



Original

Estudio prospectivo aleatorizado sobre el impacto del precondicionamiento isquémico remoto sobre la nefropatía por contraste en pacientes intervenidos de reparación aórtica endovascular

Prospective randomized study on the impact of remote ischemic preconditioning on contrast induced nephropathy in endovascular aortic repair patients

Diana Gutiérrez Castillo, Enrique M. San Norberto García, M.^a Lourdes del Río Solá

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Resumen

Introducción: el mayor inconveniente del uso de contrastes yodados en la práctica clínica es la nefropatía por contraste, que aumenta la morbimortalidad y los costes hospitalarios. El precondicionamiento isquémico remoto (PCIR) es una técnica de protección tisular no invasiva que ha demostrado ser capaz de disminuir la afectación renal tras la administración de contraste intravascular.

Objetivo: el objetivo principal del estudio es valorar el impacto del PCIR en la incidencia de la nefropatía inducida por contraste en pacientes intervenidos de reparación aórtica endovascular (EVAR).

Material y métodos: se incluyeron pacientes intervenidos de EVAR electivo asignados de manera secuencial en grupo control y de precondicionamiento (C y P, respectivamente). Se analizaron parámetros bioquímicos pre- y posoperatorios (a las 24 y a las 72 horas y a los 30 días).

Resultados: el 98,3 % de los pacientes incluidos en el estudio fueron varones, sobre una muestra total de 120 pacientes. La media de edad fue de 73 años (rango: 56-87). La diabetes y la insuficiencia renal crónica preoperatoria (entendida como filtrado glomerular < 60 ml/min) estuvieron presentes en el 29,16 % y en el 38,33 % de los pacientes, respectivamente. La mitad de la muestra recibió precondicionamiento en el preoperatorio. Un total de 24,17 % pacientes desarrollaron nefropatía a pesar de sueroterapia con o sin precondicionamiento. En el posoperatorio (24-72 h) el precondicionamiento no modificó la incidencia de nefropatía, creatinina y urea sérica o tasa de filtrado glomerular (eFG). Sin embargo, a los 30 días el grupo precondicionado mostró una mejoría significativa de las cifras de creatinina y de ureas séricas ($1,46 \pm 0,3$ frente a $1,03 \pm 0,5$; $p < 0,001$; $61,06 \pm 27,5$ mg/dl frente a $43,78 \pm 12,9$ mg/dl; $p = 0,003$) y aumento de eFG ($56,37 \pm 23,4$ ml/min / $1,73$ m² frente a $72,85 \pm 17,7$ ml/min / $1,73$ m²; $p = 0,004$).

Conclusiones: el PCIR parece efectivo en reducir los efectos del contraste yodado sobre el riñón en pacientes intervenidos de EVAR a corto plazo (30 días).

Palabras clave:

EVAR.
Precondicionamiento isquémico remoto.
Nefropatía inducida por contraste. Contraste intravascular.
Isquemia-reperusión.

Recibido: 17/06/2023 • Aceptado: 26/08/2023

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Premio SEACV 2023 a la mejor tesis.

Gutiérrez Castillo D, San Norberto García EM, del Río Solá ML. Estudio prospectivo aleatorizado sobre el impacto del precondicionamiento isquémico remoto sobre la nefropatía por contraste en pacientes intervenidos de reparación aórtica endovascular. *Angiología* 2023;75(6):362-372

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00542>

Correspondencia:

Diana Gutiérrez Castillo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. C/ Ramón y Cajal, s/n. 47003 Valladolid
e-mail: dianagc2704@gmail.com

Abstract

Introduction: the biggest drawback of using iodinated contrasts in clinical practice is contrast nephropathy, which increases morbidity and mortality and hospital costs. Remote ischemic preconditioning (RIPC) is a non-invasive tissue protection technique that has proven to be able to reduce renal involvement after intravascular contrast administration.

Objective: the main goal of this study was to assess the impact of RIPC on the incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing endovascular aortic repair (EVAR).

Material and methods: patients who underwent elective EVAR were included, and then sequentially assigned to the control and preconditioning groups (groups C and p, respectively). Pre- and postoperative hematocrit (at 24, 72 hours, and 30 days) was analyzed.

Results: total of 98.3 % of the patients included in the study were men out of a total sample of 120 patients. The mean age was 73 years (range, 56-87). Diabetes and preoperative chronic kidney disease (understood as glomerular filtration rates < 60 mL/min) were present in 29.16 % and 38.33 % of the patients, respectively. Half of the sample received preconditioning in the preoperative period. A total of 24.17 % of the patients developed nephropathy despite fluid therapy with or without preconditioning. At the postoperative period (24 h-72 h), preconditioning did not modify the incidence rate of nephropathy, serum creatinine and urea, or even the estimated glomerular filtration rate (eGFR). However, at the 30-day follow-up the preconditioned group showed a significant improvement in serum creatinine and urea levels (1.46 ± 0.3 vs 1.03 ± 0.5 ; $p < 0.001$; 61.06 ± 27.5 mg/dL vs 43.78 ± 12.9 mg/dL; $p = 0.003$) and eGFR increase (56.37 ± 23.4 mL/min/1.73 m² vs 72.85 ± 17.7 mL/min/1.73 m²; $p = 0.004$).

Conclusions: RIPC seems effective in alleviating the effects of iodinated contrast on the kidneys of patients undergoing EVAR in the short term follow up (30 days).

Keywords:

EVAR. Remote ischemic preconditioning. Contrast induced nephropathy. Intravascular contrast media. Ischemia-reperfusion.

INTRODUCCIÓN

El mayor inconveniente del uso de contrastes yodados en la práctica clínica es la nefropatía por contraste, que aumenta la morbimortalidad y los costes hospitalarios. El empeoramiento de la función renal ocurre en un 18-23 % de los pacientes intervenidos de EVAR en el potoperatorio (1). Se define *nefropatía inducida por contraste* (NIC) como un empeoramiento agudo de la función renal entre el segundo y el séptimo día tras la administración de contraste yodado, que debe ser > 0,5 mg/dl; 44 μ mol/L en términos absolutos o > 25 % en términos relativos (2-5). La fisiopatología de la NIC es el resultado de una desregulación entre la vasoconstricción y la vasodilatación de los vasos medulares del parénquima renal sumada al efecto citotóxico directo del contraste (6,7).

Además de los factores de riesgo modificables y no modificables (8) ya conocidos, que influyen en el desarrollo de la NIC, los pacientes intervenidos de EVAR presentan de manera adicional otros mecanismos de lesión, como microembolismos de la arteria renal durante el despliegue del dispositivo (9), disección del *ostium* de la arteria renal, síndrome de isquemia reperusión (10), hipovolemia y factores de riesgo cardiovascular añadidos (7,11).

Se recomienda un análisis del riesgo de padecer NIC, de reducir en lo máximo posible el volumen contraste y drogas nefrotóxicas y un protocolo de prehidratación de 1-1,5 mL/kg/h de suero salino fisiológico al 0,9 % desde al menos 12 horas hasta 24 horas después de la exposición al contraste (3,6,12,13). No obstante, existen otras estrategias de nefroprotección, como el PCIR 14,15.

El preacondicionamiento isquémico remoto (PCIR) es una técnica de protección tisular no invasiva que ha demostrado ser capaz de disminuir la afectación renal tras la administración de contraste. Su mecanismo de acción es desconocido (1), aunque existen hipótesis que postulan la interacción de los mecanismos humorales, neuronales, sistémicos y moleculares complejos (16) que producen un efecto antiinflamatorio y un descenso de los niveles extravasculares de radicales libres y lactato (17).

El objetivo de este estudio es cuantificar la incidencia real de la NIC y evaluar el papel del PCIR como estrategia para reducir la incidencia NIC en pacientes intervenidos de EVAR electivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio aleatorizado prospectivo con pacientes sometidos a reparación endovascular

de patología aórtica aneurismática exclusivamente de forma electiva en el periodo de enero de 2017 y enero de 2019 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Este estudio no recibió financiación por parte de la industria. Se realizó bajo los preceptos de la Declaración de Helsinki y el protocolo de investigación se aprobó por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Área Este de Valladolid (PI-20-1745). Este estudio se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov con la referencia NCT05350683. La inclusión en este estudio fue voluntaria y previa firma de un consentimiento informado.

Los criterios de exclusión se aplicaron en pacientes con enfermedad arterial periférica en extremidad superior, pacientes en diálisis, que tuvieran descom-

pensación cardíaca en el momento de la intervención o aquellos que no toleraron el protocolo de preacondicionamiento.

Las variables del estudio pueden verse reflejadas en la tabla I. El impacto del PCIR se midió en términos absolutos y relativos de variación de creatinina en las primeras 48 horas tras la administración de contraste de acuerdo con la definición de NIC detallada previamente.

Se administró sueroterapia a todos los pacientes, empezando en las 12 horas previas a la administración de contraste, a razón de 1 ml/kg/h e independientemente del riesgo de desarrollar NIC (según la escala Mehran [18]). Se retiraron los fármacos nefrotóxicos 24 horas antes de la cirugía y no se utilizó otro fármaco de nefroprotección salvo indicado por otro especialista.

Tabla I. Descripción de la muestra

	Control ($n_c = 60$)	PCIR ($n_p = 60$)	<i>p</i>
Varones	58 (48,3 %)	60 (50 %)	0,497
Edad	72,91 ± 5,7	73,85 ± 6,9	0,305
Diabetes	19 (15,8 %)	16 (13,3 %)	0,559
Hipertensión	44 (36,7 %)	38 (31,7 %)	0,339
Sin insuficiencia cardíaca	52 (44,3 %)	53 (44,2 %)	0,057
NYHA I	3 (2,5 %)	5 (4,1 %)	
NYHA II	5 (4,1 %)	0	
Insuficiencia cardíaca derecha	0	2 (1,7 %)	
eGF media	64,67 ± 19,9	65,34 ± 22,0	0,212
eFG > 60	40 (33,3 %)	34 (28,3 %)	0,342
eFG 59-30	15 (12,5 %)	22 (18,3 %)	
eFG < 29	5 (4,1 %)	4 (3,3 %)	
Bajo riesgo — 7,5 % NIC (Mehran)	38 (31,7 %)	37 (30,8 %)	0,636
Riesgo moderado — 14 % NIC (Mehran)	20 (16,6 %)	19 (15,8 %)	
Alto riesgo — 26,1 % NIC (Mehran)	2 (1,7 %)	4 (3,3 %)	
Sin fármacos preoperatorios	47 (39,2 %)	57 (47,5 %)	0,073
Metformina	7 (5,8 %)	3 (2,5 %)	
Glibenclamida	1 (1,2 %)	0	
N-acetilcisteína o bicarbonato sódico	4 (3,3 %)	0	
> 1 fármaco	1 (1,2 %)	0	

NYHA: New York Heart Association; eGF: tasa estimada de filtrado glomerular; NIC: nefropatía por contraste.

En las 12 horas previas a la cirugía, el investigador principal realizó el PCIR de forma protocolizada: alternando 4 ciclos de 5 minutos de inflado de esfigmomanómetro en extremidad superior no dominante hasta TAS + 20 mmHg seguidos de 5 minutos de desinflado. Los pacientes se reclutaron a razón de 1:1 de forma consecutiva.

El objetivo de este estudio es cuantificar la incidencia real de la NIC en los pacientes intervenidos de EVAR electivo y evaluar el papel del PCIR como estrategia de nefroprotección en estos pacientes.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando la calculadora GRANMO 5.2 en función de una diferencia de la media de cifras de creatinina en el posoperatorio de 0,7 mg/dl entre los grupos control y precondicionado (C y P, respectivamente) en una población similar a la del presente estudio (17) para una potencia del 80 % y un error de tipo 1 bilateral del 5 %. Un primer cálculo previo al reclutamiento tuvo como resultado 37 pacientes en cada brazo del estudio. Al reclutar 18 pacientes se repitió el cálculo, que tuvo como resultado 65 pacientes en cada brazo del estudio. Se estimó una pérdida del 10 % durante el seguimiento.

Las variables continuas se testaron para distribución normal utilizando Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se describen utilizando la media y la desviación estándar y se compararon utilizando pruebas t para muestras independientes y ANOVA para variables continuas con medidas repetidas; en caso de distribución no normal se utilizó el test de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje y se compararon utilizando la χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando el SPSS versión 27.0; IBM Corporation, Somers, Nueva York, EE. UU.

RESULTADOS

Se incluyeron 120 pacientes (ver diagrama de flujo en la figura 1) con patología aneurismática de aórtica sometidos a EVAR electivo: 58 hombres y 2 mujeres en el grupo C y 60 hombres en el grupo P; edad media de $72,91 \pm 5,7$ años (rango: 60-83) en el grupo C y de $73,85 \pm 6,9$ (rango 56-87) en el grupo P.

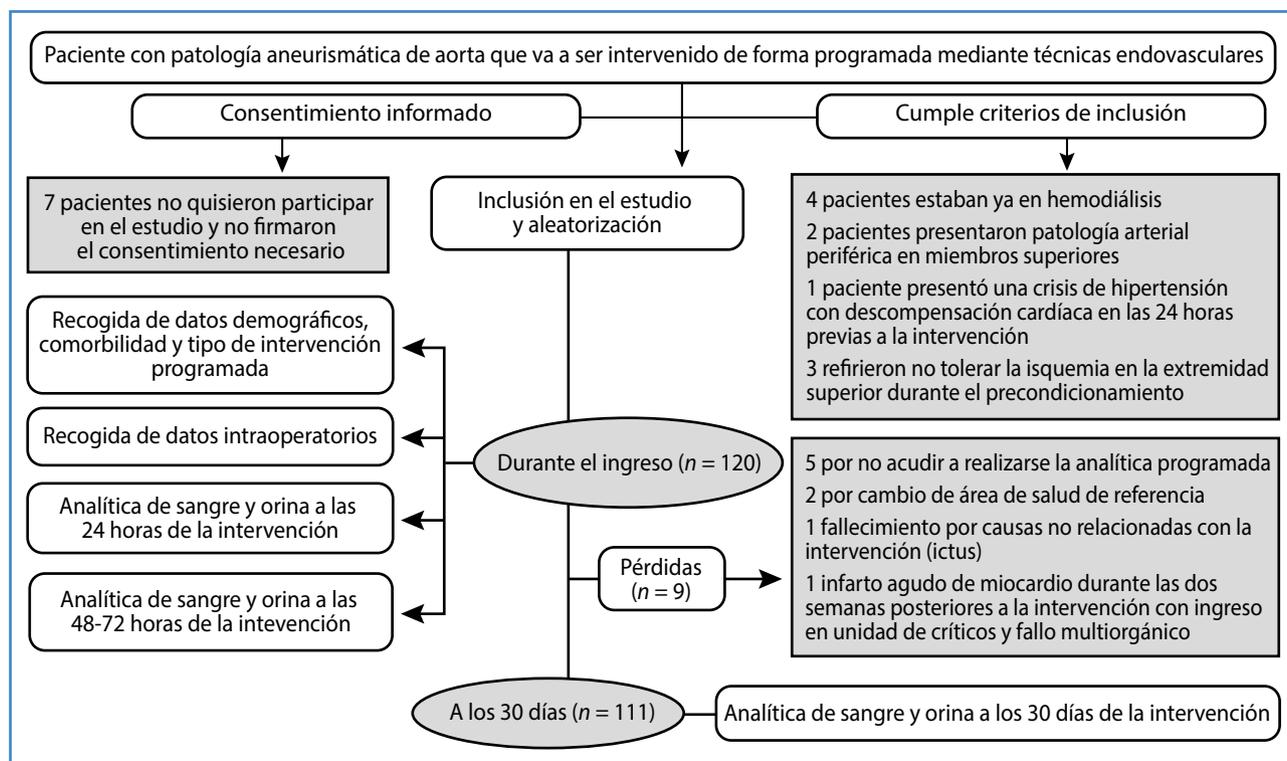


Figura 1. Diagrama de flujo tras análisis de datos.

La tabla I resume el análisis descriptivo de las variables incluidas según los grupos de estudio. Las características de la cirugía se muestran en la tabla II y las correspondientes al posoperatorio se encuentran en la tabla III. Las únicas diferencias observadas entre ambos grupos fueron una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca de clase II de la NYHA en el grupo C (5 [4,1 %] frente a 0; $p = 0,057$) y el uso de metformina (7 [5,8 %] frente a 3 [2,5 %]; $p = 0,073$) (Tabla I). La función renal basal en términos de creatinina y de urea séricas y de tasa de filtración glomerular estimada fueron comparables en ambos grupos (Tabla IV).

Las variables que describen el objetivo principal se resumen en la tabla V, sin diferencias

estadísticamente significativas entre el grupo P y el grupo C en términos de variación relativa ($5,22 \% \pm 25,3$ frente a $14,19 \% \pm 25,5$; $p = 0,084$) o absoluta ($0,06 \text{ mg /dl} \pm 0,5$ frente a $0,18 \text{ mg/dl} \pm 0,3$; $p = 0,151$) de la creatinina sérica y, por tanto, en la incidencia de nefropatía por contraste (11 pacientes [9,2 %] frente a 18 pacientes [15 %]; $p = 0,137$), considerando la definición previamente descrita de NIC.

Las variables intraoperatorias, incluido el volumen de contraste administrado ($106,28 \pm 36,4$ frente a $115,35 \pm 30,8$; $p = 0,885$), no difieren significativamente entre los grupos (Tabla II). Los valores posoperatorios se resumen en la tabla III.

Tabla II. Características quirúrgicas

	Control ($n_c = 60$)	PCIR ($n_p = 60$)	p
ml contraste intraoperatorio	106,28 \pm 36,4	115,35 \pm 30,8	0,885
Sin nefroprotección	47 (39,2 %)	45 (37,5 %)	0,183
N-acetilcisteína	11 (9,2 %)	15 (12,5 %)	
N-acetilcisteína + bicarbonato sódico	2 (1,7 %)	0	
Sin fármacos	41 (34,2 %)	48 (40 %)	0,167
Drogas vasoactivas	9 (7,5 %)	3 (2,5 %)	
Propofol	7 (5,8 %)	8 (6,7 %)	
ml suero terapia	1408,00 \pm 599,4	1262,50 \pm 332,7	0,128
EVAR	50 (41,7 %)	48 (40 %)	0,961
F-EVAR	3 (2,5 %)	4 (3,3 %)	
Branch ilíaco	5 (4,1 %)	6 (5 %)	
Torácica	2 (1,7 %)	2 (1,7 %)	
Endurant, Medtronic	37 (30,8 %)	34 (28,3 %)	0,843
Anaconda, Vacutec	6 (5 %)	5 (4,1 %)	
Jotec, Cryolife R	15 (12,5 %)	18 (15 %)	
Valiant, Medtronic	2 (1,7 %)	2 (1,7 %)	
Nellix, Endologix	0	1 (1,2 %)	
Anestesia locorregional	50 (41,7 %)	54 (45 %)	0,586
Anestesia general	10 (12 %)	6 (5 %)	

EVAR: reparación endovascular de aneurisma; FEVAR: reparación endovascular de aneurisma fenestrado.

Tabla III. Valores posoperatorios

	Control ($n_c = 60$)	RIPC ($n_{RIPC} = 60$)	<i>p</i>
Sueroterapia < 24 h del posoperatorio			
Sin fármacos	10 (12 %)	9 (7,5 %)	0,555
Diuréticos	31 (25,8 %)	42 (35 %)	
Diuréticos + inotrópicos	3 (2,5 %)	5 (4,1 %)	
ml sueroterapia	2970,89 ± 862,2	2939,87 ± 547,7	0,813
Diuresis ml / 24 h	2954,42 ± 788,8	2487,66 ± 1104,1	0,079
Sueroterapia > 24 h del posoperatorio			
No	40 (33,3 %)	39 (32,5 %)	0,220
Sí	20 (16,7 %)	21 (17,5 %)	
1 día	10 (12 %)	8 (6,7 %)	
2 días	4 (3,3 %)	3 (2,5 %)	
3 días	3 (2,5 %)	0	
4 días	2 (1,7 %)	4 (3,3 %)	
5 días	1 (1,2 %)	5 (4,1 %)	
6 días	0	1 (1,2 %)	
Duración media de la sueroterapia (días)	0,67 ± 1,2	1,01 ± 1,8	

Tabla IV. Variables continuas. Preoperatorias y posoperatorias

	Control ($n_c = 60$)	PCIR ($n_p = 60$)	<i>p</i>
eFG preop	64,67 ± 19,9	65,34 ± 22,0	0,856
eFG 24 h	67,68 ± 24,2	66,20 ± 25,0	0,743
eFG 48-72 h	60,59 ± 26,9	59,59 ± 24,4	0,839
30 días	56,37 ± 23,4	72,85 ± 17,7	0,004
Creatinina sérica preoperatoria	1,27 ± 0,7	1,20 ± 0,4	0,484
Creatinina sérica 24 h	1,24 ± 0,7	1,24 ± 0,6	0,999
Creatinina sérica 48-72 h	1,36 ± 0,8	1,38 ± 0,6	0,840
Creatinina sérica 30 días	1,46 ± 0,3	1,03 ± 0,5	< 0,001
Urea sérica preoperatoria	51,02 ± 24	51,71 ± 19,9	0,896
Urea sérica 24 h	41,97 ± 27,3	36,32 ± 26,1	0,379
Urea sérica 48-72 h	46,45 ± 29,1	51,09 ± 26,1	0,381
Urea sérica 30 días	61,06 ± 27,5	43,78 ± 12,9	0,003

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont). Variables continuas. Preoperatorias y posoperatorias

	Control ($n_c = 60$)	PCIR ($n_p = 60$)	<i>p</i>
Hematocrito preoperatorio	40,80 ± 6,1	40,69 ± 6,5	0,841
Hematocrito 24 h	33,25 ± 4,5	31,87 ± 4,9	0,112
Hematocrito 48-72 h	33,51 ± 6,0	31,46 ± 5,9	0,078
Hematocrito 30 días	34,99 ± 5,1	38,90 ± 5,2	0,030
Ratio albúmina / creatinina urinaria preoperatoria	1,72 ± 3,3	0,86 ± 1,9	0,132
Ratio albúmina / creatinina urinaria 24 h	0,78 ± 1,1	0,64 ± 1,25	0,576
Ratio albúmina / creatinina urinaria 48-72 h	0,29 ± 0,4	1,87 ± 7,5	0,185
Ratio albúmina / creatinina urinaria 30 días	0,70 ± 0,9	1,68 ± 2,4	0,157

eGF: tasa estimada de filtrado glomerular.

Tabla V. Objetivos primarios

	Control ($n_c = 60$)	PCIR ($n_p = 60$)	<i>p</i>
NIC	11 (9,2%)	18 (15%)	0,137
Variación absoluta (mg/dl)	0,06 ± 0,5	0,18 ± 0,3	0,151
Variación relativa (%)	5,22 ± 25,3	14,19 ± 25,5	0,084

No obstante, sí se hallaron diferencias significativas en creatinina y urea sérica ($1,46 \pm 0,3$ frente a $1,03 \pm 0,5$; $p < 0,001$; $61,06 \pm 27,5$ frente a $43,78 \pm 12,9$; $p = 0,003$), tasa de filtración glomerular estimada ($56,37 \pm 23,4$ frente a $72,85 \pm 17,7$; $p = 0,004$) y hematocrito ($34,99 \pm 5,1$ frente a $38,90 \pm 5,2$; $p = 0,030$) a los 30 días a favor del grupo precondicionado, sin variación estadística entre los grupos durante el inmediato posoperatorio (24-48 h) (Tabla IV).

En un análisis de subgrupos, se compararon exclusivamente los pacientes de alto riesgo (marcador Mehran > 11) que desarrollaron NIC durante el periodo posoperatorio inmediato. Se obtuvieron 4 pacientes con NIC, todos los cuales se habían asignado aleatoriamente en el grupo precondicionado. Ninguno de los dos pacientes de alto riesgo asignados aleatoriamente en el grupo de control sufrió NIC ($p = 0,014$).

Se creó otro subgrupo según el tipo de fijación de la endoprótesis. En un primer análisis, las endoprótesis se ordenaron según la casa comercial y no se observaron diferencias significativas entre los brazos del estudio ($p = 0,843$). Sin embargo, las endoprótesis

de fijación suprarrenal fueron mucho más frecuentes en ambos grupos (104 frente a 12; $p = 0,034$). Las endoprótesis torácicas se excluyeron de este subanálisis. Con respecto a la función renal, este nuevo análisis no mostró diferencias significativas entre los brazos del estudio en creatinina sérica o eGF a las 48 horas. Por otro lado, se observó una reducción significativa de la creatinina sérica y una mejora del eFG en aquellos pacientes precondicionados con fijación suprarrenal frente a los del brazo control a los 30 días (Tabla VI).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del PCIR en la incidencia de NIC en pacientes sometidos a EVAR de forma electiva. En este caso, la incidencia de CIN varió entre el grupo C y el grupo P, aunque esa diferencia no fue clínicamente significativa.

Posiblemente, las tasas más altas de nefropatía en el grupo P pueden deberse a que hay más pacientes clasificados como de alto riesgo según la escala

Tabla VI. Análisis del subgrupo con la fijación de endoprótesis

	Control ($n_c = 60$)	PCIR ($n_p = 60$)	<i>p</i>
Fijación suprarrenal + NIC	7 (5,8 %)	17 (14,2 %)	0,030
Fijación infrarrenal + NIC	5 (4,1 %)	1 (0,8 %)	0,296
Fijación suprarrenal			
Creatinina sérica 48-72 h	1,39 ± 0,8	1,4 ± 0,6	0,941
eGF 48 -72 h	62,30 ± 24,5	59,40 ± 24,7	0,569
Creatinina sérica 30 días	1,43 ± 0,6	1,00 ± 0,3	0,003
eGF 30 días	57,63 ± 23,4	74,88 ± 17,7	0,005
Fijación infrarrenal			
Creatinina sérica 48-72 h	1,20 ± 0,5	1,26 ± 0,5	0,774
eGF 48 -72 h	68,59 ± 24,9	61,21 ± 23,5	0,610
Creatinina sérica 30 días	1,85 ± 0,8	1,26 ± 0,3	0,180
eGF 30 días	38,8 ± 18,6	60,6 ± 13,1	0,156

NIC: nefropatía inducida por contraste; eGF: tasa estimada de filtrado glomerular.

de Mehran (18). Dado que ambos brazos del estudio eran inicialmente comparables (Tabla I), se realizó un análisis de la incidencia de nefropatía por subgrupos de riesgo. Esto reveló solo 6 pacientes con una puntuación de Mehran > 11. Es posible que un número tan pequeño diera lugar a una aleatorización subóptima.

La incidencia real de nefropatía por medio de contraste en pacientes sometidos a cirugía EVAR electiva se desconoce debido a que no existe una definición ampliamente aceptada que se utilice de manera consistente en la literatura (1). Por tanto, la incidencia documentada de NIC varía del 8,5 % al 28 %, según la serie (1,11,19).

La búsqueda en PubMed utilizando los términos *reparación de aneurisma endovascular* (términos MeSH) y *preacondicionamiento isquémico* (términos MeSH) dio como resultado un artículo publicado por Walsh y cols. en 2009 (14) que incluía específicamente la población diana de nuestro estudio. También se encontró un metaanálisis reciente de Stather y cols. (15) que incluía todas las cirugías aórticas, no solo los pacientes con EVAR.

El protocolo de preacondicionamiento en este estudio utilizó el miembro superior no dominante, ya que el riesgo de enfermedad arterial periférica es menor que en los miembros inferiores, y 4 ciclos de 5

minutos de isquemia y aplicadas en las 12 horas previas a la cirugía. En un protocolo de estudio publicado por Healy en 2015 (20) también se utilizó el miembro superior, aunque la masa muscular esquelética del miembro inferior es mayor que la del brazo. El miembro superior se ha utilizado más ampliamente para el preacondicionamiento debido a la resistencia potencial al PCIR en pacientes diabéticos y de edad avanzada (20-22).

Tradicionalmente, la única estrategia de nefroprotección demostrada como efectiva es la fluidoterapia (23), que se considera obligatoria en pacientes con filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml / min / 1,73 m² (24,25). En este estudio, la fluidoterapia se utilizó en ambos grupos para evitar sesgos derivados de su efecto nefroprotector ya conocido. Una revisión publicada en 2016 por Koch (26) muestra que todos los estudios aplicaban protocolos de hiperhidratación antes y después de la infusión de contraste utilizando solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % a razón de 1-4 ml/kg/h con diferencias en la duración.

En este estudio, los biomarcadores de función renal utilizados fueron la creatinina sérica y urinaria, la tasa de filtración glomerular estimada y la relación albúmina-creatinina urinaria. Recientemente se han descrito

numerosos biomarcadores de la función renal y se ha intentado su incorporación a la práctica clínica habitual (27). A pesar de sus inconvenientes (8), la creatinina sérica sigue siendo un biomarcador de uso universal para la función renal (28).

Después de 30 días de seguimiento, el grupo precondicionado presentó creatinina y urea séricas significativamente más bajas y una eFG aumentada. La mayor parte de la literatura sobre la PCIR se centra en su potencial como medida de protección inmediata frente a la disfunción renal, por lo que la cuantificación del biomarcador renal suele detenerse a las 48-72 horas (29). Otros estudios continúan el seguimiento contabilizando los eventos cardiovasculares adversos mayores hasta los 12 meses (20-21), pero no se centran en la disminución de la función renal. Curiosamente, la revisión publicada por Koch (26) establece una reducción significativa de la morbimortalidad a las 6 semanas, incluido el exitus, la rehospitalización y la necesidad de diálisis. El efecto prolongado del PCIR puede justificarse por cambios epigenéticos (30) y conformacionales en los cromosomas (31), así como por procesos moleculares (27,30) e histológicos en el riñón, que desencadenan mecanismos de protección/repación de los tejidos encaminados a reducir la reacción inflamatoria provocada por la isquemiareperfusión.

Los casos de NIC combinados con eventos ateroescleróticos presentan peor pronóstico (11,32). El deterioro de la función renal observado a los 30 días de seguimiento en el grupo C de este estudio podría ser el resultado de la NIC y de microembolias. En el grupo P se observó una evolución significativamente positiva de la creatinina, de la urea y de la función renal (33).

Causas de la microembolia y del empeoramiento a largo plazo de la función renal después del EVAR son la fijación suprarrenal de la endoprótesis (34), la administración repetida de contraste durante el seguimiento (35,36) o incluso el tiempo quirúrgico (19). En este estudio, un análisis de subgrupos según la fijación de la endoprótesis mostró que el PCIR puede ser útil especialmente en casos con fijación suprarrenal, en los que la función renal se ve afectada principalmente a largo plazo.

En este estudio se observó una caída del hematocrito del $7,55 \% \pm 1,6 \%$ en el grupo control y del $18,82 \% \pm 1,6 \%$ en el grupo de precondicionamiento

durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía. La anemia en el posoperatorio de cirugía aórtica endovascular se debe principalmente al cambio de catéteres e introductores durante la cirugía (37). En el día 30 de seguimiento de nuestro estudio, la recuperación del hematocrito fue mayor en el grupo P.

Estudios experimentales han demostrado que incluso con niveles reducidos de hematocrito, los niveles de eritropoyetina en un riñón afectado por lesión por isquemiareperfusión permanecen bajos debido a una disminución en la sensibilidad al oxígeno circulante (38). Es posible que la evolución positiva de los niveles de hematocrito en pacientes sometidos a PCIR pudiera estar justificada por el efecto protector del precondicionamiento sobre la lesión por isquemiareperfusión, que podría haber amortiguado la caída de la síntesis de eritropoyetina, lo que favorece la recuperación de los niveles de eritropoyetina y, por tanto, del hematocrito a largo plazo. Este hallazgo constituye la base de una hipótesis aún no descrita en la literatura, que podría ser objeto de futuros estudios.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se realizó un precondicionamiento en las 12 horas previas a la administración del contraste. Estudios experimentales muestran que el precondicionamiento isquémico genera cambios a nivel molecular que producen un efecto protector sobre los tejidos, no solo a corto plazo, sino también a largo plazo (39). Es posible que los resultados de los niveles de creatinina sérica en el posoperatorio pudieran haber sido diferentes si el precondicionamiento se hubiera realizado más de 12 horas antes de la administración de contraste. En segundo lugar, las poblaciones de control y de precondicionamiento no mostraron diferencias significativas en cuanto al tipo de anestesia utilizada. Sin embargo, se sabe que existen ciertos anestésicos que pueden amortiguar el efecto del precondicionamiento. Desafortunadamente, los estudios sobre este tema no abordan específicamente la nefropatía por contraste en pacientes sometidos a EVAR, por lo que los resultados no necesariamente pueden extrapolarse (40-42). Por último, este estudio no puede demostrar si existen diferencias raciales o de género, dado que la población incluida mayoritariamente fue caucásica y compuesta por varones.

CONCLUSIONES

En este estudio, el PCIR no reflejó un efecto significativo sobre la incidencia de NIC durante el periodo posoperatorio temprano en pacientes intervenidos de EVAR. Por otro lado, el grupo PCIR presentó una evolución favorable en creatinina y urea séricas, eGF y hematocrito a los 30 días de la cirugía, incluso en casos con fijación suprarrenal, lo que demostró ser una estrategia de nefroprotección sencilla y ampliamente disponible en pacientes tratados por EVAR.

BIBLIOGRAFÍA

- Saratzis A, Melas N, Mahmood A, et al. Incidence of Acute Kidney Injury (AKI) after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair (EVAR) and Impact on Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(5):534-40. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.01.002
- Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, et al. Contrast-Induced Nephropathy: Identifying the Risks, Choosing the Right Agent, and Reviewing Effective Prevention and Management Methods. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44(6):501-4. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2015.04.002
- Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR CathPCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(1):1-9. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.016
- Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol* 2016;32(2):247-55. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.013
- Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: up-date 2012. *Can Assoc Radiol J* 2014;65(2):96-105. DOI: 10.1016/j.carj.2012.11.002
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. DOI: 10.1186/cc5713
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-6. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32766
- Sociedad Española de Nefrología. Guías SEN: Actuación en el Fracaso Renal Agudo 2007;27(Suppl.3):1-276.
- Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J* 2012;33(16):2007-15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr494
- Kubota H. Remote ischemic preconditioning: Simple method but unknown mechanisms. *J Cardiol* 2016;67(1):34-5. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.07.006
- Gutiérrez Castillo D, San Norberto EM, Fidalgo Domingos L, et al. Incidência De Nefropatia Induzida Por Contraste Em Pacientes Operados De Reparação Aórtica Endovascular. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2016;22(2):101-7.
- Schilp J, de Blok C, Langelaan M, et al. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol* 2014;15:2. DOI: 10.1186/1471-2369-15-2
- Soni SS, Ronco C, Katz N, et al. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28(3):165-74. DOI: 10.1159/000227785
- Walsh SR, Boyle JR, Tang TY, et al. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther* 2009;16(6):680-9. DOI: 10.1583/09-2817.1
- Stather PW, Wych J, Boyle JR. A systematic review and meta-analysis of remote ischemic preconditioning for vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019;70(4):1353-63.e3. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.03.025
- McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology* 2013;267(1):106-18. DOI: 10.1148/radiol.12121823. Erratum in: *Radiology* 2016;278(1):306.
- Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 2012;126(3):296-303. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096370
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1393-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
- Sailer AM, Nelemans PJ, van Berlo C, et al. Endovascular treatment of complex aortic aneurysms: prevalence of acute kidney injury and effect on long-term renal function. *Eur Radiol* 2016;26(6):1613-9. DOI: 10.1007/s00330-015-3993-8
- Healy D, Clarke-Moloney M, Gaughan B, et al. Preconditioning Shields Against Vascular Events in Surgery (SAVES), a multicentre feasibility trial of preconditioning against adverse events in major vascular surgery: study protocol for a randomised control trial. *Trials* 2015;16:185. DOI: 10.1186/s13063-015-0678-1
- Mouton R, Pollock J, Soar J, et al. Remote ischaemic preconditioning versus sham procedure for abdominal aortic aneurysm repair: an external feasibility randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:377. DOI: 10.1186/s13063-015-0899-3
- Thomas KN, Cotter JD, Williams MJ, et al. Repeated Episodes of Remote Ischemic Preconditioning for the Prevention of Myocardial Injury in Vascular Surgery. *Vasc Endovascular Surg* 2016;50(3):140-6. DOI: 10.1177/1538574416639150

23. Sadat U, Walsh SR, Norden AG, et al. Does oral N-acetylcysteine reduce contrast-induced renal injury in patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral angiography? A randomized controlled study. *Angiology* 2011;62(3):225-30. DOI: 10.1177/0003319710377078
24. Fox AJ, Symons SP, Aviv RI. Contrast-induced nephropathy and dehydration. *Can Assoc Radiol J* 2013;64(3):275. DOI: 10.1016/j.carj.2012.12.004
25. Gupta RK, Bang TJ. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol* 2010;27(4):348-59. DOI: 10.1055/s-0030-1267860
26. Koch C, Chaudru S, Lederlin M, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg* 2016;32:176-87. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.10.017
27. Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med* 2017;39:1-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.001
28. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin* 2020;9(3):335-44. DOI: 10.1016/j.iccl.2020.02.004
29. García S, Rector TS, Zakharova M, et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning Prior to Elective Vascular Surgery (CRIPES): A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Phase II Clinical Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5(10):e003916. DOI: 10.1161/JAHA.116.003916
30. Park KM, Byun JY, Kramers C, et al. Inducible nitric oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem* 2003;278(29):27256-66. DOI: 10.1074/jbc.M301778200
31. Heyman SN, Leibowitz D, Mor-Yosef Levi I, et al. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia preconditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol (Oxf)* 2016;216(4):395-406. DOI: 10.1111/apha.12613
32. Sociedad Española de Nefrología. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:302-16.
33. Bersani-Amado LE, da Rocha BA, Schneider LCL, et al. Nephropathy induced by renal microembolism: a characterization of biochemical and histopathological changes in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(6):2311-23.
34. Stather PW, Ferguson J, Awopetu A, et al. Metaanalysis of Renal Function Following Infrarenal EVAR using Suprarenal or Infrarenal Fixation Devices. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56(4):486-96. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.01.021
35. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal consequences of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2008;15(1):73-82. DOI: 10.1583/07-2299.1
36. Twine CP, Boyle JR. Renal dysfunction after EVAR: time for a standard definition. *J Endovasc Ther* 2013;20(3):331-3. DOI: 10.1583/12-4104C.1
37. Sen I, Tenorio ER, Mirza AK, et al. Effect of Blood Loss and Transfusion Requirements on Clinical Outcomes of Fenestrated-Branched Endovascular Aortic Repair. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(11):1600-7. DOI: 10.1007/s00270-020-02573-8
38. Tan CC, Tan LH, Eckardt KU. Erythropoietin production in rats with postischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1996;50(6):1958-64. DOI: 10.1038/ki.1996.518
39. Zarbock A, Kellum JA, Van Aken H, et al. Longterm Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in Highrisk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology* 2017;126(5):787-98. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001598
40. Cho YJ, Nam K, Kim TK, et al. Sevoflurane, Propofol and Carvedilol Block Myocardial Protection by Limb Remote Ischemic Preconditioning. *Int J Mol Sci* 2019;20(2):269. DOI: 10.3390/ijms20020269
41. Benstoem C, Goetzenich A, Stoppe C. The role of propofol for remote ischaemic preconditioning in the setting of cardiac surgery - a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth* 2017;119(6):1234-5. DOI: 10.1093/bja/aex357
42. Cheung CX, Healy DA, Walsh SR. Remote preconditioning and cardiac surgery: regrouping after Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart) and Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery (ERICCA). *J Thorac Dis* 2016;8(3):E197-9. DOI: 10.21037/jtd.2016.01.81