

Nefropatía por contraste. Revisión y profilaxis

Z. Madrazo González^a y M. Arias Guillén^b

^aServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.
^bServicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La realización de pruebas diagnósticas con contrastes yodados representa una práctica habitual en medicina. La nefropatía por contraste constituye una complicación poco frecuente en la población general pero con importante prevalencia y morbilidad en determinados grupos de pacientes. Su patogenia multifactorial no ha sido aún completamente esclarecida. La identificación de los enfermos con factores de riesgo y la aplicación precoz de las oportunas medidas preventivas resulta crucial. El siguiente artículo resume los aspectos más destacados de esta entidad y las posibles estrategias profilácticas.

Madrazo González Z, Arias Guillén M. Nefropatía por contraste. Revisión y profilaxis. *Rev Clin Esp.* 2008;208(10):517-9.

Contrast nephropathy. Review and prophylaxis. The use of diagnostic techniques with iodinated contrast media represents a regular medical practice. Contrast induced nephropathy is a rare complication in the general population but it has an important prevalence and morbidity in selective groups of patients. Its multifactorial pathogenesis has not yet been totally determined. Identification of high-risk patients and early application of suitable preventive measures is crucial. The following article summarizes the most important aspects of this entity and the possibilities for its prevention.

Introducción

La realización de pruebas diagnósticas con contrastes radiológicos (tomografía computarizada, arteriografía, coronariografía, etc.) representa una práctica habitual en medicina. Una gran parte de estas técnicas de imagen implica la administración intravascular de radiocontrastes yodados, fármacos con un reconocido riesgo de nefrotoxicidad. El cuadro clínico de insuficiencia renal aguda secundaria a la administración de un contraste radiológico se denomina nefropatía por contraste (NC) y representa una complicación poco frecuente en la población general, pero con una importante prevalencia y morbilidad en determinados grupos de pacientes. Por ello, la identificación de los enfermos con factores de riesgo y la aplicación precoz de las oportunas medidas preventivas resulta crucial.

Definición e incidencia de la nefropatía por contraste

La NC puede definirse como una alteración de la función renal que aparece en los 2-7 días posteriores a la administración intravascular de contraste radiológico, caracterizada por un aumento de la crea-

tinina respecto al valor basal superior a 0,5 mg/dl (44,2 μ mol/l) o de al menos un 25%¹⁻³. Representa la tercera causa (12%) de insuficiencia renal aguda intrahospitalaria^{4,6}. La incidencia de la NC descrita en la literatura varía ampliamente debido a las diferencias en la propia definición de NC empleada, la cantidad y el tipo de contraste, el carácter prospectivo o retrospectivo del estudio y el tipo de procedimiento radiológico realizado^{1,2,7}.

Factores de riesgo de la nefropatía por contraste

En la tabla 1 se exponen los principales factores de riesgo para el desarrollo de NC tras la realización de una prueba radiológica con contraste^{1-3,7-9}. La incidencia de la NC se sitúa entre el 14 y el 55% en el caso de enfermedad renal preexistente, por lo que constituye el principal factor de riesgo¹⁻³. El riesgo aumenta paralelamente al grado de insuficiencia renal. La inci-

TABLA 1
Factores de riesgo de la NC

Enfermedad renal previa
Diabetes mellitus
Edad avanzada
Factores relacionados con el radiocontraste
Anemia
Afectación cardiovascular
Administración de otros nefrotóxicos
Administración de radiocontraste en las 36-72 horas previas
Estudios radiológicos realizados con carácter urgente
Receptores de trasplante de órgano sólido
Otros factores

Correspondencia: Z. Madrazo González.
 Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.
 Hospital Universitario de Bellvitge.
 Feixa Llarga s/n.
 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
 Correo electrónico: zoiluco@yahoo.es
 Aceptado para su publicación el 23 de mayo de 2008.

TABLA 2
Modelo de Mehran et al⁸ para la cuantificación del riesgo de la NC

Variable	Puntuación
Presión arterial sistólica < 80 mmHg	5
Balón intraaórtico de contrapulsación	5
ICC III-IV o antecedentes de edema pulmonar	5
Edad > 75 años	4
Hematocrito < 39% en varones o < 36% en mujeres	3
Diabetes mellitus	3
Volumen de contraste = 100 cm ³	1
Filtrado glomerular = 40-60 ml/min	2
Filtrado glomerular = 20-40 ml/min	4
Filtrado glomerular < 20 ml/min	6

dencia de la NC en pacientes diabéticos varía entre el 5 y el 29%, y la combinación de diabetes e insuficiencia renal incrementa el riesgo de la NC aproximadamente 4 veces. El volumen de contraste radiológico administrado se correlaciona con el riesgo de la NC y por ello se recomienda emplear la menor dosis posible^{3,5,7}. La primera generación de radiocontrastes, iónicos y de alta osmolaridad, se asociaba con una tasa significativamente mayor de reacciones adversas y NC. Los contrastes de segunda generación —iopamidol, iohexol, iopromida— son moléculas no iónicas de baja osmolaridad (600-1.000 mOsm/kg) con un riesgo significativamente menor de NC. Los contrastes más modernos —de tercera generación— son los no iónicos isoosmolares (280-290 mOsm/kg) con el iodixanol como principal representante, y algunos estudios sugieren una incidencia de NC significativamente menor respecto a los contrastes de segunda generación².

Patogenia de la nefropatía por contraste

La patogenia de la NC no se ha esclarecido completamente y representa el resultado global de la interacción de múltiples factores y mecanismos. La reducción de la perfusión renal y el efecto tóxico del radiocontraste sobre el túbulo renal son considerados los dos factores clave^{3,6,7,9,10}. El incremento en la resistencia vascular y una alteración en la producción de moléculas vasodilatadoras —tipo óxido nítrico y prostaglandinas— contribuyen a una marcada disminución del flujo sanguíneo medular renal y a una hipoxia regional, con descenso del filtrado glomerular, liberación de mediadores endógenos vasoconstrictores y citotoxicidad directa. Respecto a la toxicidad directa del contraste sobre el túbulo renal, la consiguiente formación de superóxido y otros radicales libres de oxígeno y los efectos de la reperfusión contribuyen a profundas alteraciones morfofuncionales de las células tubulares y endoteliales.

Pronóstico de la nefropatía por contraste

Aunque el riesgo global de NC es porcentualmente pequeño (0,6-2,3% en la población general con fun-

ción renal normal), el número absoluto de pacientes afectados alcanza valores relevantes si consideramos el elevado volumen de pruebas radiológicas con contraste realizadas anualmente². Los cambios analíticos en la función renal en caso de NC, aunque aparentemente leves y transitorios, se asocian a importantes consecuencias clínicas a corto y largo plazo. El cuadro de insuficiencia renal secundaria a la NC suele ser no oligúrica y reversible, con un pico de creatinina plasmática en torno al tercer o quinto día, recuperándose habitualmente los valores normales en menos de 2 o 3 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar insuficiencia renal persistente y precisar tratamiento sustitutivo renal⁴. Diversos estudios confirman la relación entre la NC y el aumento de la estancia hospitalaria, necesidad de hemodiálisis, coste del ingreso, accidentes cardiovasculares, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a 1 y 5 años.

Cuantificación del riesgo de la nefropatía por contraste

Dada la complejidad y variabilidad de los pacientes que son sometidos a exploraciones radiológicas con contraste, resulta esencial evaluar y cuantificar los principales factores de riesgo y el riesgo clínico global de desarrollar un cuadro de NC³. Varios estudios proponen aplicar modelos o puntuaciones clínicas para estimar el riesgo específico de cada paciente^{1,2,4}. El modelo propuesto por Mehran et al⁸ representa una valoración cuantitativa rápida y sencilla del riesgo específico de NC en función de la presencia o ausencia de 8 variables clínicas (tabla 2). Mediante este modelo, los pacientes se dividen en cuatro grupos en función del riesgo estimado de NC: riesgo bajo (puntuación ≤ 5, con un riesgo estimado de NC del 7,5%), riesgo medio (puntuación = 6-10, riesgo estimado del 14%), riesgo alto (puntuación = 11-15, riesgo estimado del 26,1%) y riesgo muy alto (puntuación ≥ 16, riesgo estimado del 57,3%)⁸.

Profilaxis de la nefropatía por contraste

Aunque se ha realizado un gran número de ensayos clínicos y metaanálisis (algunos con resultados heterogéneos y contradictorios), no existe aún una guía clínica consensuada para la profilaxis de la NC^{5,11}. Globalmente, la prevención se basa en una serie de medidas: valorar el riesgo y el beneficio de la exploración con contraste, evitar contrastes de alta osmolaridad y/o altas dosis, espaciar en el tiempo las exploraciones radiológicas, identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una NC, determinar el filtrado glomerular (basal y posteriores), controlar la diuresis, administrar fármacos profilácticos (tipo *N*-acetilcisteína [NAC]) y evitar otros nefrotóxicos y la depleción de volumen³.

La expansión de volumen previa y posterior a la exposición al contraste representa la principal medida pre-

ventiva^{3,12,13}. Su eficacia se basa en la estimulación de la diuresis, la dilución del contraste y las sustancias vasoconstrictoras, la inhibición del sistema renina-angiotensina, la disminución del *feedback* tubuloglomerular, la permeabilidad de los tubos colectores y la viscosidad, la mejoría del flujo intrarrenal y la reducción de la citotoxicidad directa. Varios ensayos clínicos confirman que la infusión de suero salino fisiológico antes y después de la administración de contraste representa la mejor opción¹³. Se recomienda la administración de suero salino a dosis de 1 ml/kg/hora durante 24 horas, empezando 12 horas antes de la prueba con contraste, aunque la administración de 300 ml de suero salino una hora antes del procedimiento puede constituir una alternativa eficaz^{3-6,12-14}. La perfusión de bicarbonato —con la consiguiente alcalinización del fluido tubular renal— también ha demostrado su eficacia en algunos estudios recientes, aunque existen datos contradictorios^{14,15}. En pacientes en régimen ambulatorio se recomienda incrementar la ingesta de líquidos.

La NAC constituye un potente antioxidante con un doble efecto renoprotector respecto a la NC: prevención del daño oxidativo directo y mejoría de la hemodinámica renal³. Esta molécula, la más estudiada en la profilaxis de NC —vía oral o endovenosa, con un amplio rango de dosis descritas (de 500 a 6.000 mg)—, actúa como «capturador» (*scavenger*) de radicales libres de oxígeno e incrementa la producción de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico y S-nitrosotiol). Su administración parece atenuar el daño glomerular y tubular con reducción de la creatinina plasmática y la albuminuria. Su eficacia, bajo coste, inocuidad, ausencia de interacciones y sencillez de aplicación se han confirmado en varios ensayos clínicos y metaanálisis, y su empleo se recomienda en muchos centros^{1,3,4,7,10}. El estudio de Tepel et al¹⁶ fue el primero en describir el efecto nefroprotector de la NAC (600 mg/12 h vía oral durante 2 días, combinada con hidratación) frente a la NC (2% en el grupo de NAC frente al 21% en el grupo control, $p < 0,01$). Posteriormente, otros ensayos clínicos aleatorizados —aunque no todos— y varios metaanálisis corroboran el efecto renoprotector de la NAC (como la reciente revisión de Kelly et al¹¹, que muestra un riesgo relativo de 0,62 con NAC tras analizar 41 ensayos clínicos)^{1,11,17,18}. El efecto protector de la NAC parece ser dependiente de la dosis y más eficaz en aquellos pacientes con mayor grado de insuficiencia renal o que reciben una mayor dosis de contraste^{17,19,20}. Existen datos preliminares sobre una eficacia nefroprotectora sinérgica con la combinación de NAC y suero salino, y con la NAC asociada al contraste de iodixanol respecto a la simple hidratación^{16,19,20}. El beneficio de la NAC puede resultar mayor en aquellas situaciones clínicas que impiden una completa hidratación, como en el caso de pruebas radiológicas realizadas con carácter urgente¹⁹.

Varios ensayos sugieren que los antagonistas del calcio pueden resultar útiles en la prevención de la NC en virtud a su efecto vasodilatador y por su función protectora contra el daño por isquemia-reperfusión²¹. Los ensayos y metaanálisis con teofilina (antagonista de la adenosina) han arrojado resultados contradictorios. El ácido ascórbico, fenoldopam, antagonistas del receptor de la endotelina, prostaglandina E₁, acetazolamida, trimetazidina y estatinas representan otros fármacos prometedores en la profilaxis de la NC, pero precisan de más estudios experimentales y clínicos^{1,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA*. 2006;295:2765-79.
2. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;100:S11-5.
3. Bernis C. Prevención de la nefropatía por contraste. *Nefrología*. 2007;27 Supl 3:49-57.
4. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:336-47.
5. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113:1799-806.
6. Pannu N, Tonelli M. Strategies to reduce the risk of contrast nephropathy: an evidence-based approach. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:285-90.
7. Lameire NH. Contrast-induced nephropathy: prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 Suppl 1:S11-23.
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, 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;44:1393-9.
9. Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med*. 2006;34:2060-8.
10. Van den Berk G, Tonino S, de Fijter C, Smit W, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *Crit Care*. 2005;9:361-70.
11. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2008;148:284-94.
12. Solomon R. Contrast media nephropathy—how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1812-5.
13. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329-36.
14. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Hollman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328-34.
15. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:10-8.
16. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2000;343:180-4.
17. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:553-8.
18. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*. 2003;362:598-603.
19. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPID study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2114-8.
20. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006;354:2773-82.
21. Komenda P, Zalunardo N, Burnett S, Love J, Buller C, Taylor P, et al. Conservative outpatient renoprotective protocol in patients with low GFR undergoing contrast angiography: a case series. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11:209-13.