

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CAUSADA POR MEDIOS DE CONTRASTE. PREVENCIÓN DE NEFROPATÍA POR CONTRASTE.

ACUTE RENAL FAILURE CAUSED BY CONTRAST MEDIA. CONTRAST NEPHROPATHY PREVENTION.

JORGELINA ABADIE, MARCELO GUIMARAENZ, MARÍA JOSÉ ESTEBANEZ,
ADRIANA MONTOVANI, MARINELA MATOSO, CRISTIAN PATOCCHI,
FERNANDO DE FEO, RAUL CERMESONI.

Unidad Coronaria. Residencia de Cardiología. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca.

Resumen: La nefropatía por contraste endovenoso (NCE) se define como un incremento transitorio de la creatinina sérica igual o mayor de 0.5 mg / dl o igual a o mayor de 25 % en comparación con el valor de creatinina basal producido entre las 24 y 72 hs posteriores a la exposición del contraste, con un pico máximo entre los 5 – 7 días y recuperación total a los 10 – 14 días llegando a un máximo de 21 días. Se debe identificar los factores de riesgo en los pacientes para así poder estimar la posibilidad de presentar NCE. Entre ellos: insuficiencia renal, diabetes, edad avanzada, anemia, el estado cardiovascular al momento de realizar el estudio, el tipo y volumen de contraste a utilizar. La combinación de estos factores de riesgo posee un efecto sumatorio. Consecuentemente se hará la prevención de la NCE básicamente mediante la hidratación parenteral previa; la administración de N-acetilcisteína; el empleo de pequeños volúmenes de

contraste de baja osmolaridad; la interrupción de fármacos potencialmente nefrotóxicos y el monitoreo estricto de la función renal. Sin dudas queda mucho por esclarecer sobre los mecanismos fisiopatológicos responsables de la NCE, abogamos porque los nuevos trabajos aporten luz a esta causa.

Palabras claves: nefropatía, contraste, endovenoso

Abstract: Intravenous contrast-induced nephropathy (CIN) is defined as a temporary increase in serum creatinine equal to or higher than 0.5 mg / dl or equal to or higher than 25% compared to the basal creatinine value produced 24 and 72 hours after exposure to contrast, with a maximum peak at day 5 – 7 and total recovery at day 10 – 14 reaching a maximum of 21 days. Risk factors of patients should be identified so as to be able to estimate the possibility of presenting CIN. Among those risks are: renal failure, diabetes, old age, anemia, cardiovascular condition at the time of performing the study, contrast type and volume to be used. The combination of these risk factors has a cumulative effect. Consequently, CIN prevention is basically achieved by previous parenteral hydration; administration of N-acetylcysteine; use of small volumes of low- osmolarity contrast; interruption of potentially nephrotoxic drugs and strict monitoring of renal function. Undoubtedly, there is a lot to clarify with regard to the physiopathologic mechanisms that are respon-

Correspondencia:

Dra. Jorgelina Abadie.
Hospital Privado del Sur. Las Heras 164.
(8000) Bahía Blanca. Argentina.
E-mail: uco@hps.com.ar

Recibido: 23 de Julio de 2009

Aceptado: 25 de Septiembre de 2009

sible of CIN, we hope that new research work will soon shed light to this cause.

Key words: nephropathy, contrast, intravenous

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por contraste endovenoso (NCE) fue descrita por primera vez en la década del 50. Con el incremento del empleo de la sustancia de contraste ya sea como método de diagnóstico o como tratamientos endovasculares, y del número de pacientes de alto riesgo, en los últimos 30 años la NEC se convirtió en la 3º causa de insuficiencia renal aguda (IRA) intrahospitalaria tanto en los EEUU como en Europa (1). La prevalencia reportada en la bibliografía es variable desde el 1 % hasta el 45% según las co-morbilidades y la definición de IRA, en general oscila en alrededor del 11%, de los cuales el 1% requerirá hemodiálisis (1).

Tres componentes son necesarios:

1- Incremento transitorio de la creatinina sérica en forma absoluta > 0.5 mg / dl o relativa > 25 % en comparación con la creatinina basal previa al estudio (1,2).

2- Una relación temporal entre el aumento de creatinina sérica y la exposición temporal a la sustancia dada entre las 24-72 hs posteriores a la exposición, con un pico máximo entre los 3 y 5 días para retornar a los valores basales entre la 1º y 3º semanas (1).

3- Exclusión de otras patologías responsables (1).

Fisiopatología

Hasta el presente, no está completamente dilucidada. Se postula que debe producirse por una combinación de varios factores: 1) Vasoconstricción renal; 2) Nefrotoxicidad directa de las células tubulares renales; 3) Otros mecanismos: propiedades reológicas de los medios de contraste, microembolias de colesterol, inflamación.

La vasoconstricción renal es el mecanismo más importante. La inyección endovascular de medios de contraste genera una curva bifásica de vasodilatación parenquimatosa inicial y de vasoconstricción posterior sobre la médula, que es la región más lábil dado su alto metabolismo, su baja velocidad de flujo vascular y su reducida presión de oxígeno, resultando en hipoxia e isquemia. Además se genera un stress oxidativo produciendo radicales libres del oxígeno responsables de la peroxidación lipídica. El efecto tóxico directo estaría determinado por la afectación sobre la función mitocondrial cuya disminución se observó a las 24 hs de la administración del contraste, por perturbación de la membrana mitocondrial aparejado a una alteración de la actividad de las enzimas mitocondriales. También se observó que las

sustancias de contraste inducen apoptosis en los segmentos más distales del nefrón, lo cual podría obedecer al daño hipóxico sobre estas células (1). Se ha visto, además, que medios como el Isoversol (no iónico) influye directamente en el balance existente entre las proteínas estimuladoras (Bax) y las inhibidoras (Bcl-2) de la apoptosis. Los medios de contraste generan un desequilibrio en las concentraciones de ambas proteínas a favor de la muerte celular por disminución de las proteínas Bcl-2 como así también un aumento de las proteínas Bax. Este hecho, produce como consecuencia la despolarización de la membrana mitocondrial con liberación del citocromo c que a través de una cascada de reacciones enzimáticas termina por fragmentar el ADN (3).

Al interiorizarnos acerca de las propiedades reológicas de los medios de contraste debemos primero recordar la clasificación de los mismos, según la osmolaridad (1): 1) Alta osmolaridad: e/ 1500 y 2000 mOsm / Kg; 2) Baja osmolaridad: e/ 600 y 1000 mOsm / Kg; 3) Isoosmolares: e/ 280 y 290 mOsm /Kg.

Así, las sustancias de alta osmolaridad disminuirán el flujo de sangre a nivel de la médula renal, generando una reducción parcial del oxígeno (1). Se ha propuesto que el mecanismo responsable sería que las sustancias con mayor carga osmótica inducirían una mayor diuresis inicial activando la retroalimentación tubuloglomerular con la subsecuente reducción del flujo plasmático renal, mediado por la adenosina a través de la vasoconstricción, y la filtración glomerular. Así, los medios de contraste de baja osmolaridad serían menos nefrotóxicos, como así lo demuestra el estudio realizado por Rudnick en 1995 con 1196 pacientes con elevada proporción de diabéticos e IR crónica que fueron sometidos al empleo de medios de contraste de baja (iohexol) y alta osmolaridad (diatrizoato). El resultado fue una reducción de la incidencia de IRA del 36 al 21 % respectivamente (4). El estudio NEPHRIC comparó, en pacientes diabéticos con IR, la utilización de medios isoosmolares (iodixanol) contra los no iónicos (iohexol), observándose un aumento menor de la creatinina plasmática en aquellos que usaron medios de contraste isoosmolares (5). En contraposición un metaanálisis reciente efectuado con 1365 pacientes mostró que el riesgo para NCE fue similar para el iodixanol (isoosmolar) que para el iopamidol (baja osmolaridad) aunque ligeramente superior este último. Los autores concluyeron que una diferencia de osmolaridad de 800 mOsm / Kg o menos no logra explicar por sí sola las diferentes incidencias de la NCE (6). Otro mecanismo involucrado puede ser, la alta viscosidad de la sustancia, afectando a la vasa recta y tubular con una influencia mayor en la toxicidad renal final, con lo demuestra el estudio que realizó Liss con 5925 pacientes sometidos a coronariografías (7). El volumen del

medio de contraste es otro punto importante relacionado con la NCE. La relación entre el grado de lesión renal y el volumen de contraste puede ser estimado a partir de la siguiente fórmula, considerándose severa si excede el resultado de la misma (8):

$$[5 \text{ ml} / \text{peso del paciente (Kg)}] / \text{creatinina plasmática (mg / dl)}$$

En un estudio realizado con pacientes diabéticos, se

evidenció NCE en el 16 %, el 20 %, y el 27 % de aquellos que recibieron 200 ml a 400 ml, de 400 ml a 600 ml y de más de 600 ml de sustancia de contraste respectivamente; así se demostró que un incremento de 100 ml resultaba en un aumento del 30 % de la NCE (1).

Factores de Riesgo

La identificación de los factores de riesgo permitirá tomar una conducta a favor de la prevención de la NCE.

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Insuficiencia renal	Anemia
Edad avanzada	Volumen de contraste
Diabetes	Deshidratación
Mieloma	Hipotensión
Insuficiencia cardíaca	IECA
IAM	AINES
Shock cardiogenico	Diuréticos
Trasplante renal	

La insuficiencia renal crónica es el factor más importante para el desarrollo de NCE. El valor de Creatinina basal resulta insuficiente para identificar pacientes con riesgo de presentar NCE, dado que la creatinina varía con la edad, sexo, masa muscular es necesario entonces calcular el clearance de creatinina utilizando la fórmula de Cockroft – Gault:

$$(140 - \text{Edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}) \times 1 \text{ varones}$$

$$(140 - \text{Edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}) \times 0.85 \text{ mujeres}$$

El punto de corte es de 60 ml / min / 1.73 m2 (aprox. 15 mg / L)

En cuanto a la diabetes, la incidencia de NCE oscila e / 5.7 % y el 29.4 %. Ahora bien en aquellos diabéticos que presentan función renal conservada sin otro factor de riesgo la incidencia se aproxima a la de la población en general (e / 1 - 6 %) (1).

En lo referente a la edad es un predictor independiente y es probable que se deba a una causa multifactorial que involucre los cambios relativos de la función renal con la edad, la disminución del filtrado glomerular, la alteración de la secreción tubular de creatinina y el déficit para concentrar la orina (1).

En lo que compete a la Insuficiencia cardíaca es una causa de hipoperfusión renal así como cualquier forma de compromiso de la función ventricular izquierda, deshidratación, hipotensión, uso de balón de contrapulsación aórtica, shock cardiogenico, cirrosis, síndrome nefrótico, empleo de fármacos nefrotóxicos como IECA, AINES, o Aminoglucósidos (1). El balón puede generar al introducirlo y/o al removerlo un desprendimiento de ateroembolia a la circulación renal en un lecho vascular enfermo o bien producir una oclusión parcial del flujo plasmático renal (1). El empleo de metformina en pacientes diabéticos ha sido relacionado con el incremento de acidosis láctica cuando se asocia con el uso de sustancias de contraste.

Demás situaciones se ha relacionado con un incremento en riesgo de padecer una NEC como ser la Hipertensión arterial (2,9) y el mieloma múltiple (1).

De lo expuesto la primera conclusión que se desprende es que la combinación de factores de riesgo potencia el riesgo de manifestar una NEC, de allí la necesidad de identificar aquellos pacientes de mayor riesgo para intentar prevenir la NEC.

Factor de riesgo	Puntaje
Hipotensión	5
Balón de contrapulsación Ao.	5
Creatinina pl (< 60 ml / min)	14
Edad > 75 años	4
Anemia	3
Diabetes	3
Volumen de contraste (x c / ml)	1

Cálculo de riesgo	Puntaje	Riesgo (%)
Bajo	< 5	7.5
Moderado	6 - 10	14
Alto	11 - 15	26.1
Muy Alto	> 16	57.3

Clínica

Esta patología habitualmente se presenta como una insuficiencia renal aguda. Generalmente es no oligúrica, sobre todo cuando se manifiesta en pacientes con niveles de creatinina sérica bajos, previos al estudio. En cambio de existir algún grado de insuficiencia renal previa, la presentación del cuadro será oligúrica. Se instala entre las 24 y las 72 hs posteriores a la exposición al contraste, con un pico máximo a los 5-7 días.

El análisis de orina suele mostrar una baja excreción renal de sodio durante la etapa inicial, sin evidencia de depleción de volumen. Si se prolonga en el tiempo es posible detectar índices de necrosis tubular aguda. El sedimento de orina es también inespecífico encontrándose células epiteliales tubulares o cilindros granulados aunque puede ser totalmente negativo.

Habitualmente los pacientes evolucionan con recuperación de la función renal entre los 10 a 14 días en algunos casos alcanzan los 21 días (1).

Diagnóstico diferencial

El principal es con la Ateroembolia cuya incidencia es variable en la literatura y es de alrededor 1.4 % hasta 30 % luego de una angiografía coronaria. El daño es más lento, suele iniciarse entre días y semanas después del procedimiento manifestándose como una insuficiencia renal progresiva, acompañada de expresiones cutáneas, gastrointestinales, neurológicas, etc. El diagnóstico presuntivo es clínico confirmándose por biopsia renal. Es de curso grave con requerimiento de diálisis y de mortalidad elevada (1).

Profilaxis

Se basa en cuatro objetivos: 1) Hidratación; 2) Protección con fármacos; 3) Elección de la sustancia de contraste; 4) Monitoreo posprocedimiento

En lo referente a la hidratación se sabe que la hipovolemia aumenta el riesgo de producir una NCE. La expansión del volumen plasmático produce supresión del sistema renina angiotensina aldosterona evitando la vasoconstricción. Además se genera dilución del material de contraste. La indicación es de 1 a 2 ml / Kg / H en todos los casos considerando el estado hemodinámico y la función ventricular.

El segundo punto queda representado por la N-acetilcisteína (NAC). La misma reduce el daño renal eliminando los radicales de oxígeno generados por el daño tóxico sobre las células tubulares renales, siendo un antioxidante que puede tener efectos vasodilatadores directos en el riñón a través de un incremento en los efectos biológicos del óxido nítrico el cual es un vasodilatador potente (9,10). La NAC es un precursor de la L-cisteína que puede servir como precursor en la síntesis de glutatión (9). Este produciría un bloqueo de la molécula de adhesión 1 a las células vasculares y la activación del factor k – B en las células mesangiales del glomérulo. Además mejora el endotelio vasomotor en la circulación periférica y coronaria (9). Ahora bien la vía de administración es importante ya que es bien absorbida en el intestino delgado sufriendo un metabolismo de primer paso por el hígado resultando en una baja biodisponibilidad oral con una gran variabilidad entre individuos del 3 – 20 % (9). El efecto de la NAC podría ser dosis dependiente en el estudio de Brignori y col evaluaron a 223 pacientes con creatinina > o igual a 15 mg / L ; a un grupo se le administró 600 mg c / 12 hs de NAC y otro grupo 1200 mg c / 12 hs de NAC 24 hs antes y 24 hs después de recibir el material de contraste. El primer grupo presentó NCE en el 11 % mientras que en el segundo grupo solo lo hizo un 3.5 % de los casos (p= 0.038) (1).

Recomendaciones

- 1- Evaluar el riesgo del paciente de desarrollar NCE con determinación del clearance de creatinina
- 2- Hidratación con Solución salina a razón de 1 ml / Kg / H, 12 horas antes y 12 hs después del procedimiento.
- 3- N – acetilcisteína 1200 mg c / 12 hs 24 horas antes y después del estudio
- 4- Utilizar medios de contraste no iónicos, en lo posible no superar los 350 ml. De ser necesario repetir el procedimiento que sea de 1 semana a 10 días del primero.
- 5- Suspender fármacos nefrotóxicos o que puedan disminuir la función renal.
- 6- Control por laboratorio de la función renal 24 hs previas al estudio y por 72 hs posteriores al mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. do Pico Greloni G, Giannasi S, Lamacchia H, Rosa Diez G. Nefropatía crítica. Crucelegui; Gustavo Guiloni; Jorge Ocantos. Insuficiencia renal aguda causada por el medio de contraste. Ediciones Journal 2009; 462-75.
2. Tejedor A. Nuevos aspectos de la nefropatía por contraste en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 1010-4.
3. Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC- PK1 cells by activating a kinase / PI-3 kinase. *Kidney int* 2003; 64: 2052-63.
4. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook P, Murphy M, Halpern E, Hill J, Winniford M, Cohen M, Van Fosse D, for the IOHEXOL Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
5. Aspelin P. Nephrotoxic Effects in High – Risk Patients. Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491
6. Salomón R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2263-5.
7. Liss P, Persson PB, Hansell P et al. Renal Failure in 57925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low- osmolar. *Kidney Int* 2006; 70:1811 -7.
8. Brennan B, Parfrey P. Nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86.
9. Lawrence Villalobos A, Quesada Hernandez R. Protocolo de N-acetilcisteína más hidratación en la prevención de la nefropatía por contraste. *Revista de Costa Rica y Centroamérica.* LXIV (579) 2007; 63-9.
10. N – acetilcisteína en la prevención de la nefropatía por contraste. Comité Provincial de Medicamentos de la Provincia de Neuquén. Servicio de Nefrología Hospital Castro Rendon Informe técnico n° - 2009; 1-8.
(http://www.neuquen.gov.ar/salud/TBC/nacetilcisteina._doc_final%2016%20de%20mayo%202009.doc).