

## NEFROLOGIA

**PROTOCOLO DE N-ACETILCISTEINA  
MAS HIDRATACION EN LA  
PREVENCION DE LA NEFROPATIA  
POR CONTRASTE**

Andrea Lawrence Villalobos \*  
Rocío Quesada Hernández \*\*

**S U M M A R Y**

**Prevention of contrast agent-induced nephropathy is of crucial importance for increasing use of contrast media in diagnostic and interventional procedures. Nephropathy induced by contrast media has become the third leading cause of hospital acquired acute renal failure. In this article, we review the current evidence on the causes, pathogenesis, risk factors, the type and amount of contrast medium administered, clinical course of contrast-medium nephropathy and the prophylactic oral administration of the acetylcysteine along with saline hydration protocol.**

**I N T R O D U C C I O N**

En los últimos 30 años, como producto del avance tecnológico se ha incrementado el uso de agentes de contraste radiológico para estudios diagnósticos (PIV, TAC y otros) y terapéuticos (cateterismo cardíaco, angiografía, etc). Numerosos estudios han demostrado que estos agentes farmacológicos son los responsables de un incremento en la estancia hospitalaria de aproximadamente 10% debido a falla renal aguda y representa la tercera causa de deterioro de la función renal intrahospitalaria después de la disminución en la perfusión renal y la insuficiencia renal post-cirugía, llevando a un incremento en la morbi-mortalidad

y con repercusiones socioeconómicas de importancia para las instituciones de salud.<sup>5</sup>

El riesgo de desarrollar nefropatía por contraste, en la población general sin factores de riesgo establecidos es de aproximadamente 1% al 6%, en pacientes hospitalizados sometidos a procedimientos con contraste y puede llegar hasta un 50% en pacientes que poseen factores de riesgo para desarrollar nefropatía por contraste los cuales pueden desarrollar enfermedad renal crónica terminal y requerir diálisis transitoria, las cuales no resultan efectivas provocando un 40% de mortalidad intrahospitalaria y 19% de supervivencia a 2 años.<sup>5</sup>

---

\* Médico General. INS Salud.

\*\* Médico General Hospital Calderón Guardia.

Consideramos de vital importancia actualizar la información en este campo. Para ello revisaremos las características moleculares de los agentes de contraste que disponemos actualmente, repasaremos la patogénesis de la nefropatía por medios de contraste (RCIN) y la farmacocinéticas del n-acetilcisteína y la hidratación intravenosa como protocolo para prevenir la nefropatía por contraste.

### DEFINICION

La nefropatía por contraste (RCIN) ha sido definida en la mayorías de los estudios clínicos como un deterioro de la función renal ocurrida en las 48 horas después de la administración de medio de contraste, y se manifiesta por un incremento absoluto en los niveles séricos de creatinina de al menos 44  $\mu\text{mol/l}$  o un incremento relativo de al menos un 25% sobre el valor sérico basal en ausencia de otra causa.<sup>11</sup>

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para RCIN se clasifican de acuerdo a las características del paciente y al medio de contraste utilizados.

- **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL PACIENTE**

El principal factor de riesgo a considerar es la existencia de daño renal previo y diabetes. La inci-

dencia de daño renal agudo inducido por medio de contraste en pacientes con DM ha sido reportado de un 9 a 40% en pacientes con insuficiencia renal crónica de mediana a moderada y un 50 a 90% en pacientes con insuficiencia renal crónica severa<sup>9-11-21</sup> Historia de fallo cardíaco congestivo se considera un factor independiente que asociado a nefropatía diabética incrementa el riesgo debido a una disminución en la perfusión renal. Otros factores son la presencia de HTA, el incremento en la edad, IAM en las 24 horas previas, depleción del volumen efectivo, el uso de medicamentos como TECA, AINES, diuréticos, anfotericina B, aminoglicosidos.<sup>8-11</sup> Sin embargo la asociación de nefropatía por contraste asociada a terapia con drogas es contradictoria y la mayoría de la información proviene de estudios en animales y retrospectivos.

### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL MEDIO DE CONTRASTE

Existen 4 tipos de medios de contraste utilizados en la práctica clínica que incluyen: los medios de contraste iónicos de baja osmolaridad, iónicos de baja osmolaridad, los no iónicos isoosmolar y los iónicos de alta osmolaridad. La principal diferencia entre estos agentes está basada en su osmola-

ridad y se ha demostrado en numerosos estudios clínicos y meta análisis que esta desarrolla un papel importante en la nefrotoxicidad. A los pacientes de alto riesgo se les debe aplicar medios iso-hipo-osmolares pues son menos nefrotóxicos en comparación con los hiperosmolares esto debido a que los medios de contraste hiperosmolares inducen a cambios hemodinámicos renales y efectos citotóxicos directos en las células epiteliales renales al transportar solutos en la diuresis activando un feedback tubuloglomerular y un incremento en la presión hidrostática tubular, la que puede causar compresión de la microcirculación intrarenal y una disminución en la tasa de filtración glomerular.<sup>8-11</sup> También se ha comprobado que produce daño renal directo en las células epiteliales renales, el cual es independiente a la hipoxia.<sup>8-11-13</sup>

Los medios de contraste de mas baja osmolaridad (iso-osmolares) presentan el inconveniente de que a mas baja osmolaridad se produce un aumento en la viscosidad sanguínea que con lleva a una mayor estancia del medio de contraste en el riñón y un retardo en su eliminación aumentando la nefrotoxicidad en la región medular renal explicado por una vacuolización de las células proximales tubulares, agregación eritrocitaria y un cese del flujo sanguíneo en la micro circulación renal. Recientemente se ha demos-

trado que los agentes iso-osmolares pueden ser incluso menos nefrotóxicos que los hiposmolares en pacientes con factores de riesgo.” Otro factor de riesgo es la composición molecular de los agentes de contraste. En un estudio reciente por Heinrich y colaboradores se demostró que las moléculas de medio de contraste diméricas tienen mayor potencial citotóxico en las células del túbulo proximal renal *in vitro* que las moléculas de medio de contraste monoméricas, comparando la actividad biológica de las diferentes moléculas de medio de contraste y excluyendo las propiedades fisicoquímicas de las soluciones, tales como la osmolaridad.<sup>13</sup>

### DOSIS DE MEDIOS DE CONTRASTE

El volumen de medio de contraste se relaciona con el riesgo de nefropatía. La administración de pequeñas cantidades de medio de contraste y el evitar repetir estudios a corto plazo representan una de las mejores recomendaciones para prevenir la RCIN. Las dosis mínimas se han definido de diferente forma como <70 ml, <125 ml, <140 ml o <5 ml/kg ( a un máximo de 300 ml) dividido entre la concentración plasmática de creatinina.<sup>5</sup> La dosis de medio de contraste recomendada por Boldenberg<sup>3</sup> debe ser calculada con la siguiente

fórmula:  $5\text{ml} \times (\text{peso en kg} / \text{creatinina sérica } \mu\text{mol/l})$  dividido entre 88.4.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA POR CONTRASTE

Los agentes de contraste pueden causar un aumento en la osmolaridad que conlleva a una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una vasodilatación de las arteriolas eferentes que subsecuentemente ocasiona isquemia medular.

Estos efectos se deben a la liberación de adenosina que estimula los canales de calcio y la isquemia produce una liberación de radicales de oxígeno. A su vez se ha comprobado que el medio de contraste por sí mismo produce liberación de radicales de oxígeno y disminuye la acción antioxidantes causando efecto tóxico directo.<sup>9</sup>

La médula renal es únicamente susceptible al daño por isquemia y el medio de contraste puede causar hipoxia renal por una reducción del flujo sanguíneo a la corteza renal. Se ha sugerido también que el medio de contraste actúa sobre algunas sustancias, induciendo un incremento en la actividad vasoconstrictora renal como la vasopresina, angiotensina II, dopamina-1, endotelina y adenosina y disminuye en la actividad de vasodilatación renales (óxido nítrico y prostaglandinas). Además ocasionalmente se puede liberar un

émbolo durante un procedimiento invasivo a las arterias renales, llevando a disfunción renal.

### MEDIOS DE PREVENCIÓN DE NEFROPATÍA POR CONTRASTE

Numerosos estudios han intentado identificar métodos para reducir la incidencia por nefropatía por medio de contraste particularmente en grupos de alto riesgo. Pretratamientos con diuréticos, tales como furosemida o drogas que tienden a prevenir la vasoconstricción tales como bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de adenosina, dopamina, endotelina y péptido natriurético atrial, no han probado un claro beneficio y pueden incluso ser peligrosos. La simple expansión de volumen con solución salina 0.45% o 0.9% se ha encontrado segura y efectiva pero no ha eliminado la enfermedad. En el estudio (PRINCE) no se encontró beneficio en forzar la diuresis con soluciones cristaloides, furosemida, manitol o terapias de baja dosis de dopamina sobre la hidratación sola en pacientes expuestos a medios de contraste que tenían riesgo para nefropatía. La falta de efectos beneficiosos del manitol y furosemida se pueden explicar por sus efectos fisiológicos renales. Manitol induce un proceso de diuresis actúa, la cual incrementa el consumo renal de oxígeno y también actúa

como un potente vasoconstrictor renal. La diuresis inducida por la furosemida puede resultar en hipovolemia, la cual incrementa el riesgo de daño en los tubulos renales inducido por medio de contraste.<sup>9</sup>

### N-ACETILCISTEINA

N-acetilcisteína.(NAC) Esta droga reduce el daño renal eliminando los radicales de oxígeno generados como resultado del daño toxico de 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 oxido nítrico, el cual es un vasodilatador potente y estable que contribuye a mejorar la hemodinámica renal. La N-acetilcisteína un tiol reducido, es un precursor de L-cisteína y puede servir como un precursor para la síntesis de glutatión. Mejora el endotelio vasomotor en la circulación periférica y coronaria y es un potente antioxidante que elimina los radicales libres dependientes de oxígeno. La habilidad de la N-acetilcisteína para incrementar el glutatión intra y extracelular puede ser un factor crucial en la protección tisular renal contra la nefropatía por contraste.<sup>4-18</sup> Se ha demostrado que produce un bloqueo en la expresión de la adhesión de la molécula 1 a las células vasculares y la

activación del factor k-B en las células mesangiales del glomérulo. Un reciente estudio demostró que el n-acetilcisteína puede mejorar la función renal en el síndrome hepatorenal.<sup>16</sup> Se han realizado numerosos estudios acerca de la eficiencia de una terapia preventiva a base de el uso de NAC e hidratación , y se han encontrado inconsistencia en los resultados , algunos por incluir pacientes de bajo riesgo lo que aflojo resultados negativos en el uso de esta droga, sin embargo la mayoría concluyó a favor del uso de la droga en combinación con la hidratación salina principalmente en pacientes de alto riesgo a desarrollar nefropatía por agente de contraste .(Tabla 1-2) En dos meta análisis reportados se demostró que la hidratación sola antes del procedimiento comparado con el uso de NAC + hidratación redujo el riesgo de nefropatía por el uso de medio de contraste en un 56% en pacientes con insuficiencia renal crónica severa.<sup>11</sup>

Otra interrogante es el caso de pacientes que se deben someter a procedimientos diagnósticos de emergencias y en los cuales no se puede cumplir el protocolo completo de hidratación, en estos pacientes se ha comprobado el importante beneficio del uso de NAC para reducir significativamente de las tasas de RCIN.<sup>1-17</sup>

¿Cuál es la dosis eficaz de NAC para lograr un beneficio en la prevención de la nefropatía por contraste? Se ha establecido en la mayoría de los estudios una dosis de 600 mg vía oral bid 48 horas antes del procedimiento mas hidratación salina a una dosis de 1 ml/kg/h 12 horas antes y 12 horas después del procedimiento, es de alta efectividad y se ha propuesto una dosis 1200 mg 1 h antes y 3 h después del procedimiento o 2000 mg bid v.o. que según estudios han demostrado efectividad en pacientes en los que se debe usar altos volúmenes de medio de contraste.<sup>5</sup>

La ruta y vía de administración es de importancia debido a que la NAC es bien absorbida intacta desde el intestino delgado pero sometido a un intenso metabolismo de primer paso en la mucosa gástrica y el hígado por lo que resulta en una baja biodisponibilidad oral con gran variabilidad entre pacientes en un 3-20% y con inconsistencias entre los productos orales disponibles. Además el grupo sulfidrilo principal componente en este mecanismo es altamente reactivo y puede ser afectado por otras sustancias usadas en formulaciones orales ,administradas concomitantemente. Además el NAC vía oral produce mayores niveles de glutatión sistémicos que por vía intravenosa por su metabolismo

**Tabla1..Resumen de estudios prospectivos de N-acetilcisteína versus placebo para la prevención de nefropatía por contraste en pacientes con procedimientos diagnósticos en los cuales el efecto beneficioso fue demostrado<sup>11</sup>**

| Estudio             | No pacientes | Dosis de NAC                                              | Procedimientos                               | Nivel de creatinina serico (SCr) | Incremento de SCr como definición | Riesgo de nefropatía %           |
|---------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Diaz-Sandoval et al | 54           | 600 mg bid ( 1 dosis antes y 3 después del procedimiento) | Angiografía Coronaria                        | 141(4)                           | >25%                              | NAC:8<br>Placebo:45%<br>p= 0.005 |
| Kay et al           | 200          | 600 mg bid por 48 horas                                   | Angiografía Coronaria con o sin angioplastia | 124(39)                          | >25%                              | NAC:4<br>Placebo:12<br>p= 0.03   |
| Shyu et al          | 121          | 400 mg dos veces al día por 48 horas                      | Angiografía Coronaria                        | 248(71)                          | >44 umol/L                        | NAC:3<br>Placebo:25<br>P< 0.001  |
| Tepel et al         | 83           | 600 mg bid por 48 horas                                   | Diagnostico CT                               | 216(116)                         | >44 umol/L                        | NAC:2<br>Placebo:21<br>p= 0.01   |
| Miner et al         | 180          | 2000 mg bid (total 2-3 dosis)                             | Angiografía Coronaria o angioplastia         | 132(33)                          | >25%                              | NAC:10<br>Placebo:22<br>p= 0.04  |
| Mac Neill et al     | 43           | 600 mg bid por 48 h                                       | Angiografía Coronaria                        | 141(35)                          | >25%                              | NAC:5<br>Placebo:32<br>p= 0.046  |

**Tabla2.Resumen de estudios prospectivos de N-acetilcisteína versus placebo para la prevención de nefropatía por contraste en pacientes con procedimientos diagnósticos en los cuales no se demostró efecto beneficioso<sup>11</sup>**

| Estudio           | No pacientes | Dosis de NAC                                     | Procedimientos                               | Nivel de creatinina serico (SCr) | Incremento de SCr como definición | Riesgo de nefropatía % |
|-------------------|--------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Boccalandro et al | 179          | 600 mg bid por 48 horas                          | Angiografía Coronaria con o sin angioplastia | 159(53)                          | >44 umol/L                        | NAC:13<br>Placebo:12   |
| Dirham et al      | 79           | 1200 mg 1h antes y 3 h después del procedimiento | Angiografía Coronaria                        | 194(35)                          | >44 umol/L                        | NAC:26<br>Placebo:22   |
| Briguori et al    | 183          | 600 mg bid por 48 horas                          | Angiografía Coronaria con o sin angioplastia | 133(35)                          | >0.25%                            | NAC:7<br>Placebo:11    |
| Allaqaband et al  | 123          | 600 mg bid por 48 horas                          | Angiografía Coronaria con o sin angioplastia | 177(53)                          | >44 umol/L                        | NAC:18<br>Placebo:15   |
| Goldenberg et al  | 80           | 600 mg tid por 48 horas                          | Angiografía Coronaria con o sin angioplastia | 177(34)                          | >44 umol/L                        | NAC:10<br>Placebo:8    |

de primera etapa, por lo tanto es importante valorar su ruta de administración. Hasta la fecha la mayoría de los estudios han usado creatinina sérica como marcador renal, logrando demostrar una disminución de la creatinina usando NAC esto se refuerza en el estudio de Hoffman quien visualiza una reducción de los niveles de creatinina cuatro horas después de la última dosis de la NAC en pacientes sanos y en los cuales no se uso medios de contraste. Por lo que se comprueba que es una droga efectiva.

## C ONCLUSION

Un incremento relativo de al menos un 25% sobre el valor sérico basal de creatinina 48 horas después que se administra medio de contraste a un paciente se define como nefropatía por contraste. Para evitar esta patología existen varias estrategias y entre ellas el mantener al mínimo el uso de agentes de contraste asociado al uso de agentes de contraste hipo o iso osmolar no iónicos monoméricos.

La n-acetilcisteína demostró en múltiples estudios clínicos ser una droga antioxidante, de bajo riesgo, barata, con pocos efectos secundarios que asociado a un protocolo completo de hidratación logro demostrar ser el mejor método para

prevenir la nefropatía por medio de contraste principalmente en pacientes definidos de alto riesgo (DM, ICC, insuficiencia renal previa, depleción de volumen, edad, agentes farmacológicos nefrotóxicos). La dosis usual del NAC es de 600 mg bid un día antes y el día del estudio, pero esta dosis se puede doblar en pacientes de alto riesgo y en los cuales no fue posible completar el protocolo de hidratación de 1 ml/kg/h 12 h antes y 12 después del procedimiento.

## R ECOMENDACIONES

Por el incremento de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que requieren el uso de medios de contraste con el fin de prevenir la nefropatía por contraste recomendamos:

1. Identificar a los pacientes de alto riesgo valorando el riesgo/beneficio
2. Utilizar medios de contraste no iónicos isomolar monoméricos a las dosis mas baja posible.
3. Hidratar a los pacientes a una dosis de 1ml/kg/h 12 h antes y 12 horas después.
4. Usar una dosis de NAC de 600 mg bid V.O. 1 día antes y el día del procedimiento junto a un esquema completo de hidratación y doblar la dosis en pacientes de alto riesgo o que no se les pueda

cumplir el protocolo de hidratación completo.

5. Cuando sea posible la administración de medio de contraste debe ser retrasada en pacientes con colapso circulatorio, TCC hasta que sus niveles hemodinámicos sean corregidos y en pacientes con IAM 24 horas después. Exposiciones repetidos deben ser retrasados en pacientes sin riesgo para desarrollar nefropatía por contraste 48 h y 72 horas en los pacientes de riesgo.

En pacientes quienes desarrollen nefropatía por contraste evitar reexponerlos hasta que los niveles de creatinina hayan alcanzado niveles basales.

6. Descontinuar agentes farmacológicos nefrotóxicos (AINES, diuréticos, TECA, anfotericina B y aminoglicósidos entre otros) uno a dos días antes de la administración del medio de contraste.

## R ESUMEN

La nefropatía por contraste, ha sido como un deterioro de la función renal ocurrida en las 48 horas después de la administración de medio de contraste, y se manifiesta por un incremento absoluto en los niveles séricos de creatinina de

al menos 44  $\mu\text{mol/l}$  o un incremento relativo de al menos un 25% sobre el valor sérico basal en ausencia de otra causa. El riesgo de desarrollar nefropatía por contraste, en la población general sin factores de riesgo establecidos es de aproximadamente 1% al 6% en pacientes hospitalizados sometidos a procedimientos con contraste. Dentro de las estrategias utilizadas para prevenir esta enfermedad la N-acetilcisteína demostró en múltiples estudios clínicos ser una droga de bajo riesgo, barata, con pocos efectos secundarios que asociado a un protocolo completo de hidratación logro demostrar ser el mejor método para prevenir la nefropatía por medio de contraste principalmente en pacientes definidos de alto riesgo.

## B BIBLIOGRAFÍA

1. Baker C, Wragg A et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 :2114-8.
2. Billinger M, Hess O.M, Meier B. Prevention of contrast-induced renal dysfunction by N-acetylcysteine. Truth or myth? *European Heart Journal* 2004; 25:188-89.
3. Birck R, Krzossok S et al. Does the prophylactic use of N-acetylcysteine prevent contrast nephropathy in patients with renal insufficiency? *J Am Coll Cardiol* 2004; 170:1231.
4. Briguori C, Scarpalo et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:298-302.
5. Briguori C, Colombo A et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *European Heart Journal* 2004; 25:206-211.
6. Burns K, Chu M et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent Renal Dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery. *JAMA* 2005; 294:342-350.
7. Chertow G. Prevention of radiocontrast nephropathy. *JAMA* 2004; 291 :2376-2377
8. Cox G, Tsikouris J et al. Preventing contrast nephropathy : What is the best strategy? *J Clin Pharmacol* 2004; 44:327-337.
9. Curhan G et al. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003; 289: 606-608.
10. Fishbane Steven, Durham J et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:251-260.
11. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *J Am Coll Cardiol* 2005;172(II) 1461-71.
12. Gomes V, Caramori Pet al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterization with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 2005; 91: 774-778.
13. Heinrich M, Kuhlmann M, et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235:843-849.
14. Hoffmann U, Fischereder M et al. The Value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable *J Am Soc Nephrol* 2004;15 :407-410.
15. Holt S, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999; 353:294-295.
16. Kshirsagar A, Poole C et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-769.
17. Ochoa A, Pellizzon G et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 159-65.
18. Shalansky S, Pale G et al. N-acetylcysteine for prevention of radiocontrast induced nephrotoxicity: the importance of dose and mode of administration. *Heart* 2005; 91: 997-999.
19. Shereif H, Rezkalla, Contrast Nephropathy. *Clinical Medicine & Research* 2003; 1:301-304.
20. Stevent M, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy results of the PRNCE study. Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:403-411.
21. Tepel M, Laufer U et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *The New England Journal Medicine* 2000; 343: 180- 184.