



CARACTERIZACIÓN MORFOFUNCIONAL DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR AMIDOTRIZOATO DE MEGLUMINA EN RATAS WISTAR

Autores: Lic. Anilaydis Duvergel Zamora ¹, Dra. Ana Patricia Díaz Rangel ²

¹ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica, Dpto. de Ciencias Básicas, FCM "Manuel Fajardo", La Habana, Cuba, anilaydis@infomed.sld.cu,

² Especialista de 1er grado en Histología, Dpto. de Ciencias Básicas, FCM "Manuel Fajardo", La Habana, Cuba, anapdr@infomed.sld.cu.

RESUMEN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome complejo, potencialmente reversible que tiene una mortalidad elevada. Se caracteriza por una pérdida brusca de la función renal, con elevación rápida de la Creatinina plasmática, o disminución de la tasa de filtración, asociada a trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido básico. La nefropatía inducida por contraste es uno de los factores etiológicos más importante dicha enfermedad.

Existen pocos estudios que avalen los efectos morfofuncionales que sobre el riñón producen la administración de contrastes. De esta manera nos hemos propuesto caracterizar la nefropatía inducida por contraste radiológico Amidotrizoato de Meglumina en ratas Wistar, evaluando las variables funcionales renales e identificando características morfológicas glomerulares.

Para ello se realizó una investigación, preclínica, prospectiva y experimental estudiando 40 ratas Wistar hembras, adultas jóvenes que se distribuyeron en 1 grupo control y 3 experimentales. A los mismos se les administró el Amidotrizoato de Meglumina en dosis diferentes, con un tiempo de evolución de 24 horas.

Al evaluar las variables morfofuncionales renales se determinó la presencia de albuminuria en los tres grupos experimentales demostrando daño glomerular teniendo mayor macroalbuminuria el grupo 1, la creatinina se comportó aumentada en los grupos 1 y 2, la intensidad de filtrado glomerular disminuyó en los tres grupos experimentales, siendo más reducida en el grupo 1, el número de glomérulos con aumento del tamaño aumentó significativamente en comparación con el control siendo en mayor medida en el grupo experimental 1.

De esta manera podemos concluir que la administración del medio de contraste provocó daños morfofuncionales glomerulares predominando estos a menor dosis y se observó reducción de la función renal probablemente causada por aumento de la viscosidad sanguínea.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la Enfermedad Renal es cada vez más frecuente. Las afectaciones de la calidad de vida, las disfuncionalidades familiares y las afectaciones en el ámbito económico, social y laboral, justifican el impacto que sobre la comunidad científica ha tenido este problema de salud. Esto se ha expresado con un aumento de las



investigaciones encaminadas a prevenir y aminorar las repercusiones de esta enfermedad.

Con el incremento en el tipo y número de procedimientos diagnósticos que se realizan de manera rutinaria en los servicios de imagenología, la injuria renal secundaria a la exposición de medios de contraste, se ha convertido en una condición clínica frecuente a nivel intrahospitalario. La nefropatía por medios de contraste es uno de los factores etiológicos más importante de insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes hospitalizados, constituyéndose en una causa significativa de morbilidad, altos costos y estancias hospitalarias prolongadas. ⁽¹⁾

La era de la angiografía comenzó poco tiempo después de que Roentgen descubriera en noviembre de 1895 los rayos X. Las primeras investigaciones sobre este tema fueron realizadas en 1896 por Haschek y Lindenthal. A fines de la década de 1920 se adoptó el yodo como elemento de contraste estándar. En 1930 se asoció el yodo al anillo bencénico resultando ésta la base química de las futuras sustancias de contraste. ^(2,3)

Durante los años 1950, se desarrolló el diotrizoato de sodio y en 1966, Hilal señaló que era la hiperosmolalidad la causante de la mayoría de las reacciones adversas de las sustancias de contrastes por lo que se desarrollaron compuestos diméricos (doble anillo bencénico) que disminuyen la osmolaridad, obteniéndose lo que hoy se conoce como medio de contraste de baja osmolaridad. La adquisición más reciente ha sido la de los dímeros no iónicos. ^(2,3)

En cuanto al volumen de contraste utilizado, es de destacar, la baja frecuencia de efectos indeseables en estudios angiográficos de sustracción digital, donde se administra poca cantidad de contraste ⁽⁴⁾. Los efectos tóxicos producidos se han clasificados en varios grupos siendo la Nefrotoxicidad el efecto más frecuente ^(2,5).

En 1954 Bartels describe los primeros casos de anuria aguda utilizando medios de contrastes y en 1955 Alwall luego de una pielografía endovenosa les llama insuficiencia renal. Desde entonces, varias publicaciones han sido dedicadas a la denominada nefropatía inducida por medios de contraste [NIC].

En 1978 de Swartz y colaboradores mencionan por primera vez a la insuficiencia renal preexistente como factor predisponente de NIC.^(3,6,7,8) La alteración renal más frecuentemente descrita, es la reducción del filtrado glomerular a valores menores de 60 ml /min/1.73m², o la creatinina sérica elevada, sobre todo si se trata de pacientes con riesgo (edad mayor de 70 años, hiperuricemia, enfermedad cardíaca, deshidrataciones). Estas alteraciones se clasifican en agudas cuando aparecen en la primera hora después de administrado el contraste, tardías si se producen desde 1h hasta una semana después y muy tardías las que suceden pasada una semana de realizado el estudio. A partir del año 2006 se comienza a describir la fibrosis sistémica nefrogénica, que puede aparecer en pacientes portadores de enfermedad renal crónica y menores de un año de edad como una complicación muy tardía. ⁽⁹⁾

Hasta el momento existen pocos estudios que avalen los efectos morfológicos que producen los contrastes radiológicos en el riñón por lo que decidimos realizar dichos estudios en los diferentes grupos de investigación.



Actualmente la NIC constituye la tercera causa de IRA intrahospitalaria, y aunque en la mayoría de los casos es de carácter leve, con gradual recuperación posterior, llega a presentar una mortalidad del 14 %. La incidencia de la NIC en la población general oscila entre 0,6 - 2,3 %; sin embargo, en pacientes de alto riesgo la incidencia puede llegar a ser hasta del 50 %, según recientes estudios. (10, 11,12.)

La NIC es definida como el aumento de la creatinina sérica basal entre un 25 % a un 50 %, lo ocurre mayormente entre las 24 y 72 horas luego de haberse administrado el contraste. Es más probable que se provoque nefrotoxicidad cuando existe una nefropatía previa. (13,14)

La IRA se caracteriza por una pérdida brusca de la función renal, tiene una mortalidad elevada. Una de las causas renales más frecuentes, es la que se caracteriza por necrosis tubular aguda por nefrotoxicidad y dentro de estas se encuentran los contrastes radiológicos. El número de pacientes que son sometidos a pruebas contrastadas es creciente, por lo que también son crecientes los pacientes que desarrollan una alteración de la función renal, secundaria a la realización de estas pruebas. Los mecanismos patogénicos por los cuales los medios de contraste afectan al riñón no están aun totalmente definidos. (9)

OBJETIVOS

- **Objetivo General.**

Caracterizar la nefropatía inducida por contraste radiológico Amidotrizoato de Meglumina en ratas Wistar.

- **Objetivos Específicos.**

1. Evaluar variables funcionales renales en la Nefropatía inducida por contraste radiológico.
2. Identificar características morfológicas glomerulares renales en la Nefropatía inducida por contraste radiológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación, preclínica, prospectiva y experimental, en el Laboratorio de Fisiología Renal del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".

1.1 Diseño experimental

Se estudiaron 40 ratas Wistar, adultas jóvenes, hembras, con un rango de peso entre 185 y 270 gramos y con una variación dentro de cada grupo no mayor de 15 gramos. Las ratas procedieron del "Centro nacional para la Producción de animales de Laboratorio" (CENPALAB).

Estos animales se distribuyeron en 4 grupos de 10 animales cada uno con un tiempo de evolución de 24 horas. **(Ver anexos grafica 7 esquema experimental).**

Grupo Control: Animales a los cuales solo se les realizó técnica quirúrgica de disección del paquete vascular femoral, se procedió al cierre de la herida quirúrgica con sutura convencional seda negra 1-0 y evolucionaron simultáneamente a los animales experimentales.



Grupo Experimental 1 (Exp_1): Animales a los cuales se les realizó disección de la vena femoral y se les administró 0,36 ml de Amidotrizoato de Meglumina (Urografina 76%), se procedió al cierre del vaso usando Tisuacryl y cierre de la herida quirúrgica con sutura convencional seda negra 1-0.

Grupo Experimental 2 (Exp_2): Animales a los cuales se les realizó disección de la vena femoral y se les administró 0,72 ml de Amidotrizoato de Meglumina (Urografina 76%), se procedió al cierre del vaso usando Tisuacryl y cierre de la herida quirúrgica con sutura convencional seda negra 1-0.

Grupo Experimental 3 (Exp_3): Animales a los cuales se les realizó disección de la vena femoral y se les administró 1,08 ml de Amidotrizoato de Meglumina (Urografina 76%) , se procedió al cierre del vaso usando Tisuacryl y cierre de la herida quirúrgica con sutura convencional seda negra 1-0.

1.2 Variables utilizadas y su operacionalización.

- **Variables Funcionales Renales**
 - **Albuminuria**

Determinación cualitativa y semi cuantitativa de albúmina por aglutinación en lámina. Se basa en una reacción inmunoquímica donde las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti albúmina humana reaccionan con la albúmina presente en la muestra de orina, produciendo una aglutinación visible macroscópicamente. Se expresó en mg/24h/100g de PC y se midió de la siguiente forma:

Normal: valores <0,02 g/L

Microalbuminuria valores de 0,02 g/L a 0,2 g/L

Macroalbuminuria valores >0,2 g/L

A partir de la dilución 1:10 de la muestra realizada para el ensayo cualitativo se diluye la misma con solución cloruro de sodio 0,85%, se realiza la prueba con Microalb-Látex para cada dilución, y se determina la mayor dilución de la muestra que aun deja reconocer una aglutinación, al finalizar se semicuantifica el contenido de albumina de la muestra según tabla. (44)

Dilución	Concentración aproximada de albumina en la muestra original(g/L)
Muestra diluida 1:10	0,02
1:20	0,04
1:40	0,08
1:80	0,16
1:160	0,32

Variable cualitativa nominal politómica

- **Creatinina plasmática.**

Determinación de creatinina en plasma por el método de jaffé cinético y punto final. Determinación colorimétrica de la creatinina por la reacción con el ácido pícrico en medio alcalino, obteniéndose un complejo de color amarillo rojizo que es proporcional a la



concentración de creatinina en plasma, se expresa $\mu\text{mol/L}/100\text{g}$ de PC, aplicando la fórmula siguiente.⁽⁴⁶⁾

$$C_m = (A_1 - A_2)_{\text{muestra}} / (A_2 - A_1)_{\text{referencia}} \times Cr.$$

Donde: C_m . es la Concentración de la muestra ($\mu\text{mol/L}$).

Cr . es la Concentración de la referencia ($\mu\text{mol/L}$).

$A_2 - A_1$. es la diferencia entre las lecturas de absorbancia para la muestra o de la referencia.

La lectura se realizó en el espectrofotómetro de registro visible, marca PG instruments T 60.

Variable cuantitativa continua.

▪ **Flujo Plasmático Renal Efectivo (FPRE)**

Volumen de plasma que pasa por las nefronas de ambos riñones en un minuto. Se calculó mediante la determinación del aclaramiento plasmático renal de para-amino hipúrico (PAH), expresado en $\text{ml/min}/100\text{g}$ de PC aplicando la siguiente fórmula:

$$A_{\text{PAH}} = V_o \times O'_{\text{PAH}} / P'_{\text{PAH}}$$

Donde: A_{PAH} es el aclaramiento plasmático renal de para-amino hipúrico.

V_o el volumen de orina en un minuto,

O'_{PAH} la concentración del PAH en la orina

P'_{PAH} la concentración del PAH en el plasma.

Variable cuantitativa continua.

▪ **Intensidad de Filtración Glomerular (IFG)**

Volumen de filtrado glomerular que se forma por todas las nefronas de ambos riñones en un minuto. Se calculó mediante la determinación del aclaramiento plasmático renal de Inulina (I), se expresó en $\text{ml/min}/100\text{g}$ de PC y se calculó mediante:

$$A_I = V_o \times O'_I / P'_I.$$

Donde: A_I es el aclaramiento plasmático renal de inulina.

V_o es el volumen de orina en un minuto.

O'_I es la concentración de inulina en la orina.

P'_I es la concentración plasmática de inulina.

Variable cuantitativa continua.

▪ **Fracción de filtración:**

Fracción del flujo plasmático renal que se filtra por ambos riñones. Se calculó mediante la expresión:

$$FF = IFG / FPR.$$

Variable cuantitativa continua.

• **Variables Morfológicas Renales**

▪ **Tamaño glomerular**

Número total de glomérulos con aumento de tamaño por campos, observando diez campos seleccionados al azar, por riñón, por animal.

Variable cuantitativa discreta.



▪ **Daño vascular:**

Número total de vasos con presencia de signos de daño vascular definidos, observados en diez campos seleccionados al azar, por riñón, por animal.

Signos de daño vascular definidos:

- Engrosamiento intimal
- Engrosamiento de la capa media
- Estrechamiento de la luz

Variable cualitativa nominal politómica

1.3 Técnica y procedimiento.

▪ **Proceder para la administración del contraste radiológico**

Los animales se pesaron en balanza de mesa para animales de la marca Gallenkamp, previamente calibrada, aproximadamente a la misma hora, por el mismo investigador y anestesiados con solución de Tiopental Sódico a razón de 0,2mg/100g de peso corporal. Posteriormente se rasuró el área comprendida a la cara medial de la pata trasera derecha, donde se efectuó una incisión y se procedió a la búsqueda en la región más profunda del paquete vasculo - nervioso femoral, se separó y decoló cuidadosamente solo la vena femoral, se colocaron hilos de suturas como guías para la punción de dicho vaso y se procedió a la administración de los volúmenes definidos anteriormente para cada grupo con jeringuilla U100 y aguja 27 micro, se procedió con el cierre del orificio vascular de la punción con una microgota de adhesivo tisular de producción nacional Tisuacryl, excepto al grupo control que no se le administró contraste y solo se le realiza la técnica para el decolado del vaso. A todos los grupos se les realizó el cierre de la herida incisional con sutura convencional Seda negra 1-0.

▪ **Proceder para la recolección de orina de 24 horas en jaulas metabólicas.**

Los animales se colocaron en jaulas metabólicas de la firma **IFFA- CREDO**, las cuales permitieron establecer un control estricto del volumen líquido ingerido y excretado. Se realizó siempre el montaje de los animales a la misma hora y se garantizó un adecuado volumen líquido y alimentos.

Los pellet se fragmentaron y pesaron suministrándoles a cada animal igual aporte de alimentos y volumen líquido.

A las 24 horas de colocarse en las jaulas metabólicas los animales se retiraron e inmediatamente se midió el volumen líquido consumido, el volumen líquido excretado y el peso del alimento consumido. Además se recolectaron 3mL de orina, que se utilizaron para las determinaciones de las variables.

A las muestras de orina de 24 horas se les determinó albuminuria.

▪ **Técnica para la determinación de albúmina en orina de 24 horas.**

Para la determinación de la albuminuria en orina se realizaron diluciones de 20µl de la muestra en 1ml de solución cloruro de sodio al 0.85% y 20µl de la muestra en 10ml de solución cloruro de sodio al 0.85%. para esto se utilizó el test Microalb-Látex



▪ **Técnica para la determinación de creatinina plasmática**

Determinación de creatinina en plasma por el método de jaffé cinético y punto final. Determinación colorimétrica de la creatinina por la reacción con el ácido pícrico en medio alcalino, obteniéndose un complejo de color amarillo rojizo que es proporcional a la concentración de creatinina en plasma.

Se determinaron previa lectura de la absorbancia de las muestras en un espectrofotómetro de registro visible, marca SPECTROPHOTOMETER UV-2005.o de la referencia.

▪ **Proceder para la realización del estudio morfológico.**

Cada animal se sacrificó y se les extirparon ambos riñones, que se lavaron y pesaron utilizando una balanza digital marca Crystal 500 CAL con sensibilidad de 0,01g. Posteriormente se seccionaron mediante corte sagital a lo largo del hilio que los dividió en dos hemisecciones verticales. La fijación se realizó con solución de formol neutro tamponado, y se procesaron mediante técnicas generales para inclusión en parafina. Se realizaron cortes histológicos de 3 μm de grosor que se tiñeron con hematoxilina - eosina.

Esta coloración permitió destacar claramente las membranas basales de los distintos componentes de la corteza renal.

Para el estudio morfológico se observaron todos los riñones de cada grupo y se digitalizaron al azar muestras de cada grupo. Se utilizó un microscopio Nikon 50i con cámara digital DS-5M-U1 de alta resolución, el cual se encuentra acoplado a una computadora Intel-iCore3,monitol Sansum24 pulgada.

1.4 Normas éticas.

Todas las acciones llevadas a cabo sobre estos animales siguieron las normas éticas, emitidas por el consejo canadiense al efecto, las cuales están reflejadas en la "Guía para el cuidado y uso de animales de experimentación".

1.5 Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los resultados se coleccionó en una tabla en Microsoft Excel y se procesaron en el sistema GraphPad Prism 5.

Las variables estudiadas se comportaron como variables dependientes.

Se calcularon los estadígrafos descriptivos: Media, Desviación Estándar y Coeficiente de variación para cada variable y grupo. Para la comparación de las medias de cada variable entre los grupos, se utilizó el test de Kruskall Wallis (ANOVA no paramétrica).

Se consideró significativa una $p < 0,05$, para una conformidad del 95%. Para la comparación de la albuminuria se utilizó el estadígrafo Chi-Cuadrado con variación de una $p < 0,05$.

Todos los resultados fueron expresados en tablas y gráficos.



RESULTADOS

El primer resultado importante de este trabajo fue el uso del adhesivo tisular Tisuacryl de producción nacional como sellante vascular del orificio de punción en la administración del contraste radiológico por vía endovenosa en la técnica de montaje del biomodelo, uso este no estudiado para dicho producto.

En la caracterización de la nefropatía inducida por el contraste radiológico Amidotrizoato de Meglimina (Urografina 76%), en ratas hembras jóvenes de la línea Wistar, se constataron modificaciones en las variables funcionales renales y de la morfofunción renal.

Variables Funcionales Renales:

Los resultados obtenidos en la determinación de la albuminuria en orinas de 24 horas evidenciaron la presencia de albumina en orina en los 3 grupos experimentales existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, siendo más relevante al comparar el grupo control con los grupos experimentales 1, 2 y 3. Este análisis mostró además que el grupo experimental 1 presentó mayor macroalbuminuria demostrando un mayor daño glomerular, no siendo así en el grupo experimental 3 donde se presentó mayor microalbuminuria que macroalbuminuria en los animales del grupo, expresión de menor daño glomerular. **Ver Gráfico 1.**

En los diferentes grupos de animales los resultados de la creatinina plasmática expresados en el **Gráfico 2** fueron elevados en los experimentales al compararlos con sus controles lo que ratifica a esta variable como expresión de daño renal. El aumento de la creatinina en los experimentales 1 y 2 son expresión de nefropatía inducida por contraste al mostrar valores 5,6 y 3,4 veces mayor que el 25 % de valor de los controles, sin embargo en el grupo al cual se le administró mayor volumen de contraste ese aumento no llegó a ese porcentaje a las 24 horas de la exposición al medio de contraste. Sin embargo no existieron diferencias significativas excepto al comparar el grupo experimental 1 con el 2, con el procedimiento estadístico utilizado. **Ver tabla 1.**

Al analizar los resultados de la determinación del flujo plasmático renal efectivo a través del aclaramiento de para-amino hipúrico se observó una caída del flujo en todos los grupos experimentales al compararlos con el grupo control, esta disminución muestra una relación inversa con el volumen de contraste administrado, siendo estadísticamente significativa la relación entre el control y el Exp 1, lo que se puede ver en el **Gráfico 3** **Ver tabla 2.**

El **Gráfico 4** reflejan los resultados de la determinación de la intensidad de filtración glomerular, a través del aclaramiento de inulina. En estos se puede observar una caída marcada de la variable en los grupos experimentales, que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. **Ver tabla 3.**

El cálculo de la fracción de filtración, cuyos resultados se encuentran representados en el **Gráfico 5** reflejó una caída en los tres grupos Exp con respecto al control, en los Exp 1 y 3 muestran diferencias estadísticamente significativas.



Variables Morfológicas Renales Glomerulares:

Son expresión morfológica de daño los incrementos significativos del número de glomérulos por campos con aumento del tamaño representados en el **Gráfico 6**, en la observación de 10 campos seleccionados al azar de ambos riñones de cada animal por grupo.

En el análisis del daño vascular a través de la observación de 20 campos al azar, no se encontraron evidencias demostrables de engrosamiento de la íntima o de la capa media, ni estrechamiento de la luz. Por lo que podemos afirmar que no existen alteraciones vasculares.

DISCUSIÓN

Hay un gran interés en el estudio de la nefrotoxicidad por medios de contraste existiendo grandes contradicciones en los resultados que de ellas se derivan, como planteara Camacho Fonseca en su artículo "Nefrotoxicidad inducida por medios de contraste: desafío al avance de la ciencia." ⁽²³⁾

A pesar de la gran complejidad y confusión en torno a esta patología. El uso del medio de contraste es una necesidad creciente en procedimientos diagnósticos y terapéuticos, sin embargo, su empleo al igual que el de cualquier otro medicamento está sujeto a posibles complicaciones.

En la caracterización de la nefropatía inducida por contrastes radiológicos como el Amidotrizoato de Meglumina en ratas Wistar se evidenciaron variaciones de las variables funcionales y morfológicas glomerulares renales estudiadas. Todo esto está íntimamente relacionada con el alto volumen sanguíneo del que es tributario, lo que le expone por mayor tiempo al tóxico, la excreción renal y la subsiguiente concentración tubular que permite una mayor cantidad del agente y finalmente el pH urinario que favorece la precipitación de algunas sustancias. ^(1,23)

En la caracterización de la nefropatía inducida por Amidotrizoato de Meglumina, contraste radiológico, en ratas Wistar, la existencia de albuminuria en los tres grupos experimentales con alto nivel de significación es una clara evidencia de la injuria glomerular de los grupos en los que se utilizó el contraste. Esto guardó relación con las expresiones funcionales de daño manifiestas en el análisis de la creatinina, FPRE e IFG así como con sus manifestaciones morfológicas, destacando un mayor perjuicio en el grupo con menor volumen de contraste administrado.

Expresión de toda la alteración a nivel de los elementos de la barrera de filtración glomerular (membrana basal) y puede ser un reflejo de una disfunción vascular generalizada. Descrita por diferentes autores tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, y considerada también un factor de riesgo cardiovascular. Su valor de carácter continuo, se considera pronóstico en pacientes con albuminuria considerada dentro de lo normal. Su disminución se asocia a una reducción en los acontecimientos cardiovasculares y renales. ⁽⁵⁷⁾

Según la definición más acertada para las Nefropatías inducida por medios de contraste de la Sociedad Europea de Radiología la cual utiliza los valores de elevación de la



creatinina como variable para establecer el diagnóstico planteando que aumentos por encima del 25% de los considerados basales o de referencias son suficientes para argumentar la existencia de esta patología.

En nuestro estudio la creatinina mostró una elevación en los tres grupos experimentales por encima de los valores de los animales controles y estos aumentos no fueron significativos al analizar el grupo control contra los experimentales pero si entre los grupos experimentales 1 y 2 los cuales además mostraron valores de aumento que nos permite ratificar la existencia de la Nefropatía en los animales con cifras 5 y 3 veces superiores al 25% de los valores de los controles como define la Sociedad Europea de Radiología. El grupo que recibió mayor volumen de contraste la elevación de la variable no alcanzó el 25% definido. ⁽²³⁾

Todo esto puede estar asociado a que aunque esta es la definición más aceptada por la comunidad científica, hoy existen aún muchas discrepancias en cuanto al tema, sobre todo relacionado al tiempo posterior a la administración de contraste al cual aparecen los síntomas, refiriéndose desde las 24 hasta las 72 horas, ⁽⁵²⁾ en este trabajo se decidió utilizar las 24 horas pues era el momento en que más casos de oligoanuria se describían en la literatura. También existen grandes discrepancias en cuanto a los valores que se deben alcanzar y el momento de evaluación de la creatinina, ⁽²³⁾ por ejemplo Aguirre plantea que en este desorden iatrogénico el pico de creatinina ocurre dentro de los 3 a 5 días de la aplicación del radiofármaco, sin embargo, una pequeña proporción de pacientes pueden desarrollar la nefropatía después de una semana de la aplicación del medio. Sin embargo destaca el valor de la definición de la Sociedad Europea al argumentar que es ampliamente usada dada su sensibilidad, ya que requiere pequeños cambios en la concentración de creatinina para el diagnóstico. ⁽¹⁾

Otros elementos de discrepancia entre varios autores está relacionado en considerar además de los valores de creatinina, la cantidad de medio de contraste usado durante el estudio y la exposición en días recientes a medios de contraste. ⁽²³⁾

Debemos argumentar además que no encontramos en la literatura ningún estudio que realizara una comparación entre grupos que recibieron cantidades de contraste diferentes, las inferencias de que a mayor cantidad de contraste utilizado debe aparecer mayor daño se recoge de trabajos en la clínica y las recomendaciones de no exceder de 300mL de producto por la mayor frecuencia de aparición de daño.

Las diferencias encontradas en este trabajo también pueden estar explicadas en que fue de interés trabajar con animales normales, no sensibilizados al daño renal, en busca de la real proporción si los medios eran capaces de causar estas alteraciones en este tipo de animales. En este sentido el trabajo se contrapone con ⁽⁵²⁾ el que plantea que la nefropatía por radiocontraste apenas puede ser inducida en animales normales, pero puede desarrollarse en animales predispuestos a isquemia renal. ⁽⁵²⁾ Sin embargo en nuestro trabajo logramos obtener elevación de la creatinina plasmática en los tres grupos experimentales y dos de ellos con criterios de Nefropatía.

Las nefropatías inducidas por contraste se caracterizaron por una caída del flujo plasmático renal efectivo en los tres grupos experimentales, destacándose el cambio en



el exp 1, al que se le administró menor volumen de contraste, diferencia esta que resultó significativa estadísticamente. Estos resultados se correspondieron con la intensidad de filtrado glomerular y la fracción de filtración donde todos los grupos mostraron ese comportamiento pero sin embargo en estas variables las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas, mostrando resultados proporcionales entre todas estas variables.

Todo lo cual puede estar dado por que en los modelos animales, la inyección de medios de contraste reduce el flujo sanguíneo medular, disminuye el contenido tisular de oxígeno e incrementa la agregabilidad de los eritrocitos. La respuesta hemodinámica al contraste se ha descrito como bifásica, con un incremento en el flujo sanguíneo renal durante los primeros 20 minutos, seguido de una reducción en la perfusión medular que puede persistir por horas o incluso días ⁽¹⁾

En este trabajo se muestra correlación entre los resultados de la mayoría de las variables funcionales y las morfológicas mostrando en todas estas últimas diferencias significativas caracterizándose este estudio por un aumento del tamaño glomerular. Todo lo cual se mostró en relación con el aumento de la creatinina y la caída del flujo plasmático renal efectivo y la intensidad de filtración glomerular, con igual comportamiento corroborando mayores alteraciones morfológicas en los grupos con mayor daño, es decir en aquellos que recibieron menor volumen de contraste.

CONCLUSIONES

- La administración de Amidotrizoato de Meglumina provocó daños morfofuncionales glomerulares, predominando estos a menor dosis.
- Se observó reducción de la función renal probablemente causada por aumento de la viscosidad sanguínea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre M C. Nefropatía por medios de contraste. Acta Med Coloma 2007 Apr-Jun ; 32(.2)
2. Sartori P et al: Medios de contraste en imágenes. RAR 2013; 77(1)
3. Fernández J C. Nefropatía inducida por medios de contraste. 2008 6(2)
4. Abrams HL. Abrams angiography: vascular and interventional radiology, 4ta ed. Stanley Baum; 1997: 3-12.
5. García Mónaco R, Paganini L, Ocantos J. Medios de contraste radiológicos, lo que un médico no puede dejar de conocer. Buenos Aires: Journal; 2011:92.
6. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S Food and Drug Administration. Radiology 1997; 203:605-610.
7. Bartels ED, Brun GC, Gammelmtoft A, et al: Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. Acta Med Scand 1954; 150 (4):297-302.
8. Alwall N, Erlanson P, Tornberg A: The clinical course of renal failure occurring after IV urography. Acta Med Scand 1955; 152 (3):163-73.
9. Guía de los medios de contraste de la ESUR: 2010. Versión 7.0.



- 10.** Gomes A, Lois JF, Baker JD, et al. Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1989; 170:65-68.
- 11.** Bettmann MA. The evaluation of contrast-related renal failure. *AJR* 1991; 157:66-68.
- 12.** Girón Mino J, Torres M Z. Cambios de la función renal en la nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes después de coronariografía. *Nefrología Mexicana*. 2012; 31(2).
- 13.** Thomsen HS, Morcos SK: Members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur Radiol* 2005; 15: 749 - 54.
- 14.** Aspelin P: Effect of ionic and non-ionic contrast media on morphology of human erythrocytes. *Acta Radiol Diagn* 1978; 19:675-68
- 15.** Rodrigo E. Enfermedades nefrourinarias (I) *Medicine*. 2007; 9(79):5049-5056.
- 16.** Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J*: 2006; 82:106-16.
- 17.** Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005; 365:417-30.
- 18.** Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury *Lancet* 2012; 380: 756-66
- 19.** Kaplan NM, Ronald G. *Clinical Hypertension*. 10th ed.; New York: Lippincott; 2010 p. 1-19.
- 20.** Glovieski M, Glockner J, Crane JA, Mekusick MA, Misra S, Grande J, Lerman J, Textor S: Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease. *Hypertension* 2011; 58: 1066-1072.
- 21.** Llerena LR. Sustancias de contraste para estudios radiográficos en cardiología intervencionista. *Rev Cub Med* 2002 May-Jun; 41(2)
- 22.** Díaz RV. Nefropatía por medio de contraste en angiografía cardiaca *Med Int Mex* 2010; 26(3):226-236
- 23.** Camacho J. Nefrotoxicidad inducida por medios de contraste: Desafío al avance de la Ciencia. *Fármacos* 2006; 19: 1-2.
- 24.** Utilización de Medios de Contraste Radiológicos Vasculares. *Arch Aler Inmun Clín* 2012; 43(3):82-113
- 25.** Marenzi G, Bartorelli AL. *Pharmacology in the Catheterization Laboratory*. Edited by Ron Waksman and Andrew E Ajani. New York: Blackwell Publishing; 2010 p.195-200
- 26.** Lopes AC. *Tratado de Clínica Médica*. 1ª.edição, São Paulo:Editora Roca; 2006. p. 2854-5.
- 27.** Rudnick MR. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*, 1995; 47:254-61
- 28.** Luis F Serau: Nefropatía inducida por contraste. *Perspectivas Médicas*. 2006 Jan-Dec; 17: 45-48



- 29.** Drager I F, Andrade I, Barros de Toledo J F, Laurindo F R, and Machado C S. Renal effects of N-Acetylcystein in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress- mediated tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1803-1807
- 30.** Yano T Y. Cyclic AMP reverses radiocontrast media induced apoptosis in LLC-PKI cells by activating A kinase/ PI-3 kinase. *Kidney Int* 2003; 64: 2052-2063
- 31.** Zhang G. Early detection of apoptosis using a fluorescent conjugate of annexin V. *Biotechniques* 1997; 23: 525-531
- 32.** Meschi M. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 2006; 34(8)
- 33.** Revilla Martí P, et al: Profilaxis de la nefropatía inducida por contraste en pacientes de alto riesgo con SCASEST. *Cor Salud* 2012 Jul-Sep;4(3):151-156
- 34.** Arana E, Catala-Lopez F. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(8):343-350.
- 35.** European Society of Urogenital Radiology: 09/07/2013
- 36.** Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia - Número 17, año 2010
- 37.** Valero M O. Nefropatía inducida por medio de contraste endovenoso yodado. *Anales de Radiología México* 2011; 1:21-26.
- 38.** Tejedor Jorge A. Nuevos aspectos de la nefropatía por contraste. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1010-4
- 39.** Andrew E, Berg KJ: Nephrotoxic effects of X-ray contrast media. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:325-32.
- 40.** *Fund Clin Pharmacol* 2005/*Clin Exp Allergy* 2006.
- 41.** Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5-14
- 42.** Cruz Rodríguez C. Alteraciones de laboratorio en enfermedades del aparato urogenital. En: Suardiaz J. *Laboratorio Clínico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p.159-164
- 43.** Mehta RL, Chertow GM: Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2178-2187
- 44.** Pérez Oliva J F. ¿cómo mejorar el manejo de la enfermedad renal crónica?: consideraciones y recomendaciones prácticas. *Rev Haban Cienc Méd La Habana* 2008; VII.(1)
- 45.** Empresa de producción de Biológicos Carlos J Finaly. *Uratos-Monotest*. 2 ed. Febrero 2010
- 46.** Empresa de producción de Biológicos Carlos J Finaly. *Creatinina*. 2. ed Febrero 2009.
- 47.** Cohen ML. Radionuclide clearance techniques. *Semin Nuci Med* 1974; 4:23-38.
- 48.** Fujita A, Iwatoki D. *Biochem Zts chr*. In: Smith HW, ed. *Principios de la Fisiología Renal*. 1 ed. Madrid: Ateneo; 1963: p.43.
- 49.** Bratton AC, Marshall EK. A new coupling component for sulfanilamide determination. *J Biol Chem* 1939; 128:537.
- 50.** Smith HW, Tinkelstein N. The renal clearance of substituted hipuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 1945; 24:388.



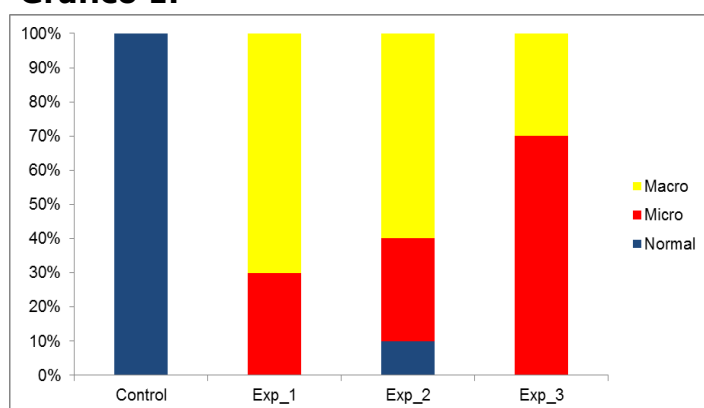
- 51.** Schreiner G. Determination of insulin by means of resorcinol. *Pro Soc Exper Biol and Med* 1950; 70:726.
- 52.** Radiologia Brasileira: Contrast-induced nephropathy: evaluation of n-acetylcysteine and allopunilol protective effect in uninephrectomized rats *Radiol Bras* 2008 Maio-Jun;.41 (3)
- 53.** Vattimo MFF, Santos JG. O efeito protetor do bicarbonato de sódio na nefropatia induzida por contraste radiológico em ratos, *Rev Esc Enferm USP* 2013; 47(3):722-7. Disponible en: <http://www.ee.usp.br/reeusp/>
- 54.** Hsu SP, Tsai TJ, Chien CT. Ioxitalamate induces renal tubular apoptosis via activation of renal efferent nerve-mediated adrenergic signaling, rennin activity and reactive oxygen species production in rats. *Toxicol Sci.* 2010; 114(1):149-58.
- 55.** Pinto CF, Watanabe M, Vamo MF. Hydraon and N-acetylcysteine in acute renal failure caused by iodinated contrast medium: an experiment with rats. *J Nephrol.* 2008; 21(5):783-8.
- 56.** Bernardina LD, Diccini S, Belasco AGS, Biencourt ARC, Barbosa DA. The clinical outcome of paents with acute renal failure in intensive care unit. *Acta Paul Enferm.* 2008; 21(n.esp):174-8.
- 57.** Campos et al. Nefrotoxicidade induzida por radiocontraste em ratos wistar. *Archives of Veterinary Science* 2010; 15(1) :16-21
- 58.** Gorriz J L, Teruel, S. Catalan B. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y Nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(12):1182-1192.

Anexos

Tablas y Gráficos

Relación de porcentos de ratas con albuminuria.

Gráfico 1.



Fuente. Investigación realizada.

Creatinina plasmática.



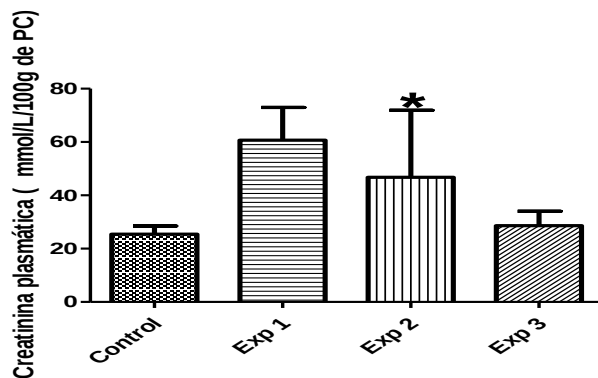
Tabla 1.

Grupos	X	DE	CV
Control	25,4	9,7	94,6
Exp-1	60,7	38,7	1496,5
Exp-2	46,8	79,4	6301,7
Exp-3	28,6	17,1	292,1

Fuente: Investigación Realizada.

X= Media; DE= Desviación Estándar; CV= Coeficiente de Variación

Gráfico 2.



Fuente. Investigación realizada.

* Diferencia significativa entre el Exp 1 y el Exp 2.

Flujo plasmático renal efectivo.

Tabla 2.

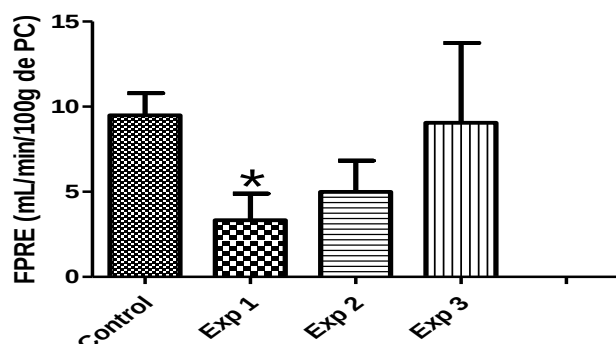
Grupos	X	DE	CV
Control	9.409	9.409	9.409
Exp-1	3.33	3.33	3.33
Exp-2	4.99	4.99	4.99
Exp-3	9.06	9.06	9.06

Fuente: Investigación Realizada.

X= Media; DE= Desviación Estándar; CV= Coeficiente de Variación



Gráfico 3.



Fuente. Investigación realizada.

* Diferencia significativa entre el control y el Exp 1.

Intensidad de filtrado glomerular.

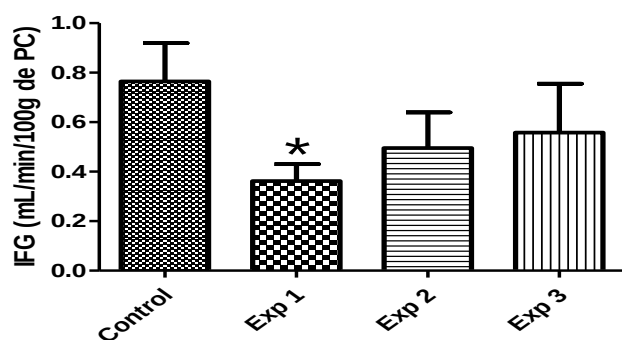
Tabla 3.

Grupos	X	DE	CV
Control	0.7650	0.4886	0.2315
Exp-1	0.7650	0.2169	0.2459
Exp-2	0.4952	0.4557	0.1885
Exp-3	0.5582	0.6229	0.3880

Fuente: Investigación Realizada.

X= Media; DE= Desviación Estándar; CV= Coeficiente de Variación

Gráfico 4.

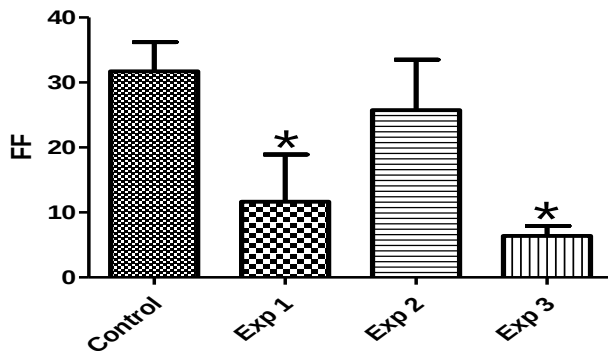


Fuente. Investigación realizada.

* Diferencia significativa entre el control y el Exp 1.

Fracción de filtración.

Gráfico 5.



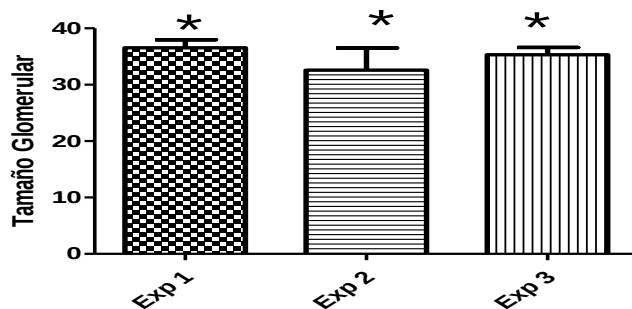
Fuente: Investigación realizada

* Diferencia significativa entre el control y el Exp 1.

* Diferencia significativa entre el control y el Exp 3.

Número de glomérulos con aumento del tamaño. (Tamaño glomerular)

Gráfico 6.



Fuente. Investigación realizada.

* Diferencia significativa entre el control y el Exp 1.

*Diferencia significativa entre el control y el Exp 2.

*Diferencia significativa entre el control y el Exp 3.

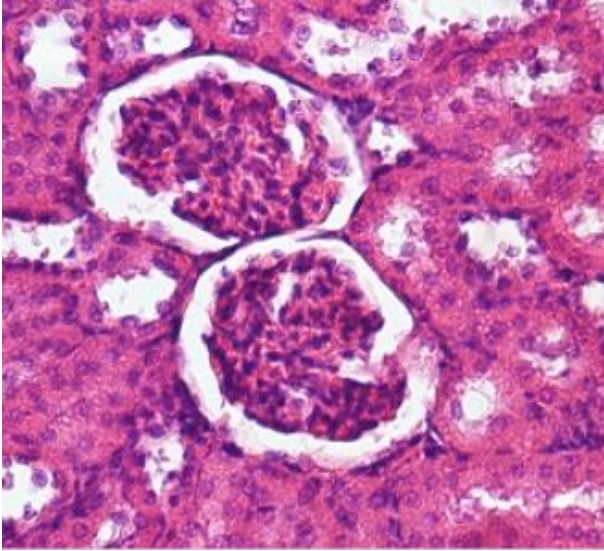
Esquema del ensayo experimental.

Gráfico 7.

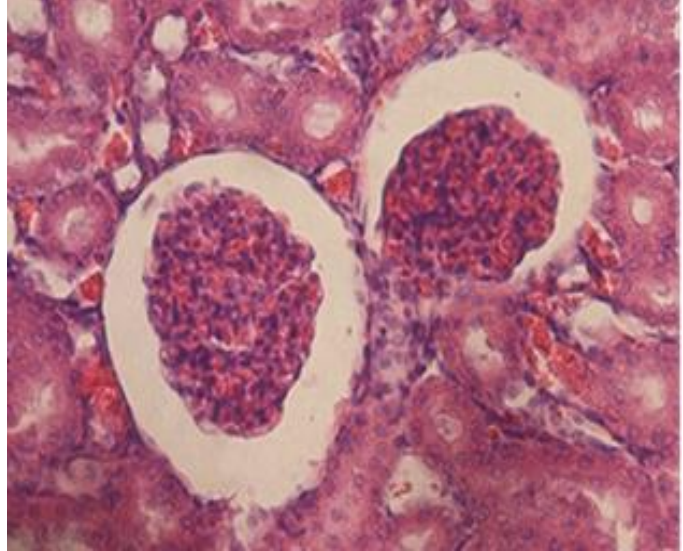




Imágenes
Microfotografía Óptica



Glomérulo normal
Coloración Hematoxilina – Eosina



Glomérulo patológico
Coloración Hematoxilina - Eosina