

**NEFROPATIA ASOCIADA A MEDIOS DE CONTRASTE EN
PACIENTES PEDIATRICOS LLEVADOS A CATETERISMO
CARDIACO DIAGNÓSTICO EN FUNDACION CARDIOINFANTIL**

Angélica María Calderón Ortiz

**FUNDACION CARDIOINFANTIL
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE POSTGRADO EN NEFROLOGIA PEDIATRICA**

Bogotá D.C., Enero de 2.012

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

**NEFROPATÍA ASOCIADA A MEDIOS DE CONTRASTE EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS LLEVADOS A CATETERISMO CARDIACO DIAGNOSTICO EN
LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL**

Fundación Cardioinfantil

INVESTIGACIÓN DE POSTGRADO EN NEFROLOGIA PEDIATRICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: ANGÉLICA MARÍA CALDERÓN

ASESOR TEMÁTICO: DRA. LUZ ESTELLA GONZALEZ

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. ÉRIKA MÉNDEZ

PÁGINA DE APROBACIÓN

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	10
Marco Teórico	11
<i>Epidemiología</i>	11
<i>Medios de Contraste</i>	13
Gadolinio como agente de contraste alternativo al yodo	13
<i>Fisiopatología</i>	14
<i>Factores de riesgo para NIC</i>	14
<i>Curso Clínico</i>	16
Fibrosis Sistémica Nefrogénica.....	17
<i>Diagnóstico</i>	17
<i>Estrategias de Prevención y tratamiento</i>	18
Identificación de pacientes de alto riesgo para presentar NIC	18
Hidratación y terapia farmacológica	19
Planteamiento del Problema.....	21
Justificación.....	22
Objetivos	24
<i>Objetivo general</i>	24
<i>Objetivos específicos</i>	24
Propósito.....	25
Diseño Metodológico	26
<i>Tipo de estudio</i>	26
<i>Población y Muestra</i>	26
Población objeto:.....	26

Muestra:.....	26
Criterios de inclusión:	27
Criterios de exclusión.....	27
<i>Variables</i>	28
<i>Técnica e instrumento de recolección de la información</i>	29
Materiales y Métodos	30
<i>Estrategias de comunicación</i>	31
Análisis.....	32
Aspectos Éticos	33
Cronograma.....	35
Presupuesto.....	36
Resultados	37
<i>Cateterismo cardíaco</i>	38
Discusión.....	41
Conclusiones	44
Referencias	46
Anexo 1. Formato de recolección de información	50
Anexo 2. Formato Consentimiento Informado	51
Anexo 3. Formato de Asentimiento Informado	55
Anexo 4. Carta de Aprobación del Comité de Ética	58

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Factores de riesgo para NIC</i>	16
Tabla 2. <i>Matriz de Variables</i>	28
Tabla 3. <i>Características Demográficas de los pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil</i>	37
Tabla 4. <i>Estado nutricional de los pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil</i>	38

Lista de Gráficos

Gráfico 1. <i>Prevalencia de Cardiopatías en los pacientes pediátricos sometidos a Cateterismo Cardiaco en la Fundación Cardioinfantil</i>	39
Gráfico 2. <i>Cambios presentados en el Gasto Urinario posterior a la realización del cateterismo cardíaco</i>	40

La nefropatía por medios de contraste (NIC) es una entidad no estudiada en nuestro medio. En los últimos años se ha incrementado la solicitud de estudios imagenológicos que requiere de medios de contraste como la TAC, RMN, angiografías y estudios urológicos a edades más tempranas de la vida con patologías complejas. La NIC constituye la tercera causa más común de falla renal en el paciente hospitalizado, y el 10% de los pacientes adultos puede llegar a necesitar terapia de remplazo renal. La Fundación Cardioinfantil recibe un gran número de pacientes con cardiopatía que requieren de cateterismo diagnóstico, realizando en promedio 500 a 600 cateterismos por año. Teniendo en cuenta lo anterior el presente estudio pionero en nuestro medio pretende evaluar la incidencia de NIC en pacientes menores de 18 años programados para cateterismo cardíaco diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil. Para lo anterior se realizó, con previa autorización de los padres y el paciente, toma de creatinina sérica pre y post cateterismo observando el comportamiento de la misma así como la diuresis posterior al procedimiento. Hasta el momento se han analizado un total de 36 pacientes a quienes se les realizó cateterismo cardíaco en la Fundación Cardioinfantil entre Octubre de 2011 y Enero de 2012 los cuales cumplieron con los criterios de inclusión descritos, excluyendo aquellos casos que recibían medicación, o pacientes con cuadros febriles con componente de deshidratación que pudiera alterar la función renal, a partir de los cuales se describe el presente informe preliminar de los hallazgos encontrados.

Palabras clave: nefropatía, medios de contraste, niños, cateterismo cardíaco, creatinina.

The contrast media-induced nephropathy (CIN) is not so far studied in our environment. In recent years it has increased the application of imaging studies that require contrast media such as CT, MRI, angiography and urological studies at earlier ages of life with complex diseases. The NIC is the third most common cause of renal failure in hospitalized patients, and 10% of adult patients may need kidney replacement therapy. The Cardioinfantil Foundation receives a large number of patients requiring heart catheterization diagnosis, made on average 500 to 600 catheterizations per year. Bearing this in mind this pioneering study in our attempt to evaluate the incidence of CIN in patients younger than 18 years scheduled for diagnostic cardiac catheterization at Cardioinfantil Foundation. For the above is carried out prior parental consent and patient creatinine sampling catheterization before and after observing the behavior of the same and the diuresis after the procedure. So far we have analyzed a total of 36 patients who underwent cardiac catheterization in Cardioinfantil Foundation between October 2011 and January 2012 which met the inclusion criteria described above, excluding those cases receiving medication, or patients with febrile illness with dehydration component that may alter renal function, from which this report describes preliminary findings.

Keywords: nephropathy, contrast medium, children, cardiac catheterization, creatinine.

Introducción

La Nefropatía por medios de contraste (NIC) en la población pediátrica es una entidad hasta el momento no estudiada en nuestro medio, a pesar que cada vez más niños son llevados a estudios imagenológicos con medios de contrastes como es el caso de la TAC, RMN, angiografías, cateterismos cardiacos y estudios nefrourológicos los cuales se realizan cada día en edades más tempranas de la vida permitiendo el estudio de patologías complejas. La nefropatía por medios de contraste (NIC) es definida como un incremento en el nivel de creatinina por encima del 25% de la basal dentro de los siguientes tres días después de la administración del medio de contraste. (1) La NIC constituye la tercera causa más común de falla renal en el paciente hospitalizado y se ha descrito en adultos que hasta el 10 % de los pacientes pueden llegar a necesitar terapia de remplazo renal. En un estudio realizado en población pediátrica en el Children Hospital de Boston en pacientes llevados a cateterismo cardiaco realizaron 2.321 intervenciones, su mayor preocupación identificar eventos adversos como nefropatía asociada a medios de contraste solo identificaron un caso de nefropatía transitoria con evolución favorable del paciente. (2) En el Medical Center of Shiraz University of Medical Sciences (SUMS), en la ciudad de Shiraz, Iran, realizaron un estudio prospectivo en donde incluyeron 80 pacientes en edad pediátrica, llevados a cateterismo cardiaco, encontraron una incidencia de NIC del 7,5 % en pacientes llevados a cateterismo cardiaco con medio de contraste iohexol, muy cercano a lo reportado en la población adulta 15%. (3) El presente estudio pretende identificar la incidencia de NIC en nuestra población pediátrica sometida a cateterismo cardiaco y prevenir esta patología que en casos severos requiere de manejo con terapias de remplazo renal.

Marco Teórico

La nefropatía por medios de contraste NIC es uno de los factores etiológicos más importantes de la insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, constituyéndose como una causa frecuente de morbi - mortalidad, altos costos y hospitalizaciones prolongadas. Los avances en el conocimiento de la entidad, especialmente en los aspectos fisiopatológicos, han aumentado en los últimos años pero aun falta mucha investigación en su prevención. La NIC es definida como un incremento en el nivel de creatinina por encima del 25% de la basal o 0.5 mg/ dl dentro de los siguientes tres días después de la administración del medio de contraste. Se trata de un desorden iatrogénico con muchos factores de riesgos que pueden predisponer para su presentación clínica. Usualmente La creatinina aumenta dentro del primer al séptimo día y usualmente regresa a la línea basal entre el 7 – 14 día. (4) Esta definición es ampliamente usada dada su sensibilidad ya que requiere pequeños cambios en la concentración de creatinina para su diagnóstico.

Epidemiología

Los reportes de incidencia pueden variar mucho; en general la nefropatía asociada a medios de contraste (NIC), constituye la tercera causa más común de falla renal aguda en pacientes hospitalizados, explicando el 12 % de los casos. En paciente sin factores de riesgo

se ha reportado prevalencia de 3.3%.⁽⁵⁾ El uso de agentes de contraste iodados y de gadolinio se ha incrementado en las últimas décadas en la edad pediátrica para realizar exámenes de TAC, resonancia magnética y angiografías con un incremento mayor en el riesgo de presentar esta complicación. En términos generales se reporta un aumento en la realización de tomografías con medio de contraste en 800% en la últimas dos décadas y de cateterismo cardiaco en un 390%.⁽⁶⁾

La mayoría de las publicaciones sobre nefropatía asociada a medios de contraste, corresponden a pacientes adultos, los datos sugieren que entre 5 a 10 % de los pacientes que hacen la nefropatía por medio de contraste requerirán terapia de remplazo renal con diálisis. No existe información clara de esta complicación en niños. ^(6,7)

En un estudio realizado en población pediátrica en el Children Hospital de Boston en pacientes llevados a cateterismo cardiaco en enero de 2004 a diciembre de 2006 durante este periodo de tiempo realizaron 2321 intervenciones, su mayor preocupación identificar eventos adversos como nefropatía asociada a medios de contraste pues su incidencia no está descrita en esta población, solo identificaron un caso de nefropatía transitoria con evolución favorable del paciente, haciendo énfasis debe continuarse con este tipo de estudios para identificar su incidencia. ⁽⁷⁾ Otro estudio reportado en la literatura es el realizado en el Medical Center of Shiraz University of Medical Sciences (SUMS), en la ciudad de Shiraz, Iran, en donde incluyeron 80 pacientes en edad pediátrica menores de 18 años llevados a cateterismo cardiaco en los meses de marzo a diciembre de 2008, en quienes realizaron tomas de Creatinina y BUN antes del procedimiento y 48 horas posterior al mismo,

reportando una incidencia de NIC del 7,5 % en pacientes llevados a cateterismo cardiaco con medio de contraste iohexol, muy cercano a lo reportado en la población adulta 15% .(8)

Medios de Contraste

Los medio de contraste se clasifican como hipo, iso o hiperosmolares, según posean una osmolaridad menor, igual o mayor respectivamente con respeto al plasma; de igual forma se clasifican como iónicos o no iónicos con base en su potencial de disociación. Dentro del grupo de los medios de contraste iónicos o de alta osmolaridad (1500-800 mosm / kg) se encuentran iodipamide, iothalamato sódico, diatrizoato, y gadopentane. Los no iónicos o de baja osmolaridad (600-850 mosm/kg) incluyen entre otros iohexol, iopamidol, y gadoteridol, en tanto que dentro del grupo de los isoosmolares (290 miliom / kg) está el iodixanol. En general los medios de elevada osmolaridad y los iónicos se asocian a una elevada incidencia de efectos adversos; los de baja osmolaridad no iónicos como los utilizados en nuestro medio, se asocian a una incidencia menor de efectos adversos.

Gadolinio como agente de contraste alternativo al iodo

El gadolinio ha sido usado como una alternativa al iodo en pacientes con función renal deteriorada. Sin embargo este paradigma ha cambiado después del reconocimiento de la fibrosis sistémica nefrogénica.

Fisiopatología

La nefropatía inducida por contraste (NIC) se considera que se desarrolla secundaria a la vasoconstricción en la medula externa del riñón, que puede llevar a necrosis tubular aguda; no obstante se han descrito una serie de combinaciones de cambios en la hemodinámica renal, toxicidad directa y efectos deletéreos de la osmolaridad del medio de contraste que convergen para producir injuria renal después de la exposición del mismo. Son tres los eventos claves que intervienen en la fisiopatología de la entidad. Primero un efecto nefrotóxico mediado de manera directa, segundo la presencia de microembolizaciones ateroembolicas a nivel renal desencadenadas durante el procedimiento presentes hasta en el 50% de los casos y tercero vasoconstricción renal. (9,10).

Los fenómenos de vasoconstricción llevan a necrosis epitelial, principalmente en la rama ascendente gruesa del ASA de Henle y en la médula cuya intensidad está directamente relacionada con el grado de compromiso en la función renal. (10)

Factores de riesgo para NIC

La función renal de base antes de la administración del medio de contraste es el mayor predictor del deterioro de la tasa de filtración glomerular después de la administración del medio de contraste. En ausencia de enfermedad renal preexistente la incidencia es mucho más baja. Se ha descrito que en pacientes adultos con creatinina sérica basal menor de 2

mg, la incidencia de NIC parece estar incrementada si son diabéticos y se ha llegado a describir en este grupo de pacientes una incidencia entre el 5 y 30%. (11)

Algunas condiciones clínicas como la falla cardíaca, se constituyen como un factor de riesgo independiente e incrementa ostensiblemente el riesgo en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica de base. El incremento con la edad, relacionado con la declinación de la filtración glomerular es otro factor independiente; dos series con un número importante de pacientes adultos con 1114 y 443 pacientes llevados a angiografía coronaria 6 a 10% de pacientes tuvieron elevación de la creatinina sérica mayor de 0.5 mg / dl ; ninguno de estos pacientes tuvo oligoanuria ni requirió hemodiálisis. En otro estudio que incluyó pacientes con alguna pérdida de la función renal, creatinina mayor de 1.35 la frecuencia de NIC, definida como ascenso de la creatinina mayor de 25 % dependió básicamente del grado de creatinina basal y de la presencia de diabetes mellitus. (11-12)

En nuestro medio no se han realizado estudios en pediatría relacionados con factores de riesgo ni tampoco con la edad, y está latente la preocupación debido al aumento de estudios imagenológicos en unidades de cuidado intensivo pediátrico y en pacientes infantes de Cardiología, Neurología y Nefrourología, estos estudios realizados cada vez a edades más tempranas aun hasta en los primeros días de vida.

En la tabla 1 se resumen los factores de riesgo descritos en adultos (11)

Tabla 1. Factores de riesgo para NIC

Relacionados con el Paciente	Creatinina menor a 2 :15% NIC Creatinina mayor a 2 :30 % NIC Diabetes Mellitus Falla cardiaca Edades extremas HTA Infarto Agudo del Miocardio Inestabilidad hemodinámica Medicamentos: IECAS Aines Metformina
Relacionados con el medio de Contraste	Osmolaridad Volumen

Curso Clínico

En la mayoría de los casos de falla renal aguda post administración de medios de contraste, la disminución de la función renal es leve y transitoria. La nefropatía asociada a medios de contraste (NIC) usualmente se manifiesta como una falla renal aguda no oligúrica. Esta forma de presentación es más común en aquellos pacientes con niveles séricos de creatinina cercanos a la normalidad, previo a la administración del contraste. En la forma oligúrica la severidad de la misma y la intensidad de la elevación de la creatinina sérica dependen de los niveles basales de esta última, previa a la administración del medio de contraste. Los pacientes con un compromiso leve o moderado de la función renal antes del procedimiento, usualmente presentan oliguria durante 2 a 5 días, con recuperación de la función renal alrededor del séptimo día. La necesidad de diálisis es infrecuente en este grupo de pacientes. El promedio en días de hospitalización para los pacientes que requieren

diálisis es de alrededor de 17 días, en tanto que los que no reciben terapia dialítica, permanecen en promedio dos días. (13)

Fibrosis Sistémica Nefrogénica

La fibrosis sistémica nefrogénica es una enfermedad sistémica, rara y debilitante parecida al escleroderma, se ha asociado con agentes con gadolinio que pueden causar mortalidad. Aproximadamente 400 - 500 pacientes con fibrosis sistémica nefrogénica han sido reportados luego de aproximadamente 150 millones de inyecciones por gadolinium. (14) La mayoría de los pacientes afectados fueron pacientes llevados a diálisis. Factores de riesgo propuestos son pacientes dializados o con tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/ min, altas dosis de gadolinium, condiciones proinflamatorias, falla renal aguda, estado postoperatorio e hiperfosfatemia. En pacientes de alto riesgo para fibrosis sistémica nefrogénica con TFG menor de 30 ml/min las guías europeas no recomiendan el uso de ningún agente gadolinio. (15). Los efectos del gadolinio en niños están menos claros. Dos pacientes pediátricos con fibrosis sistémica nefrogénica fueron reportados por Jain y colaboradores en el 2004, y en el 2007 los mismos autores se dieron cuenta que estos pacientes fueron llevados a angiografía por resonancia magnética con agentes con gadolinio. (16-17)

Diagnóstico

La nefropatía por medios de contraste se desarrolla usualmente dentro de las 24 a 48 horas después de la realización del estudio contrastado e inusualmente puede acompañarse de oliguria. En 80% de los casos la elevación de azoados inicia en las primeras 24 horas.

Típicamente el pico de elevación ocurre entre el segundo y tercer día y el retorno a los valores basales se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la exposición al medio.

Un hallazgo frecuente en la forma oligúrica, es la presencia de una baja fracción de excreción de sodio en los estadios iniciales, pese a no existir evidencia clínica de depleción de volumen. Incluso en ausencia de incremento en los niveles de creatinina, el radiocontraste puede alterar el sedimento urinario en diferentes grados de intensidad, mostrando células epiteliales, cilindros hialinos, granulosos y ocasionalmente cristales.(20,21)

Estrategias de Prevención y tratamiento

Aunque NIC en general se trata de un proceso auto limitado, algunos estudios observacionales realizados en adultos la han relacionado con un incremento en la mortalidad. Dentro de las complicaciones más frecuentemente implicadas se encuentran los desórdenes hidroelectrolíticos (87%), sepsis (62%), falla respiratoria (58%) y sangrado (61%)(16-17). La mortalidad puede ser hasta del 34 % (22). Se han planteado a nivel de la literatura importantes medidas de prevención, que incluyen:

Identificación de pacientes de alto riesgo para presentar NIC

1. Valoración previa al procedimiento de los niveles de creatinina, medicación (AINES, metformina) y comorbilidades (edad avanzada, disfunción ventricular izquierda, diabetes mellitus).

2. Identificar pacientes con tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1.73m² o creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dl.
3. Evitar en lo posible el uso de medios de contraste en pacientes de alto riesgo. Si se presenta elevación reciente de la creatinina, esperar nivelación.
4. Posponer estudios no urgentes: 24 horas postinfarto del miocardio, 48 horas si hubo exposición previa a medios de contraste y 72 horas si hay exposición en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica.

Hidratación y terapia farmacológica

1. Hidratación intravenosa con solución salina al 0.9% a razón de 1 ml/kg/h, iniciando 12 horas antes del procedimiento. Continuar hasta por lo menos 12 horas después de administración del medio. (Se debe tener precaución en pacientes con falla cardiaca, falla renal oligúrica y sobrecarga de volumen).
2. Si no hay tiempo para la hidratación previa se debe utilizar preferiblemente el protocolo de bicarbonato IV isotónico: infundir 3 ml/kg una hora previa al procedimiento y continuar con 1 ml/kg/hora por seis horas posterior a el procedimiento.
3. N-acetilcisteína 1.200 mg vía oral cada ocho horas 24 horas antes del procedimiento, continuar por lo menos 24 horas después del mismo.
4. En los centros donde esté disponible, considerar fenoldopam mesilato en infusión a razón de 0.1 µg/kg/min, iniciar 1h previa a la administración del medio y continuar durante cuatro horas después del procedimiento.
5. Usar medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad o isoosmolares en lo posible.

6. No se recomienda el uso de manitol, dopamina o furosemida como medida profiláctica; tampoco la utilización de hemodiálisis o hemofiltración con este mismo fin.
7. Evitar la deshidratación, depleción de volumen, AINES y agresiva administración de diuréticos.
8. Limitar en lo máximo posible el volumen de medio administrado (principalmente en pacientes de alto riesgo) y estudios repetitivos antes de 48 horas.

Planteamiento del Problema

La Nefropatía por medios de contraste (NIC) en la población pediátrica es una entidad hasta el momento no estudiada en nuestro medio, es definida como un incremento en el nivel de creatinina por encima del 25% del nivel basal dentro de los siguientes tres días después de la administración del medio de contraste. En la Fundación Cardioinfantil se realizan cateterismos cardiacos diagnósticos en un gran número de niños por ser uno de los centros pediátricos más grandes del país, siendo un punto de remisión a nivel nacional e internacional realiza en un promedio de 50-60 cateterismos cardiacos por mes, y hasta ahora no se ha realizado un estudio que determine la incidencia de NIC en esta población.

Por tal motivo se busca iniciar un estudio que permita determinar la incidencia de NIC en la población pediátrica de la Fundación Cardioinfantil que es llevada a cateterismo cardiaco diagnostico, permitiendo identificar los factores de riesgo para ser susceptibles a este tipo de patología y de esta manera poder tomar las medidas preventivas del caso.

¿Cuál es la incidencia de la nefropatia asociada a medios de contraste en pacientes pediatricos llevados a cateterismo cardiaco diagnostico en la Fundación Cardioinfantil?

Justificación

La Fundación Cardioinfantil por ser uno de los principales centros de estudio y manejo de pacientes con cardiopatías congénitas a nivel nacional e internacional, recibe un volumen importante de pacientes realizando en promedio de 550 a 600 cateterismos cardiacos por año; para realizar este tipo de estudio es indispensable la administración endovenosa de medios de contraste.

En los últimos años con el advenimiento de estudios que requieren de medios de contraste se ha descrito una entidad que afecta la función renal como lo es la nefropatía inducida por medios de contraste; esta entidad ha sido ampliamente descrita en adultos y en algunos estudios observacionales la describen como un proceso auto limitado, con una incidencia hasta de 15%, y asociado a factores de riesgo observan un incremento en la mortalidad de 34%.

En la población pediátrica a pesar del incremento en la solicitud de imágenes diagnósticas que requieren de medios de contraste, en la literatura mundial solo se han realizado dos estudios identificando una incidencia para NIC de 7,5% cuando es utilizado el medio de contraste iohexol durante el cateterismo cardiaco, siendo mayor la presencia de esta entidad cuando se utilizan medios de contraste con mayor osmolaridad como la iopramida. En nuestro medio hasta ahora no se ha realizado un seguimiento de la función

renal en niños que son llevados a este tipo de estudios, por tal razón nefrología pediátrica tiene la responsabilidad de realizar en nuestra población un seguimiento de los niveles de creatinina y diuresis en el paciente llevado a cateterismo cardiaco, analizando variables epidemiológicas, con el fin de identificar la incidencia de nefropatía por medios de contraste en nuestros niños y de esta forma identificar factores de riesgo, planteando recomendaciones a seguir para evitar este tipo de patología que con el adecuado seguimiento y manejo se puede prevenir.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la incidencia de NIC en pacientes menores de 18 años programados para cateterismo cardíaco diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil.

Objetivos específicos

- Evaluar la prevalencia de NIC en pacientes menores de 18 años programados para cateterismo diagnóstico en FCI.
- Describir las complicaciones asociadas al cateterismo cardíaco.
- Calcular la frecuencia de anemia y poliglobulia entre la población de estudio.
- Describir el tiempo de duración promedio del cateterismo en la población de estudio.
- Describir la frecuencia de NIC por grupos de edades.
- Describir la frecuencia de NIC por tipo de cardiopatía (cianosante y no cianosante).
- Evaluar el gasto urinario de las primeras 24 horas post realización de cateterismo y evaluar si hay diferencia en el mismo en los pacientes con cardiopatía.

Propósito

La NIC es una entidad no estudiada en nuestro medio, y al encontrar el incremento en la solicitud de estudios con medio de contraste se hace necesario sospecharla, diagnosticarla pero lo mas importantes es prevenirla. El propósito es poder identificar la incidencia en nuestro medio, prevenirla y dar una recomendación para evitarla. Esta entidad en la mayoría de los casos suele ser transitoria, pero para algunos pacientes puede ser tan delicada a tal punto que requiera de terapias de remplazo renal. Esta es la razón por la cual se hace necesario llevar al paciente a este tipo de estudios en las mejores condiciones, evitando este tipo de patología que aumenta la morbimortalidad en nuestras instituciones.

Diseño Metodológico

Tipo de estudio

Estudio longitudinal analítico tipo cohorte.

Población y Muestra

Población objeto:

Pacientes pediátricos con cardiopatía congénita llevados a cateterismo cardíaco diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil que requieren de hospitalización post realización del procedimiento.

Muestra:

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se calculó el tamaño de muestra necesario para evaluar proporción de niños que presentan NIC posterior a la utilización de medio de contraste previo a cateterismo cardíaco asumiendo una proporción de 12%.

Se utilizó el programa estadístico Epidat 3.1 para el cálculo de tamaño de muestra y precisión para estimación de una proporción poblacional con los siguientes parámetros:

- Tamaño poblacional: 200
- Proporción esperada: 12,0%
- Nivel de confianza: 95,0%
- Efecto de diseño: 1,0
- Precisión (%): 4%
- Tamaño de muestra requerido: 112

El tamaño de la muestra requerido para este estudio es de 112 pacientes, pero se presenta un informe preliminar con 36 pacientes que equivalen al 32% de la muestra. Esta situación se debe a que se cumple el tiempo para presentar el informe de trabajo de grado para aplicar al título de especialista; se realizó la solicitud de presentar esta primera parte con el compromiso de presentar posteriormente el informe final.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Creatinina sérica pre procedimiento.
3. Cateterismo cardiaco realizado en FCI por el servicio de cardiología pediátrica intervencionista.
4. Pacientes que requieran de hospitalización post cateterismo cardiaco.
5. Uso de medio de contraste Iohexol.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que hayan recibido medio de contraste en las últimas 48 horas.
2. Pacientes deshidratados o febriles.

3. Pacientes que tengan causas de falla pre renal asociadas como: enfermedad diarreica aguda, deshidratación de cualquier origen.
4. Pacientes diabéticos.
5. Pacientes que estén recibiendo otros medicamentos nefrotóxicos como: Vancomicina, Anfotericina, AINES o Aciclovir.
6. No aceptación por los padres a firmar el consentimiento informado y no firma de asentimiento informado por parte de los pacientes (mayores de 7 años de edad de vida) para participar en el estudio.

Variables

Tabla 2. Matriz de Variables

Nombre	Definición	Naturaleza de la variable	Escala de medición	Codificación
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento. Expresado en años	Cuantitativa Discreta.	Razón	Años cumplidos
Sexo	Genero del individuo definido por sus características anatómicas sexuales	Cualitativo Dicotómica	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Desnutrición	Peso para la talla con un percentil ≤ -2 DS	Cualitativo Dicotómica	Nominal	1. Si 2. No
Nefropatía por medios de contraste (NIC)	Incremento en el nivel de creatinina por encima del 25% de la basal o 0.5 mg/ dl dentro de los siguientes tres días después de la administración del medio de contraste.	Cualitativo Dicotómica	Nominal	1. Si 2. No
Cardiopatía cianosante	Tipo de cardiopatía	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Duración del procedimiento	Duración del cateterismo cardiaco.	Cuantitativa Continua.	Razón	Minutos
Complicaciones	Complicaciones presentadas durante y en las 48 horas posterior al cateterismo	Cualitativa, dicotómica	Nominal	1. Si 2. No

Nombre	Definición	Naturaleza de la variable	Escala de medición	Codificación
Hemoglobina	Nivel de hemoglobina del paciente previo al procedimiento	Cuantitativa Continua.	Razón	gr/dl
Creatinina previa	Nivel de creatinina del paciente previo al procedimiento	Cuantitativa Continua	Razón	mg/dl
Creatinina posterior	Nivel de creatinina del paciente posterior al procedimiento (48 horas)	Cuantitativa Continua	Razón	mg/dl

Técnica e instrumento de recolección de la información

Se diseñó un formato (ver anexo 1) en el cual se registró la información de los pacientes llevados a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil: características generales (incluyendo número telefónico), características clínicas (estado nutricional, tipo de cardiopatía), características del procedimiento (volumen medio de contraste, tiempo duración, complicaciones), características para clínicas (niveles de hemoglobina y niveles de creatinina pre y post cateterismo).

Materiales y Métodos

1. Se identificaron los pacientes entre los niños que requerían de hospitalización posterior a procedimiento cateterismo cardiaco diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil y se les propuso si querían participar del estudio, requiriéndose la firma del consentimiento y asentimiento informado (en niños mayores de 7 años) en donde autorizaron la toma de la segunda muestra de creatinina que no es un procedimiento habitual en esta población.
2. Creatinina pre procedimiento con laboratorios prequirúrgicos (cateterismo cardiaco).
3. Protocolo actual de hidratación con SSN estandarizado 12 horas antes y después de procedimiento.
4. Dosis estandarizada de medio hipoosmolar no iónico.
5. Creatinina a las 48 horas del procedimiento con laboratorios de control en los pacientes que requieran de hospitalización postcateterismo cardiaco.
6. Posteriormente se informó acerca de las características del estudio a los padres y/o cuidadores de estos niños por vía telefónica, se excluyeron a los que no deseaban participar en el estudio. Se vigiló el comportamiento de la creatinina pre y postcateterismo, así como el comportamiento de la diuresis posterior al procedimiento contando con la participación activa por parte de los padres y cuidadores de los pacientes y por parte del servicio de enfermería de la institución.

7. Se compararon los valores de Hemoglobina de acuerdo al tipo de cardiopatía si era cianosante o no cianosante.

Estrategias de comunicación

Los resultados se enviarán a publicación en revista indexada nacional, e internacional; se presentará en congreso nacional de Pediatría y en el simposio Internacional de Nefrología pediátrica de la Universidad El Bosque, así como será llevado al congreso de la asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica ALANEPE. Los resultados se difundirán entre los estudiantes de pregrado y postgrado de pediatría que rotan en la Fundación Cardioinfantil (FCI).

Análisis

El recuento y tabulación de la información en este informe preliminar se realizó mediante uso de la base de datos en Excel 2007. Distribuciones de frecuencias simples y medidas de tendencia central y variabilidad (promedio, rango y desviación estándar).

Inicialmente se realizó la identificación de posibles variables donde se encuentren datos faltantes y posibles inconsistencias.

Análisis descriptivo: Se realizó una descripción de las variables demográficas en forma de tabla, las variables categóricas por medio de proporciones o distribuciones de frecuencia y las variables continuas con medidas de tendencia central y dispersión.

Determinación de la incidencia de NIC, tomando como numerador a los niños que presenten NIC y como denominador a la totalidad de niños incluidos.

Determinación de la prevalencia de anemia tomando como numerador a los niños con valor de la hemoglobina por debajo del límite inferior aceptado para la edad del paciente, y como denominador a la totalidad de niños incluidos.

Análisis bivariado, entre variables como anemia, poliglobulia, complicaciones, tiempo de cateterismo, cardiopatía cianozante, con la presencia de NIC, para observar frecuencias y posibles asociaciones utilizando la prueba chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher de acuerdo al caso.

Aspéctos Éticos

- El estudio se realizó con previa autorización del comité ético - médico y científico de la Fundación Cardioinfantil y de la Sección de Investigación en Post-grado de la Universidad del Bosque, se anexa carta de aprobación del comité (anexo 4).
- Se cumplió con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki en 1975.
- Se aplicó un formato único de recolección de la información de los pacientes llevados a cateterismo cardiaco diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil en donde se registraron los niveles de creatinina pre y post cateterismo, llevando el registro de las variables a analizar.
- Se les informó a los padres de los pacientes llevados a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil sobre las características del proyecto de investigación, y en forma libre participaron en el estudio, dando su aprobación y firma en el consentimiento informado.
- Los pacientes mayores de 7 años de edad llevados a cateterismo cardiaco diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil recibieron información sobre las características del proyecto de investigación, se le explicó a cada paciente de manera sencilla y clara la opción libre de participar en el estudio, posteriormente dan su aprobación y firman el formato de asentimiento informado escribiendo su nombre con puño y letra con lo cual se procedió a incluir en el estudio.

- La identidad de los niños y de los padres que participaron en el estudio se mantuvo oculta.
- El estudio no interviene con el tratamiento ni con los procedimientos asignados por el médico tratante de cada paciente.
- Se le explicó a la familia el costo de los exámenes (niveles de creatinina pre y post cateterismo) correrá por cuenta del estudio, y no tendrá costo adicional para el paciente o para la empresa que paga por su atención médica.
- Se le explicó a los padres y al paciente, sobre la información recogida ellos conocerán el valor encontrado en su hijo y se le explicará detalladamente si esta normal o anormal.

Cronograma

Actividad a desarrollar	Mes/Año								
	Agosto-Diciembre 2010	Enero-Marzo /2011	Mayo-Julio/ 2011	Agost -Sept/ 2011	Octub 2011- Enero 2012	Febrero /2012	Febrer- Abril/ 2012	Mayo/ 2012	Junio/ 2012
Búsqueda de literatura	x								
Diseño del protocolo	x								
Presentación comité de investigaciones		x							
Diseño consentimiento/asentimiento informado y correcciones			X						
Presentación comité de ética FCI – corrección consentimiento informado				x					
Recolección de datos					x	x	x	x	x
Informe preliminar						x			
Digitación de la información					x	x	x		
Análisis								x	
Presentación de resultados									x

Presupuesto

Rubro		Costo
Exámenes de laboratorio (Niveles creatinina pre y post)	\$ 2.000.000,00	\$ 2.000.000,00
Materiales	\$ 500.000,00	\$ 500.000,00
Bibliografía	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
TOTAL	\$ 2.700.000,00	\$ 2.700.000,00

Resultados

Se analizaron un total de 36 pacientes que fueron sometidos a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil durante el período comprendido entre octubre de 2011 y enero de 2012, de los cuales el 63,9% pertenecían al género femenino (n=23).

El promedio de edad de la población analizada fue 63,81 meses (5,3 años) con una desviación estándar de 57,83 meses (4,81 años) encontrando pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 16,5 años (Tabla 3).

Tabla 3. *Características Demográficas de los pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil*

<i>Edad (meses)</i>	
Promedio \pm ds	63,81 \pm 57,83
Mínimo - Máximo	1,6 – 198,8
Sexo	
Masculino	13 (36,1%)
Femenino	23 (63,9%)

En dicho grupo pacientes no se encontró ningún caso con desnutrición. El peso promedio fue 17,87 \pm 13,94 kilogramos y la talla promedio 99,28 \pm 31,33 cm (

Tabla 4).

El porcentaje de pacientes con cardiopatía cianosante fue 30,6% (n=11)

Tabla 4. Estado nutricional de los pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardiaco en la Fundación Cardioinfantil

<i>Peso</i>	
Promedio \pm ds	17,87 \pm 13,94
Mínimo - Máximo	4,2 – 63
<i>Talla</i>	
Promedio \pm ds	99,28 \pm 31,33
Mínimo - Máximo	53 – 168

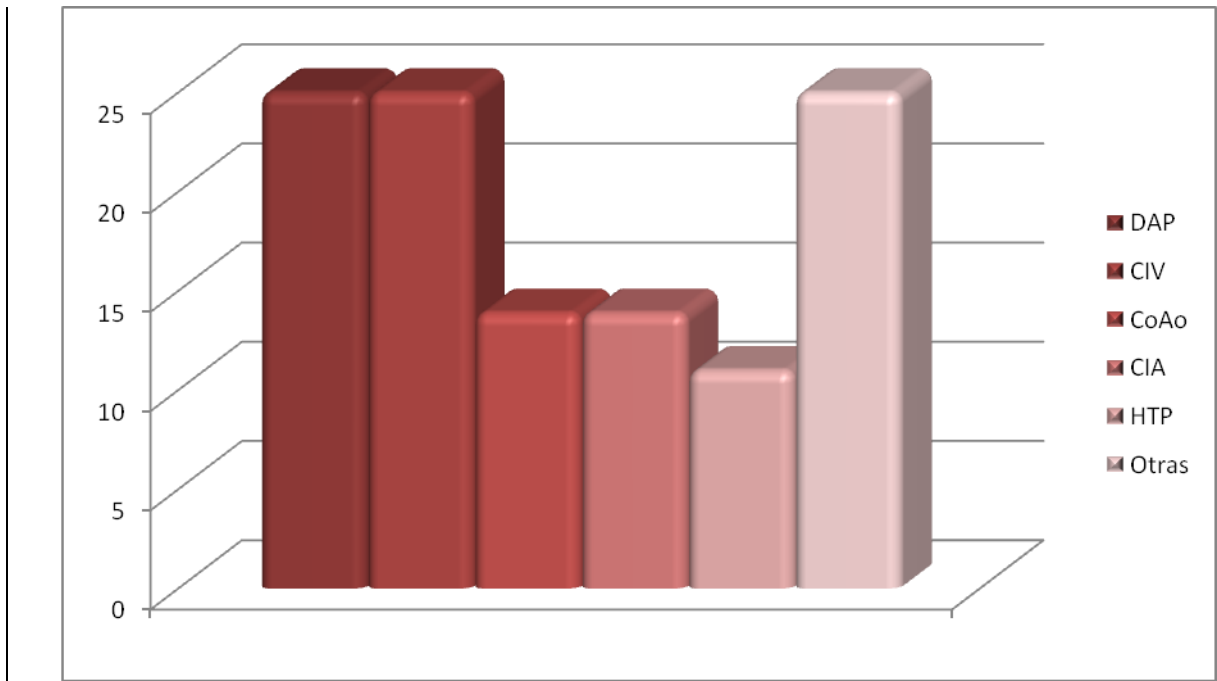
Cateterismo cardíaco

El cateterismo tuvo una duración que osciló entre 25 y 90 minutos con un promedio de 56 minutos y una desviación estándar de 20,92 minutos. El volumen promedio de medio de contraste que fue administrado fue 64,44 \pm 58 ml (entre 20 a 260 ml). Durante el procedimiento no se presentó ninguna complicación.

De acuerdo a los hallazgos del cateterismo se evidenció que 25% de los pacientes cursaba con Ductus Arterioso Persistente (n=9), 25% con Comunicación Interventricular (n=9), 13,9% con Coartación aórtica (n=5), 13,9% con Comunicación Interauricular (5,6%), 11,1% con Hipertensión pulmonar (n=4) y 25% con otras patologías (Gráfico 1).

Los pacientes tuvieron una hemoglobina previa al cateterismo en promedio de 14,6 \pm 2,35 mg/dl. De acuerdo a dicho parámetro no se encontró ningún paciente con anemia en la población analizada y hubo 3 casos con poliglobulia (8,3%), correlacionándose con cardiopatía cianósante.

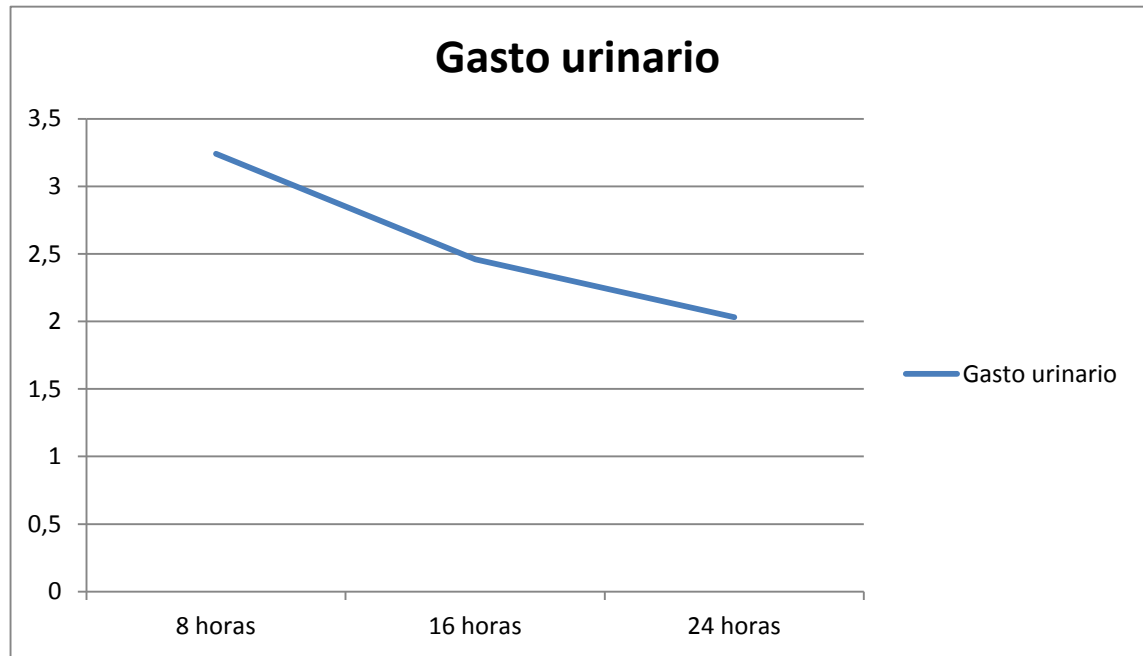
Gráfico 1. Prevalencia de Cardiopatías en los pacientes pediátricos sometidos a Cateterismo Cardiaco en la Fundación Cardioinfantil



Con respecto al gasto urinario este fue reduciéndose progresivamente en las primeras 24 horas: A las 8 horas del cateterismo los pacientes presentaban un gasto urinario promedio de $3,24 \pm 2,8$, que posteriormente disminuyó a $2,46 \pm 2,15$ a las 16 horas del procedimiento y que continuó reduciéndose a $2,03 \pm 1,8$ a las 24 horas del mismo, sin embargo se encontró dentro del rango de normalidad para la edad y peso de cada paciente (

Gráfico 2).

Gráfico 2. Cambios presentados en el Gasto Urinario posterior a la realización del cateterismo cardíaco



De igual forma los niveles de creatinina también presentaron una reducción al pasar de $0,44 \pm 0,4$ mg/dl durante el período previo al procedimiento a $0,36 \pm 0,3$ mg/dl posterior a la realización del cateterismo. De acuerdo al comportamiento de dichos niveles, no se encontró elevación de la misma en la población analizada, por lo tanto no se presentó ningún caso de nefropatía asociada a medio de contraste en este informe preliminar.

Discusión

Por primera vez en nuestro medio se realiza un estudio con el fin de identificar la incidencia de nefropatía inducida por medios de contraste, entidad descrita en adultos pero poco estudiada en niños. (4) Con el desarrollo de nuevos medios de contraste aparecen los agentes no iónicos o de baja osmolaridad como es el caso del iohexol. A pesar de tener menos riesgos no es raro que se presente esta entidad en pacientes pediátricos encontrando una incidencia de NIC de 7,5% comparada con la incidencia reportada en adultos de 13,1-15%, la cual sería muy cercana (3,4).

En este informe preliminar de los 36 pacientes incluidos en el estudio, llevados a cateterismo cardíaco en la Fundación Cardioinfantil, hasta el momento no hemos encontrado el primer caso de NIC, no se encontró elevación de los niveles de creatinina 48 horas posterior al procedimiento, ni encontramos alteración del gasto urinario.

Recientes estudios en adultos han relacionado factores de riesgo para NIC, pero en niños todavía no está muy claro. (7) La fisiopatología de la NIC no está completamente esclarecida, pero se han planteado varias hipótesis como la alteración de los efectos vasodilatadores del óxido nítrico y la liberación prostaglandinas posterior a administración del medio de contraste, produciendo vasoconstricción severa mediada por endotelina, adenosina, y radicales libres, todo esto lleva a cambios hemodinámicos alterando el flujo

sanguíneo a nivel renal, generando isquemia de la médula ocasionando lesión a nivel de los túbulos renales, lo cual genera mayor nefrotoxicidad. (6, 9,11)

El estudio realizado en la Universidad de Boston en población pediátrica menciona factores de riesgo como la cianosis crónica en el caso de cardiopatías cianosantes, en quienes se ha observado alteración de la función tubular renal, pero en nuestro grupo de estudio el 30,6 % de la población presenta este tipo de cardiopatía, de ellos solo el 8,3% curso con poliglobulia sin encontrar alteración de la función renal ni del gasto urinario que pudiera favorecer a presentar NIC. (7,18) En los 36 pacientes se encontró un adecuado estado de hidratación previo al cateterismo y la creatinina tomada al ingreso se encontró en rango normal, estos factores se han relacionado con la presencia de NIC; en el momento del ingreso los pacientes son hidratados con soluciones isotónicas 12 horas antes del cateterismo y 12 horas después del procedimiento hasta observar adecuada tolerancia a la vía oral, con posterior vigilancia de la diuresis. Este tipo de estrategia de hidratación con soluciones isotónicas ha mostrado evidencia significativa en la prevención de NIC, al igual que evitar tiempos prolongados en el procedimiento y el uso de altos volúmenes de medio de contraste como lo menciona Senthilnathan et al, (7) en estudio retrospectivo con 2.321 pacientes en donde no encuentran cambios significativos en la función renal, en donde describen administran volumen de medio de contraste mayor de 10 cm³ /kg y tiempo de procedimiento mayor a 2 horas, teniendo una limitante en este estudio retrospectivo no se controla el nivel de creatinina a las 48 horas para definir NIC, haciendo énfasis en nuevos estudios que permitan controlar estos parámetros para su adecuada evaluación.

En este informe preliminar de 36 pacientes incluidos en el estudio, permitió observar el adecuado comportamiento de los niveles de creatinina y del gasto urinario, no se encontró alteración con la edad, peso, nivel de hemoglobina o tipo de cardiopatía, o si curso con poliglobulia, se encontró la duración del procedimiento no fue prolongado situación que no predispuso a alteración renal. Se hace énfasis en el uso de medios de contraste de baja osmolaridad como iohexol, con un adecuado estado de hidratación del paciente y previa función renal normal. (15,17,21)

Conclusiones

1. El interés por determinar la incidencia de NIC, ha hecho tomar conciencia en la necesidad de un adecuado seguimiento de la función renal en el paciente que es llevado a cateterismo cardiaco.

2. Es importante se encuentre en optimas condiciones de hidratación para evitar esta entidad que en algunos casos puede ser silente y transitoria pero en otros puede comprometer la vida del paciente.

3. En esta primera fase del estudio no se encontró alteración de la creatinina (elevación del 25% del nivel basal) 48 horas posterior al procedimiento, por este parámetro no se documentaron casos de NIC.

4. A pesar del importante porcentaje de pacientes con cardiopatía cianosante 30,6% y de estos el 8,3% cursaran con poliglobulia no se encontró alteración en la creatinina o diuresis proceso favorecido por alteración en la perfusión a nivel renal.

5. Con respecto a los factores de riesgo asociados a la presentación de NIC, en adultos se ha identificado el uso de volúmenes mayores de 150 ml de medio de contraste, en nuestro grupo se utilizo en casos aislados dosis superiores, sin presentar alteración renal, esto podría ser explicado por el uso de medios de contraste de baja osmolaridad como iohexol.

6. Existen múltiples estrategias de prevención para el uso de medios de contraste estas son: Hidratación, diuresis forzada, bicarbonato, N-Acetilcisteína, ácido ascórbico, fenoldopam, dopamina, teofilina, hemodiálisis y hemofiltración y trimetazidina.

7. La hidratación es la única estrategia preventiva que ha demostrado una disminución significativa de la incidencia de nefropatía por medio de contraste, en nuestro estudio se utilizó solución isotónica a 1200 cc/m² 12 horas antes y 12 horas después del procedimiento o antes si tolera la vía oral, observando una adecuada diuresis en las 24 horas siguientes, con adecuado comportamiento de los niveles de creatinina incluso se observa descenso de los mismos.

Referencias

1. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Ahmadi R , Minar E. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 156-60.
2. Senthilnathan S, Gauvreau K, Marshall AC, Lock J, Bergersen L. Contrast administration in Pediatric Cardiac Catheterization: Dose and Adverse Events. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; 73:814–20.
3. Ajami G, Derakhshan A, Amoozgar H, Mohamadi M, Borzouee M, Basiratnia M, et al. Risk of Nephropathy After Consumption of Nonionic Contrast Media by Children Undergoing Cardiac Angiography: A Prospective Study. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 668–73.
4. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Ahmadi R , Minar E. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 156-60.
5. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.

6. Brasch R. Contrast media toxicity in children. *Pediatr Radiol* 2008; 38 (Supl 2): 281-284.
7. Senthilnathan S, Gauvreau K, Marshall AC, Lock J, Bergersen L. Contrast administration in Pediatric Cardiac Catheterization: Dose and Adverse Events. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; 73:814–20.
8. Ajami G, Derakhshan A, Amoozgar H, Mohamadi M, Borzouee M, Basiratnia M, et al. Risk of Nephropathy After Consumption of Nonionic Contrast Media by Children Undergoing Cardiac Angiography: A Prospective Study. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 668–73.
9. Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren Fail* 1990; 12: 75-82.
10. Margulies K, Schirger J, Burnett Jr J. Radiocontrast-induced nephropathy: current status and future prospects. *Int Angiol* 1992; 11: 20-5.
11. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461-71.
12. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110:119–24

13. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320:149–53.
14. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment—report of 33 cases. *Radiology* 2009; 250:371–77
15. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000–01
16. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104–08
17. Halvorsen RA. Which study when? Iodinated contrast-enhanced CT versus gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2008; 249:9–15
18. Weinreb JC. Which study when? Is gadolinium-enhanced MR imaging safer than iodine-enhanced CT?. *Radiology* 2008; 249:3–8
19. Martin DR. Nephrogenic systemic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38 Supl 1:125–29.
20. Jain SM, Wesson S, Hassanein A, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:467–70.

21. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR* 2007; 188:970–74
22. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
23. Hermiston M, Mentzer W. A practical approach to the evaluation of the anemic child *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 877-91.