiene como finalidad demostrar que, una maniobra sencilla y no invasiva, llamada PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO, puede prevenir la aparición de daño renal en los pacientes diabéticos que tienen que someterse a una angiografía coronaria o cateterismo coronario donde es obligatorio el uso de contraste intra-arterial para su realización.

¿Cómo se llama esa prueba?

Esta prueba se llama PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO

¿En qué consiste esa prueba?

Esta prueba consiste en tomarle la tensión arterial en el brazo, según técnica habitual, pero alcanzando un nivel de inflado del manguito unos 50 mmHg por encima de la cifra de su tensión arterial "ALTA". El inflado durará 5 minutos, tras los cuales se desinflará durante otros 5 minutos. Estos ciclos de inflado-desinflado se repetirán 4 veces, unos 45 minutos antes de irse a la sala de hemodinámica donde le realizarán el cateterismo coronario y por tanto antes de que le administren la dosis de contraste intravenoso que le corresponda.

¿Tengo que formar parte del estudio?

Depende de usted, si quiere o no. Si desea participar, se le dará información oral y escrita, y un consentimiento informado para que lo firme.

¿Qué pasa si participo en el estudio?

Formará parte del estudio y sus datos clínicos serán recogidos en un formulario para su análisis posterior.

¿Puede haber algún problema médico por participar en este proyecto?

Ninguna de las determinaciones o muestras que tomaremos de sangre suponen riesgo. Con respecto al procedimiento de PREACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO, en estudios internacionales previos no se han registrado efectos adversos calificados de graves. Si se informa que algunos pacientes, durante el inflado del manguito de tensión arterial y el mantenimiento del mismo durante cinco minutos, pueden presentar disconfort o molestias derivadas de la interrupción del paso de sangre en el brazo y por la presión del manguito, que se resuelve cuando empieza a desinflarse.

Así mismo y en algunos casos, el inflado del manguito de presión puede provocar la aparición de pequeños hematomas dependiendo de la particularidad en cuanto a la fragilidad de sus pequeños vasos sanguíneos.

¿Cuáles son las posibles desventajas o beneficios si forma parte del estudio?

Al formar parte de este estudio no hay desventajas o riesgos distintos a los ya explicados en la pregunta anterior. Esperamos que se beneficie si decide participar. Los resultados del estudio nos ayudarán a una mejor comprensión del efecto y prevención de la administración de los contrastes intra-arteriales sobre la función de los riñones en los pacientes diabéticos, al aplicarle esta maniobra sencilla, barata y no invasiva.

¿Qué pasa si hay algún problema?

Ante cualquier queja o duda que tenga al respecto, los responsables del estudio se harán cargo de resolvérsela.

¿Será confidencial la participación en el estudio?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustarán a lo dispuesto en la Ley de protección de datos actualmente vigente. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, con solo informar a los médicos responsables del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo los médicos responsables y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su

historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, N.º de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

¿Qué pasará con los resultados del estudio?

Tras el análisis de toda la información, sacaremos conclusiones que serán publicadas en revistas científicas y conformarán una Tesis Doctoral. Sus datos personales no serán identificados en ningún caso.

¿Quién organiza este estudio?

El estudio será dirigido conjuntamente por la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital General Universitario Santa Lucia, del área II, en Cartagena y por el Departamento de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

¿Quién ha revisado el estudio?

Todos los estudios en la Sanidad Pública son revisados por grupos independientes llamados Comité de Ética e Investigación. Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucia, Cartagena, y de la Universidad de Murcia.

Datos personales de los investigadores

Si necesita más información o quiere discutir algún aspecto, no dude en contactar con nosotros.

Dra. María Galindo Martínez (Unidad de Cuidados Intensivos)

Dra. M.ª Dolores Rodríguez Mulero (Unidad de Cuidados Intensivos)

Dra. Francisca Rodríguez Mulero (Universidad de Murcia)

Gracias por formar parte en este proyecto. Le daremos una copia de toda esta información y una copia del consentimiento informado para que lo guarde.

ANEXO II

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña., de años de edad y con DNI N.º, como paciente
o D./Dña. de años de edad y con DNI N.º.....como
representante legal en calidad de.....

manifiesta que tras la explicación del Dr.....con N.º de colegiado.....

He sido informado/a sobre los posibles beneficios que podría suponer la participación voluntaria en el Proyecto de Investigación titulado EFECTOS DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO SOBRE LA NEFROPATIA ASOCIADA A CONTRASTE EN PACIENTES DIABÉTICOS: RELACIÓN CON EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL ESTADO INFLAMATORIO, dirigido por Dra. MARIA GALINDO MARTINEZ, con N.º de colegiado 30/006189.

He sido informado/a de los posibles perjuicios que la obtención de las muestras de sangre puede tener sobre mi bienestar y salud.

He sido informado/a de cuál es el procedimiento para la realización de la maniobra de acondicionamiento isquémico remoto y de sus complicaciones tanto de carácter general como aquellas derivadas de mi situación clínica y circunstancias personales.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a/y con las garantías de la ley de protección de datos actualmente vigente.

He sido también informado que puedo abandonar en cualquier momento mi participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello me suponga perjuicio alguno.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO para participar en este estudio y que cuantos procedimientos realizados sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

EN Cartagena adede 20...

Firmado. D. / D.^a.....

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D. / D.^a..... con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

En a de de

Firma del paciente

Firma del representante (si procede)

9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AC: arteriografía coronaria

ADN: ácido dexosirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico.

ANOVA: análisis de la varianza

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II

ATP: adenosín trifosfato

BCIAo: balón de contrapulsación intra-aórtico

BR: Bilirrubina

BV: Biliverdina

CAM-1: molécula de adhesión endotelial 1

CPI: cardiopatía isquémica

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration equation

CO: monóxido de carbono

Cre: creatinina

Cys C: cistatina C

DM: diabetes mellitus

eNOS: óxido nítrico endotelial

ERBP: European Renal Best Practice

ERC: enfermedad renal crónica

ESUR: Sociedad Europea de Radiología Urogenital

FE: fracción de eyección

FG: filtrado glomerular

FNT-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

Ft: ferritina

Hb: hemoglobina

HD: hemodinámica

HO: hemo-oxigenasa

HO-1: hemo-oxigenasa 1

HTA: hipertensión arterial

IA: intra-arterial

ICAM-1: molécula intercelular de adhesión 1

IC: insuficiencia cardíaca

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

ICP: intervencionismo coronario percutáneo

IECAs: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

iNOS: óxido nítrico inducible

I/R: isquemia-reperfusión

IR-LRA: lesión renal aguda por isquemia reperusión
IV: intra-venoso
K-ATP: canales de K dependientes de ATP
K: potasio
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
Killip: clasificación Killip-Kimball para el infarto agudo de miocardio
LRA: lesión renal aguda
MC: medio de contraste
NC: nefropatía asociada a contraste
NF-kB: factor nuclear kB.
NOS: óxido nítrico sintetasa
Nrf2: factor nuclear antioxidante eritroide.
NT-Pro BNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (cerebral)
NYHA: New York Heart Association
ON: óxido nítrico
PCR: proteína C reactiva
PI3k/Akt: vía fosfatidilinositol-3-kinasa
PIR: preconditionamiento isquémico remoto
RISK: Reperfusion Injury Salvage Kinases
RL: radicales libres
RNS: especies reactivas de nitrógeno
ROC (curvas ROC): Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor
ROS: especies reactivas de oxígeno
SCA: síndrome coronario agudo
SOD: superóxido dismutasa
TCRR: terapia continua de reemplazo renal
TFG: tasa de filtrado glomerular
Tto: tratamiento
UCI: unidad de cuidados intensivos

10 y 11. ÍNDICES DE FIGURAS Y TABLAS

10. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos Fisiopatogénicos en la NC.....	15
Figura 2. Mecanismos antioxidantes tras fenómenos de isquemia-reperfusión	17
Figura 3. Mecanismos patogénicos en el riñón diabético	22
Figura 4. Modelo de puntuación de riesgo de NC de Brown	25
Figura 5. Medidas para la prevención de la NC tras intervencionismo coronario	27
Figura 6. Alteración de los mecanismos protectores inducidos por el PIR en diabetes ..	32
Figura 7. Flujograma del estudio	43
Figura 8. Randomización del estudio.....	47

11. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de Riesgo modificables y no modificables.	23
Tabla 2. Modelo de puntuación de riesgo de NC de Mehran	24
Tabla 3. Modelo de puntuación de riesgo de NC de Brown.....	25
Tabla 4. Métodos analíticos estándar. Servicio de Análisis Clínicos HGU Santa Lucía	45
Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los grupos de estudio con y sin PIR	48
Tabla 6. Variables analíticas precateterismo de los grupos de estudio con y sin PIR	49
Tabla 7. Medias (DT) y contrastes estadísticos de biomarcadores de función renal en los grupos de estudio con y sin PIR.....	50
Tabla 8. Niveles de Cys C en las primeras 24h postcateterismo en relación al desarrollo de NC	51
Tabla 9. NC según definición clásica, categorizada por FG renal, en los grupos de estudio con y sin PIR	51
Tabla 10. Factores de riesgo modificables, y escalas de riesgo de NC, en los grupos de estudio con y sin PIR	53
Tabla 11. Incidencia de NC en subgrupos de enfermos considerados de mayor riesgo ..	54
Tabla 12. Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables inflamatorias en los grupos de estudio con y sin PIR.....	55
Tabla 13. Medias (DT) y contrastes estadísticos de variables inflamatorias en los grupos de estudio que desarrollaron o no NC	56
Tabla 14. Evolución temporal de los niveles plasmáticos de HO-1 en los grupos de estudio con y sin PIR	57
Tabla 15. Evolución temporal de los niveles plasmáticos de HO-1 y NC.....	58
Tabla 16. Eventos adversos a las 6 semanas del ingreso y su relación con la maniobra PIR.....	58

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, GjøRup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta medica Scandinavica*. 1954;150(4):297-302.
2. Ansari Z, Baldwin DS. Acute renal failure due to radio-contrast agents. *Nephron*. 1976;17(1):28-40.
3. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology*. 2014;273(3):714-25.
4. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271(1):65-73.
5. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology*. 2013;267(1):106-18.
6. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology*. 2013;267(1):94-105.
7. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Annals of emergency medicine*. 2017;69(5):577-86.e4.
8. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(2):653-9.
9. Demel SL, Grossman AW, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, Kissela BM, et al. Association Between Acute Kidney Disease and Intravenous Dye Administration in Patients With Acute Stroke: A Population-Based Study. *Stroke*. 2017;48(4):835-9.
10. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology*. 2006;239(2):392-7.
11. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119-28.
12. Azzalini L, Candilio L, McCullough PA, Colombo A. Current Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Intervention: A Reappraisal of the Literature. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(10):1225-8.
13. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine*. 2019;380(22):2146-55.
14. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
15. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international Supplement*. 2006(100):S11-5.
16. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;5(2):125-37.
17. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *The New England journal of medicine*. 1994;331(21):1449-50.
18. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *European radiology*. 1999;9(8):1602-13.
19. Section 4: Contrast-induced AKI. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):69-88.

20. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(12):4263-72.
21. Yessayan L, Heung M. Contrast-induced acute kidney injury - Nephrology perspective. *Clinical nephrology*. 2018;89(3):170-5.
22. Modi K, Padala SA, Gupta M. Contrast-Induced Nephropathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
23. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(5):1274-81.
24. Dong M, Jiao Z, Liu T, Guo F, Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of nephrology*. 2012;25(3):290-301.
25. Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material--induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology*. 2007;243(3):622-8.
26. Jurado-Roman A, Hernandez-Hernandez F, Garcia-Tejada J, Granda-Nistal C, Molina J, Velazquez M, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2015;115(9):1174-8.
27. Luo Y, Wang X, Ye Z, Lai Y, Yao Y, Li J, et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2014;53(20):2265-72.
28. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology*. 2011;21(12):2527-41.
29. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1992;3(1):58-65.
30. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Experimental nephrology*. 1994;2(3):153-7.
31. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Investigative radiology*. 1977;12(5):381-8.
32. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(8):638-48.
33. Mohammed NM, Mahfouz A, Achkar K, Rafie IM, Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*. 2013;14(3):106-16.
34. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Investigative radiology*. 2010;45(4):188-95.
35. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009;250(1):68-86.
36. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention:

- development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1393-9.
37. Maioli M, Toso A, Gallopin M, Leoncini M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2010;11(6):444-9.
 38. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *The American journal of physiology*. 1990;258(1 Pt 2):F115-20.
 39. Liss P, Nygren A, Revsbech NP, Ulfendahl HR. Measurements of oxygen tension in the rat kidney after contrast media using an oxygen microelectrode with a guard cathode. *Advances in experimental medicine and biology*. 1997;411:569-76.
 40. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney international*. 2003;64(1):128-39.
 41. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *American journal of physiology Renal physiology*. 2001;280(1):F61-70.
 42. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):288-96.
 43. Fernandez-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martinez Luengas I. [Contrast-induced nephropathy]. *Medicina clinica*. 2011;137(2):84-90.
 44. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *European heart journal*. 2012;33(16):2007-15.
 45. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney international*. 2012;81(5):477-85.
 46. Salom MG, Ceron SN, Rodriguez F, Lopez B, Hernandez I, Martinez JG, et al. Heme oxygenase-1 induction improves ischemic renal failure: role of nitric oxide and peroxynitrite. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;293(6):H3542-9.
 47. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
 48. Akagi R, Takahashi T, Sassa S. Fundamental role of heme oxygenase in the protection against ischemic acute renal failure. *Japanese journal of pharmacology*. 2002;88(2):127-32.
 49. Abraham NG, Cao J, Sacerdoti D, Li X, Drummond G. Heme oxygenase: the key to renal function regulation. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;297(5):F1137-52.
 50. Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends in immunology*. 2003;24(8):449-55.
 51. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1968;61(2):748-55.
 52. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1997;37:517-54.
 53. Zhang F, Kaide JI, Rodriguez-Mulero F, Abraham NG, Nasjletti A. Vasoregulatory function of the heme-heme oxygenase-carbon monoxide system. *American journal of hypertension*. 2001;14(6 Pt 2):62s-7s.
 54. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS, Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2018;31(5):715-35.
 55. Rodriguez F, Lamon BD, Gong W, Kemp R, Nasjletti A. Nitric oxide synthesis inhibition promotes renal production of carbon monoxide. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2004;43(2):347-51.

56. Motterlini R, Green CJ, Foresti R. Regulation of heme oxygenase-1 by redox signals involving nitric oxide. *Antioxidants & redox signaling*. 2002;4(4):615-24.
57. da Silva JL, Zand BA, Yang LM, Sabaawy HE, Lianos E, Abraham NG. Heme oxygenase isoform-specific expression and distribution in the rat kidney. *Kidney international*. 2001;59(4):1448-57.
58. Goodman AI, Olszanecki R, Yang LM, Quan S, Li M, Omura S, et al. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int*. 2007;72(8):945-53.
59. Zager RA, Johnson AC, Becker K. Plasma and urinary heme oxygenase-1 in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1048-57.
60. Billings FT, Yu C, Byrne JG, Petracek MR, Pretorius M. Heme Oxygenase-1 and Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery. *Cardiorenal medicine*. 2014;4(1):12-21.
61. Rodriguez F, Bonacasa B, Fenoy FJ, Salom MG. Reactive oxygen and nitrogen species in the renal ischemia/reperfusion injury. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(15):2776-94.
62. Shimizu H, Takahashi T, Suzuki T, Yamasaki A, Fujiwara T, Odaka Y, et al. Protective effect of heme oxygenase induction in ischemic acute renal failure. *Critical care medicine*. 2000;28(3):809-17.
63. Maines MD, Raju VS, Panahian N. Spin trap (N-t-butyl-alpha-phenylnitron)-mediated supra-induction of heme oxygenase-1 in kidney ischemia/reperfusion model: role of the oxygenase in protection against oxidative injury. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1999;291(2):911-9.
64. Zweier JL, Broderick R, Kuppusamy P, Thompson-Gorman S, Lutty GA. Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(39):24156-62.
65. Noiri E, Nakao A, Uchida K, Tsukahara H, Ohno M, Fujita T, et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *American journal of physiology Renal physiology*. 2001;281(5):F948-57.
66. Zou AP, Billington H, Su N, Cowley AW, Jr. Expression and actions of heme oxygenase in the renal medulla of rats. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;35(1 Pt 2):342-7.
67. Rodriguez F, Zhang F, Dinocca S, Nasjletti A. Nitric oxide synthesis influences the renal vascular response to heme oxygenase inhibition. *American journal of physiology Renal physiology*. 2003;284(6):F1255-62.
68. Arregui B, López B, García Salom M, Valero F, Navarro C, Fenoy FJ. Acute renal hemodynamic effects of dimanganese decacarbonyl and cobalt protoporphyrin. *Kidney international*. 2004;65(2):564-74.
69. Kotsch K, Martins PN, Klemz R, Janssen U, Gerstmayer B, Dernier A, et al. Heme oxygenase-1 ameliorates ischemia/reperfusion injury by targeting dendritic cell maturation and migration. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(12):2049-63.
70. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators of inflammation*. 2009;2009:137072.
71. Liu Y, Tan N, Zhou YL, Chen YY, Chen JY, Chen J, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Journal of nephrology*. 2012;25(3):332-40.
72. Kaya A, Kaya Y, Topcu S, Gunaydin ZY, Kurt M, Tanboga IH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2014;65(1):51-6.
73. Gao F, Zhou YJ, Zhu X, Wang ZJ, Yang SW, Shen H. C-reactive protein and the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *American journal of nephrology*. 2011;34(3):203-10.
74. Yuan Y, Qiu H, Hu X, Luo T, Gao X, Zhao X, et al. Predictive value of inflammatory factors on contrast-induced acute kidney injury in patients who underwent an emergency percutaneous coronary intervention. *Clinical cardiology*. 2017;40(9):719-25.

75. Zeng JL, Xiang YF, Zhang LW, Chen LC, Chen JH, Liang WJ, et al. Predictive Value of Systemic Inflammation Score for Contrast-Associated Acute Kidney Injury and Adverse Outcomes Among Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of inflammation research*. 2023;16:2845-54.
76. DePalma RG, Hayes VW, O'Leary TJ. Optimal serum ferritin level range: iron status measure and inflammatory biomarker. *Metallomics : integrated biometal science*. 2021;13(6).
77. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International immunology*. 2017;29(9):401-9.
78. Zhu B, Hou J, Gong Y, Yan G, Wang Q, Wang D, et al. Association between Serum Ferritin and Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. 2016;2016:5420345.
79. Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: An Update. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2016;30(2):215-28.
80. Koch C, Chaudru S, Lederlin M, Jaquinandi V, Kaladji A, Mahe G. Remote Ischemic Preconditioning and Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review. *Annals of vascular surgery*. 2016;32:176-87.
81. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6a):27k-36k.
82. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1542-8.
83. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20 Suppl 1:i6-11.
84. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney international*. 1995;47(1):254-61.
85. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *The New England journal of medicine*. 1989;320(3):143-9.
86. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, et al. Baseline renal function screening. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6a):21k-6k.
87. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(3):711-8.
88. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, Khamaisi M. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *BioMed research international*. 2013;2013:123589.
89. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.
90. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(3):1069-75.
91. Pflueger AC, Osswald H, Knox FG. Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide. *The American journal of physiology*. 1999;276(3):F340-6.
92. Dai FX, Diederich A, Skopec J, Diederich D. Diabetes-induced endothelial dysfunction in streptozotocin-treated rats: role of prostaglandin endoperoxides and free radicals. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1993;4(6):1327-36.

93. Goligorsky MS, Noiri E. Duality of nitric oxide in acute renal injury. *Seminars in nephrology*. 1999;19(3):263-71.
94. Pflueger AC, Larson TS, Hagl S, Knox FG. Role of nitric oxide in intrarenal hemodynamics in experimental diabetes mellitus in rats. *The American journal of physiology*. 1999;277(3):R725-33.
95. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney international*. 1997;51(6):1920-7.
96. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(6):827-32.
97. Epstein FH, Veves A, Prasad PV. Effect of diabetes on renal medullary oxygenation during water diuresis. *Diabetes care*. 2002;25(3):575-8.
98. Pflueger A, Abramowitz D, Calvin AD. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2009;15(6):Ra125-36.
99. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L, Tabande M, Roozbeh J, Ganbar Ali RJ, et al. Comparison of risk factors for contrast-induced acute kidney injury between patients with and without diabetes. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2010;14(4):387-92.
100. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine*. 1997;103(5):368-75.
101. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;157(1):49-58.
102. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(3):819-26.
103. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64.
104. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney international*. 2005;67(2):706-13.
105. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, 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 Cardiovascular interventions*. 2014;7(1):1-9.
106. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Maekawa Y, Fukuda K, et al. Performance and Validation of the U.S. NCDR Acute Kidney Injury Prediction Model in Japan. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1715-22.
107. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):491-9.
108. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *Jama*. 2008;300(9):1038-46.
109. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque

- Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *American heart journal*. 2008;156(4):776-82.
110. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(7):1162-9.
111. 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;263(3):706-13.
112. Schonenberger E, Martus P, Bossert M, Zimmermann E, Tauber R. Kidney Injury after Intravenous versus Intra-arterial Contrast Agent in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. 2019;292(3):664-72.
113. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *American heart journal*. 2008;155(2):260-6.
114. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):584-90.
115. Brown JR, Malenka DJ, DeVries JT, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ, et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2008;72(3):347-54.
116. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(25):3099-107.
117. Ando G, de Gregorio C, Morabito G, Trio O, Saporito F, Oreto G. Renal function-adjusted contrast volume redefines the baseline estimation of contrast-induced acute kidney injury risk in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7(4):465-72.
118. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, Share D, Lalonde T, Greenbaum A, et al. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(9):907-14.
119. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. 2014;2014:362725.
120. McCullough PA, Brown JR. Effects of Intra-Arterial and Intravenous Iso-Osmolar Contrast Medium (Iodixanol) on the Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Cardiorenal medicine*. 2011;1(4):220-34.
121. Brown JR, Solomon RJ, Sarnak MJ, McCullough PA, Splaine ME, Davies L, et al. Reducing contrast-induced acute kidney injury using a regional multicenter quality improvement intervention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2014;7(5):693-700.
122. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *Jama*. 2006;295(23):2765-79.
123. Ortega-Trejo JA, Bobadilla NA. Is Renal Ischemic Preconditioning an Alternative to Ameliorate the Short- and Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury? 2023;24(9).
124. Menting TP, Ergun M, Bruintjes MH, Wever KE, Lomme RM, van Goor H, et al. Repeated remote ischemic preconditioning and isoflurane anesthesia in an experimental model of renal ischemia-reperfusion injury. *BMC anesthesiology*. 2017;17(1):14.
125. Hu J, Wang Y, Zhao S, Chen J. Remote Ischemic Preconditioning Ameliorates Acute Kidney Injury due to Contrast Exposure in Rats through Augmented O-GlcNAcylation. 2018;2018:4895913.

126. Szijarto A, Czigany Z, Turoczy Z, Harsanyi L. Remote ischemic preconditioning--a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review. *The Journal of surgical research*. 2012;178(2):797-806.
127. Przyklenk K, Whittaker P. Remote ischemic preconditioning: current knowledge, unresolved questions, and future priorities. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2011;16(3-4):255-9.
128. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-9.
129. D'Ascenzo F, Cavallero E, Moretti C, Omede P, Sciuto F, Rahman IA, et al. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(17):1267-71.
130. D'Ascenzo F, Moretti C, Omede P, Cerrato E, Cavallero E, Er F, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;9(12):1463-71.
131. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, 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 (London, England)*. 2010;375(9716):727-34.
132. Whittaker P, Przyklenk K. Reduction of infarct size in vivo with ischemic preconditioning: mathematical evidence for protection via non-ischemic tissue. *Basic research in cardiology*. 1994;89(1):6-15.
133. Song T, Peng YF, Guo SY, Liu YH, Liul LY. Brief small intestinal ischemia lessens renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Comparative medicine*. 2007;57(2):200-5.
134. Gholampour F, Khangah L, Vatanparast J, Karbalaee-Heidari HR, Owji SM, Bahaoddini A. The role of nitric oxide in the protective action of remote ischemic per-conditioning against ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rat. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2018;21(6):600-6.
135. Dugbartey GJ, Redington AN. Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical effects. *American journal of physiology Renal physiology*. 2018;314(3):F319-f28.
136. Joo JD, Kim M, D'Agati VD, Lee HT. Ischemic preconditioning provides both acute and delayed protection against renal ischemia and reperfusion injury in mice. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(11):3115-23.
137. Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, et al. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(2):e32296.
138. Wever KE, Warle MC, Wagener FA, van der Hoorn JW, Masereeuw R, van der Vliet JA, et al. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(10):3108-17.
139. Yoon YE, Lee KS, Choi KH, Kim KH, Yang SC, Han WK. Preconditioning strategies for kidney ischemia reperfusion injury: implications of the "time-window" in remote ischemic preconditioning. *PloS one*. 2015;10(4):e0124130.
140. Liu T, Fang Y, Liu S, Yu X, Zhang H, Liang M, et al. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced acute kidney injury in rats via phosphorylation of GSK-3beta. *Free radical biology & medicine*. 2015;81:170-82.

141. Hausenloy DJ, Barrabes JA, Botker HE, Davidson SM, Di Lisa F, Downey J, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic research in cardiology*. 2016;111(6):70.
142. Haji Mohd Yasin NA, Herbison P, Saxena P, Praporski S, Konstantinov IE. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *The Journal of surgical research*. 2014;186(1):207-16.
143. Yang Y, Lang XB, Zhang P, Lv R, Wang YF, Chen JH. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(4):574-83.
144. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: a meta-analysis of 11 randomized trials. *PloS one*. 2014;9(12):e115500.
145. Hu J, Liu S, Jia P, Xu X, Song N, Zhang T, et al. Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):111.
146. Li L, Li G, Yu C, Li Y. The role of remote ischemic preconditioning on postoperative kidney injury in patients undergoing cardiac and vascular interventions: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2013;8:43.
147. Zarbock A, Kellum JA. Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney-- A Novel Therapeutic Option. *Critical care medicine*. 2016;44(3):607-16.
148. Zarbock A, Kellum JA, Van Aken H, Schmidt C, Küllmar M, Rosenberger P, et al. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(5):787-98.
149. Davies WR, Brown AJ, Watson W, McCormick LM, West NE, Dutka DP, et al. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial long-term follow-up. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2013;6(3):246-51.
150. Liu Z, Wang YL, Hua Q, Chu YY, Ji XM. Late remote ischemic preconditioning provides benefit to patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;70(1):437-42.
151. Er F, Nia AM, Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM, Caglayan E, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation*. 2012;126(3):296-303.
152. Igarashi G, Iino K, Watanabe H, Ito H. Remote ischemic pre-conditioning alleviates contrast-induced acute kidney injury in patients with moderate chronic kidney disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(12):3037-44.
153. Holmes J, Geen J, Williams JD, Phillips AO. Recurrent acute kidney injury: predictors and impact in a large population-based cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020;35(8):1361-9.
154. Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, Frenneaux MP, Nightingale P, Gosling P, et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S53-9.
155. Young PJ, Dalley P, Garden A, Horrocks C, La Flamme A, Mahon B, et al. A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic research in cardiology*. 2012;107(3):256.
156. Pinaud F, Corbeau JJ, Baufreton C, Binuani JP, De Bruix JL, Fouquet O, et al. Remote ischemic preconditioning in aortic valve surgery: Results of a randomized controlled study. *Journal of cardiology*. 2016;67(1):36-41.

157. Bagheri S, Shahbazi S, Shafa M, Borhani-Haghighi A, Kiani M, Sagheb MM. The Effect of Remote Ischemic Preconditioning on the Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Iranian journal of medical sciences*. 2018;43(6):587-95.
158. Murphy N, Vijayan A, Frohlich S, O'Farrell F, Barry M, Sheehan S, et al. Remote ischemic preconditioning does not affect the incidence of acute kidney injury after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(5):1285-92.
159. Gallagher SM, Jones DA, Kapur A, Wragg A, Harwood SM, Mathur R, et al. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *Kidney international*. 2015;87(2):473-81.
160. Nouraei SM, Baradari AG, Jazayeri A. Does Remote Ischaemic Preconditioning Protect Kidney and Cardiomyocytes After Coronary Revascularization? A Double Blind Controlled Clinical Trial. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2016;70(5):373-8.
161. Song JW, Lee WK, Lee S, Shim JK, Kim HJ, Kwak YL. Remote ischaemic conditioning for prevention of acute kidney injury after valvular heart surgery: a randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2018;121(5):1034-40.
162. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine*. 2015;373(15):1408-17.
163. Balbir Singh G, Ann SH, Park J, Chung HC, Lee JS, Kim ES, et al. Remote Ischemic Preconditioning for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Diabetics Receiving Elective Percutaneous Coronary Intervention. *PloS one*. 2016;11(10):e0164256.
164. Wojciechowska M, Zarębiński M, Pawluczuk P, Gralak-Łachowska D, Pawłowski L, Loska W, et al. Remote Ischemic Preconditioning in Renal Protection During Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018;1116:19-25.
165. Stokfisz K, Ledakowicz-Polak A, Kidawa M, Zielinska M. Remote Ischemic Preconditioning and Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Clinical Trial. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2020;93:100599.
166. Valappil SP, Kunjukrishnapillai S, Viswanathan S, Koshy AG, Gupta PN, Velayudhan RV, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast induced nephropathy- Insights from an Indian study. *Indian heart journal*. 2018;70(6):857-63.
167. Ghaemian A, Yazdani J, Azizi S, Farsavian AA, Nabati M, Malekrah A, et al. Remote ischemic preconditioning to reduce contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *BMC nephrology*. 2018;19(1):373.
168. McCafferty K, Forbes S, Thiemermann C, Yaqoob MM. The challenge of translating ischemic conditioning from animal models to humans: the role of comorbidities. *Disease models & mechanisms*. 2014;7(12):1321-33.
169. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic research in cardiology*. 2010;105(5):651-5.
170. Malhotra S, Naggar I, Stewart M, Rosenbaum DM. Neurogenic pathway mediated remote preconditioning protects the brain from transient focal ischemic injury. *Brain research*. 2011;1386:184-90.
171. Wei D, Ren C, Chen X, Zhao H. The chronic protective effects of limb remote preconditioning and the underlying mechanisms involved in inflammatory factors in rat stroke. *PloS one*. 2012;7(2):e30892.
172. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Kwiecien S, Pawlik M, et al. Ischemic preconditioning of remote organs attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of prostaglandins and sensory nerves. *European journal of pharmacology*. 2004;499(1-2):201-13.

173. Yamamoto M, Morita T, Ishikawa M, Sakamoto A. Specific microRNAs are involved in the reno-protective effects of sevoflurane preconditioning and ischemic preconditioning against ischemia reperfusion injury in rats. *International journal of molecular medicine*. 2020;45(4):1141-9.
174. Diwan V, Kant R, Jaggi AS, Singh N, Singh D. Signal mechanism activated by erythropoietin preconditioning and remote renal preconditioning-induced cardioprotection. *Molecular and cellular biochemistry*. 2008;315(1-2):195-201.
175. Li J, Rohailla S, Gelber N, Rutka J, Sabah N, Gladstone RA, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic research in cardiology*. 2014;109(5):423.
176. Liem DA, Verdouw PD, Ploeg H, Kazim S, Duncker DJ. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(1):H29-37.
177. Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2002;34(10):1317-23.
178. Weinbrenner C, Schulze F, Sárváry L, Strasser RH. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart. *Cardiovascular research*. 2004;61(3):591-9.
179. Wall TM, Sheehy R, Hartman JC. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1994;270(2):681-9.
180. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation*. 1991;84(1):350-6.
181. Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *The American journal of physiology*. 1995;268(5 Pt 2):H2157-61.
182. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, Ureshino H, Maekawa T, Hara T, et al. Pharmacological preconditioning in type 2 diabetic rat hearts: the roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2009;23(4):263-70.
183. Wang F, Yin J, Lu Z, Zhang G, Li J, Xing T, et al. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase. *EBioMedicine*. 2016;9:356-65.
184. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiological genomics*. 2004;19(1):143-50.
185. Yang YC, Lii CK, Wei YL, Li CC, Lu CY, Liu KL, et al. Docosahexaenoic acid inhibition of inflammation is partially via cross-talk between Nrf2/heme oxygenase 1 and IKK/NF- κ B pathways. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(1):204-12.
186. Lee DS, Kim KS, Ko W, Li B, Keo S, Jeong GS, et al. The neoflavonoid latifolin isolated from MeOH extract of *Dalbergia odorifera* attenuates inflammatory responses by inhibiting NF- κ B activation via Nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression. *Phytotherapy research : PTR*. 2014;28(8):1216-23.
187. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:67.
188. Balakumar P, Sharma NK. Healing the diabetic heart: does myocardial preconditioning work? *Cellular signalling*. 2012;24(1):53-9.
189. Hassouna A, Loubani M, Matata BM, Fowler A, Standen NB, Galiñanes M. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium. *Cardiovascular research*. 2006;69(2):450-8.

190. Kristiansen SB, Løfgren B, Støttrup NB, Khatir D, Nielsen-Kudsk JE, Nielsen TT, et al. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(10):1716-21.
191. Liu Y, Thornton JD, Cohen MV, Downey JM, Schaffer SW. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation*. 1993;88(3):1273-8.
192. Honda T, Kaikita K, Tsujita K, Hayasaki T, Matsukawa M, Fuchigami S, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice with metabolic disorders. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2008;44(5):915-26.
193. Jensen RV, Zachara NE, Nielsen PH, Kimose HH, Kristiansen SB, Botker HE. Impact of O-GlcNAc on cardioprotection by remote ischaemic preconditioning in non-diabetic and diabetic patients. *Cardiovascular research*. 2013;97(2):369-78.
194. Sivaraman V, Hausenloy DJ, Wynne AM, Yellon DM. Preconditioning the diabetic human myocardium. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(6B):1740-6.
195. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(8):2360-4.
196. Moretti C, Cerrato E, Cavallero E, Lin S, Rossi ML, Picchi A, et al. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *International journal of cardiology*. 2018;257:1-6.
197. Smith JM, Wahler GM. ATP-sensitive potassium channels are altered in ventricular myocytes from diabetic rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996;158(1):43-51.
198. Chong J, Bulluck H, Yap EP, Ho AF, Boisvert WA, Hausenloy DJ. Remote ischemic conditioning in ST-segment elevation myocardial infarction - an update. *Conditioning medicine*. 2018;1(5):13-22.
199. Jensen RV, Støttrup NB, Kristiansen SB, Botker HE. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic research in cardiology*. 2012;107(5):285.
200. Mastitskaya S, Basalay M, Hosford PS, Ramage AG, Gourine A, Gourine AV. Identifying the Source of a Humoral Factor of Remote (Pre)Conditioning Cardioprotection. *PloS one*. 2016;11(2):e0150108.
201. Cleveland JC, Jr., Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation*. 1997;96(1):29-32.
202. Loubani M, Fowler A, Standen NB, Galiñanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. *European journal of pharmacology*. 2005;515(1-3):142-9.
203. Su H, Sun X, Ma H, Zhang HF, Yu QJ, Huang C, et al. Acute hyperglycemia exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury and blunts cardioprotective effect of GIK. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007;293(3):E629-35.
204. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation*. 2002;105(3):334-40.
205. Przyklenk K. Efficacy of cardioprotective 'conditioning' strategies in aging and diabetic cohorts: the co-morbidity conundrum. *Drugs & aging*. 2011;28(5):331-43.
206. Randhawa PK, Bali A, Viridi JK, Jaggi AS. Conditioning-induced cardioprotection: Aging as a confounding factor. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2018;22(5):467-79.
207. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacological reviews*. 2014;66(4):1142-74.

208. Voucharas C, Lazou A, Triposkiadis F, Tsilimingas N. Remote preconditioning in normal and hypertrophic rat hearts. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2011;6:34.
209. Kottenberg E, Musiolik J, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Heusch G. Interference of propofol with signal transducer and activator of transcription 5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147(1):376-82.
210. Rezende PC, Rahmi RM, Hueb W. The Influence of Diabetes Mellitus in Myocardial Ischemic Preconditioning. 2016;2016:8963403.
211. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Annals of internal medicine*. 2009;150(3):170-7.
212. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *The American journal of medicine*. 1989;86(6 Pt 1):649-52.
213. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clinical biochemistry*. 2005;38(1):1-8.
214. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(10):1745-54.
215. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, Pighi M, Pesarini G, Pasoli P, et al. Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clinical chemistry*. 2012;58(2):458-64.
216. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed research international*. 2014;2014:362725.
217. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22.
218. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;172(11):1461-71.
219. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2011;4:85-99.
220. Menting TP, Sterenborg TB, de Waal Y, Donders R, Wever KE, Lemson MS, et al. Remote Ischemic Preconditioning To Reduce Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015;50(4):527-32.
221. Yamasowa H, Shimizu S, Inoue T, Takaoka M, Matsumura Y. Endothelial nitric oxide contributes to the renal protective effects of ischemic preconditioning. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;312(1):153-9.
222. Vinten-Johansen J, Yellon DM, Opie LH. Postconditioning: a simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2005;112(14):2085-8.
223. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovascular research*. 2004;62(1):74-85.
224. Wider J, Przyklenk K. Ischemic conditioning: the challenge of protecting the diabetic heart. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014;4(5):383-96.
225. Rodriguez F, Lopez B, Perez C, Fenoy FJ, Hernandez I, Stec DE, et al. Chronic tempol treatment attenuates the renal hemodynamic effects induced by a heme oxygenase inhibitor in streptozotocin diabetic rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011;301(5):R1540-8.

226. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annual review of physiology*. 2012;74:351-75.
227. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. 2022;23(7).
228. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Current atherosclerosis reports*. 2014;16(9):435.
229. Jefayri MK, Grace PA, Mathie RT. Attenuation of reperfusion injury by renal ischaemic preconditioning: the role of nitric oxide. *BJU international*. 2000;85(9):1007-13.
230. Torras J, Herrero-Fresneda I, Lloberas N, Riera M, Ma Cruzado J, Ma Grinyo J. Promising effects of ischemic preconditioning in renal transplantation. *Kidney international*. 2002;61(6):2218-27.
231. 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. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(29):27256-66.
232. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*. 1997;95(7):1783-90.
233. Shinbo A, Iijima T. Potentiation by nitric oxide of the ATP-sensitive K⁺ current induced by K⁺ channel openers in guinea-pig ventricular cells. *British journal of pharmacology*. 1997;120(8):1568-74.
234. Tyagi S, Singh N, Viridi JK, Jaggi AS. Diabetes abolish cardioprotective effects of remote ischemic conditioning: evidences and possible mechanisms. *Journal of physiology and biochemistry*. 2019;75(1):19-28.
235. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama*. 1996;275(19):1489-94.