



Incidencia de lesión renal asociada a contraste en la sala de hemodinamia: estudio retrospectivo

Incidence of contrast-associated renal injury in the hemodynamics ward: a retrospective study

Eduardo Sagarnaga Quezada,* Karla Sharon Lugo Bautista,* Santiago Taracena Pacheco,* Daniela Cabrera Palos,* Ricardo Cabrera Jardines,† Federico Leopoldo Rodríguez Weber,‡ Enrique Juan Díaz Greene¶

Citar como: Sagarnaga QE, Lugo BKS, Taracena PS, Cabrera PD, Cabrera JR, Rodríguez WFL et al. Incidencia de lesión renal asociada a contraste en la sala de hemodinamia: estudio retrospectivo. Acta Med GA. 2023; 21 (4): 333-337. <https://dx.doi.org/10.35366/112642>

Resumen

Introducción: la realización de procedimientos diagnóstico-terapéuticos que involucran la administración de medio de contraste intravenoso es cada vez más común, se sabe que la lesión renal secundaria a éstos es una complicación posible. La incidencia en la bibliografía varía de 0.5-5% en pacientes sanos y 12-27% en pacientes con enfermedad renal previa. **Objetivo:** identificar la incidencia de dicha complicación en nuestro medio, así como las características asociadas a su presentación. **Material y métodos:** se estudiaron los pacientes que se sometieron a procedimientos que involucraron la administración de medio de contraste en sala de hemodinamia del Hospital Angeles Pedregal en el periodo de 2019-2020. Se revisaron estudios de laboratorio, así como evolución y desenlace. **Resultados:** se presentó lesión renal asociada a contraste en 11 pacientes del total de 202 (5.44%), los factores predisponentes principales fueron la presencia de enfermedad renal previa, mayor número de comorbilidades, el estado físico general y desarrollo de choque cardiogénico. **Conclusiones:** se encontró una incidencia menor a la reportada en la literatura. No se encontró un aumento de la mortalidad ni requerimiento de terapia de sustitución renal.

Palabras clave: lesión renal, medio de contraste, hemodinamia.

Abstract

Introduction: the use of diagnostic-therapeutic procedures that involve the administration of intravenous contrast is increasingly common; it is known that contrast-induced nephropathy is a possible complication. The incidence in the literature ranges from 0.5-5% in healthy patients and 12-27% in patients with previous kidney disease. **Objective:** to identify the incidence of this complication in our environment and the characteristics associated with its presentation. **Material and methods:** patients who underwent procedures involving the administration of IV contrast in the catheterization laboratory of the Hospital Angeles Pedregal in the period of 2019-2020 were studied. Laboratory studies were reviewed, and hospital courses and outcomes. **Results:** contrast-induced nephropathy was present in 11 patients out of a total of 202 (5.44%); the main predisposing factors were the presence of previous kidney disease, comorbidities, general physical status, and cardiogenic shock development. **Conclusions:** a lower incidence was found than that reported in the literature. No increased mortality or renal replacement therapy (RRT) requirement was found.

Keywords: nephropathy, contrast medium, catheterization.

* Médico Residente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México.

† Médico Internista, adscrito al Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México.

‡ Médico Internista, Profesor adjunto de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital Angeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México.

¶ Médico Internista, Profesor titular de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital Angeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México.

Correspondencia:

Eduardo Sagarnaga Quezada

Correo electrónico: eduardo_sq_ccm@hotmail.com

Aceptado: 08-02-2023.

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

La lesión renal o nefropatía inducida por contraste se define como: deterioro agudo de la función renal secundario a la administración de un medio de contraste intravascular en ausencia de otra etiología que lo explique (hipoxia, hipoperfusión, toxinas).¹ Originalmente descrita como una elevación de la creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dL o un incremento de 25% del valor total en comparación con la creatinina basal a las 48 horas.^{2,3} KDIGO propone utilizar la clasificación de lesión renal aguda establecida en sus guías de práctica clínica. *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) la define como: aumento ≥ 0.3 mg/dL de creatinina sérica, un incremento de 50% con respecto a la basal o disminución del gasto urinario ≤ 0.5 mL/kg/hora por seis horas.⁴ Se presenta generalmente entre el primero y tercer día posterior a la exposición, con el pico máximo a los 3-5 días con un restablecimiento de la función basal a los 7-10 días.^{1,5}

La incidencia de esta complicación varía dependiendo de la definición, la fuente que se consulte, procedimiento realizado y factores predisponentes. Se observa en cero a 5% de pacientes sin factores predisponentes, y en 12 a 27% en pacientes con factores predisponentes, otros estudios reportan hasta 50% de incidencia; es la tercera causa de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados después de hipoperfusión y nefrotoxicidad por medicamentos.⁵⁻⁸ De 0.44-0.80% de pacientes sin antecedentes de riesgo requerirán terapia de reemplazo renal, de 5-10% de los casos con antecedentes de enfermedad renal crónica requerirán terapia de reemplazo renal transitoria, y menos de 1% la requerirá de forma permanente.^{9,10}

Esta complicación se presenta, más comúnmente, posterior a angiografía coronaria (5-15%); esto se puede explicar por diversas causas: microembolización de colesterol al contactar con placas ateroscleróticas y al momento de la angioplastia,¹¹ la cantidad de medio de contraste administrada que es mayor en caso de realización de angioplastia, así como complicaciones como hemorragia, arritmia, insuficiencia cardíaca, disección vascular.^{4,12,13}

El mecanismo por el cual se produce la nefropatía asociada a contraste no se conoce de manera definitiva; sin embargo, existen tres teorías que pueden explicar la fisiopatología de esta entidad sin ser mutuamente excluyentes: la citotoxicidad directa del medio de contraste se ha observado en el túbulo contorneado proximal, la obstrucción tubular por uratos e hipoxia medular.^{1,9,14-20}

Se consideran factores de riesgo: diabetes mellitus, edad mayor a 75 años, enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular menor a 60 mL/min/1.73 m², insuficiencia cardíaca NYHA III y IV, cirrosis hepática, infarto al miocardio, síndrome nefrótico, trasplante renal, mieloma y no modificables; deshidratación, hipotensión,

AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroides) y otros fármacos nefrotóxicos, diuréticos, anemia, hipoalbuminemia,^{1,9,14} dosis y tipo de contraste. Las dosis mayores conllevan mayor riesgo, por cada 100 mL de contraste administrado se aumenta 12% la probabilidad de presentar nefropatía.^{1,10,21,22}

Por lo general, se trata de un proceso autolimitado, en casos severos puede requerir terapia de reemplazo renal transitoria (5-10% de los casos) o, en raras ocasiones, permanente (menos de 1% de los casos).^{1,14,23} Generalmente tiene una duración de tres a cinco días y la mayor parte recuperará su función renal basal en una a tres semanas; sin embargo, hasta 30% de estos pacientes puede presentar un deterioro permanente de la función renal.²⁴⁻²⁶ Se relaciona con el desarrollo de complicaciones como desequilibrio hidroelectrolíticos (87%), sepsis (62%), falla respiratoria (52%), sangrado (61%).¹⁴ Y se ha observado mortalidad de 3.8% en pacientes cuya creatinina sérica se elevó 0.5 a 0.9 mg/dL y de 68% en pacientes cuya creatinina se elevó más de 3 mg/dL.²⁷ Un metaanálisis encontró un riesgo relativo para mortalidad de 2.39 y de 1.98 para eventos cardiovasculares²⁸ y una mortalidad a un año entre 20 a 38%.^{16,29,30}

El objetivo del presente artículo es determinar la incidencia de la lesión renal asociada a contraste en nuestro medio, además de sus características clínicas-demográficas, evolución, así como la presentación de complicaciones agregadas y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo de pacientes admitidos a sala de hemodinamia del Hospital Angeles Pedregal durante 2019 y 2020, a quienes se les administró medio de contraste intravenoso. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que presentaban eventos isquémicos cardíacos o cerebrales agudos, hemorragia subaracnoidea, así como pacientes programados para angiografía por cardiopatía isquémica crónica, aneurisma cerebral sin sangrado agudo, insuficiencia arterial periférica, que contaban con laboratorios a su ingreso o un mes previo (química sanguínea), así como en un periodo de 24 a 72 horas posterior al procedimiento. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos y laboratorios incompletos.

Para la principal variable de resultado se utilizó la definición de AKIN; elevación de 0.3 mg/dL de creatinina o 50% con respecto al valor basal. Además de características basales como la edad, peso, volumen de medio de contraste, comorbilidad, creatinina basal, tasa de filtración calculada, días de estancia hospitalaria, género, así como antecedentes de diabetes, dislipidemia, falla cardíaca, enfermedad

renal crónica, obesidad, urgencia del procedimiento, tipo de contraste y prehidratación. Todos estos datos tomados del expediente del paciente.

La población la constituyen sujetos tipo consecutivos sin límite en el tamaño de muestra, cuyas características fueron descritas con medidas de tendencia central y dispersión comúnmente usadas para este fin, contrastadas con t de Student o U de Mann-Whitney, χ^2 , OR y significancia $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se colectaron los datos de 353 sujetos, aunque sólo 202 cumplieron con los criterios necesarios; de éstos, 11 (5.45%, IC 95% 2.75-9.53) presentaron lesión renal asociada a medio de contraste. Entre los diagnósticos previos al procedimiento el infarto agudo de miocardio (IAM) fue el más frecuente en ambos grupos (seis de 11 vs 69 de 191, 54 vs 36%, OR 2.12, χ^2 1.51, $p = 0.2188$) sin diferencia significativa en éste ni en cardiopatía isquémica crónica (CIC), evento vascular cerebral (EVC), síndrome isquémico coronario agudo (SICA) no IAM, hemorragia subaracnoidea e insuficiencia arterial periférica (IAP).

Tampoco se encontró diferencia significativa en variables cuantitativas como la edad, peso, cantidad de contraste, días de estancia intrahospitalaria; ni cualitativas como sexo, frecuencia de antecedentes con diabetes mellitus (DM), dislipidemia, enfermedad arterial periférica, falla cardíaca, hipertensión arterial sistémica, obesidad, procedimiento urgente, prehidratación, uso de contraste hipoosmolar, complicaciones renales y mortalidad (Tabla 1).

Mención aparte a la tendencia del riesgo a mayor edad, no obstante, al valor de $p = 0.07$, existe una diferencia

de siete a ocho años y el ejercicio de curva ROC muestra un valor de corte estimado en 76 o mayores con certeza 0.80. Se observa diferencia significativa en valor de ingreso en creatinina sérica ($p = 0.0037$) y las aproximaciones dependientes a esta última (CKD EPI, MDRD), mientras que al hacer el ejercicio de curva ROC mostró valor de corte igual o mayor de 1.25 con certeza 0.87; además de antecedente de nefropatía previa ($p = 0.04$) (Tabla 2). Por otra parte, son de importancia los pacientes que presentaban choque cardiogénico ($p = 0.0001$), todo esto se refleja en mayor frecuencia de complicaciones ($p = 0.0008$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestra observación demuestra una incidencia menor a la reportada en la literatura (5.45%), lo cual se puede explicar tanto por la capacidad de acceso a servicios de salud como por la conciencia que tienen los pacientes de su estado de salud y enfermedad; en general, los pacientes que fueron motivo de estudio se encontraban con menos morbilidades y con mejor estado de salud previo al estudio que los incluidos en estudios similares realizados en otros centros hospitalarios. Por otro lado, puede ser inexacta la información debido a la gran proporción de pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis estadístico, generando así un sesgo que puede ser importante.

En la literatura se ha reportado una relación directa a mayor volumen de contraste administrado con la presentación de la nefropatía por contraste; en este estudio, aunque se observó una tendencia para la presentación de la falla renal con mayor dosis de contraste, no se alcanzó

Tabla 1: Características basales nominales.

Variable	LRAMC/C (11/191)	OR	IC 95%	χ^2	p
Sexo masculino	9/141	1.59	0.33-7.63	–	0.7322
DM	5/55	2.04	0.59-6.98	1.35	0.2447
Dislipidemia	2/73	0.35	0.07-1.70	–	0.2174
EA periférica	1/11	1.63	0.19-13.96	–	0.4991
APP falla cardíaca	3/24	2.60	0.64-10.52	–	0.1685
HTAS	5/91	0.91	0.27-3.10	0.02	0.8875
Nefropatía crónica	4/24	3.97	1.08-14.60	–	0.0492
Obesidad	0/33	–	–	–	0.2172
Tipo procedimiento: urgente (U)	7/118	1.08	0.30-3.82	–	1.0000
Prehidratación	2/9	0.27	0.05-1.28	–	0.1178
Tipo de contraste: hipoosmolar (L)	10/181	0.55	0.06-4.75	–	0.4685

LRAMC = lesión renal asociada a manejo de contraste. C = control. OR = odds ratio. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

DM = diabetes mellitus. EA = enfermedad arterial. APP = antecedente personal patológico. HTAS = hipertensión arterial sistémica.

Tabla 2: Características basales numéricas.

Variable	Grupo	n	Media	DE	P50	RIC	t	UMW*	p
Edad [años]	LRAMC	11	69.63	10.44	70	21	1.82	-	0.0703
	C	191	61.14	15.25	63	21			
Peso	LRAMC	11	76.09	11.02	75	16	0.09	-	0.9317
	C	191	76.50	15.80	74	21			
Contraste (mL)	LRAMC	11	244.54	141.51	200	170	0.41	-	0.6788
	C	191	228.13	126.85	210	167			
ASA**	LRAMC	11	3.18	0.75	3	1	-	4.43	0.0351
	C	191	2.65	0.77	3	1			
Charlson	LRAMC	11	5.63	2.06	5	4	-	11.23	0.0008
	C	191	3.26	2.04	3	3			
Cr sérica basal	LRAMC	11	1.42	0.63	1.26	0.79	2.94	-	0.0037
	C	191	0.99	0.46	0.89	0.27			
TFG basal EPI	LRAMC	11	55.45	20.10	55	35	4.14	-	0.0001
	C	189	81.50	20.27	83	26			
TFG basal MDRD	LRAMC	11	53.96	18.15	53	30	3.96	-	0.0001
	C	189	78.75	20.26	79	32			
Cr basal-24 h	LRAMC	11	0.70	0.61	0.47	0.86	-	26.53	0.0000
	C	174	-0.09	0.14	-0.10	-0.16			
Cr basal-48 h	LRAMC	9	0.91	0.85	0.74	0.95	-	19.15	0.0000
	C	107	-0.13	0.20	-0.10	-0.24			
Cr basal-72 h	LRAMC	9	-0.76	0.86	-0.63	-0.55	-	21.67	0.0000
	C	81	0.16	0.20	0.14	0.21			
DEIH	LRAMC	11	9.27	9.22	7	5	-	0.98	0.3213
	C	190	14.11	28.10	5	5			

* Utilizada si en la prueba de Bartlett se obtiene un valor de p pequeño (p. ej., menos de 0.05) que sugiere que las varianzas no son homogéneas.

** El percentil 75 fue de cuatro para los pacientes con lesión y tres para los controles.

DE = desviación estándar. P50 = mediana. RIC = rango intercuartílico. UMW = U de Mann Whitney. LRAMC = lesión renal asociada a manejo de contraste. C = control. ASA = estado físico de *American Society of Anesthesiologists*. Charlson = índice de comorbilidad de Charlson.

Cr = creatinina. TFG = tasa de filtración glomerular. MDRD = ecuación MDRD. DEIH = días de estancia intrahospitalaria.

Tabla 3: Variables de resultado nominales.

Variable	LRAMC/C (11/191)	OR	IC 95%	p
Complicaciones	4/6	17.61	4.03-76.87	0.0008
Choque cardiogénico	3/0	-	-	0.0001
Mortalidad	1/3	6.26	0.59-65.76	0.2020

LRAMC = lesión renal asociada a manejo de contraste. C = control. OR = *odds ratio*. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

significancia estadística. No se observó diferencia entre el tipo de contraste y su relación con la incidencia de lesión renal aguda, todos los pacientes recibieron contraste hiposmolar (94.5%) o isoosmolar (5.44%), ningún paciente recibió contraste hiperosmolar, se podría observar que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre estos

tipos de contraste; sin embargo, debido a la pequeña proporción de pacientes que recibieron contraste isoosmolar se podría considerar como un sesgo. Otros reportan una mayor incidencia en pacientes femeninos, en nuestro caso el género no presentó significancia estadística. Se encontró una mayor incidencia en pacientes con edad más avanzada

concordante con la literatura. En estudios previos, se ha observado una mayor incidencia en pacientes diabéticos que en los no diabéticos; en nuestro caso, no se alcanzó significancia estadística, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra. Así mismo, la presentación con diagnóstico de infarto agudo de miocardio como causa asociada tampoco alcanzó significancia estadística.

Nuestro estudio fue realizado con el objetivo de conocer lo que sucede en nuestro hospital y poder evaluar si el comportamiento es similar al de otros centros, teniendo claro que la información obtenida es pequeña para ser aplicada en el comportamiento universal, pero señala claramente que por el periodo examinado nuestra población presentó una menor incidencia de lesión renal asociada a contraste que la reportada en otros centros hospitalarios. Esperamos que este reporte sirva para estimular la realización de futuros estudios en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Ferreira Morales JL. Actualidad en nefropatía por medio de contraste. *Nefrol Latinoam*. 2017; 14 (2): 69-78.
2. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994; 331 (21): 1449-1450.
3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120 (4): c179-c184.
4. Meinel FG, De Cecco CN, Schoepf UJ, Katzberg R. Contrast-induced acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 859328.
5. Mohammed NMA, Mahfouz A, Achkar K, Rafie IM, Hajar R. Contrast-induced nephropathy. *Heart Views*. 2013; 14: 106-116.
6. López-López B, Pérez-López MJ, García-Rincón A, Vázquez-Vega B. Evolución de nefropatía por contraste en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a intervención coronaria percutánea. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53 (4): 484-488.
7. Cho JY, Jeong MH, Hwan Park S, Kim IS, Park KH, Sim DS et al. Effect of contrast-induced nephropathy on cardiac outcomes after use of nonionic isosmolar contrast media during coronary procedure. *J Cardiol*. 2010; 56 (3): 300-306.
8. Aspelin P, Aubry P, Fransson SC, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348 (6): 491-499.
9. Osorio Valero M. Nefropatía inducida por medio de contraste endovenoso yodado. *Anales de Radiología México*. 2011; 1: 21-26.
10. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 172 (11): 1461-1471.
11. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (7): 1861-1865.
12. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology*. 2010; 256 (1): 21-28.
13. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191 (2): 376-382.
14. Aguirre Caicedo M. Nefropatía por medios de contraste. *Acta Médica Colombiana*. 2007; 32 (2): 68-79.
15. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6 (5): 1451-1458.
16. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016; 102 (8): 638-648.
17. García-Hernández R, Hernández-Navas M, Aroche-Aportela R, Obregón-Santos A. Nefropatía inducida por contraste. *CorSalud*. 2016; 8 (2): 117-124.
18. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci*. 2005; 97 (4): 473-488.
19. Fernández-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martínez Luengas I. Nefropatía inducida por contraste. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137 (2): 84-86.
20. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol*. 1990; 258 (1 Pt 2): F115-F120.
21. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006; 354 (4): 379-386.
22. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002; 105 (19): 2259-2264.
23. Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, Sketch MH Jr. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003; 3 (6): 395-405.
24. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012; 125 (25): 3099-3107.
25. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin*. 2005; 21 (2): 261-280.
26. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995; 47 (1): 254-261.
27. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*. 1996; 275 (19): 1489-1494.
28. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013; 6 (1): 37-43.
29. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (10): 2871-2877.
30. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (5): 1542-1548.