

USO DE ESTATINAS COMO NEFROPROTECCIÓN EN ESTUDIOS  
CONTRASTADOS INTRAVENOSOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL  
DURANTE EL AÑO 2017

MANUEL ANDRES MALAGON SORIANO  
MIGUEL ANGEL TORRES RESTREPO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2018

USO DE ESTATINAS COMO NEFROPROTECCIÓN EN ESTUDIOS  
CONTRASTADOS INTRAVENOSOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL  
DURANTE EL AÑO 2017

MANUEL ANDRES MALAGON SORIANO  
MIGUEL ANGEL TORRES RESTREPO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista  
en Medicina Interna

Asesores:

GIOVANI CAVIEDEZ PEREZ  
Médico Internista

ORLANDO MONTERO GARCIA  
Medico Nefrólogo

Asesor metodológico  
LINA MARIA LEIVA PANQUEVA  
Médico Especialista en Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2018

Nota de aceptación:

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----

Firma del presidente del jurado

-----

Firma del jurado

-----

Firma del jurado

Neiva, Febrero 19 del 2018.

## DEDICATORIA

*A mi madre, gran apoyo en los momentos importante de mi vida,  
A Ana maría mi soporte y mi apoyo en los momentos más necesarios*

Miguel Ángel

*A mi familia, apoyo incondicional y constante en mi vida.*

Manuel Andrés

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresan sus agradecimientos:

A la Universidad Surcolombiana, Facultad de Salud, por permitirnos los espacios para realizar esta especialización.

A los asesores Doctores GIOVANI CAVIEDEZ PEREZ, Médico Internista, ORLANDO MONTERO GARCIA, Médico Nefrólogo y LINA MARIA LEIVA PANQUEVA, Médico Especialista en Epidemiología, por los valiosos aportes en nuestra formación.

A los profesores de Medicina Interna, a ellos todo nuestro agradecimiento y cariño.

A todos los participantes sinceros agradecimientos

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	18
1. JUSTIFICACIÓN	22
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3. ANTECEDENTES	24
4. OBJETIVOS	30
4.1 OBJETIVO GENERAL	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
5. MARCO TEORICO	31
5.1 INCIDENCIA DE IRA ASOCIADA A CONTRASTE	32
5.2 FACTORES DE RIESGO	32
5.3 DEFINICIÓN DE IRA ASOCIADO A CONTRASTE	34
5.4 EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS	40
5.5 MANEJO DE SÍNTOMAS MUSCULARES POR ESTATINAS	42
5.6 FACTORES DE RIESGO	43
5.7 DIABETES	44
5.8 NEFROPATÍA CUANDO SE USA MEDIOS DE CONTRASTE INTRAVENOSO	46
6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	48
7. DISEÑO METODOLOGICO	52
7.1 TIPO DE ESTUDIO	52

		Pág.
7.2	LUGAR	52
7.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	52
7.3.1	Población	52
7.3.2	Muestra	52
7.3.3	Definición de caso	52
7.3.4	Control	53
7.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	53
7.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	53
7.6	PLANTEAMIENTO PRUEBA DE HIPÓTESIS	53
7.7	ESTRATEGIAS CONTROL DE VARIABLES DE CONFUSIÓN	53
7.8	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	54
7.8.1	Instrumento para la recolección de información	54
7.9	PRUEBA PILOTO	54
7.10	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	54
7.11	FUENTES DE INFORMACIÓN	55
7.12	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	55
7.12.1	Análisis univariado	55
7.12.2	Análisis bivariado	55
8.	RESULTADOS	56
9.	PRESUPUESTO	78
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	80
11.	CONSIDERACIONES ETICAS	81
12.	DISCUSIÓN	83
13.	CONCLUSIONES	87

	Pág.
14. RECOMENDACIONES	88
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	89
ANEXOS	98



## LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Riesgo de nefropatía asociado a contraste	34
Tabla 2	Riesgo de nefropatías por contraste y de diálisis según Puntuación <i>de Mehran</i>	35
Tabla 3	Definición IRA según KDIGO	35
Tabla 4	Características del nefroprotector ideal	37
Tabla 5	Criterios diagnósticos de mialgia por estatinas	41
Tabla 6	Factores de riesgo para mialgia por estatinas	46
Tabla 7	Distribución según las variables socio demográficas	57
Tabla 8	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas en el grupo de los casos (n=63)	58
Tabla 9	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas en el grupo control (n=63)	59
Tabla 10	Distribución según el volumen de contraste administrado, tipo de nefroprotección, terapia de reemplazo renal y el egreso del paciente	61
Tabla 11	Análisis de normalidad para las variables cuantitativas	62
Tabla 12	Correlación entre las variables edad, IMC, volumen de contraste y los valores de creatinina	63
Tabla 13	Distribución para las variables socio demográficas de los pacientes expuestos de medios de contraste (n=126)	66

	Pág.	
Tabla 14	Distribución según el tipo de contraste, la presencia de nefropatía y el uso de terapia de reemplazo renal (n=126)	67
Tabla 15	Medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas (n=126)	68
Tabla 16	Comparación de medidas de tendencia central para las variables creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs	70
Tabla 17	Prueba de rangos de wilcoxon para las variables creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs	70
Tabla 18	Prueba de rangos de wilcoxon para las variables creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs	71
Tabla 19	Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas (n=126)	72
Tabla 20	Correlación entre las variables edad, IMC, volumen de contraste y los valores de creatinina (n=126)	73
Tabla 21	Tabla de contingencia entre el uso de atorvastatina y presentación de nefropatía	73
Tabla 22	Prueba de chi cuadrado entre el uso de atorvastatina y presentación de nefropatía	74
Tabla 23	Tabla de contingencia entre la presentación de nefropatía y el sexo	75
Tabla 24	Prueba de chi cuadrado entre la presentación de nefropatía y la edad	75
Tabla 25	Tabla de contingencia entre entre la presentación de nefropatía y el tipo de egreso	76
Tabla 26	Prueba de chi cuadrado entre la presentación de nefropatía y el tipo de egreso	76
Tabla 27	Regresión logística, variable dependiente presencia de nefropatía	77

		Pág.
Tabla 28	Presupuesto global de la investigación (en miles de pesos)	78
Tabla 29	Descripción de los gastos de personal (en miles de pesos)	78
Tabla 30	Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles de pesos)	78
Tabla 31	Materiales y suministros (en miles de pesos)	79

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Distribución según el género (n=126)	64
Grafica 2	Distribución según la edad (n=126)	64
Grafica 3	Distribución según los antecedentes (n=126)	65
Grafica 4	Distribución según la creatinina inicial (n=126)	69
Grafica 5	Distribución según la creatinina control a las 48hrs (n=126)	69
Grafica 6	Comparación de los valores de creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs con respecto a la edad (n=126)	71
Grafica 7	Distribución según el uso de atorvastatina y presentación de nefropatía (n=126)	74

## LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Instrumento	99
Anexo B	Consentimiento informado	100

## RESUMEN

La nefropatía inducida por contraste (CIN por sus siglas en inglés) es una causa de injuria renal aguda importante en el contexto de la atención hospitalaria. Se define como la elevación de creatinina sérica (CrS)  $\geq 0.5$  mg/dL o un aumento de  $\geq 25\%$  dentro de las 48 horas posteriores a la administración del medio de contraste con respecto al valor de CrS inicial. Tiene una incidencia reportada que varía entre 3.1 a 31%, según el perfil de riesgo de los pacientes. El desarrollo de CIN conlleva un incremento de 5.5 veces el riesgo de muerte comparado con aquellos pacientes que no la desarrollan.

No se ha establecido un fármaco o método ideal para prevenir su aparición. En la actualidad el de mayor evidencia y eficacia es la hidratación con líquidos isotónicos a 1 cc/kg/h previo y posterior a la exposición al contraste.

La búsqueda de medidas de nefroprotección se ha convertido en un desafío para la nefrología moderna, es aquí en donde las estatinas han sido parcialmente estudiadas, postulando como mecanismo de nefroprotección sus efectos pleiotrópicos (colesterol independientes), a saber: mejoran función endotelial, efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores, propiedades antitrombóticas, efectos antiproliferativos. Las estatinas pueden reducir radicales libres de oxígeno e inflamación, inducir la síntesis de inhibidores de la vía del TGF- $\beta$  y disminuir la fibrosis renal.

Hay fuerte evidencia clínica (múltiples estudios aleatorizados controlados y meta-análisis) que muestra que el uso de estatinas es una medida profiláctica eficaz para el desarrollo de CIN con un excelente perfil de seguridad (sin diferencias con respecto al placebo).

Las complicaciones como miopatía, miositis o anomalías hepáticas se evidencian 3 a 4 meses después de iniciada la terapia con estatinas, no en dosis aisladas como las que se usan en protocolos de nefroprotección.

Con respecto a efectos secundarios gastrointestinales, el más frecuentemente descrito con uso crónico son flatulencias en el 4.8%, otros incluyen dispepsia, constipación, náuseas y vómitos.

Sin embargo, datos de meta-análisis de ensayos clínicos indican que la incidencia de efectos adversos no es mayor comparada con los controles no expuestos a estatinas.

Atorvastatina (Lipitor® 80 mg, Pfizer) es un medicamento aprobado para uso clínico desde 1996 por Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia (Reg. San. No. INVIMA 2003M-0002537) con las únicas contraindicaciones: enfermedad hepática activa, mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas, lactantes e hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento 15, 16. Antecedentes que serán descartados mediante entrevista y revisión de historia clínica de los pacientes.

Sin embargo, la evidencia de su eficacia nefroprotectora es aplicable al contexto de síndromes coronarios agudos y arteriografía coronaria, con altos volúmenes de medio de contraste intra-arterial, en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y por lo tanto de desarrollar CIN.

En la ciudad de Neiva hay un creciente número de centros hospitalarios en donde se realizan diariamente estudios tomográficos con contraste intravenosos (por ejemplo, en el Hospital Universitario de Neiva se realizaron 3621 estudios contrastados durante el año 2015) con el riesgo intrínseco de desarrollar CIN en los pacientes sometidos a estos procedimientos.

Aquí planteamos un estudio prospectivo de intervención para determinar la eficacia de la atorvastatina en la prevención de nefropatía inducida por contraste intravenoso en estudios tomográficos de rutina (cerebro, tórax y abdomen) en el Hospital Universitario de Neiva durante el año 2017.

Se encontró que la administración de atorvastatina administrada por vía oral previo y posterior a la administración de contraste intravenoso hipo-osmolar se asocia a menor incidencia de nefropatía por contraste. No encontrando relación entre la raza, sexo y la posibilidad de presentar nefropatía por contraste ni en la cantidad de contraste administrado y la posibilidad de aparición de la NIC. No se presentaron efectos adversos inmediatos ni tardíos con el uso de estatinas en dosis en bolo y por corto periodo de tiempo, planteando su inocuidad y seguridad.

Palabras claves: Estatina, Nefropatía inducida por contraste.

## SUMMARY

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a major cause of acute kidney injury in the context of hospital care. It is defined as the elevation of serum creatinine (CrS)  $\geq 0.5$  mg / dL or an increase of  $\geq 25\%$  within 48 hours after the administration of the contrast medium with respect to the initial CrS value. It has a reported incidence that varies between 3.1 to 31%, according to the risk profile of the patients. The development of CIN leads to an increase of 5.5 times the risk of death compared with those patients who do not develop it.

No drug or ideal method to prevent its onset has been established. Currently the most evidence and efficacy is hydration with isotonic liquids at 1 cc/kg/h before and after exposure to contrast.

The search for nephroprotection measures has become a challenge for modern nephrology, this is where statins have been partially studied, postulating as a mechanism of nephroprotection its pleiotropic effects (independent cholesterol), namely: improve endothelial function, anti-inflammatory effects and immunomodulatory, antithrombotic properties, antiproliferative effects. Statins can reduce free radicals of oxygen and inflammation, induce the synthesis of inhibitors of the TGF- $\beta$  pathway and decrease renal fibrosis.

There is strong clinical evidence (multiple randomized controlled studies and meta-analysis) showing that the use of statins is an effective prophylactic medicine for the development of CIN with an excellent safety profile (no differences with respect to placebo).

Complications such as myopathy, myositis or hepatic abnormalities are evident 3 to 4 months after the start of statin therapy, not in isolated doses such as those used in nephroprotection protocols.

With regard to gastrointestinal side effects, the most frequently described with chronic use are flatulence in 4.8%, others include dyspepsia, constipation, nausea and vomiting. However, meta-analysis data from clinical trials indicate that the incidence of adverse effects is not greater compared to controls not exposed to statins.

Atorvastatin (Lipitor® 80 mg, Pfizer) is an approved drug for clinical use since 1996



by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States and by the National Institute of Food and Drug Surveillance (INVIMA) of Colombia (Reg. San No. INVIMA 2003M-0002537) with the only contraindications: active liver disease, women who are pregnant or who may become pregnant, nursing and hypersensitivity to any of the components of this medication. Background that will be discarded through interview and review of patients' clinical history.

However, the evidence of its nephroprotective efficacy is applicable to the context of acute coronary syndromes and coronary arteriography, with high volumes of intra-arterial contrast medium, in patients with very high cardiovascular risk and therefore of developing CIN.

In the city of Neiva there is a growing number of hospital centers where tomographic studies with intravenous contrast are carried out daily (for example, in the University Hospital of Neiva there were 3621 contrasted studies during 2015) with the intrinsic risk of developing CIN in the patients subjected to these procedures.

Here we propose a prospective intervention study to determine the efficacy of atorvastatin in the prevention of intravenous contrast induced nephropathy in routine tomographic studies (brain, chest and abdomen) at the University Hospital of Neiva during 2017.

It was found that the administration of atorvastatin administered orally before and after the administration of hypo-osmolar intravenous contrast is associated with a lower incidence of contrast nephropathy. Not finding a relationship between race, sex and the possibility of presenting nephropathy by contrast or in the amount of contrast administered and the possibility of the appearance of CIN. There were no immediate or late adverse effects with the use of statins in bolus doses and for a short period of time, considering their safety and safety

Key words: statins, contrast induced nephropathy

## INTRODUCCION

La nefropatía inducida por contraste (*CIN* por sus siglas en inglés) es una causa de injuria renal aguda importante en el contexto de la atención hospitalaria. Se define como la elevación de creatinina sérica (CrS)  $\geq 0.5$  mg/dL o un aumento de  $\geq 25\%$  dentro de las 48 horas posteriores a la administración del medio de contraste con respecto al valor de CrS inicial o un incremento por encima de 0.3 mg/dl, acorde a la nueva guía de práctica clínica sobre injuria renal aguda de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*<sup>1-3</sup>. Tiene una incidencia reportada que varía entre 3.1 a 31%,<sup>4</sup> según el perfil de riesgo de los pacientes. El desarrollo de esta conlleva a un incremento de 5.5 veces el riesgo de muerte comparado con aquellos pacientes que no la desarrollan<sup>5-8</sup>

A lo largo de la historia se ha intentado buscar un fármaco ideal y que tenga un soporte sólido en cuanto a la evidencia para prevenir su aparición. En la actualidad el que aporta mayor evidencia y eficacia es la hidratación con líquidos isotónicos a 1 cc/kg/h previo y posterior a la exposición al contraste<sup>2</sup>

Pero la búsqueda de medidas de nefroprotección se ha convertido en un desafío para la nefrología moderna, es aquí en donde las estatinas han sido parcialmente estudiadas, y en la que la evidencia podría determinar su efecto nefroprotector, postulando como mecanismo sus efectos pleiotrópicos (colesterol independientes),

---

<sup>1</sup> Maeder M, Klein M, Fehr T, et al. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1763-1771.

<sup>2</sup> Section 4: Contrast-induced AKI. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):69-88.

<sup>3</sup> Fliser D, Laville M, Covic A, 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. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4263-4272.

<sup>4</sup> Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, et al. Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention. *Eur Radiol.* 2016;26(9):3310-3318.

<sup>5</sup> Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci.* 2007;334(4):283-290.

<sup>6</sup> Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology.* 2011;21(12):2527-2541

<sup>7</sup> Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-associated Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):725-735.

<sup>8</sup> Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Interventional Cardiology Clinics.* 3(3):363-367.

los cuales podrían mejorar la función endotelial, también por sus efectos anti-inflamatorios e inmuno moduladores y propiedades antitrombóticas, también descritos efectos antiproliferativos. Pero en el cual no se ha podido determinar su real efecto de prevención de aparición de NIC, pero la más aceptada podría ser por la reducción de radicales libres de oxígeno e inflamación e inducir la síntesis de inhibidores de la vía del TGF- $\beta$  y disminuir la fibrosis renal.<sup>9-16</sup>

---

<sup>9</sup> Philips B, MacPhee I. Do statins prevent acute kidney injury? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(10):1547-1561

<sup>10</sup> Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Ghodrati-pour Z, et al. Strategies Preventing Contrast-Induced Nephropathy After Coronary Angiography: A Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review of 125 Randomized Controlled Trials. *Angiology.* 2016;68(5):389-413.

<sup>11</sup> Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine.* 2016;164(6):406-416.

<sup>12</sup> Zhang BC, Li WM, Xu YW. High-dose statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2011;27(6):851-858.

<sup>13</sup> Park SH, Jeong MH, Park IH, et al. Effects of combination therapy of statin and N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology.* 2016;212:100-106.

<sup>14</sup> Chyou AC, Thodge A, Feldman DN, et al. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015;17(4):375.

<sup>15</sup> Toso A, Leoncini M, Maioli M, et al. Pharmacologic Prophylaxis for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Interventional Cardiology Clinics.* 3(3):405-419.

<sup>16</sup> Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *Jama.* 2006;295(23):2765-2779.

<sup>17</sup> Patti G, Ricottini E, Nusca A, et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty--contrast-induced nephropathy] trial). *Am J Cardiol.* 2011;108(1):1-7.

<sup>18</sup> Pappy R, Stavrakis S, Hennebry TA, et al. Effect of statin therapy on contrast-induced nephropathy after coronary angiography: a meta-analysis. *International journal of cardiology.* 2011;151(3):348-353.

<sup>19</sup> Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97(8a):52c-60c.

<sup>20</sup> Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97(8a):77c-81c.

Lo que ha llevado a esta molécula a ser tenida en cuenta como una opción válida en cuanto a su uso como nefroprotector es la evidencia clínica (múltiples estudios aleatorizados controlados y meta-análisis) en el cual su uso muestra ser eficaz para la prevención del desarrollo de CIN con un excelente perfil de seguridad dado sus mínimos eventos adversos (sin diferencias con respecto al placebo)<sup>12,17,18</sup> demostrándose a lo largo de su uso y validez por la evidencia que muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a presentación de dolor muscular, trastornos musculares, anomalías de la función hepática, enfermedad gastrointestinal, edema ni erupción cutánea entre los grupos experimentales expuestos a estatina en comparación con placebo.<sup>19, 20</sup>

Validado por el *Canadian Working Group Consensus Update: Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance del 2013* que señala que las complicaciones como miopatía, miositis o anomalías hepáticas se evidencian 3 a 4 meses después de iniciada la terapia con estatinas, en la que las dosis en bolo por corto periodo de tiempo, como son usadas usualmente en protocolos de nefroprotección. Incluso, se ha determinado que el uso de estatinas en pacientes con enfermedad hepática compensada e hipercolesterolemia con aminotransferasas elevadas es efectivo y seguro.<sup>21</sup>

Con respecto a efectos secundarios gastrointestinales, el más frecuentemente descrito con uso crónico son flatulencias en el 4.8%, otros descritos incluyen dispepsia, constipación, náuseas y vómitos. Sin embargo, datos de unos meta-análisis de ensayos clínicos indican que la incidencia de efectos adversos no es mayor comparada con los controles no expuestos a estatinas.<sup>21-24</sup> Adicionalmente,

---

<sup>21</sup> Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1553-1568

<sup>22</sup> Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal.* 2015.

<sup>23</sup> McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8a):89c-94c.

<sup>24</sup> Jacobson TA. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology.* 8(3):S1-S4.

<sup>25</sup> Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J.* 2014;168(1):6-15.

<sup>26</sup> Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9601):1781-1790.

dos meta-análisis que evaluaron los beneficios o daños de las estatinas (rosuvastatina, atorvastatina y sivistatina) usadas en pacientes con enfermedad renal no mostraron deterioro de su función, por el contrario hubo una tendencia a la mejoría o al mantenimiento de la misma. Mostrando una reducción en la mortalidad y en eventos cardiovasculares.<sup>25, 26</sup>

Detallando la molécula en cuestión y mas la que se utilizara en el estudio la Atorvastatina (Lipitor® 80 mg, Pfizer) es un medicamento aprobado para uso clínico desde 1996 por *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia(Reg.San.No.INVIMA2003M-0002537) con las únicas contraindicaciones: enfermedad hepática activa, mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas, lactantes e hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento <sup>15, 16</sup>. Antecedentes que serán descartados mediante entrevista y revisión de historia clínica de los pacientes.

Sin embargo, la evidencia de su eficacia nefroprotectora es aplicable al contexto de síndromes coronarios agudos y la realización de arteriografía coronaria, con altos volúmenes de medio de contraste intra-arterial, en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular llevando a un incremento de desarrollar CIN. Sin poder determinar si este podría ser aplicado cuando el contraste se administra de forma intravenosa dado la ausencia de estudios aleatorizados que valoren su eficacia en el contexto mencionado previamente por lo que nuestro estudio plantea la primera evidencia solida que podria llevar a recomendar su utilización en este contexto específico.

En la ciudad de Neiva, hay un creciente número de centros hospitalarios en donde se realizan diariamente estudios tomográficos con contraste intravenosos (por ejemplo, en el Hospital Universitario de Neiva se realizaron 726 estudios contrastados durante el año 2016) con el riesgo intrínseco de desarrollar CIN en los pacientes sometidos a estos procedimientos.

Por lo que planteamos un estudio prospectivo de intervención para determinar la eficacia de la atorvastatina en la prevención de nefropatía inducida por contraste intravenoso en estudios tomográficos de rutina (cerebro, tórax y abdomen) en el Hospital Universitario de Neiva durante el año 2017

## 1. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, en nuestra región se realizan diariamente un gran número de estudios imagenológicos contrastados debido a la existencia de centros de salud de segundo y tercer nivel de atención, con una creciente dotación de equipos y personal entrenado en la realización de este tipo de estudios, mejorando la oportunidad para el uso del recurso, existiendo, de igual forma, mayor riesgo para la presentación de nefropatías secundarias al uso de contrastes.

En el Hospital Universitario de Neiva, un centro de salud de tercer nivel de atención del sur de Colombia, se realizaron 726 estudios tomográficos con contraste intravenoso durante el año 2016, con un promedio de 2 estudios al día. Esto plantea la necesidad de optar diferentes estrategias para minimizar el riesgo de nefropatía por medios de contraste.

Dada la poca evidencia encontrada en la literatura médica mundial para establecer un medicamento o estrategia ideal para prevenir la aparición de nefropatía inducida por uso de contrastes intravenosos en el que se ajusten diferentes aspectos como la seguridad, mínima interacción con otros medicamentos o comorbilidades, efectos adversos mínimos o inexistentes y a un costo bajo, no es fácil de determinar, por lo que en el presente estudio se plantea el posible beneficio del uso de estatinas como nefroprotector en pacientes sometidos a estudios tomográficos con contraste intravenoso.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra ciudad existen centros de salud con capacidad locativa y un gran potencial humano para el tratamiento integral de pacientes, incluyéndose dentro de estos, un centro de atención de tercer nivel en el cual se realizan actividades académicas, con revisión de la literatura en torno a medicamentos y actividades que se utilizan para disminuir el riesgo de padecer nefropatía secundaria a la administración de medios de contraste; lo cual llevo a evidenciar el uso de estatinas a altas dosis, en el contexto de los síndromes coronarios y su relación con la realización de estudios angiográficos en donde se efectúa la administración de altas cargas de medios de contraste por vía intra arterial, estableciéndose, en investigaciones con alto rigor metodológico el beneficio del uso de estatinas en cuanto a la reducción de nefropatía posterior a la exposición a medios contrastados, disminuyendo estancia y costos hospitalarios.

Existe poca evidencia relacionada al uso de estatinas durante la realización de estudios tomográficos rutinarios donde la carga de medios de contraste es menor, y su administración es intravenosa, lo cual motiva el planteamiento la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el beneficio del uso de las estatinas como nefroprotector en pacientes sometidos a estudios con medios de contraste en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Neiva, en el periodo comprendido entre el 1° marzo 2017 y el 1° de noviembre de 2017?

### 3. ANTECEDENTES

El efecto benéfico de las estatinas es bien conocido en el contexto de la enfermedad coronaria y síndromes coronarios agudos (SCA), en los cuales son sometidos a arteriografía coronaria esto respaldado por múltiples estudios realizados a nivel mundial, demostrando efectos beneficios hasta ahora poco conocidos en pacientes llevados a estos procedimientos en la que hay una alta administración de medios de contraste yodados; de predominio iso o hiperosmolares y en la que se ha observado un menor impacto en el aumento de los niveles de creatinina sérica (CrS) y por ende en menor incidencia de nefropatía inducida por contraste (NIC).

Dado su bajo costo y mínimos efectos adversos, las estatinas son candidatas para ser una óptima medida protectora en aquellos individuos con alto riesgo de NIC. dentro de los estudios descritos en los que se evidenciaron efectos favorables asociados a la administración de altas dosis de atorvastatina como pre tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST llevados a angioplastia de urgencia. Esta el realizado en el hospital de Hebei, China entre el 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre del 2011, donde se distribuyeron al azar 161 pacientes que fueron llevados a angioplastia de urgencia y se dividieron en 2 grupos en uno en el que se administro 80 mg de atorvastatina y se denominó grupo “*Ator*” con 78 pacientes y el control con 83 instaurando tratamiento estándar incluido líquidos isotónicos a 1 cc/kg/hora, donde se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a aparición de NIC en el grupo “*Ator*”, 2.6% vs 15.6% en el placebo, con una  $p < 0.01$ , con creatinina significativamente menor en dicho grupo, con  $p < 0.0001$ , siendo así la atorvastatina un factor independiente asociado con menor incidencia de nefropatía el cual fue estadísticamente significativo (OR 0.084; 95% CI 0.015– 0.462,  $p = 0.004$ ).<sup>27</sup>

Otro estudio realizado en Italia en el hospital local de Prato entre agosto de 2010 y julio de 2012, con una población mayor, se administraron tempranamente dosis altas de rosuvastatina para prevención de NIC en pacientes con SCA, en este estudio prospectivo aleatorizado con una población de 543 individuos, 271 fueron asignados a dosis elevadas de rosuvastatina y 272 a grupo control, administrándose en el grupo de intervención con 40 mg previo al procedimiento seguido por 20 mg/día ajustando la dosis según la tasa de filtración glomerular (TFG) por drenaje de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en la cual se suministraba 10 mg/día, no modificándose el tratamiento anti agregante para SCA, esto sumado a líquidos (solución salina normal 0.9%) a razón de 1 ml/kg/hora y N-acetil cisteína (NAC), pero en aquellos con FEVI <40% se redujo la infusión de SSN a 0.5 cc/kg/hora y fueron suspendidos los nefrotóxicos en todos los grupos, la fórmula utilizada para determinar la TFG fue el MDRD. La NIC ocurrió en 55 pacientes en total (10.9%),



17 (6,7%) en el grupo de estatinas y 38 (15.1%) en grupo control con OR 0.41; 95% CI; 0.22 - 0.74;  $p= 0.003$ ). Siendo estadísticamente significativos incluso ajustando parámetros como edad este valor siguió siendo significativo con OR 0.38; 95% CI; 0.20 - 0.71;  $p = 0.003$ ).<sup>28</sup>

Esto derivó en estudios de mayor envergadura realizándose un metaanálisis por el departamento de cardiología del hospital *Shanghái Tenth People's* de la universidad de Tongji, China, donde se realizó la búsqueda en bases de datos como PUBMED, CNKI (biblioteca china de información), OVID, Cochrane hasta enero de 2011, usando las palabras estatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina, pravastatina, lovastatina combinado con nefropatía por contraste, medio de radiocontraste, injuria renal aguda, nefrotoxicidad, ampliando esta búsqueda manualmente en las diferentes asociaciones mundiales de nefrología y cardiología, tanto en inglés como en chino encontrando 8 estudios aleatorizados con una población total de 1423 pacientes, los cuales cumplieran con el requisito de tener altas dosis de estatinas entre 40 y 80 mg orales 24 horas previo a la administración de contraste para arteriografía vs grupo control, esto sumado a la administración de líquidos endovenosos (LEV) tipo solución isotónica (SSN 0.9%) en 5 ensayos, en uno de estos se administró SSN 0.9% más NAC, en dos estudios no se administró ninguna medida de nefroprotección adicional y por último en uno se administró solución salina al medio (SSN0.45%). Del total de individuos, 695 fueron asignados a grupo de estatinas y 728 al control, sin diferencias significativas en las muestras. Los resultados mostraron que las dosis elevadas de estatinas fueron superiores al control en cuanto a la disminución de aparición de NIC con RR 0.51; 95% IC; 0.34 – 0.77;  $p=0.001$ .

También, disminuyó significativamente el nivel de creatinina ( $p=0.00001$ ). Y se observó que en quienes no tenían falla renal preexistente el riesgo de nefropatía por contraste fue de 0.33; 95% IC; 0.19 – 0.59;  $p=0.0002$ . Evidenciando que el RR en 2 estudios para los pacientes que ya tenían algún grado de enfermedad renal fue de 0.51; 95% IC; 0.34 - 0.77;  $p=0.001$ ; siendo estadísticamente significativas.<sup>12</sup>

Otro estudio realizado en Turquía en el hospital de Duzce, con una población de 130 pacientes en donde se comparó la eficacia de altas dosis de estatinas más NAC 600 mg IV cada 12 horas antes y después del procedimiento vs NAC sola, pero en este caso se excluyeron los pacientes con creatinina superior a 1.5 mg/dL y quienes tenían una TFG  $<70$  ml/min/1,73<sup>2</sup>, se administró atorvastatina 80 mg día previo a la administración del contraste continuándola por dos días más. El grupo control solo recibió NAC en las mismas dosis. A todos los individuos se les suministró SSN0.9% 1000 ml IV 6 horas antes del procedimiento y todos fueron llevados a arteriografía coronaria por vía femoral. Se evidenciaron 7 casos de NIC en el grupo control y 2 en el de atorvastatina, sin diferencias estadísticamente

significativas, pero el estudio fue realizado en población sin enfermedad renal previa documentada, por lo que no se podría inferir que la utilización de estos medicamentos no es útil en población comórbida como sucede en la práctica diaria.<sup>29</sup>

En otro estudio realizado entre septiembre de 2007 y octubre de 2008 realizado en China en el hospital de Hebei, se compararon altas vs bajas dosis de estatinas, atorvastatina 80 mg ó simvastatina 40 mg vs simvastatina 20 mg, respectivamente, en la prevención de NIC en quienes iban a ser sometidos a arteriografía coronaria por síndrome coronario agudo. Se enlistaron 228 pacientes, de estos 115 asignados al grupo de bajas dosis, y 113 al de altas dosis de estatinas, se excluyeron a aquellos en diálisis, los que tenían alergias al contraste, mieloma múltiple, falla cardíaca con FEVI <40% y aquellos que recibieran estatinas diarias en los últimos 30 días, a todos los pacientes se les suministro líquidos endovenosos con SSN 0.9% a dosis de 1ml/kg/hora desde 12 horas antes y hasta 12 horas después de la administración del medio de contraste. El contraste usado fue isoosmolar (Idixanol). Las muestras de CrS se tomaron previamente, y las 24 y 48 horas posterior a administración del contraste. Se evidenció que la incidencia de NIC a las 24 horas fue de 5.3% en el grupo de altas dosis de estatinas vs 13.9% en grupo de bajas dosis,  $p=0,05$ ; encontrándose a las 48 horas la presentación de esta en 5.3% vs 15.7% respectivamente,  $p=0.05$ . Inclusive la mejoría en TFG al séptimo día de la administración del contraste fue significativamente mayor en el grupo de atorvastatina 80 mg ( $p=0.001$ ).<sup>30</sup>

Sumando mas evidencia en dos centros hospitalarios de referencia de Corea del Sur, siendo el hospital universitario nacional de Seúl y el hospital Bandung en Gyeongg, se eligieron pacientes mayores de 19 años con TFG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> que fuesen llevados a cateterismo cardíaco, se excluyeron aquellos con embarazo, administración de contraste en los 7 días previos, cateterismo de emergencia, IRA previa, diálisis actual, alergia a contraste, choque cardiogénico, edema pulmonar, mieloma múltiple, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, uso de NAC, ácido ascórbico y los que habían recibido estatinas en los 30 días previos. A todos se les administraron LEV a 1 ml/kg/hora 12 horas antes y 12 horas posteriores de la administración intra arterial del contraste en el cateterismo cardíaco, se dividieron en 2 grupos, el de estatinas en el que se

---

<sup>27</sup> Ozhan H, Erden I, Ordu S, et al. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology*. 2010;61(7):711-714.

<sup>28</sup> Xinwei J, Xianghua F, Jing Z, et al. Comparison of usefulness of simvastatin 20 mg versus 80 mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):519-524.

administró simvastatina 40 mg cada 12 horas por 2 días, con dosis total de 160 mg, y el grupo control con placebo. De igual forma el contraste utilizado fue isoosmolar (iodinaxol). Tomándose creatinina basal previa y en las mañanas del día 1 y 2 posteriores al procedimiento.

En total ingresaron 247 pacientes, 124 asignados a simvastatina y 123 al placebo, el punto primario del estudio fue la elevación de creatinina a las 48 horas de la administración del contraste y el punto secundario fue la probabilidad de desarrollo de NIC. Se presentó NIC en el 2.5% del grupo simvastatina y 4% en el grupo control,  $p=0.1$ , pero el protocolo daba dosis muy bajas de estatina en comparación con otros estudios por lo que el efecto de estas puede que estar sesgado en este sentido <sup>31</sup>

La Universidad de Oklahoma realizó un meta-análisis mediante búsqueda sistemática en medline, embase entre los años 1966 hasta 2010, usando las palabras clave como Estatina, atorvastatina, cateterismo cardiaco, combinado con nefropatía por contraste, medio de radiocontraste, injuria renal aguda, nefrotoxicidad, no hubo restricción de idioma. Se encontraron 184 estudios potenciales de los cuales solo se analizaron 10, siete no aleatorizados y tres aleatorizados, la calidad de los mismos era baja en la mayoría de los casos y predominantemente retrospectivos. El resultado fue a favor del uso de estatinas con (OR 0.60; 95% CI; 0.36–1.00,  $p=0.05$ ). <sup>18</sup>

Un estudio italiano realizado en 2 centros de referencia, como el hospital de Roma y el hospital de Lecce, se administró un ciclo corto de atorvastatina como tratamiento para prevenir la NIC en pacientes con SCA llevados a arteriografía coronaria, se incluyeron 241 pacientes, 120 para atorvastatina y 121 para placebo, los criterios de exclusión fueron creatinina sérica > 3 mg/dl, daño hepático, creatin fosfoquinasa elevada y que hayan recibido estatinas en los 3 meses anteriores, el grupo de estatinas recibió atorvastatina 40 mg antes del procedimiento, tanto el grupo estatina como el control recibieron manejo completo del SCA y LEV a 1 ml/kg/hora. Se tomaron niveles de CrS previo, a las 24 y a las 48 horas posteriores a la administración del contraste intraarterial. En el 29% de los individuos del grupo estatina tenía falla renal crónica vs 32% del grupo control, diferencia no significativa. Se encontró menor la incidencia de NIC en grupo estatina (5% vs 13.2%,  $p=0.046$ ). También hubo beneficio en el grupo estatina con falla renal previa (14% vs 26%; *Odds ratio* 0.48; 95% CI; 0.12 - 1.80;  $p = 0.36$ ). <sup>17</sup>

---

<sup>29</sup> Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial--a randomized controlled study. *Am Heart J.* 2008;155(3):499.e491-498.

Otro estudio con una mayor población, realizó una selección de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC) estadios 2 y 3 de la clasificación de KDIGO, los criterios de exclusión fueron paciente con estadios de ERC 4 y 5, alergia al contraste yodado, uso de estatinas en los últimos 14 días, choque cardiogénico y falla cardíaca NYHA IV. A todos se les realizó cateterismo cardíaco con medio de contraste yodado isoosmolar. Se incluyeron 2998 pacientes de los cuales 1498 fueron asignados al grupo de estatinas y 1500 al placebo, ambos grupos recibieron concomitantemente LEV en el mismo esquema mencionado en los estudios anteriores. La incidencia de NIC fue más baja en el grupo de estatinas con 2.3% vs. 3.9%,  $p = 0.01$ ; en los pacientes con ERC estadio 2 fue de 1.5% vs 3.3%,  $p = 0.01$ ; el número necesario a tratar (NNT) fue 62.5. No hubo diferencia en mortalidad por todas las causas ni en necesidad de diálisis.<sup>32</sup>

En el meta-análisis realizado por la división de cardiología del hospital de Shunde, China, se buscaron estudios aleatorizados desde el año 1998 hasta el 2015 en *pubmed*, *medline*, *embase*, y *Cochrane* con palabras clave: rosuvastatina, contraste, medio de contraste, agente de contraste, nefropatía, injuria renal y falla renal. Se incluyeron 5 estudios aleatorizados, con 4045 pacientes, de ellos, 2020 en el grupo de rosuvastatina y 2025 en el control. Se evidenció que los pacientes que tuvieron menor incidencia de NIC eran pacientes que recibieron estatina (OR 0.49; 95% CI 0.37 – 0.66;  $p < 0.001$ ). Evidenciando en los pacientes con falla renal previa no hubo este beneficio (OR 0.81; 95% CI 0.41–1.61;  $p = 0.55$ ).<sup>33</sup>

Con respecto al desarrollo de NIC con contrastes intravenosos (IV) la evidencia clínica es más limitada en la cual se ha buscado medir si hay diferencia en eficacia de las medidas que más se utilizan en la actualidad como la SSN y la NAC encontrando ausencia de diferencias estadísticamente significativas, no habiendo en la actualidad estudios que verifiquen si las estatinas son útiles cuando el contraste se administra por vía intravenosa comparación con los estudios contrastados por vía arterial previamente descritos.

---

<sup>30</sup> Han Y. Reply Intravenous Hydration (With or Without Rosuvastatin) Should Remain the Cornerstone of the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):332-333.

<sup>31</sup> Yang Y, Wu YX, Hu YZ. Rosuvastatin Treatment for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(30):e1226.

<sup>32</sup> Lee J, Cho JY, Lee HJ, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Intravenous Contrast-Enhanced Computed Tomography in Korea: A Multi-Institutional Study in 101487 Patients. *Korean Journal of Radiology*. 2014;15(4):456-463.

Primero se describe el meta-análisis de Joongyub Lee y colaboradores los cuales recolectaron 101.487 pacientes a quienes les realizó estudios contrastados IV con medición de CrS previa y posterior a su administración para el cálculo de la TFG y determinar la incidencia de desarrollo de NIC. El 84.1% tenían una TFG >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; 11,8% entre 45 – 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; 3.1% entre 30 - 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, y 1% entre 15 y 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En el 28.6% se utilizó algún método de nefroprotección con predominancia de SSN0,9% a 1 ml/kg/hora como se ha descrito previamente. Se evidenció nefropatía por contraste en 2.2% (3103 casos). Sin describir la eficacia de los fármacos utilizados<sup>34</sup>

Traub y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, en 2 centros hospitalarios de Boston con un total de 357 pacientes, se dividieron en 2 grupos: grupo 1 SSN0.9% + NAC y grupo 2 solo SSN0.9%. El punto primario fue desarrollo de nefropatía inducida por contraste. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

Así mismo, Kooiman y colaboradores llevaron a cabo un estudio aleatorizado con 138 pacientes, 67 fueron asignados al grupo de hidratación con SSN0.9% y 71 a hidratación con bicarbonato de sodio (HCO<sub>3</sub>), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (RR 1.29, 95% IC 0.41–4.03).<sup>3533</sup>

Por lo que en el campo de la prevención de nefropatía inducida por contraste intravenoso la evidencia es limitada, incongruente y/o negativa con, bicarbonato de sodio, NAC, furosemida, ácido ascórbico, teofilina, dopamina, bloqueadores de canales de calcio, péptido natriurético atrial, L-arginina, prostaglandina E1, manitol y antagonistas del receptor de endotelina.<sup>4</sup>

Vemos que la evidencia de la eficacia nefroprotectora de las estatinas es aplicable al contexto de síndromes coronarios agudos y arteriografía coronaria, con altos volúmenes de medio de contraste intra-arterial, en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y por lo tanto de desarrollar CIN. El estudio de medidas de nefroprotección para prevenir NIC después de la administración de contrastes intravenosos es marcadamente insuficiente en comparación con contrastes arteriales. A la fecha las estatinas no se han estudiado en el primer escenario por lo que nuestro estudio quiere ver si estos pueden ser una opción válida para su uso en donde prima la administración de contraste intravenoso.

---

<sup>33</sup> Kooiman J, Sijpkens YW, van Buren M, et al. Randomised trial of no hydration vs. sodium bicarbonate hydration in patients with chronic kidney disease undergoing acute computed tomography-pulmonary angiography. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH. 2014;12(10):1658-1666.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento de la función renal, (del valor de creatinina) asociado al uso de estatinas, como nefroprotector en pacientes sometidos a estudios con medios de contraste en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Neiva, durante el año 2016-2017.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la distribución según el sexo, la edad y el estado nutricional determinado por el índice de masa corporal (IMC) y su asociación con los valores de creatinina en los pacientes a quienes se realicen estudios imagenológicos que requieran medios de contraste.

Identificar las principales comorbilidades y su posible asociación con nefropatía asociada al contraste

Establecer el tipo de contraste y volumen utilizado así como su relación con nefropatía inducida por medios de contraste.

Describir el valor de creatinina previo a la exposición al medio de contraste y 48 horas posterior a la administración, comparando el valor promedio y estableciendo la asociación a nefropatía por medios de contraste tanto el grupo en el que se administre estatinas, así como en el grupo control.

Establecer la asociación entre la nefropatía por contraste y la mortalidad.

Establecer si existen diferencias significativas entre los pacientes a quienes se administre atorvastatina y un grupo control.

## 5. MARCO TEORICO

La exposición a medios de contraste es una causa conocida de injuria renal aguda iatrogenica<sup>3,7,36</sup>, siendo una de las causas mas comunes en el contexto del ámbito hospitalario<sup>36</sup>, llevando a un aumento de morbilidad, mortalidad y costos, esto determinado en el estudio de *McCullough y col* el cual determino que el riesgo de esta era significativamente superior (7.1% vs 1.1%;  $p<.0001$ )<sup>37</sup> lo que se confirmó en el estudio de *Gruberg y col*<sup>38</sup> sumado que aquellos pacientes en los cuales no se ha determinado el riesgo o la mayor predisposición a tener esta complicación, ya sea por falta de información o no recolección de la misma, por lo que a través del tiempo se ha ampliado el estudio de esta patología en donde se ha buscado no solo medidas terapéuticas para disminuir o prevenir la aparición del deterioro de la función renal y entender con mayor precisión las causas de la aparición de esta complicación, por eso es que desde el 2006 se realizó un consenso para tener una mayor comprensión de la misma<sup>16</sup>, pero en lo concerniente a su fisiopatología, ésta todavía no se ha dilucidado del todo, pero se asume que el daño es directo a nivel del parénquima renal ocasionando una necrosis tubular aguda que llevaría a una elevación de los niveles de azoados y que podrían estar explicados en 3 causas básicas del daño renal, entre estas estaría alteraciones hemodinámicas, radicales libres de oxígeno y daño directo<sup>39</sup>, en cuanto a las alteraciones hemodinámicas se ha demostrado que el suministro de medio de contraste reduce el Po2 a nivel renal entre un 57 y 65%, lo cual podría estar explicado por un decreciente flujo a nivel de estas estructuras por el aumento de la demanda de oxígeno por las células renales para lograr la excreción de esta sustancia, que tiene una excreción renal del 100% y que prácticamente se excreta de forma inalterada, esto sumado a aquellos pacientes que ya tienen un daño renal establecido, en la que se amplia el tiempo de excreción de 1 a 2 horas en comparación a paciente con función renal optima, hasta 40 o más horas en paciente que ya tienen un daño renal establecido<sup>8</sup>, en cuanto al daño directo es el menos entendido de los tres, lo que si se ha visto es su relación con la administración de medios de contraste de alta osmolaridad y que su posible efecto a nivel celular podría ser llevado por apoptosis celular, anormalidad en la conducción del calcio a nivel intracelular,

---

<sup>34</sup> Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39(5):930-936.

<sup>35</sup> McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1419-1428.

<sup>36</sup> Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(5):1542-1548.

<sup>37</sup> Katzberg RW. Contrast Medium–induced Nephrotoxicity: Which Pathway? Radiology. 2005;235(3):752-755.

además de disrupción del ADN, todo esto al parecer basado en estudios en células in vitro, pero sin determinar exactamente la causa<sup>8</sup>, en cuanto a los radicales libres de oxígeno se ha determinado que estas moléculas que tienen uno o más electrones libres, tienen dos mecanismos de daño renal, en uno los radicales libres de oxígenos ROS, ayudan al mecanismo relacionado con la alteración hemodinámica ocasionando un desbalance entre los productos que ocasionan vasodilatación entre estos el óxido nítrico (ON) y vasoconstricción aquí comprendido angiotensina I y II, reforzando estos últimos que a largo plazo aumentaría la hipoxia celular y consecuentemente aumentando el daño tisular, por otra medida también se ha establecido que la acumulación de estos productos lleva a un desbalance entre los productos oxidante y antioxidante que ocasionaría una disrupción directo del DNA celular o de otras estructuras como la membrana celular y las proteínas celulares, lo que ocasionaría aumento del daño tisular y esto llevaría a mas producción de radicales libres de oxígeno, ocasionando un círculo vicioso que llevaría a mas daño<sup>8, 40</sup>.

## 5.1 INCIDENCIA DE IRA ASOCIADA A CONTRASTE

La primera asociación de administración de contraste y aparición de alteraciones renales se baso en el estudio de D'Elia que aseguraba que el riesgo en pacientes que no tienen una patología renal es del 0.68% y quienes ya tienen una patología renal es del 17.5%, pero estos estudios fueron realizados con una definición de un aumento de creatinina superior a 1 mg/dl<sup>41</sup>, por lo que los estudios actuales, donde esta prevalencia y basado en el aumento de 0.5 mg/dl esta proporción puede aumentar hasta el 25% y si se utiliza la ultima definicon de la KDIGO aumentaria la sensibilidad.

## 5.2 FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo que se han establecido para determinar quienes tienen una mayor posibilidad de padecer esta complicación se ha determinado causas relacionadas con el paciente y con el procedimiento, en el primero basado en la revisión de Toprak en que aquellos que ya tienen una creatinina elevada, con edad suerior a 70 años, pacientes deshidratados, con falla cardiaca y quienes estén recibiendo nefrototoxicos como aminoglucosidos y AINES<sup>5</sup>, pero dentro de estos el mas importante es aquel paciente que ya tenga establecido una

---

<sup>38</sup> Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention. *BioMed Research International*. 2014;2014:21.

<sup>39</sup> D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med*. 1982;72(5):719-725.



enfermedad renal crónica, sobre todo en paciente que tienen una tasa de filtración por debajo de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , todos estos factores determinados en múltiples estudios que avalan el mayor riesgo cuando están presentes en conjunto, incluso se ha propuesto una clasificación para verificar cual es el riesgo asignando valores a cada uno de estos determinado que si se halla un valor por debajo de 5 se considera de bajo riesgo y se esta encima de 16 se considera alto riesgo la cual se describe en la tabla 1, además también tiene la posibilidad de predecir la aparición de esta complicación, incluso determina el riesgo de ser llevado a terapia de reemplazo renal estipulado en la tabla 2; en lo concerniente a su diagnostico estas están establecidas actualmente en la clasificación que en 2013 determino la KDIGO, sobre injuria renal aguda la cual establece 3 clasificaciones las cuales están determinadas en la tabla 3, con esta la sensibilidad aumenta, en cuanto al procedimiento en los cuales se establece una mayor riesgo cuando se administra alta dosis de contraste, siendo mayor cuando se suministra directamente en el territorio arterial, o que necesite de múltiples secuencias y por ende mayor cantidad de contraste, por último el ampliamente conocido como es el uso de contraste con alta osmolaridad<sup>42</sup> de los medios de contraste como factor de desarrollo de injuria renal en el contexto mencionado.

Profundizando en este tema el el uso de contraste hiperosmolar se ha relacionado con mayor riesgo de padecer nefropatias por contraste incluso cuando el uso es de un producto iso – osmolar había la aparición de NIC pero en comparacion se presentaban menos casos de la patología, esto demostrado por un meta análisis realizado por la FDA en la que demostró que el iopamidol tenia una menor presentación de esta siendo estadísticamente significativo<sup>43</sup> ampliado por los resultados al comparar el uso de productos iso-osmolares e hipoosmolares, evidenciado en un metanálisis y revisión sistemática que demostró que el uso de un producto iso-osmolar como el iodinoxol vs un hipoosmolar como iohexol, iopamidol en todas las variables evaluadas entre ellas como esta el riesgo de nefropatias por contraste con [RR], 0.80; 95% con intervalo de confianza [CI]: 0.61, 1.04; ni cuando se administro por medio intravenoso (RR, 1.08; 95% CI: 0.62, 1.89); y en aquellos que ya tenían establecido falla renal (RR, 1.07; 95% CI: 0.56, 2.02) o administración intraarterial (RR, 0.68; 95% CI: 0.46, 1.01); sin embargo en aquellos pacientes con administración intraarterial y con alteración renal preexistente hubo mayor incidencia de nefropatía por contraste en uso de iohexol en comparación con iodixanol (RR, 0.38; 95% CI: 0.21, 0.68), y no hubo diferencias entre iodixanol y otro utilizado (noniohexol) (RR, 0.95; 95% CI: 0.50, 1.78).<sup>44</sup> por lo que en la actualidad se recomienda el uso de productos con baja osmolaridad para prevenir la aparición de nefropatía por contraste.

### 5.3 DEFINICIÓN DE IRA ASOCIADO A CONTRASTE

La KDIGO la define como el aumento absoluto del nivel de creatinina por encima de 0.3 mg/dl o aumento por encima del 50% además de una reducción del gasto urinario < 0.5 ml/kg por más de 6 horas, pero la definición utilizada en la mayoría de los estudios indica un incremento por encima de 0.5 mg/ dl o un aumento por encima del 25% del basal en las 72 horas posteriores a la exposición al medio de contraste <sup>1, 45</sup> pero con estos valores en la practica clinica excluyen un porcentaje importante de pacientes en comparacion con las guias KDIGO

Tabla 1. Riesgo de nefropatía asociado a contraste.

Factor de riesgo	Puntaje
Hipotensión	5
Balón intra-aórtico	5
ICC	5
Edad > 75 años	4
Anemia	3
Diabetes	3
Volumen de contraste	1 por cada 100 ml
Creatinina basal > 1.5	4
TFG 40 - 60	2
TFG 20 - 39	4
TFG < 20	6

Puntaje: bajo < de 5 alto riesgo > 16 Fuente: Tomado de 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: 1393–1399 et al <sup>46</sup>

<sup>40</sup> Chang C-F, Lin C-C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *Journal of the Chinese Medical Association.*76(12):673-681.

<sup>41</sup> Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol.* 2006;41(8):651-660.

<sup>42</sup> Heinrich MC, Häberle L, Müller V, et al. Nephrotoxicity of Iso-osmolar Iodixanol Compared with Nonionic Low-osmolar Contrast Media: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology.* 2009;250(1):68-86.

<sup>43</sup> Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol.* 1994;2(3):153-157.

<sup>44</sup> Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventionDevelopment and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(7):1393-1399.

Tabla 2. Riesgo de nefropatías por contraste y de diálisis según Puntuación de Mehran.

Total puntaje	Riesgo de nefropatía por contraste	Riesgo de necesidad de diálisis
< 0 = 5	7,5	0.04
6-10	14	0.12
11 - 15	26.1	1.09
> 0 = 16	57.3	12.6

Fuente: Tomado de Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379 –386.<sup>47</sup>

Tabla 3. Definición IRA según KDIGO<sup>45 46 47</sup>

AKIN 1	Incremento de la creatinina por encima de 0.3 mg/dl en 48 horas o el aumento de 1.5 a 2 veces por encima de creatinina basal en 7 días	Menos de 0.5 ml/kg/h por más de 6 horas
AKIN 2	Incremento de la creatinina > de 2 veces hasta 3 veces el valor basal	Menos de 0.5 ml/kg/h por más de 12 horas
AKIN 3	Aumento de creatinina por encima de 3 veces el valor base o que sea igual o superior a 4, en el que tengaa un incremento de al menos 0.5 mg/dl	Menos de 0.3 ml/kg/hora por 24 horas o anuria por 12 horas

Fuente: Tomado de guías KDIGO 2012<sup>48</sup>

Por esto se ha buscado la detección temprana de estos problemas con el objetivo de realizar pautas de tratamiento para reducir o prevenir el daño tisular, por lo que al tener unas posibles causas fisiopatológicas se han utilizado productos que

<sup>45</sup> Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(4):379-386.

<sup>46</sup> Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204

<sup>47</sup> Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*.31(4):725-735.

prevengan los mismos, utilizando fármacos antiapoptóticos, antioxidantes, antiinflamatorios y que impacten en la función vasoactiva renal, en la búsqueda de determinar la eficacia de los mismos como posibles medicamentos con efecto nefroprotector, entre estos el fenoldopam, dopamina, bloqueadores de los canales de calcio, péptido natriurético auricular, L-arginina, prostaglandina E1, furosemida, manitol, antagonista del receptor de endotelina, análogo de la prostaciclina I-2 (iloprost), prednisona, bicarbonato o citrato, teofilina, N-acetil cisteína, ácido ascórbico y estatinas, todo esto coadyuvado con utilización de medios de contraste que de preferencia hipo-osmolares<sup>49</sup>, ya que se ha determinado que estos tienen menor probabilidad de producir IRA asociado al uso de medios de contraste<sup>44</sup>, pero en el caso que no se pudiese realizar con estos medicamentos previamente expuestos ya que la evidencia de su efectividad ha sido cuestionada incluso en el caso del fenolpodam, dopamina y diuréticos<sup>50</sup> siendo incluso deletéreos.

Esto relacionado al meta análisis realizado en Colombia que demuestra que el bicarbonato no tiene como tal un efecto protector mayor comparado con los líquidos isotonicos<sup>51</sup> el cual ya había sido determinado con anterioridad<sup>52</sup> y no se ajusta a los parámetros para tener un medicamento ideal que se ajuste a todo lo buscado lo cual se puede observar en la tabla 4.

---

<sup>48</sup> Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Ghodrati-pour Z, et al. Strategies Preventing Contrast-Induced Nephropathy After Coronary Angiography: A Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review of 125 Randomized Controlled Trials. *Angiology*. 2016.

<sup>49</sup> Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higueta LM, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Colombia Médica: CM*. 2015;46(3):90-103.

<sup>50</sup> Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide on Acute Decreases in Renal Function Induced by Radiocontrast Agents. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(21):1416-1420.

Tabla 4. Características del nefroprotector ideal.

Eficaz de predominio en pacientes de alto riesgo que no interfiera en otras medidas terapéuticas
Seguro
De rápida acción
Protección renal efectiva y de inicio rápido
Que no tenga interacciones con otros medicamentos
Que sea de bajo costo

Fuente: Tomado de *Intervent Cardiol Clin* 3 (2014) 405–419 <sup>15</sup>

Dentro de todos los fármacos descritos previamente debido a estudios heterogéneos, en la actualidad los medicamentos utilizados y que tienen un soporte adecuado el único con evidencia 1B está la expansión de volumen con líquidos isotónicos que si ha tenido un impacto a nivel del daño renal, el cual comenzó con el estudio de Solomon and colleagues<sup>53</sup> el cual comparo líquidos hipotónicos con manitol y furosemida y la incidencia fue mucho menor en el grupo de líquidos endovenosos, pero *Mueller and colleagues* demostró que los líquidos isotónicos eran más efectivos para prevenir IRA asociado a uso de contraste con una menor incidencia (2% v 0.7%;  $P = .04$ )<sup>54</sup> incluso cuando fue comparado con la infusión de bicarbonato de sodio no hubo una diferencia estadísticamente significativa además que cumple con todos los requisitos del medicamento ideal descrito previamente, lo que queda constatado en las guías de manejo de esta patología.

El uso de N-acetil cisteína esta ampliamente difundido, pero con una evidencia mucho más pobre, incluso los análisis de los diferentes estudios no han determinado que este tenga un impacto favorable para prevenir la IRA asociado a medios de contraste pero que no ha salido de las guías actuales dado su bajo costo y su amplia disponibilidad e inocuidad<sup>2, 11, 48</sup>, incluso con meta-análisis que no revela un efecto protector evidente <sup>55</sup>

<sup>51</sup> Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S16-19.

Pero en los últimos años ha salido a relucir la probable eficacia de las estatinas como un adecuado nefroprotector, facilitado por el uso de estos en el marco del síndrome coronario agudo con posterior requerimiento de arteriografía, observándose una menor tasa de incidencia de presentación de IRA en los paciente a quienes se les administraba una dosis elevada de estas, esto soportado en múltiples estudios entre los cuales se encuentra *Khanal and colleagues* que fue uno de los primeros estudios observacionales con una población de más de 28.000 pacientes con una disminución de la incidencia en quienes tenían tratamiento con estatinas (8.8% vs 11.9%,  $P = .03$ )<sup>56</sup> posterior a estos aparecieron más estudios que encontraban relación en la prevención de aparición de esta patología cuando se suministraban estos medicamentos, lo que llevo a realizar estudios aleatorizados en los cuales se buscaba determinar si había relación entre dosis elevadas de estatinas y la disminución de los efectos renales del medio de contraste, lo que se observó que las altas dosis si tenía un efecto protector y que era estadísticamente significativo (OR: 0.34; 95% CI 0.12–0.97,  $p < .043$ ) pero con una población pequeña de 241<sup>17</sup>, por lo que se ampliaron los mismos pero con población mayor, pero siempre en el contexto de pacientes que iban a ser sometidos a intervención coronaria.

Hasta que *Quintavalle and colleagues* encontraron que en un grupo de pacientes estables con enfermedad renal establecida con TFG por debajo de 60, tenían menos incidencia de IRA por contraste con altas dosis de atorvastatina previo a ser sometidos a arteriografía electiva<sup>57,58</sup> *Han and colleagues* aumentaron la población pero se sumó aquellos pacientes que iban a ser sometidos a arteriografía periférica y obtuvieron los mismos resultados<sup>59</sup>, todo esto sumado a mayor aparición de evidencia a través del tiempo con estudios aleatorizados bien diseñados con una metodología rigurosa<sup>27,29,3157, 59-63</sup> comparando también incluso dosis elevadas con más bajas<sup>30</sup> además de diferentes meta análisis que muestran que la efectividad de estos en el contexto descritos con anterioridad mostrando que si es efectiva<sup>12,50,64</sup> otros aunque no encontraron una gran favorabilidad lo siguen recomendando<sup>18</sup> lo que abre las puertas que estos medicamentos hagan parte del arsenal terapéutico para la prevención de la IRA asociado a contraste<sup>65</sup> y que además cumple los requisitos para ser un buen medicamento nefroprotector ya que cumple con los requisitos previamente establecidos en la tabla 4, la posible

---

<sup>52</sup> Zhao SJ, Zhong ZS, Qi GX, et al. The efficacy of N-acetylcysteine plus sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2016;221:251-259.

<sup>53</sup> Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med*. 2005;118(8):843-849.

<sup>54</sup> Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2012;126(25):3008-3016.

causa de su nefroprotección no está clara pero se ha determinado que su efecto en los lípidos sino más bien en los efectos pleiotropicos<sup>66</sup> no esclarecidos en la actualidad y sin poder determinar en gran medida si esta es aplicable en el contexto de nefroprotección fuera del ámbito coronario, por lo que decidimos realizar este estudio para determinar si aquellos pacientes con factores de riesgo y en aquellos que tienen enfermedad renal crónica establecida en los estadios 3A, 3B, IV y V se benefician de la aplicación de estos medicamentos para prevenir el deterioro de su función renal, así como aquellos que no tienen nefropatía establecida. Dado en este escenario con aplicación intravenosa y con menor cantidad de medio de contraste, pero como se menciona estos medicamentos no son 100% inocuos por lo que consieramos ampliar los efectos adversos de los mismos describiendolos con mas detalle a continuacion

---

<sup>55</sup> Kandula P, Shah R, Singh N, et al. Statins for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing non-emergent percutaneous coronary intervention. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(2):165-170.

<sup>56</sup> Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):62-70.

<sup>57</sup> Shehata M, Hamza M. Impact of high loading dose of atorvastatin in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(2):35-41.

<sup>58</sup> Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):288-292.

<sup>59</sup> Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):279-285.

<sup>60</sup> Zhao J-L, Yang Y-J, Zhang Y-h, et al. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *International journal of cardiology*.126(3):435-436.

<sup>61</sup> Li H, Wang C, Liu C, et al. Efficacy of Short-Term Statin Treatment for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography/ Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 21 Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(3):201-219.

<sup>62</sup> Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol*. 2004;62(4):273-278.

<sup>63</sup> Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem*. 2007;40(9-10):575-584.

## 5.4 EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son fármacos, en general, bastante seguros; sin embargo, un número significativo de pacientes puede experimentar efectos adversos. Que están asociados con su uso crónico. En las últimas décadas, diversos estudios observacionales han atribuido a las estatinas varios efectos adversos, incluyendo síntomas musculares, gastrointestinales, fatiga, elevación de enzimas hepáticas, neuropatía periférica, insomnio y alteraciones cognitivas. También en los ensayos clínicos se ha observado un aumento del riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes<sup>22 64</sup>

En cuanto a las molestias a nivel muscular siendo esta complicación o más frecuente relacionado con las estatinas. Recientemente, la Sociedad Europea de Aterosclerosis ha publicado un documento de consenso sobre el diagnóstico y el manejo de este problema<sup>22</sup> en el que se propone integrar la sintomatología de este tipo asociada a las estatinas dentro del término «*síntomas musculares*», con presencia o no, de elevación de enzimas musculares (CK). Aunque en los ensayos clínicos la incidencia de los síntomas musculares es baja (1-5%), en estudios observacionales, registros de pacientes y estudios pos comercialización oscila entre el 7 y el 29% de los pacientes tratados.<sup>24, 25</sup> La presentación clínica de los síntomas musculares es muy heterogénea, como lo refleja la variedad de definiciones que se contemplan en la literatura médica. Esto se debe a la subjetividad de los síntomas y a la ausencia de test diagnósticos y de cuestionarios validados.

El estudio STOMP<sup>67</sup> analizó la incidencia de síntomas musculares en 420 individuos sanos que fueron aleatorizados a dosis altas de estatinas (atorvastatina 80 mg) o placebo durante 6 meses o hasta la aparición de «mialgia». Para distinguir los síntomas musculares asociados a estatinas de los asociados a placebo, este estudio utilizó una definición estandarizada de «mialgia», con criterios diagnósticos específicos (ver tabla 5). Con estos criterios, se observó una incidencia de mialgia del 9,4% en los pacientes tratados con la estatina, y del 4,6% en los tratados con placebo. Los síntomas musculares asociados a las estatinas habitualmente se presentan de forma simétrica, afectando sobre todo a glúteos, muslos, pantorrillas y espalda. Típicamente aparecen de forma precoz (a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento), pero pueden hacerlo incluso años más tarde.

---

<sup>64</sup> Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96-103.



También pueden aparecer al incrementar las dosis de estatinas, o al introducir un fármaco que interaccione con ellas<sup>22, 67</sup>

Tabla 5. Criterios diagnósticos de mialgia por estatinas.

Se deben cumplir todos los siguientes criterios:
Síntomas de nueva aparición o aumento de los síntomas de mialgia (dolor muscular, rigidez, calambres, dolor y sensibilidad al tacto) no relacionados con ejercicio reciente.
Síntomas que persisten durante al menos dos semanas.
Síntomas que se resuelven en dos semanas tras suspender la estatina.
Síntomas que reaparecen en las cuatro primeras semanas tras reiniciar la estatina

Fuente: Tomado de *Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation.* 2013;127(1):96-103.

En la mayoría de los casos, los síntomas no van acompañados de marcadas elevaciones de la CK. La elevación de esta enzima por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) es lo que se considera como *miopatía*, y su incidencia es, aproximadamente, de 1/1.000 a 1/10.000 pacientes/año, con una dosis estándar de estatinas (el riesgo varía según la dosis y los posibles factores de riesgo asociados)<sup>19</sup>.

Por último, la *rabdomiolisis* es una forma grave de daño muscular, asociada con niveles muy elevados de la CK, mioglobinemias y/o mioglobinurias y riesgo de fallo renal agudo. La incidencia de rabdomiolisis por estatinas es de aproximadamente 1/100.000 pacientes/año<sup>26</sup>. Demostrando su presentación de forma rara y esporádica.

Esta sintomatología es una de las principales causas de la falta de adherencia al tratamiento con estatinas. Se dan en una población que a menudo sufre molestias musculares también en ausencia de estatinas. Por tanto, resulta imprescindible una evaluación cuidadosa de estos efectos adversos para asegurar la utilización

de estas en aquellos pacientes que van a obtener un mayor beneficio en la disminución de su riesgo cardiovascular.<sup>68</sup>

## 5.5 MANEJO DE SÍNTOMAS MUSCULARES POR ESTATINAS

Ante un paciente que refiere síntomas musculares, se deben evaluar los factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de estos síntomas (ver tabla 6).

También habrá que excluir otras posibles causas y revisar la indicación para el tratamiento con la estatina<sup>21</sup>.

Tabla 6. Factores de riesgo para mialgia por estatinas.

Edad avanzada.
Sexo femenino.
Índice de masa corporal bajo.
Raza asiática.
Historia previa de miopatía con hipolipemiantes.
Historia de dolor previo/inexplicable de tipo muscular/articular o de tendones.
Comorbilidades: diabetes mellitus, insuficiencia renal, obstrucción biliar, hipotiroidismo, déficit de vitamina D.
Diversas enfermedades genéticas, infecciosas e inmunológicas que presentan signos y síntomas musculares.
Actividad física intensa.
Consumo excesivo de alcohol.
Uso concomitante de fármacos que pueden producir mialgia (corticoides, neurolépticos, antirretrovirales, inmunosupresores, analgésicos y antiinflamatorios, opioides, fibratos, etc.) o dar lugar a interacciones farmacocinéticas.

<sup>65</sup> Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2940-2948.

Fuente: Tomado de Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Heart Journal.* 2015.

## 5.6 FACTORES DE RIESGO

Un aspecto importante a valorar son las interacciones con medicamentos, que pueden llevar a un aumento en el riesgo de efectos adversos musculares. Así, la actividad farmacológica de simvastatina y lovastatina se ve afectada por fármacos que inhiben o inducen su metabolismo a través del citocromo P-450 por lo que están contraindicadas mientras dure el tratamiento con algunos macrólidos, antifúngicos, inhibidores de la proteasa y danazol.

La atorvastatina está afectada en menor medida y pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina parece que no se ven afectadas. Los fármacos inductores o inhibidores del transportador de membrana OATP1B1, como por ejemplo los fibratos, influyen en la actividad farmacológica de todas las estatinas por lo que habría que evitar su uso conjunto, especialmente con el gemfibrozilo <sup>22</sup>.

En general, no se recomienda la monitorización de la CK de forma rutinaria ya que es poco frecuente su elevación durante la terapia con estatinas, y, por otra parte, hay múltiples factores que la modifican. Algunos expertos proponen que puede ser útil disponer de una cifra basal, antes de iniciar el tratamiento.<sup>21</sup>

En los pacientes con CK > 10 veces el LSN se debe suspender la estatina, debido al riesgo de rhabdomiolisis. Si los niveles de CK regresan a la normalidad, se podría intentar un nuevo tratamiento con dosis bajas de otra estatina, monitorizando los síntomas y la CK.<sup>69</sup>

En los pacientes que presenten síntomas musculares o elevaciones ligeras a moderadas de la CK (>3-4 y <10 veces el LSN), siempre que se considere que deben continuar con el tratamiento (debido a su riesgo cardiovascular), se retirará la estatina y, tras un periodo de lavado (2- 4 semanas), y monitorización de la CK, puede realizarse un nuevo intento de introducir la misma estatina a dosis más bajas, o bien otra diferente. Otra opción puede ser utilizar pautas no diarias (a días alternos, o dos veces a la semana) o bien cambiar a otro hipolipemiente.<sup>70, 71</sup>

---

<sup>66</sup> Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(1):62-72.

No obstante, en la actualidad no se dispone de estudios que demuestren que estas opciones sean eficaces en la prevención de eventos cardiovasculares.<sup>72</sup>

Por último, distintos estudios muestran que el 70-90% de los pacientes logran tomar una estatina a dosis más bajas o de forma intermitente, tras tener que abandonar el tratamiento. En muchos casos las molestias musculares no están relacionadas con la toma de estatinas, especialmente si no se acompañan de un incremento en los niveles de CK.<sup>22</sup>

## 5.7 DIABETES

La evidencia actualmente disponible de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales indica que existe un riesgo aumentado de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 asociados al uso de estatinas. Así, en una revisión sistemática de 13 estudios aleatorizados<sup>73</sup> se encontró un aumento del riesgo equivalente a un nuevo caso de diabetes mellitus por cada 225 pacientes tratados con estatinas durante 4 años. Los resultados de un reciente estudio observacional neozelandés (más de 8.000 pacientes no diabéticos con un seguimiento de más de 5 años), apuntan en el mismo sentido: el riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes en los pacientes tratados con estatina, ajustado por diferentes factores de riesgo (edad, IMC, circunferencia de la cintura, tabaquismo, consumo de alcohol,...) fue de 1,46 (IC 95%: 1,22 a 1,74)<sup>74</sup>. El mecanismo por el que las estatinas favorecen la aparición de diabetes es desconocido.

El riesgo de diabetes de nueva aparición puede variar entre las distintas estatinas.

Sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para establecer comparaciones entre ellas con respecto a este riesgo.

---

<sup>67</sup> Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother.* 2013;47(3):398-404.

<sup>68</sup> Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, et al. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week Atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol.* 2008;101(4):483-485.

<sup>69</sup> Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet.* 366(9500):1849-1861.

<sup>70</sup> Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-742.

La aparición de diabetes mellitus parece estar relacionada con la dosis. En una revisión sistemática de 5 Estudios aleatorizados controlados<sup>75</sup> se concluye que las dosis altas de estatinas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 40-80 mg) conllevan un mayor riesgo de aparición de diabetes mellitus que las dosis moderadas (pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg), diagnosticándose 2 casos más de diabetes mellitus de nueva aparición por cada 1.000 pacientes/año. Datos de un estudio observacional que incluyó más de 136.000 pacientes en prevención secundaria cardiovascular apoyan estos resultados (RR: 1,15 IC95%: 1,05-1,26)<sup>76</sup>.

En su revisión de la evidencia, la agencia reguladora de medicamentos de Reino Unido (MHRA) concluye que el incremento del riesgo de diabetes de nueva aparición asociado a estatinas parece darse, sobre todo en pacientes que presentan mayor riesgo basal de desarrollar diabetes, pero que los beneficios de las estatinas en cuanto a disminución de eventos cardiovasculares superan ampliamente dicho riesgo. El nivel elevado de glucemia al inicio del tratamiento es un factor clave y puede ser suficiente para identificar a las personas en riesgo. Otros factores a considerar son los antecedentes de hipertensión, y valores basales elevados de triglicéridos y de IMC<sup>77</sup>

El tratamiento con estatinas puede producir elevaciones persistentes en los niveles séricos de transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa), en el 0,5-3% de los pacientes<sup>20, 23</sup>. El efecto es dosis dependiente y se produce, sobre todo, en los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, el daño hepático grave con estatinas es poco frecuente e impredecible y la monitorización periódica de enzimas hepáticas no parece ser eficaz en su detección o prevención.

---

<sup>71</sup> Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109-1117.

<sup>72</sup> Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564.

<sup>73</sup> Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348.

<sup>74</sup> Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1535-1545.

Por ello, ya no se recomienda controlar de forma regular los niveles de transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con estatinas. Reemplazandose con una determinación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estatinas y repetirla únicamente si está clínicamente indicado<sup>23</sup>.

Otro aspecto es el posible daño cognitivo a causa del uso de estatinas que ha sido estudiado por varios años. Los informes sobre la alteración de memoria y confusión abarcan todos los productos con estatinas y todos los grupos etarios. En general, los síntomas no fueron graves y se revirtieron en el período de algunas semanas luego de que el paciente interrumpiera el uso de estatinas. La mayoría habían estado tomando el medicamento por años.<sup>78</sup>

Ya en ensayos clínicos han mostrado alguna evidencia de pequeños decrementos en la función cognitiva medidos en test neurológicos. En un estudio observacional reciente también se han asociado a pérdida de memoria en los 30 días siguientes a la exposición, si bien las evidencias son poco sólidas<sup>78</sup>. Una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales no sugiere que produzcan alteraciones cognitivas. Demostrado por una revisión sistemática reciente que muestra daños cognitivos en pacientes con función cognitiva normal o enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, debido al uso generalizado de las estatinas, la gravedad de la disfunción cognitiva, y su alta prevalencia (por múltiples causas, principalmente por el envejecimiento), las comunicaciones de los pacientes sobre un posible deterioro cognitivo, deben de ser tenidas en cuenta y evaluarse de manera apropiada, lo que incluye la realización de test neuropsicológicos adecuados en pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la interrupción de la estatina.

La aparición de enfermedad renal que es un parámetro nuevo, en la que no se ha determinado una causalidad directa<sup>79, 80</sup>

## 5.8 NEFROPATÍA CUANDO SE USA MEDIOS DE CONTRASTE INTRAVENOSO

---

<sup>75</sup> trom BL, Schinnar R, Karlawish J, et al. SStatin therapy and risk of acute memory impairment. JAMA Internal Medicine. 2015;175(8):1399-1405.

<sup>76</sup> Millan J, Pedro-Botet J, Climent E, et al. [Statin associated myopathy in clinical practice. Results of DAMA study]. Clin Investig Arterioscler. 2016.

La tomografía contrastada ha sido relevante como arma diagnóstica en paciente con patología abdominal y trauma, pero en diferentes estudios no se ha visto relacionado con aparición de nefropatía asociada a contraste caso contrario con quienes ya tienen establecido una ERC en los que si se ha relacionado con aparición de esta complicación<sup>4, 81, 82</sup> inclusive en pacientes que van ser sometidos a estudios tomográficos cerebrales contrastados no se ha relacionado con la aparición de esta complicación, un meta-análisis reciente revela que aunque se basó en estudios observacionales no infirió mayor riesgo de padecer esta complicación con el uso de medios de contraste cuando este se administró por vía intravenosa<sup>83</sup> pero todo esto limitado por el tipo de estudio y la no claridad si se realizó nefroprotección en estos pacientes, lo que es claro que en el contexto del uso de medios de contraste normalmente utilizados para la toma de estos estudios no hay diferencia entre uno y otro<sup>82,84</sup> por lo que si se llegase a demostrar un efecto protector en este caso podría realizar un cambio de cómo se maneja la nefroprotección en caso de ser sometido a estudios de contraste que involucre la administración por vía intravenosa.





## 6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR O CATEGORIA	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	INDICE
Edad	Edad en años cumplidos del paciente	Años	Cuantitativa	Discreta	Media, mediana, moda, desviación estándar y varianza.
Sexo	Condición biológica	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Razón, proporción.
Raza	Características biológicas de los pacientes	Negro Blanco Mestizo	Cualitativa	Nominal Polinómica	Porcentaje

<sup>77</sup> Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:215-227.

<sup>78</sup> McGillicuddy EA, Schuster KM, Kaplan LJ, et al. Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J Trauma*. 2010;68(2):294-297.

<sup>79</sup> Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):711-718.

<sup>80</sup> McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119-128.

<sup>81</sup> Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(1):151-157.

Antecedentes patológicos	Presencia de una o más enfermedades.	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica Falla cardiaca. Alteración estructural del tracto urinario.	Cualitativa	Nominal Polinómica	Porcentaje
Antecedente de alergia a medicamentos	Presencia de una o más alergias a medicamentos	Alergia a medicamentos	Cualitativa	Nominal Polinómica	Porcentaje
Peso	Peso del paciente medido en kilogramos	Numero de kilos	Cuantitativa	Continua Razón	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza.
Talla	Estatura del paciente medido en centímetros	Medición en centímetros	Cuantitativa	Continua Razón	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza

Valor de índice de masa corporal	Valor del índice de masa corporal	Valor del índice de masa corporal	Cuantitativa	Continua	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza
Índice de masa corporal	Clasificación de índice de masa corporal según talla y peso.	Normal Sobrepeso Obesidad Obesidad mórbida	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
Creatinina inicial	Nivel sérico de creatinina previo a la exposición a medios de contraste	Mg/dl	cuantitativa	Continua	Medias de tendencia central y de dispersión
Creatinina control	Nivel sérico de creatinina 48 horas posterior a la exposición a medios de contraste	Mg/dl	cuantitativa	Continua	Medias de tendencia central y de dispersión
Tipo de contraste utilizado	Tipo sustancia usada para mejorar la visibilidad de estructuras o fluidos en el cuerpo	Yodados Hipoosmolar Isoosmolar Hiperosmolar	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Razón, proporción.

Cantidad de contraste utilizado	Volumen del contraste utilizado en mililitros	Mililitros	Cuantitativa	Continua Razón	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza
Tasa de filtración glomerular inicial	volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Cuantitativa	Continua Razón	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza

## 7. DISEÑO METODOLOGICO

### 7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de casos y controles, en el cual se realizo una medición previa y una posterior del valor de creatinina en pacientes expuestos a medios de contraste, determinando si existe diferencia significativa en el valor de creatinina en un lapso de 48 horas basado en un incremento mayor de 0.3 mg/dl o deterioro de la tasa de FG mayor al 25% según EKD EPI en el periodo comprendido entre el 1 marzo del 2017 hasta el 1 de noviembre del 2017.

### 7.2 LUGAR

Servicios de urgencias y hospitalización del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva-Huila, una institución de tercer nivel, en el cual se realizan múltiples estudios que requieren la administración de medios de contraste a diferentes tipos de pacientes.

### 7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

7.3.1 Población. Pacientes adultos, atendidos en el área de urgencias y hospitalización, con orden de realización de imágenes contrastadas.

7.3.2 Muestra. Se realizó el cálculo del tamaño de muestra basado en el total de los estudios contrastados realizados en esta institución, en el año anterior; los cuales fueron 726 comprendido en el año 2016, siendo la variable de interés cuantitativa; para estimar la diferencia de dos medias, con un intervalo de confianza de dos colas del 95%, un nivel de significancia de 0,05 determinándose una muestra para cada grupo 62 pacientes, 124 pacientes en total.

7.3.3 Definición de caso. Pacientes expuestos a medios de contraste, independientemente del valor creatinina, a quienes se administro atorvastatina bolo 80 mg dosis única 12 horas antes y 12 horas posterior a la exposición al medio de contraste, asociado a líquidos endovenosos tipo solución salina al 0,9% a 1 ml/kg/hora, en aquellos con tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

7.3.4 Control. Pacientes expuestos a medios de contraste, a quienes se administro solución salina al 0.9% a 1 ml/kg/hora por 12 horas antes y 12 horas posterior a la administración del medio de contraste si la tasa de filtración glomerular es inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

#### 7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con orden de realización de imágenes contrastadas.

Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

#### 7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres embarazadas.

Antecedente de alergia a las estatinas.

Pacientes que requieran soporte vasopresor, ventilatorio o inotropico

#### 7.6 PLANTEAMIENTO PRUEBA DE HIPÓTESIS

Ho: no existe diferencia significativa en los valores de creatinina en los pacientes expuestos a medios de contraste intravenoso, entre el grupo al cual se le administre atorvastatina y el grupo control.

H1: existe diferencia significativa en los valores de creatinina en los pacientes expuestos a medios de contraste intravenoso, entre el grupo al cual se le administre atorvastatina y el grupo control.

#### 7.7 ESTRATEGIAS CONTROL DE VARIABLES DE CONFUSIÓN

Se realizará una selección de los grupos de manera pareada y por conveniencia, seleccionando pacientes del grupo intervenido y del grupo control con similares

características: genero, edad, estado nutricional, comorbilidades como: diabetes mellitus, hipertensión arterial y antecedentes de enfermedad renal crónica, características clínicas en el momento de la realización del estudio, el tipo y cantidad de medio de contraste administrado.

## 7.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Previa firma del consentimiento informado y aceptación del paciente de participar en el estudio. La técnica que se utilizará para la recolección de los datos se basará en una revisión exhaustiva de la historia clínica y entrevista a los pacientes.

Los encargados del seguimiento y recolección de la información será los autores principales de éste proyecto y se realizara de acuerdo a la disponibilidad horaria de los investigadores

7.8.1 Instrumento para la recolección de información. Este es una encuesta previamente diseñada, teniendo en cuenta el propósito de éste estudio y en donde se incluyen las variables de interés con el fin de obtener unos resultados reales; para su validación fue revisada por experto en el área a la cual se le aplicara una prueba piloto que incluya el 10% de la muestra estimada 12.4 pacientes

## 7.9 PRUEBA PILOTO

Se acordó realizar la prueba piloto mediante la aprobación directa por parte del asesor del trabajo de investigación, de la encuesta a aplicar; al cumplir los requisitos y parámetros necesarios para la recolección de información.

## 7.10 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

La información que se obtuvo de las encuestas fue transcrita en una base de datos realizada en el programa MICROSOFT OFFICE EXCEL 2016 con las distintas variables evaluadas.

## 7.11 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se obtuvo de forma mixta (directo e indirecto) ya que como principal fuente de información para este estudio fue la entrevista al paciente y los datos consignados en la historia clínica durante su estancia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

## 7.12 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

7.12.1 Análisis univariado. Se realizó en primera instancia el análisis univariado y descriptivo de cada una de las variables, según sea el tipo porcentajes, medidas de tendencia central, posición y de dispersión.

7.12.2 Análisis bivariado. En este análisis se establecen posibles relaciones entre las variables estudiadas, mediante tablas de contingencia, estimación de chi cuadrado, estadístico de Fisher y medidas de correlación según el tipo de normalidad de las variables.

Finalmente, se realizó el análisis planteando pruebas de hipótesis comparando datos numéricos en dos muestras independientes aplicado según la distribución de la población, modelos de regresión logística.



## 8. RESULTADOS

En el año 2016, se realizaron en una institución de tercer nivel del sur de Colombia, 728 estudios tomográficos contrastados, de esta forma en base a una población finita, con un nivel de confianza del 95% y una probabilidad de detección del 80%, se obtuvo un tamaño de muestra de 124 pacientes, 62 casos (intervención con atorvastatina) y 62 controles no pareados.

Durante el periodo de estudio, ingresaron 126 pacientes al protocolo, quienes cumplieron los criterios de inclusión y previa firma del consentimiento de participación, de manera aleatoria se asignaron 63 pacientes al grupo de casos a quienes les fue administrado dos dosis de atorvastatina de 80 mg por vía oral, la primera 12 horas antes de la realización de una imagen radiológica con contraste intravenoso y una segunda dosis 12 horas después; 63 pacientes se designaron como controles a quienes no se administró el medicamento, obteniéndose los siguientes resultados.

En los 63 pacientes categorizados como casos, predominó el género masculino en el 52,4%, el 77,8% era de raza mestiza, en la mayoría sin antecedentes patológicos en un 41,3%, seguido del antecedente de Hipertensión arterial (HTA) en el 30,2%, en el 12,7% se reportó asociación de HTA y diabetes mellitus, el 4,8% reportó el uso de nefrotóxicos con igual porcentaje al de diabetes mellitus, en menor porcentaje con un 3,2% describió el antecedente de enfermedades crónicas asociado a la alteración anatómica y en el 1,6% se registró el antecedente de alteración anatómica (Tabla 7). La edad media de este grupo de pacientes fue de 59,49 años ( $r=20-93$ , DS 19,1 años), en donde uno de cada dos pacientes tenía 63 años o menos, estableciéndose un coeficiente de variación del 32%, tratándose de un grupo homogéneo (Tabla 8).

El valor del coeficiente de variación del índice de masa corporal (IMC) fue del 24%, con un promedio de 23,72 kg/m<sup>2</sup> (DS 5,8 kg/m<sup>2</sup>), en donde tres de cada cuatro pacientes presentó un valor igual o inferior a 26 kg/m<sup>2</sup>.

El 50,8% de los controles fueron de sexo masculino, el 88,9% de raza mestiza, sin antecedentes patológicos en el 55,6%, seguido de los pacientes con antecedente de HTA en el 27% y de diabetes mellitus en el 7,9%, la asociación de estas enfermedades se reportó en el 4,8%, el 3,2% informó el uso de nefrotóxicos y no se describió el antecedente de alteración anatómica, ni la relación de enfermedades crónicas con la alteración anatómica (Tabla 8).

La edad promedio de los controles fue de 54,17 años (r= 21-93 y DS 18,28 años) y en la mitad de estos se registró una edad menor o igual a 53 años, con un coeficiente de variación del 22% (Tabla 8).

La media del índice de masa corporal en los controles fue de 25,4 kg/m<sup>2</sup> (DS 3,05 kg/m<sup>2</sup>), con un coeficiente de variación del 12%, un valor mínimo de 19 y un valor máximo de 34, en donde uno de cada dos pacientes tenía un índice menor o igual a 25 (Tabla 8).

Tabla 7. Distribución según las variables socio demográficas.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES	
	FRECUENCIA	(%)	FRECUENCIA	(%)
SEXO				
Mujer	30	47,6	31	49,2
Hombre	33	52,4	32	50,8
RAZA				
Blanco	14	22,2	6	9,5
Indígena	0	0	1	1,6
Mestizo	49	77,8	56	88,9
ANTECEDENTES				
Ninguno	26	41,3	35	55,6
DM	3	4,8	5	7,9
HTA	19	30,2	17	27
Nefrotóxicos + HTA	1	1,6	1	1,6
Nefrotóxicos	3	4,8	2	3,2
DM + HTA	8	12,7	3	4,8
Alteración anatómica	1	1,6	0	0
DM+ HTA + Alteración anatómica	2	3,2	0	0
TOTAL	63	100	63	100

Tabla 8. Medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas en el grupo de los casos (n=63).

ESTADÍSTICOS		EDAD	IMC	SUPERFICIE	Cr INICIAL	TFG INICIAL	Cr 48 Hrs	TFG 48 Hrs	VOLUMEN
N	Válido	63	63	63	63	63	63	63	63
Media		59,49	23,7273	2,1741	0,953	93,864	0,924	91,605	97,62
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	54,67	22,2653	1,4836	0,620	85,576	0,657	83,148	93,43
	Límite superior	64,31	25,1894	2,8646	1,286	102,152	1,191	100,062	101,81
Mediana		63,00	23,2335	1,7010	0,680	102,980	0,710	99,950	100,00
Moda		65	18,82 <sup>a</sup>	1,50	0,4	89,4	0,5	92,2	100
Desviación estándar		19,132	5,80536	2,74169	1,3223	32,9097	1,0608	33,5792	16,628
Varianza		366,028	33,702	7,517	1,749	1083,048	1,125	1127,562	276,498
Asimetría		-0,243	-1,825	5,461	6,930	-0,672	6,619	-0,706	-0,912
Curtosis		-0,816	7,755	28,848	51,981	-0,226	48,729	-0,292	6,324
Rango intercuartil		34	4,51	0,17	0,5	44,4	0,5	54,2	0
Mínimo		20	16,0	1,30	0,3	4,3	0,4	5,5	50
Máximo		93	37,04	17,64	10,8	147,5	8,7	150,4	150
Percentiles	25	42	21,7865	1,6092	0,520	72,080	0,500	63,770	100,00
	50	63	23,2335	1,7010	0,680	102,980	0,710	99,950	100,00
	75	76	26,2985	1,7776	0,970	116,510	1,020	117,950	100,00

Tabla 9. Medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas en el grupo control (n=63).

ESTADÍSTICOS		EDAD	IMC	SUPERFICIE	Cr INICIAL	TFG INICIAL	Cr 48 Hrs	TFG 48 Hrs	VOLUMEN
N	Válido	63	63	63	63	63	63	63	63
Media		54,17	25,4052	1,7123	0,678	106,294	0,792	96,191	98,41
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	49,57	24,6345	1,6896	0,632	100,073	0,730	88,829	92,89
	Límite superior	58,78	26,1758	1,7350	0,724	112,516	0,855	103,553	103,94
Mediana		53,00	25,1486	1,7367	0,650	103,300	0,760	94,580	100,00
Moda		41	29,59	1,77	0,8	86,2 <sup>a</sup>	0,6	37,8 <sup>a</sup>	100
Desviación estándar		18,281	3,05995	0,0901	0,1823	24,7028	0,2481	29,2314	21,939
Varianza		334,179	9,363	0,008	0,033	610,228	0,062	854,474	481,311
Asimetría		0,112	0,238	-0,330	0,427	0,272	0,513	0,019	1,013
Curtosis		-0,612	0,358	-0,538	0-,257	0,036	-0,225	-0,619	8,632
Rango intercuartil		27	4,26	0,16	0,3	31,9	0,3	37,2	0
Mínimo		21	19,25	1,51	0,3	49,4	0,3	37,8	50
Máximo		93	34,67	1,92	1,1	160,9	1,3	159,8	200
Percentiles	25	41,00	23,0469	1,6233	0,550	88,980	0,620	79,570	100,00
	50	53,00	25,1486	1,7367	0,650	103,300	0,760	94,580	100,00
	75	68,00	27,3034	1,7783	0,800	120,840	0,910	116,720	100,00

La mediana del valor inicial de creatinina para los casos fue de 0,68 mg/dl, con un rango intercuartil (RI) de 0,5, mínimo valor registrado de 0,3 y un máximo de 10,8, en tres de cada cuatro pacientes se reporto un valor igual o inferior a 0,97 mg/dl.

Al realizar el calculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) inicial, el valor de la mediana fue de 102,98, con un rango intercuartil (RI) de 44,4, en donde en tres de cada cuatro pacientes se realizo un calculo mayor o igual a 72,08.

En los valores de la creatinina realizada a las 48 hrs se pudo establecer una mediana de 0,71 mg/dl, con un rango intercuartil de 0,5, un valor mínimo de 0,4 mg/dl y un valor máximo de 8,7 mg/dl, en el 75% se reporto valores iguales o inferiores a 1,02 mg/dl, la tasa de filtración glomerular calculada a las 48 hrs en los controles se describió una mediana de 99,95, RI de 54,2, con un valor mínimo de 5,5 y un máximo de 150,4, solo en el 25% de este grupo se presentaron valores iguales o inferiores a 63,7 (Tabla 9).

El comportamiento en el valor de creatinina inicial en los controles, la media fue de 0,67 mg/dl, con una desviación estándar de 0,18, valor mínimo e 0,3 y máximo de 1,1, estableciéndose que en el 75% de los pacientes no se supero el valor de 0,8 mg/dl.

La media de la tasa de filtración glomerular fue de 106,2, con una desviación estándar de 24,7 en donde en el 25% de los pacientes no se registraron valores inferiores a 88,9. En el análisis de la creatinina a las 48 hrs, la media fue de 0,79, con una desviación estándar de 0,24, con valores inferiores a 0,9 en el 75 % de los casos, el promedio de la tasa de filtración glomerular fue de 96,1, desviación estándar 29,23, solo el 25% presento valores inferiores a 79,5, en la totalidad de los casos se administro contraste hipoosmolar (Tabla 10).

En la mayoría de los casos con un porcentaje similar tanto en los casos como en los controles se administro 100 ml de contraste 88,9% y 85,7% respectivamente, seguido de 50 ml en el 7,9% y 9,5%. el 49.3% de los casos no se indico ningún tipo de nefroprotección, con igual porcentaje de 50.3% en los que se realizo nefroprotección con solución salina 0,9%, gracias a la educación impartida previo al inicio del estudio acorde con los protocolos de los servicios tratantes en los que se realizo la capacitación (Tabla 10).

En los controles el 96,8% no requirió nefroprotección, y el 3,2% recibió

nefroprotección con Solución salina 0.9%.

En el 1,6% de los casos se realizó terapia de reemplazo renal, y el 4,8% tanto de los casos como de los controles fallecieron de causa no relacionadas con la administración del contraste ni de la atorvastatina.

Se estableció nefropatía inducida por medio de contraste en el 14,3% de los controles (Tabla 11).

Tabla 10. Distribución según el volumen de contraste administrado, tipo de nefroprotección, terapia de reemplazo renal y el egreso del paciente.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES	
	FRECUENCIA	(%)	FRECUENCIA	(%)
<b>VOLUMEN DEL CONTRASTE (ml)</b>				
50	5	7,9	6	9,5
100	56	88,9	54	85,7
150	2	3,2	2	3,2
200	0	0	1	1,6
<b>NEFROPROTECCION</b>				
Ninguna	31	49.3	61	96,8
Solución salina 0,9%	32	50.7	2	3,2
<b>DIALISIS</b>				
No	62	98,4	63	100
Si	1	1,6	0	0
<b>NEFROPATIA</b>				
No	60	100	54	85,7
Si	0	0	9	14,3
<b>EGRESO</b>				
Muerto	3	4,8	3	4,8
Vivo	60	95,2	60	95,2
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

En el análisis de normalidad de las variables cuantitativas incluidas en el estudio, para la edad se describe un comportamiento normal de los datos, con un valor de

significancia mayor a 0,005. Las variables como el índice de masa corporal, la superficie corporal total, valor de creatinina inicial y a las 48 horas posteriores a la administración del medio de contraste y el volumen de contraste administrado presentan una distribución no normal.

En los controles a excepción del volumen de contraste administrado, todas las variables describen un comportamiento normal (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis de normalidad para las variables cuantitativas.

Pruebas de normalidad - Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>						
	CASOS			CONTROLES		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0,105	63	0,079	0,081	63	0,200
IMC	0,174	63	0,000	0,061	63	0,200
CrS inicial	0,313	63	0,000	0,100	63	0,189
TFG inicial	0,134	63	0,006	0,069	63	0,200
CrS 48 Hrs	0,294	63	0,000	0,090	63	0,200
TFG 48 Hrs	0,188	63	0,000	0,066	63	0,200
Volumen	0,478	63	0,000	0,434	63	0,000

Al analizar la correlación entre la edad, los valores de creatinina inicial y la creatinina a las 48 hrs de la administración del contraste en los casos, basados en la prueba de correlación de spearman existe una asociación positiva débil con niveles de significancia inferiores a 0,005, de esta forma a mayor edad aumentan los valores de creatinina inicial y a las 48 hrs (Tabla 12).

No existe correlación entre el índice de masa corporal (IMC), el volumen de contraste administrado y los valores de creatinina en los pacientes a quienes de administro atorvastatina. (Tabla 12)

Tabla 12. Correlación entre las variables edad, IMC, volumen de contraste y los valores de creatinina.

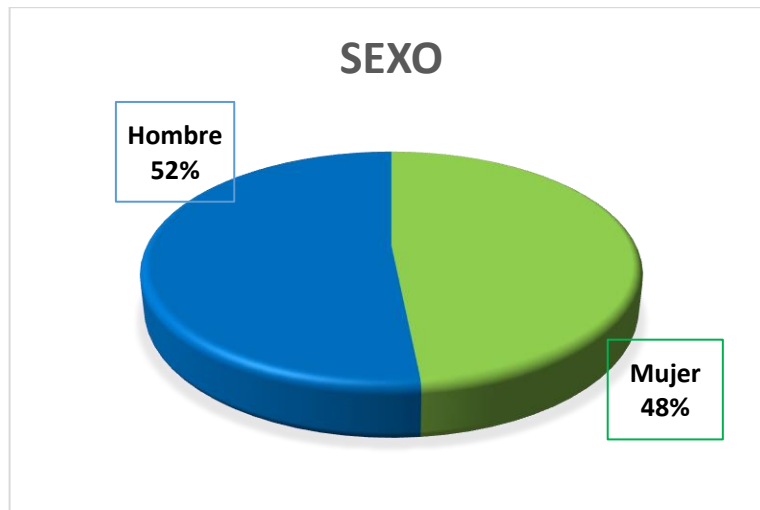
Correlación de Pearson O Spearman			Cr inicial	Cr 48 Hrs
CASOS	EDAD	Coeficiente correlación	de 0,337	0,355
		Sig. (bilateral)	0,007	0,004
	IMC	Coeficiente correlación	de -0,047	0,029
		Sig. (bilateral)	0,713	0,823
	VOLUMEN	Coeficiente correlación	de -0,215	-0,165
		Sig. (bilateral)	0,090	0,196
CONTROLES	EDAD	Coeficiente correlación	de 0,171	0,287*
		Sig. (bilateral)	0,181	0,022
	IMC	Coeficiente correlación	de 0,080	0,187
		Sig. (bilateral)	0,533	0,142
	VOLUMEN	Coeficiente correlación	de -0,170	-,076
		Sig. (bilateral)	0,182	0,555
	N	63	63	

Al analizar de manera general los 126 pacientes incluidos en el estudio, según el sexo se observa una distribución similar, predominando el sexo masculino en el 52%, con una razón por cada hombre de 0,93 mujeres (Grafica 1, Tabla 13).

El 83,3% de los pacientes se categorizó de raza mestiza, el 15,9% de raza blanca y el 0,8% indígena (Tabla 13).

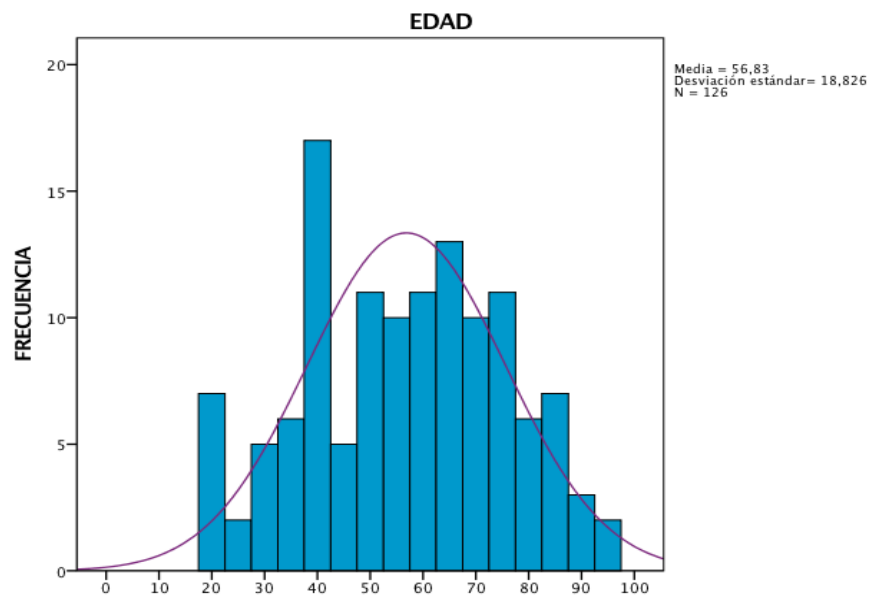


Grafica 1. Distribución según el género (n=126).



La edad promedio de los pacientes fue de 56,8 años, IC (53,5 - 60,1), con una desviación estandar de 18,82 un coeficiente de variación del 31%, tratándose de una muestra con valores de edad homogéneos, en donde tres de cada cuatro pacientes tenía una edad igual o menor a 70 años (Grafica 2, Tabla14).

Grafica 2. Distribución según la edad (n=126).



De manera global el 48,4% nego algún tipo de antecedente, seguido en el 28,6% del antecedente de hipertensión arterial, en el 8,7% se describió la asociación entre diabetes e hipertensión arterial, el 6,3% refirió historia de diabetes mellitus, en el 4% uso de nefrotóxicos y en el 1,6% asociación entre enfermedades crónicas y la alteración anatómica (Grafica 3, Tabla 14).

Grafica 3. Distribución según los antecedentes (n=126).

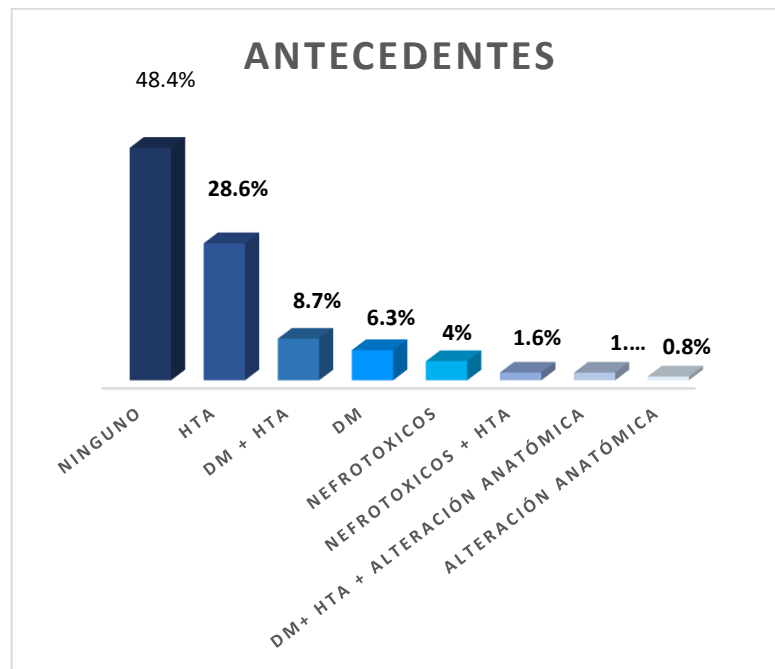


Tabla 13. Distribución para las variables socio demográficas de los pacientes expuestos de medios de contraste (n=126).

VARIABLE	FRECUENCIA	(%)
SEXO		
Mujer	61	48,4
Hombre	65	51,6
RAZA		
Blanco	20	15,9
Indígena	1	0,8
Mestizo	105	83,3
ANTECEDENTES		
Ninguno	61	48,4
DM	8	6,3
HTA	36	28,6
Alteración anatómica	1	0,8
Nefrotoxicos	5	4,0
DM + HTA	11	8,7
Nefrotoxicos + HTA	2	1,6
DM+ HTA + Alteración anatómica	2	1,6
TOTAL	126	100

En el 100% de los pacientes se utilizó contraste hipoosmolar, en el 87,3% con volúmenes de 100 ml, describiéndose presencia de nefropatía en el 7,1%.

Se realizó terapia de reemplazo renal en el 0,8%, de causa previamente establecida al ingreso al estudio.

El 4,8% de los pacientes fallecieron durante la estancia hospitalaria, todos de patologías oncológicas. (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución según el tipo de contraste, la presencia de nefropatía y el uso de terapia de reemplazo renal (n=126).

VARIABLE	FRECUENCIA	(%)
<b>CONTRASTE</b>		
Yodados	0	0
Hipoosmolar	126	100
Isoosmolar	0	0
Hiperosomolar	0	0
<b>VOLUMEN DEL CONTRASTE (ml)</b>		
50	11	8,7
100	110	87,3
150	4	3,2
200	1	0,8
<b>NEFROPATIA</b>		
No	117	92,9
Si	9	7,1
<b>DIALISIS</b>		
No	125	99,2
Si	1	0,8
<b>EGRESO</b>		
Muerto	6	4,8
Vivo	120	95,2
<b>TOTAL</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

Tabla 15. Medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas (n=126).

ESTADÍSTICOS		EDAD	IMC	SUPER FICIE	Cr INICIAL	TFG INICIAL	Cr 48 Hrs	TFG 48 Hrs	VOLUMEN
N	Válido	126	126	126	126	126	126	126	126
Media		56,83	24,5663	1,9432	0,815	100,079	0,858	93,898	98,02
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	53,51	23,7380	1,6002	0,648	94,853	0,722	88,355	94,60
	Límite superior	60,15	25,3946	2,2863	0,983	105,306	0,994	99,441	101,43
Mediana		57,50	24,6187	1,7221	0,660	103,14	0,725	98,00	100
Moda		41	22,99	1,77	0,6	59,4	0,5	92,2	100
Desviación estándar		18,826	4,69786	1,94580	0,9502	29,644	0,7701	31,4387	376,032
Varianza		354,428	22,070	3,786	0,903	878,800	0,593	988,39	3,786
Asimetría		-0,055	-1,946	7,811	9,532	-0,543	8,684	-0,443	0,452
Curtosis		-0,809	10,697	60,249	100,19	0,472	88,202	-0,260	8,553
Rango intercuartil		29	4,61	0,16	0,3	32,7	0,4	42,4	0
Mínimo		20	0,00	1,30	0,3	4,3	0,3	5,5	50
Máximo		93	37,04	17,64	10,8	160,9	8,7	159,8	200
Percentiles	25	41,00	22,4888	1,6206	0,538	86,240	0,588	74,653	100,00
	50	57,50	24,6187	1,7221	0,660	103,140	0,725	98,005	100,00
	75	70,00	27,0993	1,7778	0,850	118,977	0,943	117,02	100,00

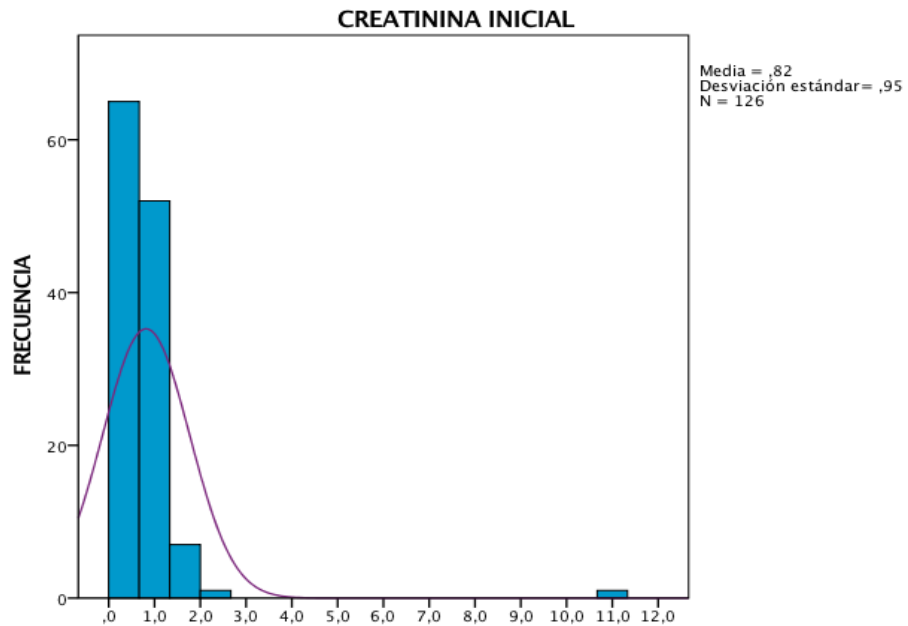
Para la totalidad de las variables cuantitativas analizadas en los 126 pacientes, al aplicarse la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se estableció que se trata de variables con distribución no normal, con valores de significancia  $<0,05$ , con comportamiento heterogéneo en cada una de las variables (Tabla 16).

La mediana de la creatinina inicial fue de 0,66 mg/dl, con un rango intercuartil de 0,3, en donde de manera global el 75% de los pacientes presento valores inferiores a 0,85 mg/dl (Grafica 4), en la tasa de filtración glomerular inicial se describe una mediana de 103,1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, RI de 4,3 en donde en tres de cada cuatro pacientes se calcularon valores superiores a 86,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

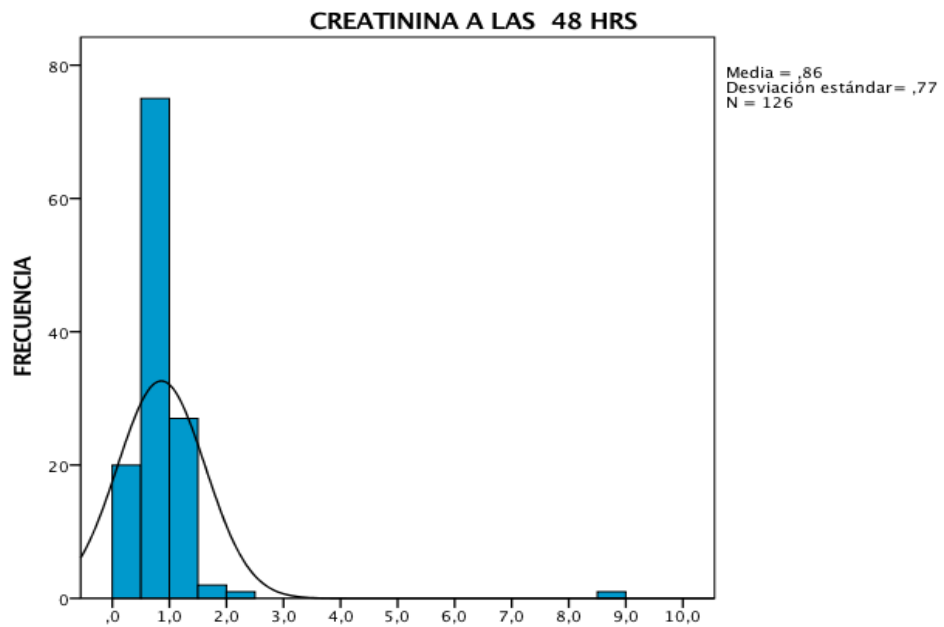
En la creatinina realizada a las 48 hrs, la mediana se estimo en 0,72, con rango intercuartil de 0,4, con una tasa de filtración glomerular a las 48 hrs con una

mediana de 98 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, con un rango intercuartil de 42,4, en donde el 75% tenía valores superiores a 74,6 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Grafica 5, Tabla 16).

Grafica 4. Distribución según la creatinina inicial (n=126).



Grafica 5. Distribución según la creatinina control a las 48hrs (n=126).



Al realizar el análisis comparativo de los valores medios de los valores de creatinina, se observa una diferencia de 0,06 entre las medianas de la creatinina inicial el control a las 48 hrs (Grafica 4, Grafica 5, Tabla 16).

Tabla 16. Comparación de medidas de tendencia central para las variables creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs.

Estadísticos descriptivos	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
CrS Inicial	126	0,815	0,9502	0,3	10,8	0,538	0,660	0,850
CrS 48 Hrs	126	0,858	0,7701	0,3	8,7	0,588	0,725	0,943

En el análisis bivariado con un nivel de significancia estadística inferior a 0,05, se estableció por medio de la prueba de rangos de wilcoxon que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de creatinina inicial y la creatinina realizada a las 48 hrs con un nivel de significancia de 0,002.

Tabla 17. Prueba de rangos de wilcoxon para las variables creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs.

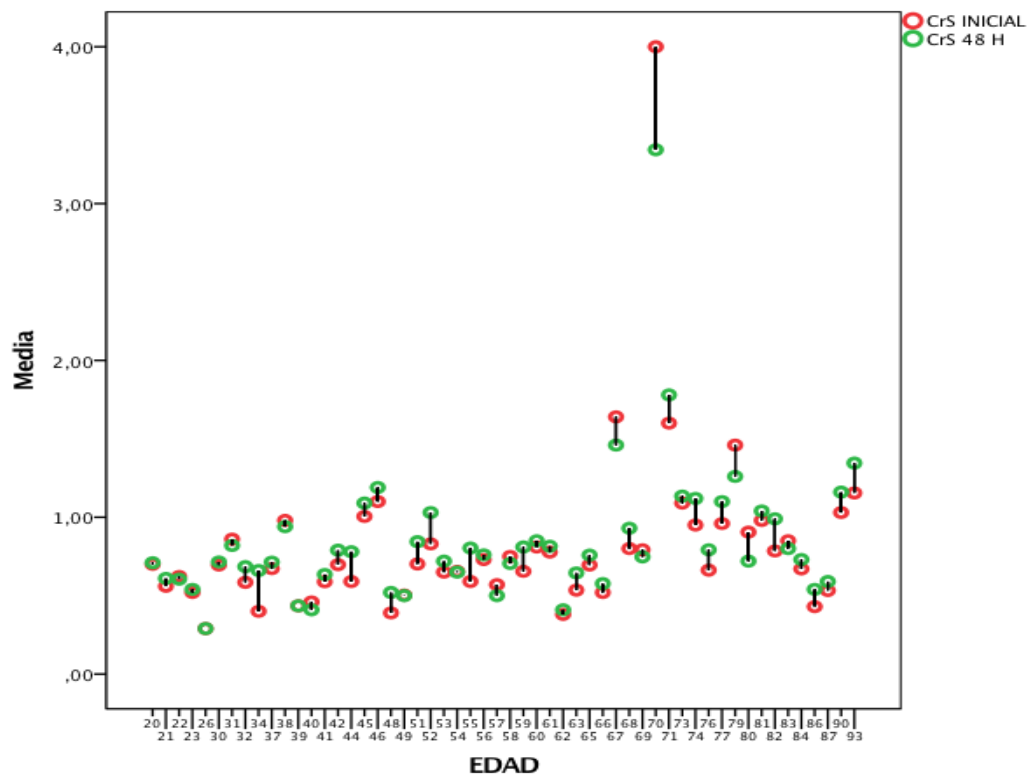
	Rangos	N	Rango promedio	Suma de rangos
CrS 48 H - CrS INICIAL	Rangos negativos	33 <sup>a</sup>	60,32	1990,50
	Rangos positivos	92 <sup>b</sup>	63,96	5884,50
	Empates	1 <sup>c</sup>		
	Total	126		

Tabla 18. Prueba de rangos de wilcoxon para las variables creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs.

Estadísticos de prueba		
CrS 48 H - CrS INICIAL		
Z		-4,800
Sig. (bilateral)	asintótica	0,002

Al analizar el comportamiento de la creatinina con respecto a la edad, se observan valores promedio superiores en ambos grupos de datos en los pacientes de mayor edad, con tendencia a aumentar en la segunda toma de creatinina (Grafica 6).

Grafica 6. Comparación de los valores de creatinina inicial y creatinina a las 48 hrs con respecto a la edad (n=126).





Al aplicar la prueba de distribución de normalidad para las variables cuantitativas, todas a excepción de la edad, se describen con distribución no normal con valores inferiores a 0,05 (Tabla 19).

Tabla 19. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas (n=126).

	Pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estadístico	gl	Sig.
EDAD	0,078	126	0,056
IMC	0,130	126	0,000
SUPERFICIE	0,481	126	0,000
CrS INICIAL	0,300	126	0,000
TFG INICIAL	0,083	126	0,032
CrS 48 H	0,249	126	0,000
TFG 48 H	0,095	126	0,008
VOLUMEN	0,453	126	0,000

Se estableció asociación estadísticamente significativa, por medio de la prueba de correlación de Spearman para variables con distribución no normal, con valores de significancia inferiores a 0,05 entre la edad y los valores de creatinina inicial y el control a las 48 horas, pero con un coeficiente de correlación débil de 0,25 y 0,30 respectivamente. No se determinaron correlaciones entre el índice de masa corporal, el volumen y los valores de creatinina (Tabla 20).

Tabla 20. Correlación entre las variables edad, IMC, volumen de contraste y los valores de creatinina (n=126).

		Rho de Spearman	Cr inicial	Cr 48 Hrs
EDAD	Coeficiente de correlación		0,252	0,305
	Sig. (bilateral)		0,004	0,001
IMC	Coeficiente de correlación		-0,029	0,066
	Sig. (bilateral)		0,743	0,461
VOLUMEN	Coeficiente de correlación		-0,189	-0,111
	Sig. (bilateral)		0,034	0,217
N			126	126

Con un valor de significancia estadística de 0,002, al aplicar la prueba de chi cuadrado, se estableció asociación entre la presentación de nefropatía y el no uso de atorvastatina, en donde del total de la población el 7,1% presentó nefropatía a los cuales en su totalidad no les fue administrada la atorvastatina, sin describirse casos de nefropatía en los pacientes expuestos al medicamento (Tabla 21,22, Grafica 7).

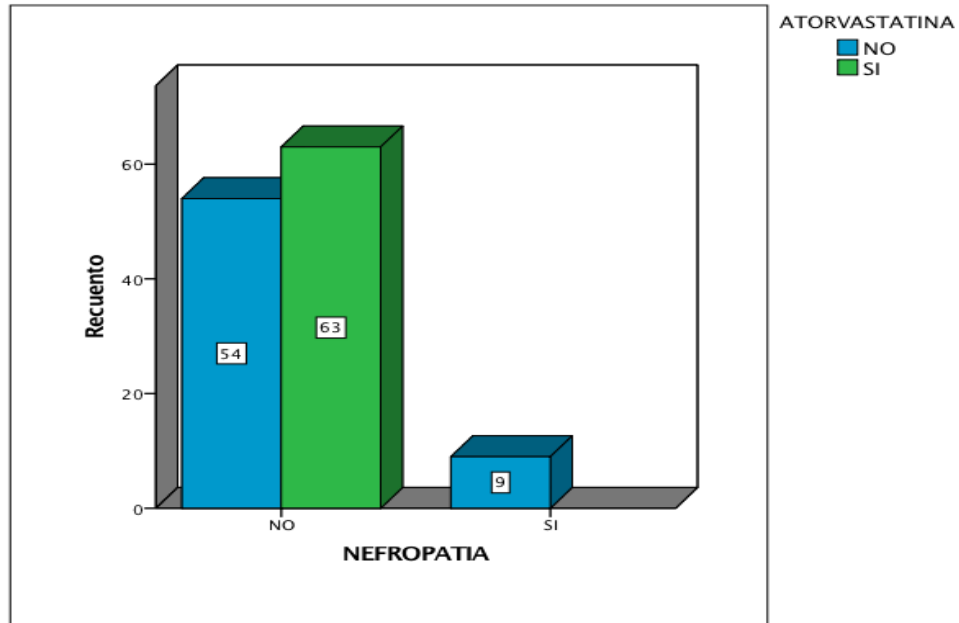
Tabla 21. Tabla de contingencia entre el uso de atorvastatina y presentación de nefropatía.

Tabla de contingencia			ATORVASTATINA		Total
			NO	SI	
NEFROPATIA	NO	Recuento	54	63	117
		% del total	42,9%	50,0%	92,9%
	SI	Recuento	9	0	9
		% del total	7,1%	0,0%	7,1%
Total		Recuento	63	63	126
		% del total	50,0%	50,0%	100,0%

Tabla 22. Prueba de chi cuadrado entre el uso de atorvastatina y presentación de nefropatía.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,692	1	0,002
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	7,658	1	0,006
Razón de verosimilitud	13,170	1	0,000
Prueba exacta de Fisher			
N de casos válidos	126		

Grafica 7. Distribución según el uso de atorvastatina y presentación de nefropatía (n=126).



No se estableció asociación entre la presentación de nefropatía y el género con valor de significancia de 0,25, mayor a 0,05 (Tabla 23,24).

Tabla 23. Tabla de contingencia entre la presentación de nefropatía y el sexo.

			SEXO		Total
			FEMENINO	MASCULINO	
NEFROPATIA	NO	Recuento	55	62	117
		% del total	43,7%	49,2%	92,9%
	SI	Recuento	6	3	9
		% del total	4,8%	2,4%	7,1%
Total	Recuento		61	65	126
	% del total		48,4%	51,6%	100%

Tabla 24. Prueba de chi cuadrado entre la presentación de nefropatía y la edad.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,293	1	0,255
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	0,626	1	0,429
Razón de verosimilitud	1,311	1	0,252
Prueba exacta de Fisher			
N de casos válidos	126		

Con un valor de significancia de 0,01, existe asociación entre la presentación de nefropatía y el hecho de morir, ya que en la mitad de los pacientes fallecidos se reporto nefropatía, con una relación significativa entre las variables al aplicar la prueba de chi cuadrado (Tabla 25,26).

Tabla 25. Tabla de contingencia entre la presentación de nefropatía y el tipo de egreso.

			EGRESO		Total
			MUERTO	VIVO	
NEFROPATIA	NO	Recuento	4	113	117
		% del total	3,2%	89,7%	92,9%
	SI	Recuento	2	7	9
		% del total	1,6%	5,6%	7,1%
Total		Recuento	6	120	126
		% del total	4,8%	95,2%	100,0%

Tabla 26. Prueba de chi cuadrado entre la presentación de nefropatía y el tipo de egreso.

		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de	6,515 <sup>a</sup>	1	0,011
Corrección continuidad <sup>b</sup>	de	3,029	1	0,082
Razón verosimilitud	de	3,840	1	,050
Prueba exacta Fisher	de			
N de casos válidos		126		

Al realizar el análisis de regresión logística múltiple, se estableció un valor de Odds para la administración de atorvastatina de 0,086, estableciendo que la exposición al medicamento establece menor riesgo de nefropatía, así como los pacientes de menor edad, con menor volumen de contraste y en quienes se realizó nefroprotección (Tabla 27).

Tabla 27. Regresión logística, variable dependiente presencia de nefropatía.

Variables en la ecuación	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B) (OR)
RAZA	11,933	2716,571	0,000	1	0,996	1522,3
EDAD	-0,013	,048	0,077	1	0,781	0,987
IMC	0,060	,177	0,114	1	0,736	1,061
ANTECEDENTES	0,945	,568	2,769	1	0,096	2,573
NEFROPROTECCION	0,959	3,322	0,083	1	0,773	0,383
VOLUMEN	-0,003	0,037	,006	1	0,938	0,997
ATORVASTATINA	1,28797	2532,441	,003	1	0,959	0,086
Constante	-178,838	11157,450	,000	1	0,987	0,000

## 9. PRESUPUESTO

Tabla 28. Presupuesto global de la investigación (en miles de pesos).

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	0.0
EQUIPOS	3.500.000
SOFTWARE	0.0
MATERIALES (ATORVASTATINA 80 mg)	1.300.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0.0
PUBLICACIONES Y PATENTES	0.0
SERVICIOS TECNICOS	250.000
TOTAL	5.050.000

Tabla 29. Descripción de los gastos de personal (en miles de pesos).

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION SEMANAL	RECURSOS
Investigador 1	Residente	Investigador	10 horas	300 000
Asesor metodológico	Especialista	Asesor	20 horas	400 000
TOTAL				700 000

Tabla 30. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles de pesos).

EQUIPO	VALOR
Computadora portátil mac book pro	3.400.000
Impresora multifuncional hp	100 000
Total	3.500.000

Tabla 31. Materiales y suministros (en miles de pesos).

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Resma de papel blanco tamaño carta # 3	Utilidad en impresión de consentimiento informados	36 000
Tinta de impresión cartucho recargable # 3	Impresión de documentos	72 000
Útiles de papelería	Toma de apuntes	40 000
Compra de atorvastatina	Suministro de medicamento por grupo de investigación	1.152.000
Total		1.300 000



## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO 2017																																				
MES/ ACTIVIDAD/	ENERO				FEBRE				MARZO				ABRIL				May/Jun				Jul/Ago				Sept/Oc t				Nov/Dic							
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
REVISION BIBLIOGRAFICA	X	X	X	X																																
ELABORACION ANTEPROYECTO	X	X	X	X	X	X	X	X																												
APROBACION COMITÉ ETICA INSTITUCIONAL									X	X	X	X																								
PRUEBA PILOTO									X	X	X	X																								
RECOLECCION DATOS									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AÑO 2018																																				
MES/ ACTIVIDAD/	ENERO				FEBRE				MARZO				ABRIL				May/Jun				Jul/Ago				Sept/Oc t				Nov/Dic							
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
ANALISIS DATOS	X	X	X	X																																
ELABORACION INFORME FINAL	X	X	X	X																																
ENTREGA	X	X	X	X	X																															

## 11. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la Resolución No. 008430 de 1993 de la República de Colombia Ministerio de Salud, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se clasifica como una investigación con riesgo mayor que el mínimo, por lo cual según así lo establece la ley en los artículos 14 y 15, se diligenciará el consentimiento informado para la totalidad de los participantes o de su tutor legal, en un formato creado por el autor, en donde será explicada en forma completa y clara al sujeto de investigación y a su representante legal, toda la información relacionada con el estudio.

Teniendo como base la Resolución No.8430 de 1993 y la Ley 23 de 1981, el nombre de cada individuo solo será conocido y manejado por el investigador principal. La identificación de nombre no será revelada por ningún motivo durante ni después del estudio.

Se incluirán pacientes que acepten su participación voluntaria, y que firmen el consentimiento informado aprobado por del comité de ética institucional para la realización del estudio, previa explicación y comprensión de las características de este estudio.

Para el desarrollo de la investigación se tendrán en cuenta los principios bioéticos de respeto a la dignidad humana, libertad de expresión y sentimientos, confidencialidad y reciprocidad. A los participantes se les dará a conocer los objetivos y los procedimientos a realizar. Los individuos que en plena libertad y por voluntad propia deseen participar en el proyecto deberán firmar un consentimiento informado donde se especifiquen los principios éticos ya descritos. Se explicará que se realizara una toma de muestra de sangre por medio de venopunción la cual es rutinaria dentro de su atención hospitalaria con riesgos mínimos para su salud. Adicionalmente, se le comunicara que se le preguntara acerca de información sociodemográfica que está en libertad de aportar. Adicionalmente se administrarán dos (# 2) dosis de Atorvastatina Lipitor® 80 mg vía oral previo y posterior a la administración del medio de contraste, medicamento ampliamente usado en la población desde hace 20 años según registros sanitarios internacionales (FDA) y nacionales (INVIMA).

Conforme a la Ley 911 de 2004 se salvaguardará la dignidad, integridad y los derechos de los sujetos del estudio, como principio ético fundamental. Los datos aportados por los participantes tendrán total confidencialidad y por ninguna razón

serán divulgados como información individual. Ninguna entrevista o toma de muestra se llevará a cabo sin el respectivo consentimiento informado.

Los consentimientos informados serán custodiados por el investigador principal de forma indefinida. La información de los sujetos de investigación será de exclusivo uso del equipo investigador.

Resaltamos los beneficios para el Hospital Universitario de Neiva, sus pacientes, su personal asistencial médico y paramédico, para la Universidad Surcolombiana, la comunidad de la región del sur de Colombia y comunidad médico – científica en general representado con el conocimiento de la caracterización epidemiológica de la nefropatía por contraste en nuestro medio, los antecedentes médicos como factores de riesgo para desarrollar nefropatía por contraste, el fortalecimiento de los grupos de investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y de la Universidad Surcolombiana, con la formación académico-científica del talento humano en investigación y la divulgación de los resultados de la investigación a las comunidades médicas y científicas. Y principalmente la implementación de una medida farmacológica nefroprotectora de excelente perfil de riesgo y costo/beneficio que impacta positivamente en la salud de la población de nuestra región.

## 12. DISCUSIÓN

Se encontró en este estudio experimental aleatorizado de casos y controles que la atorvastatina en protocolo de dosis oral de 80 mg antes y después de la administración de medios contrastados intravenosos, disminuye la incidencia de nefropatía por contraste cuando se utiliza en estudios tomográficos en los que se suministra contraste intravenoso. Contrastando con la evidencia encontrada de su efectividad en los casos donde el contraste se administro por via intra-arterial, relacionado con estudios arteriograficos en el contexto de enfermedad coronaria, siendo estos el parámetro de comparación ya que en la actualidad no hay estudios que demuestren la eficacia del uso de estatinas cuando el contraste se administra de forma intravenosa

Esto podría ser explicado por sus efectos pleitropicos los cuales están debidamente descritos<sup>9</sup>, que podrian intervenir en la menor produccion de radicales libres de oxigeno, la hipoxia renal y con esto disminuyendo el daño tisular renal directo, favoreciendo la prevencion del desarrollo de nefropatia por contraste los cuales fueron inicialmente descritos en pacientes que fueron sometidos a estudios como arteriografía, en la cual se administro altos volúmenes de contraste intra-arterial<sup>50</sup>

Se determino que dentro de los factores de riesgo que tuvieron mayor impacto para el desarrollo de NIC, están la edad prolongada y contar con un indice de masa corporal disminuido, además del antecedente de suministro de nefrotoxicos y enfermedad renal previa sin que se encontrara relacion en cuanto a variables sociodemograficas como raza y genero, las cuales estan acordes con pacientes que presentan esta patología cuando se administra contraste en los escenarios diferentes a los estudios tomograficos.

Se presentó nefropatía inducida por contraste (NIC) solo en el grupo control (9 de 63 controles, 7.1% para este grupo). En relación a la población total del estudio (n=126 pacientes). Lo cual plantea que a pesar de suministro de este contraste por vía intravenosa con dosis mas bajas, persiste el riesgo de presentar esta patología a pesar que la cantidad de este producto fue menor, hipoosmolar y por vía venosa, que contrasta con las descripciones en arteriografias donde la cantidad es mayor y se administra de forma directa a la vía arterial lo que plantea que la identificación rigurosa de los factores de riesgo podría relacionarse con el uso adecuado de medidas de nefroproteccion, todo con el fin de disminuir su aparición lo que puede llevar a la realización de mas estudios ya con mayor población que involucre mas centros de la región y poder determinar con mayor

certeza la real incidencia de esta patología.

Es de aclarar que en el análisis específico de estos 9 casos de NIC (elevación de la creatinina sérica  $>25\%$  ó  $0.3$  mg/dl de la creatinina basal después de 48 horas de la administración del contraste) encontramos que presentaban un riesgo elevado para su desarrollo, presentando primordialmente alteraciones estructurales de la vía urinaria: ureterolitiasis, fistula enterovesical por neoplasia del tracto digestivo, neoplasia del colon en tres pacientes, neoplasia de vesícula biliar en un paciente, falla cardíaca asociada a HIV (sin tratamiento antirretroviral), neoplasia ginecológica anemia y hemorragia de vías digestivas bajas.

Esto acorde con los factores de riesgo ya descritos en los que se plantea un riesgo más elevado de nefropatía por contraste<sup>46</sup> se revisó con detalle los pacientes con diagnóstico oncológico denotando que no habían iniciado tratamiento específico como quimioterapia o radioterapia, y que el paciente con diagnóstico de VIH no contaba con tratamiento antirretroviral ni menos con control inmunoviroológico no habiendo relación de administración de contraste o la aparición de nefropatía por contraste en la mortalidad de los mismos, presentándose 3 casos en total en este apartado con la evidencia de que no hubo relación con los resultados buscados en el estudio se describió el uso de nefroprotección en todos los pacientes que requirieron esta acorde a las recomendaciones que dio la KDIGO para prevenir su aparición, utilizando en gran medida los líquidos isotónicos como SSN adicionando en el estudio en pacientes seleccionados la atorvastatina en bolos y altas dosis consideramos que los hallazgos encontrados en este estudio plantea la posibilidad de utilizar las estatinas como opción válida de nefroprotección ya que en la actualidad hay poca evidencia en la literatura médica mundial que respalde estos cuando se refieren a la administración de contraste por vía venosa solo encontrando evidencia robusta cuando este se administra por vía intra-arterial, sin discriminar la molécula específica ya que en los escenarios planteados el uso de estatinas a dosis altas tipo atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina tuvieron reducciones en la incidencia de NIC de entre el 43% al 55% (OR 0.45, CI:0.35-0.57,  $p=0.001$ )<sup>56,10</sup> que cuando se compara con otro método que podría ser e incluso se realiza en algunas instituciones como lo es el bicarbonato, ya que un reciente meta-análisis muestra que la evidencia no es suficiente para determinar que esta medida se pueda utilizar con eficacia ya que no hubo diferencia para prevenir la nefropatía por contraste entre el grupo intervenido con bicarbonato y el grupo control. que contrasta con la evidencia de las estatinas incluso se han comparado con otros fármacos que se presume tienen propiedades para realzar nefroprotección previo a la administración de contraste intra-arterial como: ácido ascórbico, fenoldopam y otros, no hallando diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la N Acetil Cisteína, Kim y colaboradores<sup>4, 86</sup> describen que pacientes con TFG comprometida de base, en los que se utilizó este

medicamento solo como nefroprotector tenían un riesgo mayor de padecer esta patología, además que establece que entre más deteriorada este la función renal previo a la administración del contraste, mayor el riesgo de desarrollar NIC, por ejemplo, en los pacientes con TFG de 45-59 ml/min, la incidencia era del 0% y en TFG entre 30 – 44 ml/min y < 30 ml/min, esta fue del 2.9% y 12.1%, respectivamente<sup>7, 34, 87</sup> que se adhiere a lo encontrado por Davenport<sup>88</sup>

Una constante bastante frecuente en la literatura es la heterogeneidad en la definición de nefropatía inducida por contraste, ya que esta impacta en la posibilidad de detección de esta entidad, a saber, en el registro Oxilan, NIC fue definida como una elevación de la CrS >0.5mg/dl ó un incremento >25% con respecto a la basal ó una disminución de > 25%<sup>40</sup> de la TFG después de 48 horas de la administración del contraste parenteral, encontrando incidencias de NIC entre el 7.6% al 10.5%<sup>89</sup>; sin embargo la incidencia puede ser tan alta hasta del 25% en pacientes con daño renal preexistente o en presencia de ciertos factores de riesgos como ERC, DM2, ICC, edad, uso de nefrotóxicos, todos estos tenidos en cuenta en la población que se intervino en nuestro estudio. pero para aumentar la sensibilidad se utilizo la definición de injuria renal proferida por la guía de la KDIGO

La definición de *The Society of Urogenital Radiology* es muy similar solo difiriendo que la CrS de control se tome después de tres días de la administración del contraste intravascular descartando otra etiología para la lesión renal<sup>40</sup>

Se encontró una incidencia en la población total estudiada de 4.5%, frecuencia que está entre lo esperado según las revisiones de otras series. y todas como se esperaba en el grupo control (no intervenido con atorvastatina) teniendo en cuenta que los dos grupos comparados no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a variables demográficas, antropométricas y fisiológicas nos permite concluir que la administración de atorvastatina se asocia a menor riesgo de desarrollar NIC con un OR = 0.82.

No se documentó ningún efecto adverso inmediato o posterior ni mortalidad asociada al uso de atorvastatina en el presente estudio, ofreciendo un perfil de seguridad adecuado, lo cual esta acorde con los múltiples estudios de seguridad<sup>21,22</sup>. Lo que podría configurarla a las estatinas como un nefroprotector ideal acorde con lo estipulado cuando se plantea las posibles moléculas que pueden convertirse o ser muy cercanas al medicamento ideal para la prevención de nefropatía por contraste

La nefropatía inducida por contraste intravenoso, si bien es menos frecuente que la encontrada para los contrastes intraarteriales, es una realidad diaria en la práctica médica de los países en vías de desarrollo, en donde la patología infecciosa, traumática y oncológica exigen que se realicen estudios tomográficos contrastados en escenarios de urgencias requiriendo medidas de nefroprotección económicas y de rápida administración. La atorvastatina se perfila como una medida segura para este objetivo. Cumpliendo con los parámetros para ser un nefroprotectos eficaz

Este es el primer estudio de intervención realizado en nuestra región (América latina) que evalúa atorvastatina como medida de nefroprotección en estudios tomográficos con contraste intravenoso; dado el alto volumen de pacientes en riesgo a nivel regional y mundial, planteando su uso seguro con parámetros de eficacia aceptables, pero se requieren más estudios multicéntricos con una mayor población para fortalecer la evidencia clínica al respecto. Pero el estudio se perfila como el punto de partida para fortalecer el uso de estas moléculas en el ámbito de búsqueda de inocuidad y seguridad en su uso además para ampliar la evidencia actual sobre este tema en interés

### 13. CONCLUSIONES

Se encontró que la administración de atorvastatina administrada por vía oral previo y posterior a la administración de contraste intravenoso hipo-osmolar se asocia a menor incidencia de nefropatía por contraste. el cual se torna estadísticamente significativo, planteando como otro hallazgo del estudio el factor protector que podría tener un IMC cercano a la normalidad (25 kg/m<sup>2</sup>). No encontrando relación entre la raza, sexo y la posibilidad de presentar nefropatía por contraste ni en la cantidad de contraste administrado y la posibilidad de aparición de la NIC

No se presentaron efectos adversos inmediatos ni tardíos con el uso de estatinas en dosis en bolo y por corto periodo de tiempo, planteando su inocuidad y seguridad

Al ser un estudio experimental y realizado con población local, el uso de estatinas en nuestra población podría recomendarse como una opción valida en el arsenal terapéutico en la búsqueda de prevención de aparición de nefropatia por contraste



## 14. RECOMENDACIONES

Recomendamos el uso de estatinas como terapia valida para la prevención de aparición de nefropatia por contraste, cuando van a ser sometidos los paciente a estudios que requieran administración de contraste venoso, administrándose las dosis en bolo, siempre acompañado de líquidos isotoicos si el paciente lo requiere y mas aun en los escenarios clínicos donde por comorbilidades del paciente no se puede administrar un volumen elevado de líquidos, siendo el ejemplo mas claro la falla cardiaca todo con el fin de disminuir y prevenir la aparición de la patología en mención

Recomendamos su uso cuidadoso en paciente con antecedente de miopatía o que tengan elevaciones significativas de nivel de CK, contraindicando su uso en aquellos paciente donde este proscrito su administración por no tolerancia o en casos mas raros por alergia a las moléculas disponible

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Maeder M, Klein M, Fehr T, et al. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1763-1771.
2. Section 4: Contrast-induced AKI. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):69-88.
3. Fliser D, Laville M, Covic A, 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-4272.
4. Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, et al. Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention. *Eur Radiol*. 2016;26(9):3310-3318.
5. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):283-290.
6. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology*. 2011;21(12):2527-2541.
7. Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-associated Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):725-735.
8. Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Interventional Cardiology Clinics*.3(3):363-367.
9. Philips B, MacPhee I. Do statins prevent acute kidney injury? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(10):1547-1561.
10. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Ghodrati-pour Z, et al. Strategies Preventing Contrast-Induced Nephropathy After Coronary Angiography: A Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review of 125 Randomized Controlled Trials. *Angiology*. 2016;68(5):389-413.
11. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(6):406-416.

12. Zhang BC, Li WM, Xu YW. High-dose statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2011;27(6):851-858.
13. Park SH, Jeong MH, Park IH, et al. Effects of combination therapy of statin and N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology.* 2016;212:100-106.
14. Chyou AC, Thodge A, Feldman DN, et al. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015;17(4):375.
15. Toso A, Leoncini M, Maioli M, et al. Pharmacologic Prophylaxis for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Interventional Cardiology Clinics.*3(3):405-419.
16. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *Jama.* 2006;295(23):2765-2779.
17. Patti G, Ricottini E, Nusca A, et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):1-7.
18. Pappy R, Stavrakis S, Hennebry TA, et al. Effect of statin therapy on contrast-induced nephropathy after coronary angiography: a meta-analysis. *International journal of cardiology.* 2011;151(3):348-353.
19. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97(8a):52c-60c.
20. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97(8a):77c-81c.
21. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1553-1568.
22. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal.* 2015.
23. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and

recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8a):89c-94c.

24. Jacobson TA. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology.*8(3):S1-S4.

25. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J.* 2014;168(1):6-15.

26. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9601):1781-1790.

27. Li W, Fu X, Wang Y, et al. Beneficial effects of high-dose atorvastatin pretreatment on renal function in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Cardiology.* 2012;122(3):195-202.

28. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):71-79.

29. Ozhan H, Erden I, Ordu S, et al. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology.* 2010;61(7):711-714.

30. Xinwei J, Xianghua F, Jing Z, et al. Comparison of usefulness of simvastatin 20 mg versus 80 mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):519-524.

31. Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial--a randomized controlled study. *Am Heart J.* 2008;155(3):499.e491-498.

32. Han Y. Reply|Intravenous Hydration (With or Without Rosuvastatin) Should Remain the Cornerstone of the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(3):332-333.

33. Yang Y, Wu YX, Hu YZ. Rosuvastatin Treatment for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(30):e1226.

34. Lee J, Cho JY, Lee HJ, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Intravenous Contrast-Enhanced Computed Tomography in Korea: A Multi-Institutional Study in 101487 Patients. *Korean Journal of Radiology*. 2014;15(4):456-463.

35. Kooiman J, Sijpkens YW, van Buren M, et al. Randomised trial of no hydration vs. sodium bicarbonate hydration in patients with chronic kidney disease undergoing acute computed tomography-pulmonary angiography. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(10):1658-1666.

36. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(5):930-936.

37. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-1428.

38. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1542-1548.

39. Katzberg RW. Contrast Medium–induced Nephrotoxicity: Which Pathway? *Radiology*. 2005;235(3):752-755.

40. Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention. *BioMed Research International*. 2014;2014:21.

41. D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med*. 1982;72(5):719-725.

42. Chang C-F, Lin C-C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *Journal of the Chinese Medical Association*. 76(12):673-681.

43. Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol*. 2006;41(8):651-660.

44. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, et al. Nephrotoxicity of Iso-osmolar Iodixanol Compared with Nonionic Low-osmolar Contrast Media: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology*. 2009;250(1):68-86.

45. Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol.* 1994;2(3):153-157.
46. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(7):1393-1399.
47. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(4):379-386.
48. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.
49. Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics.*31(4):725-735.
50. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Ghodrati-pour Z, et al. Strategies Preventing Contrast-Induced Nephropathy After Coronary Angiography: A Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review of 125 Randomized Controlled Trials. *Angiology.* 2016.
51. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higueta LM, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Colombia Médica : CM.* 2015;46(3):90-103.
52. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium Bicarbonate for the Prevention of Contrast Induced-Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(10):1584-1592.
53. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide on Acute Decreases in Renal Function Induced by Radiocontrast Agents. *New England Journal of Medicine.* 1994;331(21):1416-1420.
54. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S16-19.
55. Zhao SJ, Zhong ZS, Qi GX, et al. The efficacy of N-acetylcysteine plus sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology.* 2016;221:251-259.

56. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med.* 2005;118(8):843-849.
57. Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2012;126(25):3008-3016.
58. Kandula P, Shah R, Singh N, et al. Statins for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing non-emergent percutaneous coronary intervention. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(2):165-170.
59. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):62-70.
60. Shehata M, Hamza M. Impact of high loading dose of atorvastatin in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(2):35-41.
61. Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):288-292.
62. Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):279-285.
63. Zhao J-L, Yang Y-J, Zhang Y-h, et al. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *International journal of cardiology.* 126(3):435-436.
64. Li H, Wang C, Liu C, et al. Efficacy of Short-Term Statin Treatment for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography/Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 21 Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2016;16(3):201-219.
65. Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol.* 2004;62(4):273-278.
66. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem.* 2007;40(9-10):575-584.

67. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96-103.
68. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2940-2948.
69. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(1):62-72.
70. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):398-404.
71. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, et al. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week Atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2008;101(4):483-485.
72. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 366(9500):1849-1861.
73. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-742.
74. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109-1117.
75. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564.
76. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348.
77. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1535-1545.
78. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J, et al. STatin therapy and risk of acute



- memory impairment. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(8):1399-1405.
79. Millan J, Pedro-Botet J, Climent E, et al. [Statin associated myopathy in clinical practice. Results of DAMA study]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016.
80. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:215-227.
81. McGillicuddy EA, Schuster KM, Kaplan LJ, et al. Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J Trauma*. 2010;68(2):294-297.
82. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):711-718.
83. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119-128.
84. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(1):151-157.
85. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638-1652.
86. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(3):320-328.
87. Kim SM, Cha RH, Lee JP, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(6):1018-1025.
88. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2013;268(3):719-728.
89. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in

high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials.  
European radiology. 2009;19(4):891-897.

# ANEXOS

Anexo A. Instrumento.

USO DE ESTATINAS COMO NEFROPROTECCION PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS CONTRASTADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL AÑO 2017						
INTRUMENTO						
HC						
SEXO						
EDAD						
RAZA	BLANCO	NEGRO	MESTIZO	INDIGENA	OTRO	
PESO						
TALLA						
IMC						
ANTECEDENTES PATOLOGIC	DM	HTA	ERC	ICC	ALTURINARIA	NEFROTOXICO
CrS INICIAL						
CrS CONTROL 48 HORAS						
CrS CONTROL EGRESO						
TFGe CKD EPI INICIAL						
TFGe CKD EPI 48 HoRAS						
MEDIO DE CONTRASTE	TIPO DE CONTRASTE ( OSMOLARIDAD)			VOLUMEN DE CONTRASTE UTILIZADO		
	HIPO	ISO	HIPER			
NECESIDAD DE TERAPIADE REEMPLAZO RENAL?						
ESTADO DE EGRESO DEL PACIENTE	VIVO	MUERTO				

Anexo B. Consentimiento informado.

	FORMATO	
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA	FECHA DE EMISION
		VERSIÓN: 01
		CÓDIGO:
		PAGINA: 1 DE 2

USO DE ESTATINAS COMO MEDIDA DE NEFROPROTECCIÓN EN LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CONTRASTADOS INTRAVENOSOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE EL AÑO 2017.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MANUEL ANDRES MALAGON SORIANO.  
 SEDE DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA.

NOMBRE \_\_\_\_\_ DEL \_\_\_\_\_ PACIENTE:

CC: \_\_\_\_\_.

A usted se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

1. Objetivo del estudio: Determinar el comportamiento del valor creatinina asociado al uso estatinas como nefroprotector en pacientes sometidos a estudios con medios de contraste intravenoso en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Neiva, durante el año 2017.

2. Justificación del estudio Existe poca evidencia sobre el uso de estatinas durante la realización de estudios tomográficos rutinarios contrastados en los cuales la carga de medios de contraste es menor y su administración es intravenosa con el riesgo intrínseco de desarrollar daño renal. Esto motiva y justifica la realización de una investigación para determinar la eficacia de la atorvastatina en la prevención de nefropatía inducida por contraste intravenoso en estudios tomográficos de rutina (cerebro, tórax y abdomen) en el Hospital Universitario de Neiva durante el año 2017.

3. Beneficios del estudio: Los Pacientes, Hospital Universitario Neiva, población del sur de Colombia y personal asistencial de la región se beneficiarán de una intervención que potencialmente puede prevenir el daño renal inducido por los medios de contraste.

4. Procedimientos del estudio: una vez, a un paciente del Hospital Universitario de Neiva se le indique un estudio tomográficos contrastado se le explicarán clara y ampliamente los objetivos del estudio, sobre los riesgos y beneficios, sobre su autonomía para participar en el estudio y se socializará este consentimiento informado para su aceptación o denegación. Una vez acepte participar en el estudio se intervendrá con atorvastatina 80 mg vía oral 12 horas antes y después de la administración del medio de contraste y se evaluarán los niveles séricos de creatinina que se toman protocolariamente a estos pacientes para vigilar su función renal después del estudio contrastado.

5. Riesgos asociados al estudio: De acuerdo a la Resolución No. 008430 de 1993 de la República de Colombia Ministerio de Salud esta se clasifica como una investigación con riesgo mayor que el mínimo, se tendrán en cuenta los principios bioéticos de respeto a la dignidad humana, libertad de expresión y sentimientos, confidencialidad y reciprocidad, el nombre de cada individuo solo será conocido y manejado por el investigador principal. La identificación de nombre no será revelada por ningún motivo durante ni después del estudio. Se administrarán dos (# 2) dosis de Atorvastatina Lipitor® 80 mg vía oral previo y posterior a la administración del medio de contraste, medicamento ampliamente usado en la población desde hace 20 años según registros sanitarios nacionales (INVIMA) e internacionales (FDA) con efectos adversos gastrointestinales mínimos a largo plazo, no es dosis únicas como las que se plantean en este estudio.

6. Aclaraciones: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el

mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con el Dr. Manuel Andrés Malagón Soriano al teléfono 3142909180 y al Dr. Miguel Ángel Torres Restrepo al teléfono 3194439660.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, \_\_\_\_\_ c.c N° \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevisto. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto, deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

—

\_\_\_\_\_  
Nombres y Apellidos del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante.  
C.C N°

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo

—

\_\_\_\_\_  
Firma Del Testigo.  
C.C N°

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su responsable)

He explicado al Sr.(a) \_\_\_\_\_ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

### DESESTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_ identificado con cedula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ de la ciudad de \_\_\_\_\_ he participado voluntariamente en el estudio en mención hasta el día de hoy (día / mes / año), donde haciendo uso de mi derecho de retirarme voluntariamente en cualquier fase del desarrollo del estudio, sin que esto ocasione ningún tipo de represalia contra mí, decido a partir de este momento no participar más en esta investigación, siendo expuestos mis motivos de desistimiento a continuación:

---

---

---

---

---

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Como constancia del desistimiento en la participación de este estudio firman a continuación:

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que desiste de su participación en el estudio  
CC. \_\_\_\_\_

Fecha: (día / mes / año)



---

Firma de testigo (si aplica)

CC. \_\_\_\_\_

Fecha: (día / mes / año)

---

Firma del investigador

CC. \_\_\_\_\_

Fecha: (día / mes / año)