

Nefropatía por medios de contraste

Nephropaty Due To Contrast Means

MED AB CBO •M NE (DS)

Resumen

La nefropatía por medios de contraste es una causa importante de falla renal aguda en el ámbito hospitalario, generando altos costos al sistema de salud, morbilidad significativa y una mortalidad considerable. Se trata de un desorden iatrogénico consistente en un aumento absoluto (>0.5 mg) o relativo (>25%) de la creatinina sérica comparado con el basal, que ocurre dentro de las 24-48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de lesión renal aguda. Son muchos los factores de riesgos que pueden predisponer para su presentación clínica.

Se han experimentado una gran cantidad de estrategias preventivas, con el propósito de reducir la carga en términos de morbilidad y mortalidad derivadas de esta condición patológica, sin embargo, los resultados no son alentadores. Dentro de estas estrategias algunas han sido claramente inefectivas como el manitol, péptido atrial natriurético, teofilina, prostaglandina E y antagonistas de endotelina, en tanto que otros como la furosemida y dopamina son potencialmente dañinas.

La evidencia actual soporta el uso de la infusión intravenosa de solución salina a 0.9% a 1 cc/kg/hora, 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del medio de contraste, haciendo una vigilancia estricta del balance hídrico. Por otra parte los datos obtenidos de los estudios clínicos para evaluar el efecto de la N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía por contraste, no son concluyentes (incluso contradictorios), sin embargo, la carencia de efectos secundarios y el potencial efecto benéfico, permite su uso rutinario como medida preventiva especialmente en pacientes de alto riesgo. Adicionalmente, si la premura del tiempo no permite la hidratación previa, la literatura soporta preferiblemente el uso de bicarbonato intravenoso isotónico una hora previa al procedimiento y continuar durante seis horas después del mismo. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 68-79*)

Palabras clave: *nefropatía por contraste, nefroprotección, solución salina, N-acetilcisteína, bicarbonato.*

Abstract

Nephropathy due to contrast means is an important cause of acute renal failure in the hospital environment, generating high costs in the health care system, a significant morbidity and considerable mortality. It is considered to be an iatrogenic disorder that produces an absolute increase (>0.5 mg) or relative increase (>25%) of serum creatinine as compared to the basal pattern and takes place within 24 to 48 hours after exposure to a contrast mean, in absence of another cause of acute renal insufficiency. There are many risk factors that can predispose to its clinical presentation.

Many preventive strategies have been tried to reduce the load in terms of morbidity and mortality derived from this pathologic condition, however, the results are not encouraging. Some of these strategies have been clearly ineffective such as peptide manitol, natriuretic atrial peptide, theophiline, prostaglandin E and endotheline antagonists, whereas others such as furosemide and dopamine are potentially harmful.

The evidence supports the use of the intravenous infusion of saline solution 0.9% a 1cc/kg/hour, 12 hours before and 12 hours after giving the contrast mean, with a strict surveillance of the water balance. On the other hand, the data obtained from clinical trials to assess the effects of N-acetilcysteine in the prevention of nephropathy due to contrast means, are not concluding, (even contradictory); however, the lack of secondary effects and the potential beneficial effect, allows its use on a routine basis as a preventive measure especially in high risk patients. Additional to that, if the lack of time does not

Dr. Marcelo Aguirre Caicedo: Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna. Universidad de Caldas, Manizales. Fellow Nefrología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Dr. Marcelo Aguirre Caicedo. Carrera 25, Edificio Miguel Arango Soto, Oficina de Posgrados, Facultad de Medicina, Universidad de Caldas, Manizales.

E-mail: machumo@hotmail.com

Recibido: 6/III/07 Aceptado: 18/V/07

allow previous hydration, the literature rather supports the use of isotonic intravenous bicarbonate one hour before the procedure, and continuing during 6 hours after it

Key Words: nephropathy, contrast, Nephroprotection, saline solution, N-acetilcisteine, bicarbonate.

Introducción

Con el incremento en el tipo y número de procedimientos diagnósticos que se realizan de manera rutinaria en los servicios de imagenología, la injuria renal secundaria a la exposición de medios de contraste, se ha convertido en una condición clínica frecuente a nivel intrahospitalario. La nefropatía por medios de contraste es uno de los factores etiológicos más importante de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, constituyéndose en una causa significativa de morbilidad, altos costos y estancias hospitalarias prolongadas.

Los avances en el conocimiento sobre su fisiopatología se han incrementado en los últimos años, sin embargo, el verdadero impacto de las múltiples estrategias experimentadas para su prevención ha sido decepcionante.

En el presente texto se hará un análisis de algunos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y de las distintas modalidades preventivas y terapéuticas con las que contamos en la actualidad, haciendo énfasis en las estrategias que han tenido un real impacto sobre el horizonte clínico de esta patología.

Definición

Se trata de un desorden iatrogénico consistente en un aumento absoluto (>0.5 mg) o relativo ($>25\%$) de la creatinina sérica comparado con el basal, que ocurre dentro de las 24-48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de insuficiencia renal aguda. En general el pico de creatinina ocurre dentro de los 3 a 5 días de la aplicación del radiofármaco (1), sin embargo, una pequeña proporción de pacientes pueden desarrollar la nefropatía después de una semana de la aplicación del medio. Esta definición es ampliamente usada dada su sensibilidad, ya que requiere pequeños cambios en la concentración de creatinina para el diagnóstico (2).

Epidemiología

Los reportes de incidencia pueden variar en muchos estudios debido a las diferencias en la definición, tipo y dosis de medio de contraste, procedimientos diagnósticos y la coexistencia de otras causas potenciales de falla renal aguda.

La nefropatía por medio de contraste se constituye como la tercera causa más común de falla renal aguda en pacientes hospitalizados, explicando 12% de los casos (3). La prevalencia derivada de estudios que incluían pacientes con enfermedad renal crónica en diversos estadios, diabetes mellitus o en quienes el protocolo estándar de hidratación

no fue administrado oscila alrededor de 12% y 26%. En los pacientes sin factores de riesgo se ha reportado una prevalencia de 3.3% (1).

Los datos sugieren que entre 0,44 a 0,8% de los pacientes expuestos a un medio de contraste serán tributarios de terapia de remplazo renal con diálisis (4), en tanto que entre un 5 y 10% de los que cursan con la nefropatía ya insaturada requerirán diálisis de manera transitoria y menos de 1% de forma definitiva (5).

Medios de contraste

En imagenología médica, la palabra contraste hace referencia a la diferencia en la escala de grises de la imagen, es decir, una imagen uniformemente gris no tiene contraste, mientras que una imagen con muchas transiciones desde blanco brillante a negro absoluto muestra un elevado contraste.

Los medios de contraste se clasifican como hipo, iso o hiperosmolares, según posean una osmolaridad menor, igual o mayor respectivamente en relación con la del plasma. De igual forma pueden clasificarse como iónico o no iónicos con base en su potencial de disociación. Dentro del grupo de los medios de contraste iónicos o de alta osmolaridad (1500-800 mosmol/kg) se encuentran el meglumine (diatrizoato, gadopentate, iodipamide, y el iothalamato), diatrizoato y el iothalamato sódico. Los no iónicos o de baja osmolaridad (600-850 mosmol/kg) incluyen el gadoteridol, iohexol, ioversol, metrizamide y el iopamidol; en tanto que dentro del grupo de los isoosmolares (290 mosmol/kg) se incluye el iodixanol.

Los amidotrizoatos (amidotrizoato de meglumina y amidotrizoato sódico) son compuestos orgánicos monoméricos iónicos yodados. Dada su elevada osmolaridad y las soluciones hipertónicas resultantes, se asocian a una elevada incidencia de efectos adversos. La osmolaridad para una densidad determinada se puede reducir con el uso de un medio dimérico iónico como el iotroxato de meglumina, que contiene el doble de átomos de yodo en una molécula, o con la administración de un medio no iónico como el iohexol. Los medios de baja osmolaridad como este último, se asocian a una menor incidencia de algunos efectos adversos, pero generalmente son más costosos. Otros agentes como el ácido iopanoico (un compuesto orgánico monomérico iónico yodado), permiten su aplicación por vía oral (6).

Fisiopatología

En términos generales el riñón es un órgano susceptible de sufrir lesión por agentes exógenos. Los aspectos fisioló-

gicos implicados en dicha susceptibilidad se relacionan con el alto volumen sanguíneo del que es tributario (lo que le expone por mayor tiempo al tóxico), la excreción renal y la subsiguiente concentración tubular que permite una mayor cantidad del agente, y finalmente el pH urinario que favorece la precipitación de algunas sustancias. Los medios de contraste son agentes exógenos frecuentemente implicados en la génesis de injuria renal aguda. Son muchos los factores implicados en la fisiopatología de la nefropatía por medios de contrastes. Dado su carácter multifactorial los eventos fisiopatológicos que la expliquen no son conocidos con precisión. Probablemente una combinación de cambios en la hemodinamia renal, toxicidad directa y efectos deletéreos de la osmolaridad del medio, converjan para producir injuria renal después de la exposición al medio de contraste (7). Son tres los eventos claves que intervienen en la fisiopatología de la nefropatía por contraste: primero un efecto nefrotóxico mediado de manera directa, segundo la presencia de microembolización ateroembólica a nivel renal desencadenada durante el procedimiento (presente hasta en 50% de los casos) y tercero vasoconstricción intrarrenal (8).

Existen diferencias marcadas en la oxigenación entre la corteza y la médula que hacen más propensa a esta última a sufrir los efectos de la isquemia. La presión parcial de oxígeno a nivel cortical es de alrededor de 50 mm Hg., en tanto que en la médula es de 10–20 mm Hg (9). En modelos animales, la inyección de medios de contraste reduce el flujo sanguíneo medular, disminuye el contenido tisular de oxígeno e incrementa la agregabilidad de los eritrocitos (10). La respuesta hemodinámica al contraste es bifásica, con un incremento en el flujo sanguíneo renal durante los primeros 20 minutos, seguido de una reducción en la perfusión medular que puede persistir por horas o incluso días (11). Estos modelos han permitido observar cambios histológicos secundarios a la exposición del medio, tales como necrosis epitelial (principalmente en la rama ascendente gruesa del ASA de Henle y en la médula) cuya intensidad está directamente relacionada con el grado de compromiso en la función renal (12).

El imbalance entre sustancias biológicamente activas, vasoconstrictoras y vasodilatadoras, puede explicar el predominio de la vasoconstricción, sobre todo a nivel medular. Algunos estudios han implicado alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona, síntesis de óxido nítrico, metabolismo de adenosina, producción de prostaciclina y endotelina como parte del complejo fisiopatológico. Las sustancias vasoconstrictoras implicadas son la vasopresina, angiotensina II, dopamina, adenosina y la endotelina, en tanto que las vasodilatadoras, incluye el óxido nítrico y la prostaciclina. Otros factores implicados en la reducción del flujo sanguíneo renal son el incremento en la viscosidad sanguínea y de la agregación eritrocitaria inducidas por el contraste (13). Los datos experimentales revelan efectos hemodinámicos a nivel renal con el uso de sustancias hiperosmolares, independiente de si son o no medios de contrastes.

La solución salina hiperosmolar y el manitol pueden causar vasoconstricción renal, reducción en el flujo sanguíneo renal y disminución de la tasa de filtración glomerular (14).

El mecanismo a través del cual se incrementa la producción de radicales libres no es bien conocido, sin embargo, estas moléculas pueden tener un efecto directo sobre la membrana basal y el mesangio, e indirecto mediante la estimulación de la quimiotaxis (15). Una posible explicación a la generación de estas especies reactivas es la capacidad intrínseca que tienen la molécula de yodo y el ácido benzoico, constituyentes de los medios de contraste, para inducir su producción (16).

La nefrotoxicidad directa mediada por radiocontrastos ha sido evidenciada por cambios histopatológicos como la vacuolización celular epitelial, inflamación y necrosis celular. La apoptosis, la reducción de la maquinaria enzimática antioxidante y la generación de especies reactivas de oxígeno, también han sido involucrados (17).

Factores de riesgo

La función renal de base antes de la administración del medio de contraste es el mayor predictor del deterioro de la tasa de filtración glomerular después de su administración (18). En ausencia de enfermedad renal preexistente la incidencia es mucho más baja. En pacientes con creatinina sérica basal menor de 2 mg la incidencia parece estar incrementada si son diabéticos, aunque este riesgo es similar en aquellos con creatinina sérica mayor de 2, independiente de la presencia de diabetes, sin embargo, no se ha podido demostrar que en pacientes diabéticos sin lesión renal exista mayor riesgo (19).

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes sometidos a intervencionismo percutáneo con creatinina mayor o igual a 2 mg/dl desarrollarán una nefropatía por contraste (20). En pacientes diabéticos se presenta entre 5% a 30% (21).

Algunas condiciones clínicas como la falla cardíaca, se constituyen como un factor de riesgo independiente e incrementa ostensiblemente el riesgo en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica de base (1).

El incremento en la edad, relacionado con la declinación de la filtración glomerular es otro factor independiente. Algunos estudios revelan un riesgo tres veces mayor en octogenarios comparado con pacientes jóvenes (22).

La hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio dentro de las 24 horas después de aplicado el contraste, inestabilidad hemodinámica y el uso de balón de contrapulsación aórtica durante el procedimiento percutáneo, son factores de riesgo importante (1). Por otra parte algunos medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) podrían tener algunos efectos sobre la hemodinamia renal, que incrementarían el riesgo de nefrotoxicidad. Los datos relacionados con medicamentos han sido contradictorios, y en su gran mayoría se derivan

de estudios en animales o de tipo retrospectivo en humanos (23). Pese a no existir evidencia concluyente al respecto, es recomendable suspender la metformina 48 horas antes del procedimiento y reiniciarla sólo después de que se descarte nefrotoxicidad secundaria a la exposición del contraste, puesto que de generarse nefropatía por medio de contraste la metformina podría favorecer la aparición de acidosis láctica. Esto es aplicable principalmente en los pacientes con factores de riesgo (24).

Algunas características inherentes al medio de contraste e independientes del paciente son importantes, como factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. Algunos estudios han revelado un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad cuando se utilizan medios de contraste iónico de alta osmolaridad. Schwab et al evaluaron 443 pacientes quienes recibieron iopamidol vs. diatrizoato sin encontrar ninguna diferencia en la incidencia de nefropatía entre el uso de agente no iónico o iónico (25). Rudnick et al compararon 1196 pacientes quienes recibieron iohexol vs. diatrizoato, encontrando una menor incidencia de nefropatía con el uso de agente no iónico en pacientes con enfermedad renal de base y diabetes (26). Davidson et al analizaron 815 pacientes quienes recibieron iodixanol vs. ioxaglate, sin evidenciar diferencia alguna en la incidencia de falla renal en los dos grupos (27). Barrett y Carlisle realizaron un metaanálisis con datos derivados de 31 estudios clínicos, que incluía pacientes con enfermedad renal crónica que fueron sometidos a inyección intraarterial de contraste. Una significativa reducción de la incidencia de nefrotoxicidad fue evidenciada en quienes recibieron medios de baja osmolaridad. Por el contrario no se encontró beneficio en pacientes con función renal normal (con o sin diabetes) o en quienes recibían el medio intravenosamente (28). Aspelin et al (NEPHRIC trial) compararon los efectos de un medio no iónico iso-osmolar (iodixanol) vs. uno no iónico de baja osmolaridad (iohexol). El estudio incluyó 129 pacientes con diabetes y creatinina B1.5 mg/dL, que serían sometidos a angiografía coronaria o de vasos periféricos. No hubo diferencias en los niveles basales de creatinina (1.49 vs. 1.6 mg/dL), ni en el volumen del medio (163 vs. 162 mL) entre los pacientes que recibieron iodixanol o iohexol. La incidencia de nefropatía por contraste fue de 3% en el grupo de iodixanol y de 26% en el grupo de iohexol (P = 0.002) (29); sin embargo, otros estudios con odixanol han revelado una incidencia más alta de nefropatía por contraste. En el estudio RAPPID (Baker et al) fue de 21% (30), en tanto que Boccalandro et al encontraron una incidencia de 12% (31). McCullough et al realizaron un metaanálisis que contó con 2.727 pacientes incluidos en 16 estudios clínicos doble ciego, aleatorizados, y controlados (diabéticos y con enfermedad renal crónica). Encontrando que el uso del medio de contraste isoosmolar iodixanol se asoció a una pequeña elevación en los niveles de creatinina sérica, y a una baja incidencia de nefropatía por medios de contraste comparado con el uso de agentes hipoosmolares, especial-

mente en pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes o ambas patologías (32). Los datos actuales no soportan la teoría, de que todos los medio isoosmolares ofrecen mejores resultados que los medios hipoosmolares.

Con base en lo anterior podríamos concluir que el uso de medios hipo o isoosmolares se ha asociado a una reducción de la incidencia de nefropatía por medios de contraste en pacientes de alto riesgo, especialmente diabéticos. Tienen poca o nula ventaja cuando se les compara con los medios iónicos en pacientes con función renal normal (grupo de bajo riesgo). Sin embargo, muchos centros eliminaron los medios de contraste hiperosmolares basados en la menor tolerabilidad y mayor hipersensibilidad hacia estos últimos.

El volumen del infundido se relaciona de manera directa con el riesgo de injuria renal. En pacientes sometidos a angiografía coronaria, cada 100 ml administrado de medio de contraste se asocia a un incremento significativo de nefropatía de un 12% (OR 1.12 por cada 100 mL p = 0.02) (1). Para pacientes con creatinina sérica mayor de 2 mg/dl, un volumen infundido <125 ml se asoció a un incremento de 2% del riesgo de desarrollar nefropatía, mientras que un volumen > 125 se asoció a un incremento de 19% (33), concluyéndose que dosis menores de 2 ml /kg son seguras. Un método sencillo para determinar la dosis máxima de medio de contraste se deriva de una ecuación matemática simple:

$$\text{Dosis máxima: } \frac{5 \text{ ml} \times \text{peso (kg)}}{\text{P creat}}$$

Dosis superiores se asociaron con un incremento en el riesgo de diálisis y de la mortalidad intrahospitalaria, de igual forma, independiente del volumen, la infusión del medio por segunda vez, dentro de las 72 horas después de la primera aplicación, también es un factor de riesgo (34) (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para nefropatía por medios de contraste. Adaptado de Goldenberg I. y Matetzky S. (35).

Factor de riesgo	Odds ratio (95% CI)
Relacionados con el paciente	
Creatinina sérica	
1.2–1.9 mg/dL (106–176 μmol/L)	2.42 (1.54–3.79)
2.0–2.9 mg/dL (177–264 μmol/L)	7.37 (4.78–11.39)
B 3.0 mg/dL (265 μmol/L)	12.82 (8.01–20.54)
Diabetes mellitus	5.47 (1.40–21.32)
Edad (Incremento por año)	1.02 (1.01–1.03)
Falla cardíaca	1.53 (1.21–2.10)
Hipertensión arterial	1.20 (1.06–1.36)
Bajo volumen efectivo circulatorio	1.19 (0.72–1.95)
Infarto miocárdico	1.85 (1.31–2.63)
Uso de balón de contra pulsación aórtica	1.94 (1.08–3.49)
Relacionados con el medio de contraste	
Osmolaridad	0.50 (0.36–0.68)
Volumen (Por 100 ml)	1.12 (1.02–1.23)

Factores predictores

Los factores predictores van íntimamente relacionados con los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. Mehran et al desarrollaron un sistema de puntuación, que permite la predicción del riesgo de reducción de la filtración glomerular después de la aplicación de un medio de contraste, con base en criterios clínicos y de laboratorio. De igual forma, este método nos permite estimar el riesgo de necesidad de diálisis en este grupo de pacientes (Tabla 2).

Curso clínico

En la mayoría de los casos de falla renal aguda posadministración de medios de contraste, la disminución de la función renal es leve y transitoria.

La nefropatía por medios de contraste usualmente se manifiesta como una falla renal aguda no oligúrica. Esta forma de presentación es más común en aquellos pacientes con niveles séricos de creatinina cercanos a la normalidad, previo a la administración del contraste. En la forma oligúrica la severidad de la misma y la intensidad de la elevación de la creatinina sérica dependen de los niveles basales de esta última, previa a la administración del medio (26). Los pacientes con un compromiso leve o moderado de la función renal antes del procedimiento, usualmente presentan oliguria durante 2 a 5 días, con recuperación de la función renal alrededor del séptimo día. La necesidad de diálisis es infrecuente en este grupo de pacientes. El promedio en días

de hospitalización para los pacientes que requieren diálisis es de alrededor de 17 días, en tanto que los que no reciben terapia dialítica, permanecen en promedio dos días (37).

Diagnóstico

La nefropatía por medios de contraste se desarrolla usualmente dentro de las 24 a 48 horas después de la realización del estudio contrastado e inusualmente puede acompañarse de oliguria. En 80% de los casos la elevación de azoados inicia en las primeras 24 horas. Típicamente el pico de elevación ocurre entre el segundo y tercer día y el retorno a los valores basales se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la exposición al medio (38).

Un hallazgo frecuente en la forma oligúrica, es la presencia de una baja fracción de excreción de sodio en los estadios iniciales, pese a no existir evidencia clínica de depleción de volumen. Incluso en ausencia de incremento en los niveles de creatinina, el radiocontraste puede alterar el sedimento urinario en diferentes grados de intensidad, mostrando células epiteliales, cilindros hialinos, granulados y ocasionalmente cristales (39).

Estrategias de prevención

Nefroprotección

El término de nefroprotección ha sido ampliamente utilizado en los últimos años para definir las diversas medidas preventivas y terapéuticas que tienen como objetivo mejorar el pronóstico y evitar el deterioro de la función renal, disminuir la necesidad de diálisis o aumentar el tiempo de llegada a ella, mejorar y optimizar el manejo de pacientes a riesgo de lesión renal.

Prevención en pacientes con riesgo

Son muchas las estrategias farmacológicas que se han utilizado con el objetivo de prevenir la nefropatía en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos radiológicos. La mayoría de estas terapias se han derivado del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos por medio del laboratorio. Dentro de estas estrategias podemos citar aquellas que propenden la inhibición de la vasoconstricción renal como la teofilina, nifedipina, captopril, fenoldopan, antagonistas del receptor de endotelina y el péptido natriurético auricular (40).

Otras medidas utilizadas incluyen la hemofiltración profiláctica ocho horas previas y 24 horas posmedio de contraste y la hemodiálisis profiláctica posuso del medio para removerlo (41).

Los pacientes con función renal normal y sin factores de riesgo establecidos para nefropatía por medios de contraste en general no requieren intervenciones profilácticas antes del procedimiento. Si la tasa de filtración glomerular es <50 ml/min/1.73 m², principalmente en combinación con otros factores de riesgo, se debe considerar la realización de otro tipo de imagen diagnóstica (34).

Tabla 2. Predicción del riesgo de reducción de la filtración glomerular después de un procedimiento percutáneo coronario. Adaptado de Mehran et al (36).

Factor de riesgo	Puntaje	
Presión sistólica <80 mm Hg por más de 1 hora Soporte inotrópico	5	
Uso de balón de contrapulsación	5	
Falla cardíaca (NYHA III o IV), Historia de edema pulmonar o ambos.	5	
Edad ≥ 75 años	4	
Hematocrito $<39\%$ para hombres o $<36\%$ para mujeres	3	
Diabetes	3	
Volumen de medio de contraste	1 por cada 100 ml	
Creatinina sérica mayor de 1.5	2, 40 a <60 ml/min/1.73 m ²	
O	4, 20 a 39 ml/min/1.73 m ²	
Tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m ² SC	6, <20 ml/min/1.73 m ²	
Puntuación		
Puntaje total	Riesgo de incremento de creatinina sérica mayor de 0.5 o del 25%	Riesgo de diálisis
A5	7.5	0.04
6 to 10	14.0	0.12
11 to 15	26.1	1.09
B16	57.3	12.6

Protocolos de hidratación, diuréticos y vasodilatadores

La hidratación ha sido la estrategia profiláctica más utilizada en la prevención de la nefropatía por contraste. Esta propiedad es probablemente debida a la capacidad de diluir las altas concentraciones de sustancias tóxicas a nivel tubular, evitar el contacto prolongado de las mismas con el tejido renal y garantizar un adecuado flujo sanguíneo a nivel medular. Son muchos los estudios que revelan un efecto benéfico, sin embargo, continúa la discusión sobre el mejor régimen por utilizar (34).

Trivedi et al evidenciaron una menor elevación de la creatinina, en pacientes que recibieron solución salina normal por 24 horas antes y 12 horas después del procedimiento, con respecto a aquellos que recibieron hidratación oral (3.7% vs. 34.6%) (42). Bader et al compararon el uso de hidratación venosa con solución salina normal durante 12 horas previas al estudio contrastado, vs. la hidratación oral más un bolo simple de solución salina normal endovenoso, encontrando una menor declinación en la tasa de filtración glomerular en aquellos que recibieron hidratación venosa continua (-18.3 vs. -34.6 ml/min/1.73 m² superficie corporal) (43). Mueller et al compararon dos grupos de pacientes, quienes recibieron solución salina normal (0.9%) vs. solución salina hipotónica (0.45%), infundidas a razón de 1cc/kg/hora por 24 horas previas al procedimiento, encontrando una menor elevación de los niveles de creatinina a las 48 horas en el grupo que recibió solución salina normal (0.7% vs. 2.0%. P = 0.04) (44). La concentración media de creatinina fue muy parecida en los dos grupos (0.92 mg/dl 0.9% vs. 0.93 mg/dl 0.45%), además, teniendo en cuenta la población de bajo riesgo incluida en el estudio, el impacto de las dos terapias no puede ser valorado adecuadamente. Por el momento podemos concluir que la mayor ventaja de la solución salina normal es claramente demostrada en pacientes con función renal normal y con bajo riesgo de nefropatía, sin embargo, esta superioridad no es evidente en los pacientes con moderado a severo compromiso de su función renal.

Estos datos realzan la importancia de la ruta de hidratación (endovenosa preferiblemente), el modo de administración (infusión continua) y el tipo de líquido por utilizar (solución salina normal al 0.9%). La evidencia actual soporta con la mayor significancia estadística el uso de la infusión IV de solución salina al 0.9% a 1cc/kg/hora, 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del medio de contraste, haciendo una vigilancia estricta del balance hídrico.

Bajo el concepto de que el incremento en el pH inducido por el bicarbonato puede reducir la formación de radicales libres de oxígeno, Merten et al enrolaron 119 pacientes, con creatinina promedio de 1,8 mg/dl, programados para procedimientos radiológicos con iopamidol como medio de contraste, en dos grupos para recibir 154 meq/l de bicarbonato vs. solución salina al 0.9% a 3 ml/kg una hora antes de la aplicación del medio y 1 ml/kg/hr por seis horas postaplicación del mismo. Se evidenció un incremento de la creatinina sérica por encima de 25% en 1,7% de los casos

del grupo de bicarbonato frente a 13,6% (OR 0.88, 95% CI 0.79–0.97) en el grupo de solución salina normal (p = 0.02) la media de creatinina fue de 1.71 y 1.89 mg/dL, y el promedio del volumen del medio de contraste fue de 134 y 130 ml respectivamente (45). Concluyeron que la hidratación con bicarbonato de sodio antes de la exposición al medio, es más efectiva que la hidratación simple con solución salina normal para la profilaxis de la nefropatía por medios de contraste. Sin embargo, algunos aspectos del diseño metodológico del estudio y su finalización precoz, no permiten obtener recomendaciones al respecto. En el estudio RENO, sometieron a un protocolo de hidratación rápida con bicarbonato de sodio más N-acetilcisteína, a 56 pacientes programados para intervención coronaria percutánea de emergencia, iniciando la infusión justo antes del procedimiento. De igual forma 55 pacientes recibieron el protocolo de hidratación estándar consistente en la infusión de solución salina normal a razón de 1 cc/kg/hora 12 horas antes de la intervención. Ambos grupos recibieron dos dosis orales de N-acetilcisteína al día siguiente. Una elevación de la creatinina sérica >0.5% fue observada en un paciente (1.8%) del grupo del bicarbonato más N-acetilcisteína, mientras que en el grupo de hidratación simple se presentó en 12 pacientes (21.8%; p<0.001). En un paciente (1.8%) del primer grupo se documentó falla renal aguda anúrica, en tanto que en el último grupo se registró en siete pacientes (12.7%; p=0.032); los autores concluyeron que una rápida hidratación con bicarbonato de sodio más N-acetilcisteína aplicada antes de la inyección del medio de contraste, es una medida efectiva y segura para la prevención de la nefropatía por medios de contraste en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea de emergencia (46).

Briguori et al realizaron un ensayo clínico con el propósito de evaluar el papel que podría desempeñar el bicarbonato de sodio y el ácido ascórbico como nefroprotector. Para tal fin, 326 pacientes con enfermedad renal crónica (creatinina sérica ≥2.0 mg/dL y/o una tasa de filtración glomerular estimada <40 mL/1.73 m²) programados para procedimientos vasculares percutáneos (coronarios y/o periféricos) fueron aleatorizados a recibir profilácticamente uno de los siguientes tres esquemas: solución salina al 0.9% en infusión más N-acetilcisteína, bicarbonato de sodio en infusión más N-acetilcisteína y solución salina al 0.9% más ácido ascórbico más N-acetilcisteína. Todos los pacientes recibieron iodixanol; el desenlace primario fue un incremento en la concentración de la creatinina sérica ≥25% con respecto al basal antes de las 48 horas posprocedimiento. La nefropatía por medios de contraste se presentó en 11 de 111 pacientes (9.9%) en el grupo de solución salina más N-acetilcisteína, en dos de 108 pacientes (1.9%) en el grupo de bicarbonato más N-acetilcisteína (P=0.019 por el test exacto de Fisher vs. el grupo de solución salina más N-acetilcisteína) y en 11 de 107 (10.3%) en el grupo de solución salina más ácido ascórbico más N-acetilcisteína (P=1.00 vs. grupo de solución salina más N-acetilcisteína). Los autores concluyeron que la

estrategia de suplementación de volumen con bicarbonato de sodio más N-acetilcisteína demostró ser superior a la combinación de solución salina normal con N-acetilcisteína sola o con la adición de ácido ascórbico para la prevención de nefropatía por medios de contraste en pacientes de mediano a alto riesgo (47).

Una gran ventaja de los protocolos que incluyen bicarbonato con respecto a otras medidas preventivas, es que no requiere infusiones con gran antelación. Este hecho es una enorme ventaja para aquellos pacientes que ameritan procedimientos de emergencia, donde no es posible utilizar esquemas que impliquen más de una hora de preparación para obtener un verdadero impacto en la prevención de esta patología.

Según datos derivados de modelos animales, la furosemida y el manitol reducirían la severidad del daño en la falla renal aguda, gracias a su capacidad de mantener la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, además de reducir el consumo de oxígeno y el transporte activo a nivel tubular. Sin embargo, los estudios clínicos han revelado efectos deletéreos sobre la función renal en pacientes con algún tipo de injuria renal aguda (48).

Weinstein et al encontraron una elevación significativa en los niveles de creatinina de nueve pacientes que recibían solución salina más furosemida con respecto a aquellos que recibían hidratación sola (49). Solomon et al evaluaron 78 pacientes con enfermedad renal crónica de base quienes recibieron solución salina normal más furosemida o manitol, encontrando una mayor incidencia de nefropatía en aquellos que recibieron manitol y furosemida con respecto a los que recibieron hidratación sola. La incidencia de nefropatía por contraste fue de 28%, 48% y 11% respectivamente (50).

Stevens et al (PRINCE trials) sometieron 98 pacientes con enfermedad renal de base a recibir hidratación con solución salina normal vs. furosemida, manitol y dopamina como terapia combinada, sin encontrar algún beneficio en la terapia diurética y vasodilatadora combinada con respecto a la hidratación simple (51).

Weisberg et al analizaron 50 pacientes quienes recibieron solución salina normal, dopamina, manitol o péptido natriuético atrial, encontrando una mayor incidencia de nefropatía por medio de contraste en pacientes diabéticos tratados con dopamina, pese a evidenciarse un incremento en el flujo sanguíneo renal (52). Hans et al aleatorizaron 55 pacientes para recibir hidratación simple con solución salina vs. dopamina, no se observó beneficio significativo en el grupo de dopamina, aunque en los pacientes con creatinina B2 mg/dL la declinación de la filtración glomerular fue menor (53). Gare et al analizaron 68 pacientes quienes recibieron solución salina normal vs. dopamina, sin encontrar beneficio significativo en el grupo de dopamina con respecto a la hidratación simple (54). Abizaid et al enrolaron 60 pacientes para recibir solución salina normal vs. dopamina o aminofilina, sin observarse beneficio con la terapia vasodilatadora en relación con la hidratación sola (55). El metaanálisis de

Kellum et al concluyó que hay un pobre poder estadístico que excluye cualquier efecto de la dopamina sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda o de necesidad de diálisis, por lo cual sugieren que su uso rutinario debe ser eliminado (56).

Los calcioantagonistas son otro grupo de fármacos evaluados en la prevención de la injuria renal secundaria a la exposición de medios de contrastes, bajo la premisa de sus propiedades vasodilatadoras. Neumayer et al analizaron 35 pacientes quienes recibieron durante tres días nitrendipino vs. placebo observando un posible efecto protector del nitrendipino, con una reducción significativa del grado de proteinuria y de la severidad de la declinación en la filtración glomerular después de la aplicación del contraste (57). Russo et al evaluaron 30 pacientes quienes recibieron nifedipino de acción prolongada antes de la administración de un medio de contraste de alta osmolaridad vs. ningún tratamiento, concluyendo que los calcioantagonistas atenúan la declinación de la tasa de filtración glomerular inducida por el medio de contraste (58). En tanto que Khoury et al enrolaron 85 pacientes a recibir nifedipina oral vs. ningún tratamiento previo a la administración del medio, sin encontrar ninguna diferencia en los dos grupos (59). Esta evidencia no apoya el uso rutinario de calcioantagonistas como medida preventiva. La endotelina es un potente vasoconstrictor que se encuentra elevado en la orina de los pacientes con nefropatía por contraste. En modelos animales los antagonistas del receptor de la endotelina han mostrado un incremento en el flujo sanguíneo renal, en la tasa de filtración glomerular y una reducción en la vasoconstricción arterial renal inducida por el medio de contraste (60). Sin embargo, Wang et al compararon 158 pacientes quienes recibieron hidratación simple con solución salina normal vs. el antagonista del receptor de la endotelina SB 209670 observando que la media del incremento de la creatinina y la incidencia de nefropatía fue mayor en el último grupo (61). El uso de antagonistas de la endotelina se encuentra proscrito como medida profiláctica.

El fenoldopam es un agonista selectivo del receptor D1 de la dopamina, que ha mostrado capacidad de incrementar el flujo sanguíneo medular y de disminuir el compromiso en la tasa de filtración glomerular secundaria a los medios de contraste en modelos de perfusión renal animal. A diferencia de la dopamina no desencadena vasoconstricción a dosis altas, siendo vasodilatador exclusivamente y posee la capacidad de aumentar el flujo sanguíneo tanto a nivel cortical como medular (62). Se ha utilizado en emergencia hipertensiva en pacientes con compromiso de la función renal (63). Kini y Sharma estudiaron 110 pacientes quienes recibieron fenoldopam IV antes del procedimiento, encontrando una reducción significativa de 76% en la incidencia de nefropatía (64). Tumlin et al analizaron 45 pacientes quienes recibieron fenoldopam vs. placebo, evidenciando un significativo aumento en la depuración del paraaminohipurato con el fenoldopam y una reducción el pico de creatinina sérica a las 72 horas (65). Stone et al aleatorizaron 315 pa-

cientes con depuración de creatinina < 60 ml/min, a recibir fenoldopam a razón de 0.05 ug/kg/min vs. placebo, todos recibieron hidratación una hora antes de la aplicación del contraste y se continuó en infusión por 12 horas después. No se observaron diferencias en mortalidad a 30 días, necesidad de diálisis o rehospitalizaciones (31). El fenolpam es una promisoriosa terapia preventiva de la nefropatía por contraste, principalmente en pacientes diabéticos, a la espera de nuevos estudios que soporten su uso (41).

Otro vasodilatador evaluado ha sido la prostaglandina E1. Sketch et al estudiaron 130 pacientes quienes recibieron prostaglandina E1 (PGE1) vs. placebo evidenciando una reducción significativa en los niveles de creatinina sérica con PGE1 a 20 ng/kg/min. comparado con el placebo (66). Se requiere de más estudios con este fármaco para determinar su verdadero impacto en la prevención de la nefropatía.

La teofilina y la aminofilina (antagonistas de adenosina) también han sido propuestas como agentes profilácticos en nefropatía por contraste. Bagshaw et al en un metaanálisis encontraron que la media de elevación de los niveles séricos de creatinina medida a las 48 horas posprocedimiento, fue más baja en los pacientes que recibieron dicha medicación previa a la administración del medio (67). Sin embargo, la relevancia de este hallazgo no es suficiente para recomendarlo en el ámbito clínico.

Protocolos con antioxidantes

N-acetilcisteína. Dado que las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres han sido implicados dentro de la fisiopatología de la nefropatía por contraste, los agentes antioxidantes con capacidad de neutralizar estas moléculas, se han vislumbrado como una opción preventiva. La N-acetilcisteína tiene la capacidad de incrementar la actividad de la óxido nítrico sintetasa, aumentar los niveles de S-nitrosothiol (molécula que actúa como aceptor de radicales libres), y de amortiguar los metabolitos implicados en las vías metabólicas que conducen a la muerte celular mediada por isquemia y apoptosis (68). Numerosos estudios han sido conducidos con el objetivo de evaluar la eficacia de este fármaco.

Tepel et al fueron los primeros en reportar los efectos nefroprotectores de la N-acetilcisteína. Dirigieron un estudio donde analizaron una cohorte de 83 pacientes quienes recibieron N-acetilcisteína 600 mg vía oral dos veces al día vs. placebo, observando una reducción significativa de los niveles de creatinina en el grupo de N-acetilcisteína y una menor incidencia de nefropatía en este mismo grupo (2% vs. 21%, $p = 0.01$) (69). Díaz-Sandoval et al (estudio APART) estudiaron 54 pacientes quienes recibieron N-acetilcisteína 600 mg vía oral dos veces al día vs. placebo, evidenciando como en el caso anterior una reducción significativa de los niveles de creatinina en el grupo de N-acetilcisteína y una menor incidencia de nefropatía (8% vs. 45%, $p = 0.005$) (70). Adamian et al también compararon 57 pacientes con el mismo esquema de N-acetilcisteína vs. placebo, observando una reducción de la incidencia de nefropatía en el primer grupo

(2.9% vs. 36.4%, $p = 0.002$) (71). Mouhayar et al analizaron 55 pacientes quienes recibieron N-acetilcisteína 600 mg vía oral tres veces por día previo a la cateterización, observando una reducción en los niveles de creatinina sérica en el grupo de N-acetilcisteína vs. el control histórico, siendo mayor el beneficio en los pacientes con ceatinina >2 mg/dl (72). Briguori et al enrolaron 183 pacientes con N-acetilcisteína 600 mg vía oral dos veces por día vs. placebo, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de nefropatía entre los dos grupos (73). Caputo et al evaluaron 79 pacientes quienes recibieron 1200 mg de N-acetilcisteína una hora antes del procedimiento y tres horas después del mismo sin evidenciar diferencias en la incidencia de nefropatía (74). Un reciente metaanálisis sugirió algún grado de beneficio con este fármaco (O.R 0.54 a 0.73 para nefropatía por medios de contraste) (75).

Kotlyar et al analizaron 60 pacientes distribuidos en tres grupos: hidratación simple con solución salina, solución salina más N-acetilcisteína 300 mg IV y solución salina más N-acetilcisteína IV, 1-2 h antes y por 2-4 h después del procedimiento, concluyendo que la prehidratación sola es menos complicada y más costo efectiva que la combinación de hidratación más N-acetilcisteína (76). Goldenberg et al aleatorizaron 80 pacientes en dos grupos: N-acetilcisteína 600 mg tres veces al día vs. placebo, todos los pacientes fueron hidratados con solución salina 0.45% (1cc/kg/hora) 12 horas previas y 12 horas después de ser sometidos a angiografía coronaria. Se presentó un incremento en la creatinina sérica 0.5 mg/dl a las 48 horas en 10% de los pacientes del grupo de N-acetilcisteína y en 8% del grupo placebo ($P=0.52$) con un promedio de estancia hospitalaria de dos días y de cuatro días respectivamente ($P=0.44$). No diferencia significativas entre los dos tipos de tratamiento (77).

Marenzi et al aleatorizaron 354 pacientes programados para angioplastia en tres grupos: 116 recibieron N-acetilcisteína 600 mg IV previo al procedimiento y 600 mg oral dos veces al día por 48 horas después de la angioplastia, 119 pacientes recibieron el doble de la dosis con igual esquema horario y 119 pacientes recibieron placebo. La creatinina sérica se elevó 25% o más con respecto a la basal después del procedimiento en 39 pacientes del grupo control (33%), 17 del grupo de la dosis estándar (15%), 10 del grupo que recibieron altas dosis (8%, $P<0.001$), la tasa de muerte y falla renal aguda que requirió terapia transitoria de remplazo renal o necesidad de ventilación mecánica fue de 21 (18%), 8 (7%), y 6 (5%) en los tres grupos respectivamente ($P = 0.002$), concluyendo que N-acetilcisteína oral y venosa puede prevenir la nefropatía por medio de contraste, con un efecto dosis dependiente en pacientes tratados con angioplastia primaria (78).

Zagler et al en un metaanálisis reciente que incluía 13 estudios aleatorizados con 1.892 pacientes, encontraron un RR de 0.68 (95% IC, 0.46-1.01), se incluyeron estudios aleatorizados-controlados con N-acetilcisteína, en pacientes con daño de la función renal (creatinina >1.2 mg/dL) sometidos a

angiografía coronaria, quienes recibían hidratación venosa y medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad; el desenlace primario fue la presentación de nefropatía por medios de contraste (definida como un incremento en la creatinina sérica >0.5 mg o $>25\%$ con respecto a la basal dentro de las primeras 48 horas después de la exposición al agente). Los autores concluyen que esta medida es mínimamente tóxica, sin embargo, los datos sobre su papel en la prevención de nefrotoxicidad no son conclusivos (79).

A la luz de la literatura con que contamos actualmente podríamos afirmar que los datos obtenidos de los diversos estudios, sobre la incidencia de nefropatía por medios de contraste con esta medida profiláctica, son insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia. Más datos son necesarios antes de que la N-acetilcisteína pueda ser recomendada con evidencia contundente para la prevención de la injuria renal secundaria a la exposición de radiocontraste. Uno de los grandes inconvenientes de la mayoría de los estudios con estos fármacos, es que se referencia como desenlace primario, el deterioro de la función renal en términos del incremento de la creatinina. Tendría más relevancia clínica la realización de estudios que valoraran otros desenlaces como la necesidad de técnicas de depuración extracorpórea, los días de estancia hospitalaria o la mortalidad derivada de esta nefropatía. Sin embargo, el uso de la N-acetilcisteína en el ámbito clínico no es cuestionable, ya que otras características de los estudios de los cuales se deriva su recomendación, tales como grupos heterogéneos, tipos de estudio, contraste y dosis, protocolo y dosis de N-acetilcisteína, hidratación y definición de nefropatía por contraste le favorecen, además de la carencia de efectos secundarios y el potencial efecto benéfico, permite su uso rutinario como medida preventiva especialmente en pacientes de alto riesgo.

Ácido ascórbico. Spargias et al, evaluaron la eficacia del ácido ascórbico como profilaxis para la prevención de la nefrotoxicidad por contraste, encontrando una reducción de 62% en su incidencia en los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco (80). Se requiere de más estudios para poder validar estos resultados preliminares.

Protocolos con técnicas de depuración extracorpórea. Vogt et al realizaron un estudio donde sometieron pacientes de alto riesgo a hemodiálisis profiláctica durante tres horas después de la aplicación del medio de contraste vs. hidratación simple. No encontraron ningún beneficio en el grupo de hemodiálisis con respecto a la hidratación simple, incluso aquellos del grupo de terapia de soporte renal, presentaron mayor declinación de su función renal y un incremento en la necesidad de diálisis (81). Con base en esta evidencia podemos concluir que no se recomienda la hemodiálisis profiláctica en pacientes de alto riesgo. Marenzi et al aleatorizaron 114 pacientes con enfermedad renal crónica que serían sometidos a angiografía coronaria (30% eran diabéticos) a recibir hemofiltración venovenosa continua 4-6 horas antes del procedimiento y durante 18-24 horas después del

procedimiento vs. hidratación simple con solución salina al 0.9% (1 mL/kg/h), evidenciando una elevación $>25\%$ de la creatinina basal de 5% en el grupo de terapia de remplazo renal vs. 50% del grupo con hidratación simple ($P < 0.01$), la mortalidad intrahospitalaria fue de 2% en el grupo de hemofiltración y de 14% en el grupo de solución salina ($P = 0.015$), en tanto que la mortalidad acumulativa a un año fue de 10% y 30%, respectivamente ($P = 0.01$) (82). Es necesario hacer un análisis cuidadoso de los resultados derivados de este estudio, puesto que algunos aspectos técnicos como la remoción de creatinina por el mismo procedimiento, el exceso de medio de contraste usado y la utilización de N-acetilcisteína en el grupo de hidratación los hacen cuestionables. De igual forma, este mismo autor y sus colaboradores, aleatorizaron 92 pacientes con enfermedad renal crónica a recibir tres estrategias profilácticas para la prevención de nefropatía por medios de contraste: hidratación simple con solución salina al 0.45% (1 ml/kg /h) durante 12 horas antes y después de la exposición al contraste como grupo control, hidratación intravenosa por 12 horas antes del procedimiento, seguido por hemofiltración por 12 a 18 horas después del mismo y hemofiltración realizada seis horas antes y por 18 a 24 horas después de la aplicación del medio. Veinte pacientes (40%) en el grupo control, ocho pacientes (26%) en el grupo poshemofiltración y un paciente (3%) en el grupo pre/poshemofiltración presentaron nefropatía por medio de contraste ($P = 0.0013$); la hemodiálisis fue requerida en nueve (30%), tres (10%), y cero pacientes respectivamente ($P = 0.002$). La mortalidad intrahospitalaria fue de 20%, 10%, y 0% de los grupos nombrados anteriormente ($P = 0.03$). Concluyeron que la hemofiltración es un estrategia efectiva para la prevención de nefropatía inducida por medios de contraste en pacientes con enfermedad renal crónica que van a ser sometidos a procedimientos cardiovasculares. Recalcando la importancia de la prehemofiltración para la obtención de mejores resultados clínicos (83).

Es claro que se requiere de más estudios, con mejores diseños metodológicos para obtener conclusiones al respecto; sin embargo, este estudio representa un importante avance en la prevención de la nefropatía por medios de contraste.

Imágenes por resonancia magnética. Tradicionalmente el gadolinio no ha sido implicado en la génesis de nefrotoxicidad. Con el propósito de evaluar este tipo de contraste, Sarkis A et al analizaron 15 pacientes con edad promedio de 71 años (46% diabéticos) con enfermedad renal crónica de base, a quienes se les realizaría angiografía coronaria con gadolinio acentuada con contraste de baja osmolaridad (iohexol) en una relación 2:1 (44 ml de gadolinio y 22 ml iohexol), sin encontrar ningún cambio en las pruebas de función renal pre y posprocedimiento (84). En general, en pacientes de alto riesgo que requieren imágenes vasculares, es preferible usar la resonancia magnética nuclear con gadolinio en lugar de la tomografía axial computarizada o angiografía con contraste, de igual forma, debe tenerse en cuenta que altas dosis (>0.3 mmol/kg), como la usadas

en angiografía con sustracción digital pueden asociarse a nefrotoxicidad (40).

Por otra parte, la asociación entre la administración de contraste para resonancia magnética con base en gadolinio (gadodiamida) en pacientes con enfermedad renal crónica, como desencadenante de fibrosis sistémica nefrogénica, se identificó en algunos estudios recientemente publicados. Esta entidad, conocida inicialmente como dermopatía fibrosante nefrogénica, fue descrita por vez primera en 1997, como una enfermedad idiopática, caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, produciendo contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad articular. Puede tener afectación sistémica, incluyendo otros órganos, habiéndose estimado que 5% de los pacientes tienen una evolución rápida, progresiva y fulminante. Hasta la fecha se han documentado un poco más de 200 casos, ninguno de estos en pacientes con función renal normal. El mecanismo por el que algunos contrastes con base en gadolinio pueden favorecer más que otros su aparición no se conoce con exactitud; sin embargo, los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada estarían sometidos a un riesgo incrementado de padecer esta patología, debido a la prolongación del tiempo de eliminación de gadolinio, que se ha estimado de 1,3 horas en voluntarios sanos frente a 34,3 horas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 (85).

El grupo de trabajo de farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) contraindica el uso de contrastes para resonancia magnética con gadodiamida (Omniscan®) en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a trasplante hepático. La administración de contrastes con base en otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida, sólo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual. La administración de medicamentos y alimentos de Estados Unidos (FDA) recomienda no utilizar estos agentes, especialmente en dosis altas, en pacientes con tasa de filtración glomerular < 15 ml/hora o aquellos que se encuentren en terapia dialítica. En la actualidad no hay datos que determinen la utilidad de la diálisis para la prevención y/o tratamiento de la fibrosis sistémica nefrogénica; sin embargo, en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5, que hayan recibido contrastes con gadolinio es prudente iniciar o reforzar la hemodiálisis. En este grupo de pacientes el promedio de excreción de gadolinio es de 78%, 96% y 99% en la primera, segunda y tercera sesiones de hemodiálisis respectivamente (86).

Pronóstico

La severidad de la nefropatía por medios de contraste puede variar desde una falla renal aguda no oligúrica limitada, hasta una falla renal que requiere diálisis transitoria o terapia de remplazo renal permanente (82). Algún grado residual de daño en la función renal es reportado hasta en

30% de los pacientes (26). Aunque en general se trata de un proceso autolimitado, algunos estudios observacionales la han relacionado con un incremento en la mortalidad (48). Dentro de las complicaciones más frecuentemente implicadas se encuentran los desórdenes hidroelectrolíticos (87%), sepsis (62%), falla respiratoria (58%) y sangrado (61%) (86). En un estudio la mortalidad fue de 34% para pacientes hospitalizados quienes presentaban nefropatía, comparada con 7% de los pacientes control (87). Marenzi et al encontraron una mortalidad elevada en pacientes hospitalizados que cursaban con nefropatía por medio de contraste comparados con aquellos que no (26% vs. 1% $P < 0.001$) (78).

De igual forma la mortalidad se relacionó de manera directa con el grado de elevación de creatinina, siendo de 3.8% para pacientes con elevaciones de la creatinina sérica entre 0.5–0.9 mg/dl, y de 68% cuando la elevación es > 3.0 mg/dl (87). Comparado con los pacientes que no hacen nefropatía, los diabéticos presentan una mortalidad elevada (35.7% vs. 1.1%; $p < 0.05$). A un año la mortalidad es de 45.2% para los pacientes que requirieron diálisis y de 35.4% para quienes no requirieron diálisis. A los cinco años la mortalidad es de

Tabla 3. Estrategias clínicas por considerar para la prevención de la nefropatía por medios de contraste.

<p>Identificar los pacientes de alto riesgo</p> <p>Valoración previa al procedimiento de los niveles de creatinina, medicación (AINES, metformina) y comorbilidades (edad avanzada, disfunción ventricular izquierda, diabetes mellitus)</p> <p>Identificar pacientes con tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73m² o creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dl</p> <p>Evitar en lo posible el uso de medios de contraste en pacientes de alto riesgo</p> <p>Si se presenta elevación reciente de la creatinina, esperar nivelación</p> <p>Posponer estudios no urgentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 horas posinfarto del miocardio. • 48 horas si hubo exposición previa a medios de contraste. • 72 horas si hay exposición en pacientes con DM o ERC.
<p>Hidratación y terapia farmacológica</p> <p>Hidratación intravenosa con solución salina al 0.9% a razón de 1 ml/kg/h, iniciando 12 horas antes del procedimiento. Continuar hasta por lo menos 12 horas después de la administración del medio. (Se debe tener precaución en pacientes con falla cardíaca, falla renal oligúrica y sobrecarga de volumen). Si no hay tiempo para la hidratación previa se debe utilizar preferiblemente el protocolo de bicarbonato IV isotónico: 150 meq de bicarbonato de sodio en 850 cc de dextrosa al 5% en agua, infundir 3 ml/kg una hora previa al procedimiento y continuar con 1 ml/kg/hora por seis horas posprocedimiento.</p> <p>N-acetilcisteína 1.200 mg vía oral cada ocho horas 24 horas antes del procedimiento, continuar por lo menos 24 horas después del mismo</p> <p>En los centros donde esté disponible, considerar el fenoldopam mesilato en infusión a razón de 0.1 µg/kg/min, iniciar 1h previa a la administración del medio y continuar durante cuatro horas después del procedimiento.</p> <p>Usar medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad o isoosmolares en lo posible.</p> <p>No se recomienda el uso de manitol, dopamina o furosemida como medida profiláctica; tampoco la utilización de hemodiálisis o hemofiltración con este mismo fin.</p> <p>Evitar la deshidratación, depleción de volumen, AINES y agresiva administración de diuréticos.</p> <p>Limitar en lo máximo posible el volumen de medio administrado (principalmente en pacientes de alto riesgo) y estudios repetitivos antes de 48 horas.</p>

44.6% para aquellos que presentaron falla renal, en tanto que en quienes no la presentaron es de 14.5% (89).

Recomendaciones

Haciendo un análisis exhaustivo y coherente de la literatura disponible en la actualidad con respecto a las estrategias clínicas por considerar para la prevención de la nefropatía por medios de contraste, en la Tabla 3 se hace un resumen de las recomendaciones que han demostrado un mayor impacto en los diferentes estudios clínicos.

Referencias

- 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**: 2259-64.
- Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Ahmadi R, Minar E. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; **24**: 156-60.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 930-6.
- Freeman RV, O'Donnell MO, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 1068-73.
- Kini AA, Sharma SK. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2001; **2**: S19-25.
- Thomsen HS, Morcos SK, Members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration?. *Eur Radiol* 2005; **15**: 749-54.
- Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren Fail* 1990; **12**: 75-82.
- Margulies K, Schirger J, Burnett Jr J. Radiocontrast-induced nephropathy: current status and future prospects. *Int Angiol* 1992; **11**: 20-5.
- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; **332**: 647-55.
- Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; **5**: 125-37.
- Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol* 1977; **12**: 381-8.
- Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein FH, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; **82**: 401-12.
- 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**: 1451-8.
- Reed JR, Williams RH, Luke RG. The renal hemodynamic response to diatrizoate in normal and diabetic rats. *Invest Radiol* 1983; **18**: 536-40.
- Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; **258**: F115-20.
- Janzen EG. Spin trapping of oxygen radicals. *Methods Enzymol* 1982; **105**: 188-203.
- Battenfeld R, Khater A el-R, Drommer W, Guenzel P, Kaup FJ. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991; **26**: 35-9.
- Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; **32**: 81-6.
- Taliercio CP, Vlietstra RE, Istrup DM, Burnett JC, Menke KK, Stensrud SL, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 384-90.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; **320**: 143-9.
- Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary interventions: in-hospital and one-year outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; **52**: 409-16.
- Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbauer LH, Grosswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network collaboration. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 723-30.
- Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, Nambodiri N, Neiderman G, Nissenbaum A, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996; **18**: 639-46.
- Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol* 1999; **9**: 738-40.
- Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; **320**: 149-53.
- 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**: 254-61.
- Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, Harrison JK, Matthai W, Vlietstra RE, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; **101**: 2172-7.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; **188**: 171-8.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; **348**: 491-9.
- Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; **58**: 336-41.
- Stone GW, McCullough PA, Tumlir JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; **290**: 2284-91.
- McCullough P, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the Renal Safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 692-9.
- Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 501-4.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; **354**: 379-86.
- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; **172**: 1461-71.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lazic 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.
- Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; **41**: 1274-9.
- Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; **140**: 531-3.
- Gelman ML, Coggins CH, Athanasoulis C. Effects of an angiographic contrast agent on renal function. *Cardiovasc Med* 1979; **4**: 313-20.
- McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; **21**: 261-80.
- Marenzi G, Bartorelli AL. Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Curr Opin Crit Care* 2004; **10**: 505-9.
- Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; **93**: C29-34.
- Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Rislis T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity?. *Clin Nephrol* 2004; **62**: 1-7.
- 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.
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk

- GJ, et al. Prevention of contrast-Induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **291**: 2328-34.
46. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1283-8.
47. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (RE-MEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; **115**: 1211-7.
48. Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, Sketch MH. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; **3**: 395-405.
49. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; **62**: 413-5.
50. Solomon RC, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1416-20.
51. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Al-len D, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 403-11.
52. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; **45**: 259-65.
53. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998; **64**: 432-6.
54. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdoлах-Abram T, Fuchs S, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1682-8.
55. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 260-3.
56. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1526-31.
57. Neumayer HH, Junge CW, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; **4**: 1030-6.
58. Russo D, Testa A, Della Volpe L, Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron* 1990; **55**: 254-7.
59. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; **15**: 59-65.
60. Brooks DP, DePalma PD. Blockade of radiocontrast-induced nephrotoxicity by the endothelin receptor antagonist, SB 209670. *Nephron* 1996; **72**: 629-36.
61. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; **57**: 1675-80.
62. Singer I, Epstein M. Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 743-55.
63. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, Buckalew V, Ram CV, Mathur V, et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. *Acad Emerg Med* 2000; **7**: 653-62.
64. Kini AA, Sharma SK. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2001; **2**: S19-25.
65. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; **143**: 894-903.
66. Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001; **8**: 155-62.
67. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1087-93.
68. DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; **272**: F292-8.
69. 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.
70. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to Prevent Angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; **89**: 356-8.
71. Adamian MG, Moussa I, Mehran R, Dangas G, Farkhou M, Adamyan Y, et al. The role of mucomyst administration prior to percutaneous interventions on renal function in patients with chronic renal failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1A.
72. Mouhayar EN, Tadros G, Akin AO. Prevention of contrast-induced renal dysfunction with acetylcysteine in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1A.
73. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 298-303.
74. Caputo C, Dokko JH, Durham JH. A randomized controlled trial of Nagainst acetylcysteine to prevent contrast nephropathy following coronary angiography. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: A1014.
75. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 761-9.
76. Kotlyar E, Keogh AM, Thavapalachandran S, Allada CS, Sharp J, Dias L, et al. Prehydration alone is sufficient to prevent contrast-induced nephropathy after day-only angiography Procedures: a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ* 2005; **14**: 245-51.
77. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J* 2004; **25**: 212-8.
78. 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.
79. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; **151**: 140-5.
80. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; **110**: 2837-42.
81. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; **111**: 692-8.
82. Marenzi G, Bartorelli AL. Hemofiltration in the prevention of radiocontrast agent induced nephropathy. *Minerva Anestesiol* 2004; **70**: 189-91.
83. Marenzi G, Lauri L, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; **119**: 155-62.
84. Sarkis A, Badaoui G, Azar R, Sleilaty G, Bassil R, Jebara VA. Gadolinium-enhanced coronary angiography in patients with impaired renal function. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 974-5.
85. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006; **16**: 2619-21.
86. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; **242**: 647-9.
87. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA* 1996; **275**: 1489-94.
88. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; **36**: 730-40.
89. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 1542-8.