

Nuevos aspectos de la nefropatía por contraste en cardiología

Alberto Tejedor-Jorge

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los avances en las técnicas de imagen puestos al servicio del diagnóstico y el tratamiento endovascular percutáneo y los cambios demográficos de la población vienen haciendo que cada día sea mayor el número de pacientes sometidos a exploraciones con contrastes yodados.

En ausencia de factores de riesgo reconocidos y pacientes con función renal normal, probablemente la exposición a contrastes yodados no requiera cuidados especiales. Sin embargo, los pacientes mayores, diabéticos, hipertensos, cardiopatas y nefrópatas, quienes más se pueden beneficiar de las técnicas intervencionistas mencionadas, son también los que tienen mayor riesgo de nefropatía por contraste (NC). Las técnicas de resonancia magnética, inicialmente consideradas la mejor alternativa diagnóstica en situaciones de elevado riesgo de NC, no pueden desplazar a las técnicas invasivas cuando se precisa un tratamiento endovascular. Por otro lado, el uso de gadolinio como contraste paramagnético en resonancia magnética es prohibitivo en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 30 ml/min, por el riesgo de que se desarrolle un síndrome de fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica (NSF/NFD), recientemente reconocidas por la FDA¹.

Los dos criterios instrumentales propuestos por la Sociedad Española de Nefrología para definir la aparición de NC son un aumento absoluto de la creatinina plasmática de 0,5 mg/dl sobre la basal o un aumento relativo del 25% en las 24-48 h que siguen a la administración de contrastes yodados², en ausencia de otras causas demostrables de insuficiencia renal (ateroembolia, disección aórtica, etc.). En la tabla 1 se presentan las recomendaciones para reconocer la aparición de NC.

VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 1018-25 Y 1026-34

Correspondencia: Dr. A. Tejedor-Jorge.
Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: atejedor@nefro.hggm.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

TABLA 1. Evaluación en nefropatía por contraste¹

Valorar riesgo/beneficio de la exploración
Determinar creatinina, Ccr estimado basal
Determinar creatinina a las 24 y a las 48 h
Controlar la diuresis
Se produce nefropatía por contraste si:
1. Aumento 0,5% creatinina o
2. Aumento de creatinina un 25% sobre la basal
Controlar la creatinina hasta que vuelva a la basal
Evitar nuevos contrastes y nefrotóxicos

Sin embargo, la utilización de otros criterios de insuficiencia renal aguda en distintas series contribuyen a dificultar la comparación entre ellas³. En ocasiones se la define por la cifras de creatinina sérica > 2 mg/dl^{4,7}, > 3,4 mg/dl⁸⁻¹⁰ e incluso > 6 mg/dl¹¹. Otras veces, el criterio utilizado es el incremento absoluto de la creatinina de 0,5 mg/dl¹² o 1 mg/dl¹³ respecto a sus valores basales. También se ha utilizado el incremento relativo de la creatinina sérica de un 50%⁵ o un 100%^{4,8} sobre la creatinina sérica previa. Aún no hay un consenso único, aunque la tendencia actual se dirige a establecer la definición de insuficiencia renal aguda en función del descenso del filtrado glomerular estimado mediante algoritmos a partir de la creatinina sérica¹⁴.

En este número de la Revista se publican dos trabajos originales que abordan aspectos cruciales de la cada vez más frecuente nefropatía por contraste.

En el artículo de Bouzas Mosquera et al¹⁵, el grupo de Cardiología del Hospital Juan Canalejo presenta su experiencia de 4 años en un grupo muy especial de pacientes: aquellos que, por presentar un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y precisar cateterismo urgente, ofrecen un tiempo limitado para maniobras preventivas. Los 602 pacientes analizados en el estudio cumplen dichos criterios. Algunas de las características del estudio pueden hacer que sus datos no sean generalizables a otras situaciones de NC: el contraste usado (Iohexol) es de los considerados de baja osmolaridad, pero es hiperosmolar respecto al plasma, y todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico y abciximab antes del procedimiento. Además, todos tenían un síndrome coronario agudo. Este tipo de pacientes presenta el mayor riesgo de NC. En una

revisión de 7.500 pacientes de características similares a las descritas por el grupo gallego, la incidencia de NC fue del 25% en aquellos cuya creatinina plasmática basal era ≥ 2 mg/dl¹⁶. En el trabajo de Bouzas Mosquera¹⁵, la incidencia general de NC fue del 12%.

En la mayoría de los casos, la insuficiencia renal aguda en relación con la NC es reversible, así que existe toda una corriente de opinión que plantea la cuestión: ¿es realmente grave o relevante para el sujeto la aparición de un evento como la NC, que probablemente será autolimitado? Los estudios a largo plazo sobre el devenir de los pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda de cualquier etiología durante su estancia hospitalaria son escasos y heterogéneos, por lo que la influencia de ese cuadro en el pronóstico cardiovascular a medio y largo plazo es casi desconocida.

En un trabajo, recientemente publicado por el grupo liderado por Liaño et al¹⁷ del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, se estudió a los 187 pacientes que sobrevivieron a un total de 413 casos de insuficiencia renal aguda recogidos sucesivamente en ese hospital entre 1977 y 1992. Los pacientes fueron reevaluados después de un período mínimo de 7 años. El 56% había fallecido durante el período mencionado, y en el 59% de ellos la causa de la muerte estaba relacionada con la causa de la insuficiencia renal aguda. Las supervivencias a 1, 5, 10 y 15 años de la insuficiencia renal fueron, respectivamente, del 89, el 67, el 50 y el 40%. Entre los pacientes supervivientes, la función renal era normal en el 81%¹⁷.

El trabajo de Bouzas-Mosquera et al¹⁵ ofrece información especialmente notable respecto a la influencia de la insuficiencia renal en el pronóstico cardiovascular a largo plazo: la insuficiencia renal en relación con el uso de contraste fue un poderoso predictor de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores y necesidad de procedimientos de revascularización. Sin embargo, al igual que describen Liaño et al¹⁷, el impacto a largo plazo en la función renal, en cuanto a requerimientos de diálisis, fue mínimo¹⁵.

Podría interpretarse que la insuficiencia renal actúa como un biomarcador de la gravedad de la enfermedad cardiovascular subyacente: a mayor gravedad de la cardiopatía, mayor afección renal (peor gasto, mayor utilización de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tratamientos diuréticos más intensos más comorbilidad vascular extracardiaca). Pero esta interpretación es probablemente demasiado simplista. Es posible que existan otras relaciones entre la aparición de insuficiencia renal y el mal pronóstico cardiovascular. Desde hace varios años, se reconoce a la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular independiente^{18,19}, probablemente debido a su carácter proinflamatorio. Se ha propuesto a los mediadores oxi-

TABLA 2. Modelo de predicción de la nefropatía por contraste²⁶

Variable	Puntos
Hipotensión (PAS < 80 mmHg durante al menos 1 h*)	5
BCIA	5
ICC	4
Edad > 75 años	4
Función renal basal	
Cr > 1,5 mg/dl o	4
TFG < 20 ml/min 1,73 m ²	6
TFG 20-40 ml/min 1,73 m ²	4
TFG 40-60 ml/min 1,73 m ²	2
Anemia (hematocrito < 39% en varones y < 36% en mujeres)	3
DM	3
Volumen de contraste	1 cada 100 ml de contraste

Cr: creatinina; DM: diabetes mellitus; TFG: tasa de filtración glomerular estimada a partir de la ecuación simplificada del MDRD.

*Precisando soporte inotrópico o la inserción de un BCIA en 24 h en torno al procedimiento.

dativos, nitrosilativos y de inflamación como posibles mecanismos de este efecto deletéreo^{20,21}. Es posible que la activación del eje renina-angiotensina tenga su propio papel²². Pero además, la aparición de insuficiencia renal aguda determina la interrupción en la síntesis de eritropoyetina^{23,24}, cuyo papel protector del endotelio²⁵, la migración celular endovascular y la angiogénesis comienza a ser reconocido²⁶. Los ratones KO para el gen de la eritropoyetina no llegan a mostrar cambios en la eritropoyesis fetal: mucho antes de ello el embrión muere por falta de desarrollo del corazón²⁶.

Los autores hacen un análisis exhaustivo del riesgo asociado a distintos parámetros demográficos, clínicos y hemodinámicos, y es de especial interés el análisis relativo a la influencia del tipo, la localización y el tratamiento del infarto de miocardio en el desarrollo de NC. En sus conclusiones presentan una clasificación del riesgo algo distinta de la clásicamente aceptada de Merham²⁷ (tabla 2), pero que, sin duda, es más apropiada para el subgrupo de pacientes incluidos en este estudio.

Por último, llaman la atención acerca de un hecho ampliamente observado, pero pocas veces publicado y mucho menos analizado: la inhibición del eje renina-angiotensina concomitante al procedimiento aumenta el riesgo de NC¹⁵.

Si el primero de los trabajos publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA incide en los factores de riesgo y en el pronóstico cardiovascular asociado a la NC, el segundo estudio tiene que ver con varios aspectos relevantes de la prevención²⁸.

Aunque se ha propuesto a los antioxidantes, los vasodilatadores, los expansores plasmáticos, los diuréticos o las hemodilisis preventivas como métodos útiles en la prevención de la NC^{2,29}, en la tabla 3² se

TABLA 3. Recomendaciones de evidencia en prevención de la nefropatía por contraste¹

La insuficiencia renal (Ccr < 60) es un factor de riesgo de NC	Nivel A
Los CI de alta osmolaridad tienen más riesgo que los de baja osmolaridad	Nivel A
La hidratación previa con líquidos intravenosos es eficaz	Nivel A
La hidratación con salino isotónico es superior al hipotónico	Nivel A
La hidratación con bicarbonato (154 mEq/l) es superior al salino	Nivel B
La hidratación oral en las 24 h previas al procedimiento es inferior a la intravenosa pero es útil y debe realizarse	Nivel C
La profilaxis con diuréticos, manitol, PNA, dopamina, anticuerpos antiendotelina, fenoldopán, está contraindicada en NC	Nivel A
La profilaxis con NAC previo y en el día del CI puede ser útil	Nivel B
La hemofiltración antes y después del procedimiento puede considerarse en pacientes de alto riesgo ingresados en una UCI	Nivel B

CI: contraste yodado; NAC: N-acetilcisteína; NC: nefropatía por contraste; PNA: péptido natriurético auricular; UCI: unidad de cuidados intensivos.

presenta el nivel actual de evidencia aceptada para estas maniobras.

De todas las maniobras preventivas, sin duda la más ampliamente aceptada es la hidratación del sujeto previa a la infusión de contraste. Sin embargo, muchas cuestiones al respecto están aún pendientes de ser resueltas: ¿de qué depende el efecto protector de la utilización de fluidos?

– ¿De la expansión intrahepática y auricular, con el estímulo correspondiente de factores natriuréticos que aumentan el filtrado y reducen la reabsorción de sodio?

– ¿De la expansión del volumen intraarterial, que inhibe el tono simpático y anula la activación del eje renina-angiotensina II?

– ¿De la expansión del volumen intracelular que optimiza el comportamiento de la célula del túbulo frente a una agresión hiperosmótica e inhibe la secreción de vasopresina para permitir un mayor volumen de diuresis en menos tiempo?

– ¿Del cambio en las características iónicas de la orina que modifica la solubilidad del contraste?

– ¿De la inhibición del transporte de sodio proximal, que reduce la acumulación tóxica de contraste en ese segmento y modula la síntesis local de NO y radicales libres?

Si conociésemos el mecanismo íntimo de la aparición de NC, podríamos responder a las preguntas anteriores y elegir la mejor pauta de hidratación:

– ¿Es mejor la hidratación prolongada o la expansión en bolo?

– ¿Es mejor la expansión con suero salino o con bicarbonato?

– ¿Es mejor la expansión con suero salino isotónico o con hipotónico?

En este número de la Revista, Marrón et al²⁸, de la Fundación Jiménez Díaz, presentan el trabajo «Efectos renales y sistémicos en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste con suero salino (0,9%) e hiposalino

(0,45%)». Ese estudio no está dirigido a establecer cuál de los dos protocolos es más beneficioso a la hora de prevenir la NC, sino más bien a estudiar qué repercusiones hemodinámicas y renales podemos esperar al utilizar cualquiera de los dos protocolos de hidratación actualmente más utilizados en la clínica para la prevención de la NC.

Cuando se aplican a los pacientes de este estudio los criterios de Mehran²⁷, el riesgo de NC en función de los datos clínicos y demográficos presentados es de un 10%; si se aplica el *score* de Bouzas-Mosquera et al¹⁵, es de un 9%. La incidencia observada por los autores fue de un 13 y un 12% en los dos brazos del estudio. Aunque el ejemplo es anecdótico, puede verse hasta qué punto el uso de tablas de predicción de insuficiencia renal comienza a ser fiable en la NC.

Algunos de los datos presentados por Marrón et al²⁸ son extraordinariamente interesantes. Por ejemplo, con los volúmenes de hidratación utilizados en uno y otro grupo, la expansión de volumen nunca llega a provocar un aumento significativo en la secreción de péptido natriurético auricular. Sin embargo, hay una clara inhibición en la reabsorción de sodio, cuya excreción tanto fraccional como absoluta aumenta en las primeras 24 h, para reducirse después. Esta natriuresis parece independiente del tipo de solución. De modo similar, la diuresis aumenta con ambos sueros en las primeras 24 h. Curiosamente, en el grupo sometido a infusión hipotónica, el aclaramiento osmolar no varía a pesar de la infusión de contraste, por lo que el efecto diurético y natriurético no puede ser atribuido al propio medio de contraste.

La reducción sostenida en el gradiente transtubular de K⁺, aunque de pequeña intensidad, indica que en ambos protocolos la infusión de suero salino provoca una reducción del efecto de la aldosterona en la nefrona distal, y pone de nuevo en perspectiva un posible papel del eje renina-angiotensina-aldosterona en la hemodinámica intrarrenal tras la aplicación de contrastes iodados.

Por último, el mayor aporte de agua libre y el menor de sodio en la infusión hipotónica se traduce,

como es de esperar, en una menor expansión plasmática (apenas un 3%) y una mayor hidratación celular, a juzgar por el menor efecto renal de la vasopresina observado.

Aunque el trabajo no está diseñado para estudiar diferencias en protección contra la NC entre ambas pautas terapéuticas (debido al bajo número de eventos, la potencia de la comparación para incidencia de NC es del 4% a las 24 h y el 16% a las 48 h), hay una cierta tendencia favorable a la infusión de suero hiposalino. Aunque la evidencia a favor del suero salino isotónico se considera de grado A (tabla 3), se basa mayoritariamente en el trabajo de Mueller et al³⁰ sobre 1.620 pacientes sometidos a angioplastia coronaria y asignados aleatoriamente a dos tratamientos prácticamente idénticos a los del trabajo de Marrón et al²⁸. Pero a diferencia del de ésta, en el trabajo de Mueller et al³⁰ el 60% de los pacientes tuvieron coronariografías urgentes y pudieron beneficiarse de los efectos hemodinámicos de la infusión aguda de suero salino isotónico.

Probablemente ambas pautas sean válidas en profilaxis de la NC y haya que individualizarlas según la situación clínica del paciente. En este sentido, este trabajo nos ayuda a seleccionar qué pacientes pueden beneficiarse más de cada una.

En su conjunto, estos dos trabajos son un buen ejemplo de afecciones vinculadas al desarrollo tecnológico de la medicina en nuestro país, que ponen de manifiesto relaciones fisiopatológicas inesperadas, que estrechan la colaboración entre disciplinas y permiten abordajes más completos al paciente aunque, en algunos casos, sigan siendo muchas las incógnitas que quedan todavía por despejar³¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Information on Gadolinium-Containing Contrast Agents. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>
- Bernis Carro C. Prevención de la nefropatía por contraste (NC). *Nefrología*. 2007;27:49-57.
- Liaño García F, Álvarez Rangel LE, Junco E. Definiciones de insuficiencia renal aguda. *Nefrología*. 2007;27:3-14.
- Liaño F, Pascual J; The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center community-based study. *Kidney Int*. 1996;50:811-8.
- Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, Zachée P, Gheuens E, Lens S, et al. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2000;53:10-7.
- Lombardi R, Zampedri MD, Rodríguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M. Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. *Renal Failure*. 1998;20:725-32.
- Rodríguez MI, Vallés M, Sirvent JM, Mate G, Bonet A, Mauri JM. Mortalidad y factores de riesgo en pacientes con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111:247-50.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1996;24:192-8.
- Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, et al. Non-specialist management of acute renal failure. *Q J Med*. 2001;94:533-40.
- De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearder NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. 1990;73:915-21.
- Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. The evolution of acute renal failure 1956-1988. *Q J Med*. 1990;73:8-15.
- Ward LA, Coristidis GN, Carvounis CP. Risk factors to predict renal failure and death in the medical intensive care unit. *Intensive*. 1996;11:114-9.
- Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:692-8.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care*. 2004;8:R204-12.
- Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores Ríos X, Marzoa-Rivas R, et al. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardiaco urgente: incidencia, factores de riesgo y pronóstico. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1026-34.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognosis importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105: 2259-64.
- Liaño F, Felipe C, Tenorio MT, Rivera M, Abaira V, Sáez-de-Urturi JM, et al. Long-term outcome of acute tubular necrosis: A contribution to its natural history. *Kidney Int*. 2007;71:679-86.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-15.
- Winkelmayer WC, Charytan DM, Levin R, Avorn J. Poor short-term survival and low use of cardiovascular medications in elderly dialysis patients after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:301-8.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 1:S77-80.
- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:201-8.
- Kalaidjieva VC, Iliev ZK. Plasma erythropoietin level in rats after kidney proximal tubular impairment. *Folia Med (Plovdiv)*. 2000;42:41-5.
- Elliot JM, Virankabuttra T, Jones S, Tanudsintum S, Lipkin G, Todd S, et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit Care*. 2003;7:R35-40.
- Chong ZZ. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation*. 2002;106:2973-9.
- Kertesz N, Wua J, Chenb THP, Sucovb HM, Wua H. The role of erythropoietin in regulating angiogenesis. *Develop Biol*. 2004; 276:101-10.
- 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.

28. Marrón B, Ruiz E, Fernández C, Almeida P, Horcajada C, Navarro F, et al. Efectos renales y sistémicos en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste con suero salino (0,9%) e hiposalino (0,45%). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1018-25.
29. Cigarrán Guldriés S. Hidratación y fluidoterapia: coloides y cristaloideos. *Nefrología.* 2007;27:43-8.
30. 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 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162:329-36.
31. Solomon R. Contrast media nephropathy-how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1812-5.