

Nefropatía inducida por contraste

Dr. Ricardo A. García Hernández^a, Dr. Myder Hernández Navas^b, Dr. Ronald Aroche Aportela^b y Dr. C. Ángel G. Obregón Santos^b

^a Unidad de Cuidados Coronarios. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío. La Habana, Cuba.

^b Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de diciembre de 2015

Aceptado: 14 de enero de 2016

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

NIC: nefropatía inducida por contraste

ERC: enfermedad renal crónica

FG: filtrado glomerular

ICP: intervencionismo coronario percutáneo

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ RA García Hernández
Calzada de Aldabó 11117 Esquina E,
Altahabana CP 10800, Boyeros. La
Habana, Cuba. Correo electrónico:
ramador@infomed.sld.cu

RESUMEN

La nefropatía inducida por contraste representa un importante efecto adverso derivado de la administración de medios de contraste. Los factores favorecedores han sido ampliamente descritos entre los que destacan la diabetes mellitus y la enfermedad renal preexistente. La fisiopatología constituye un proceso complejo en el que la hipoxia medular constituye el elemento detonante. Las medidas preventivas mayormente recomendadas son la hidratación previa y el empleo de contraste de baja osmolalidad.

Palabras clave: Enfermedades renales, Nefropatía por contraste, Medios de contraste, Hipoxia de la célula, Prevención de Enfermedades

Contrast-induced nephropathy

ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy is an important complication associated with the use of contrast media. Favoring factors for the development of contrast-induced nephropathy have been widely described, being diabetes mellitus and previous renal disease the greatest risk. The pathophysiology is a complex process where the medullary hypoxia represents the trigger element. Previous hydration and the use of low osmolality contrast are the most recommended measures to prevent its development.

Key words: Kidney diseases, Contrast-induced nephropathy, Contrast media, Cell hypoxia, Disease prevention

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha ocurrido una creciente utilización de técnicas de diagnóstico por imagen basadas en el empleo de medios de contraste radiológico yodados; que se clasifican, generalmente por su osmolaridad en relación con la sangre, en hiperosmolares, isosmolares e hiposmolares. A pesar de que el desarrollo clínico de algunos contrastes tiene lugar hace más de medio siglo, hoy continúa existiendo incertidumbre sobre algunas de sus toxicidades clave¹. Aunque en la mayoría de casos, los procedimientos diagnóstico-terapéuticos en los que se requiere del empleo de me-

dios de contraste son relativamente seguros, ocasionalmente pueden ocurrir complicaciones. Una de ellas ha motivado un gran interés en los últimos tiempos: la nefropatía inducida por contraste (NIC), la cual tiende a aparecer inmediatamente (24-72 horas) tras el empleo intravascular de un medio de contraste yodado². El objetivo principal del siguiente artículo es realizar una revisión sistemática del tema.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La definición actualmente aceptada para la NIC es la elevación de las cifras basales de creatinina sérica en 0,5 mg/dl en las primeras 24-72 horas tras la exposición a un medio de contraste¹, también se han formulado otras definiciones como el incremento de cifras basales de 1 mg/dl o un valor sérico de creatinina por encima del 25 % respecto al valor basal². No obstante, el criterio de NIC como una elevación de creatinina mayor de 0,5 mg/dl en las primeras 24-72 horas predice mayores tasas de eventos cardíacos adversos a los 6 meses de seguimiento³.

La incidencia de NIC es variable acorde a la población de referencia y los factores de riesgo individuales para cada paciente. Se ha informado una incidencia de 0,6-2,3%, que puede alcanzar 6,1-8,5% en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)⁴, otros autores han comunicado una incidencia de 0-10%, pudiendo llegar hasta 14,5% en procedimientos intervencionistas⁵, pero en poblaciones con diabetes mellitus y ERC previa la incidencia puede incrementarse incluso hasta el 50%⁶. Así como en pacientes con comorbilidades, alto riesgo y hospitalizados llega hasta un 38%, según las series de estudio⁷.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que propician el desarrollo de NIC han sido objeto de estudio en múltiples ocasiones. De un modo práctico se han clasificados en 2 grupos: 1) relacionados propiamente con el paciente donde se incluyen antecedentes previos de afectación renal, edad avanzada, diabetes mellitus, empleo de fármacos nefrotóxicos, fracción de eyección reducida, bajo gasto cardíaco, anemia, trasplantes renales e hipoalbuminemia y 2) factores derivados del procedimiento, como volumen de contraste empleado⁸, uso de agentes contrastados de alta osmolaridad, inyección intraarterial, múltiples inyecciones

de contraste en un plazo inferior a 72 horas y empleo de dispositivos, como el balón de contrapulsación intraaórtico³.

La presencia de una ERC grado 3, definida como una tasa de filtrado glomerular (FG) renal <60 ml/min/1,73 m², es el factor predisponente con más peso para el desarrollo de NIC tras procedimientos intervencionistas. También la presencia de una creatinina elevada previo al procedimiento (≥ 3 mg/dl) incrementa el riesgo de insuficiencia renal aguda y de mayor mortalidad intrahospitalaria. Por otra parte, se ha observado que ese mismo riesgo aumenta aún más con la asociación de creatinina elevada y diabetes⁹, lo que ha motivado el empleo de modelos de cálculo de riesgo de NIC y ha tomado en cuenta los factores predisponentes conocidos. Un modelo predictivo de riesgo ampliamente conocido es el propuesto por Mehran *et al.*¹⁰, donde incluyen elementos de riesgo tales como hipertensión arterial, uso de balón de contrapulsación, insuficiencia cardíaca, edad mayor de 75 años, diabetes mellitus, hematócrito bajo, volumen medio de contraste y tasa de FG; por ello se establece un sistema de puntaje, donde un resultado por debajo de 5 infiere un riesgo de NIC de 7,5% y una necesidad de diálisis de 0,04%, mientras que una puntuación por encima de 16 supone un aumento importante del riesgo de NIC y de diálisis³. Respecto a la estimación por ecuaciones de la tasa de FG, se recomienda su obtención a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia¹¹. El uso de la ecuación de Cockcroft-Gault, utilizada clásicamente en el ajuste de dosis de fármacos y que también ha sido referencia para valorar estados de hiperfiltración, debería desaconsejarse, debido a que dicha ecuación no fue reformulada para valores de creatinina obtenidos por procedimientos adecuados y no puede reasumirse para los métodos actuales de medida de creatinina, en tanto las ecuaciones de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*¹² y *Modification of Diet in Renal Disease Study Group*¹³ pueden ser utilizadas con este fin, aunque los propios autores reconocen que la primera¹² es mejor, ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados. Aunque en general, el uso de ecuaciones para la estimación de la tasa de FG resulta inadecuado en situaciones clínicas tales como: peso corporal extremo, dietas especiales o malnutrición, alteraciones en la masa muscular, amputaciones mayores, hepatopatías, embarazadas, fracaso renal agudo y en estudio de potenciales donantes de riñón.

En dichos casos para una adecuada medida de la función renal se requerirá la recogida de orina de 24 horas para el cálculo del aclaramiento de creatinina¹⁴. Recientemente se ha propuesto el empleo de la cistatina C o el FG estimado a partir de ella como parámetro de cribado de la ERC¹⁵.

FISIOPATOLOGÍA

Pese a la importancia clínica de la NIC, al tener en cuenta que es la tercera causa de enfermedad renal de origen iatrogénico en pacientes hospitalizados, la fisiopatología permanece no aclarada del todo. Básicamente los mecanismos involucrados incluyen efecto citotóxico directo, factores autocrinos y paracrinos que afectan la hemodinámica renal, así como alteraciones de las propiedades reológicas del sistema tubular y la hipoxia regional. Estos factores pueden actuar de forma sinérgica en la fisiopatología *per se* y su acción va a depender del medio de contraste empleado, de los elementos de riesgo individual preexistentes, así como del estado de hidratación del paciente previo al procedimiento.

La médula renal es una estructura anatómica de vital importancia y el efecto que ejerce la hipoxia a este nivel es crucial en la fisiopatología de la NIC. La porción externa de la médula es especialmente vulnerable al déficit de oxígeno y ello se debe a la distancia anatómica existente entre dicha estructura y la *vasa recta* descendente, una estructura revestida de pericitos que interviene directamente en la regulación del flujo sanguíneo encargado de proveer nutrientes y principalmente oxígeno a la médula renal¹⁶, aunque dicho aporte suele realizarse a una velocidad lenta de perfusión mediado por comunicaciones (*shunts*) arterio-venosas a nivel de los microcapilares. El medio de contraste a este nivel produce un desbalance de intercambio entre el aporte y el consumo de oxígeno por muchos mecanismos, principalmente la hipoperfusión sanguínea^{17,18}, lo que propicia el incremento de la resistencia al flujo sanguíneo mediado, entre otros factores, por la vasoconstricción de la *vasa recta* descendente y esto incide tanto a nivel medular como cortical. La vasoconstricción cortical o más precisamente la preglomerular puede reducir el flujo en la médula y en la *vasa recta* descendente; no obstante, la caída en la tasa de FG tiende a reducir la demanda de oxígeno secundario a la reducción de la reabsorción a nivel tubular¹⁹.

Un elemento peculiar lo constituye la osmolali-

dad de la médula renal, al ser el tejido de mayor osmolalidad del organismo humano. Su porción externa está constantemente expuesta a una osmolalidad entre 400-600 mosmol/kg de agua, en cambio su porción interna, a más de 1200.

Una vez que el contraste es filtrado en el glomérulo, no puede ser reabsorbido en los túbulos debido a que el agua se reabsorbe a ese nivel, esto propicia un incremento progresivo de la concentración del medio de contraste en los túbulos y con ello, aumenta la osmolalidad del líquido intratubular. El daño directo hiperosmolar de las células renales tubulares puede ocurrir siempre y cuando la osmolalidad del fluido intratubular exceda a la del ambiente medular²⁰.

Por otra parte, la osmolaridad y viscosidad de los medios de contraste pueden agravar el efecto citotóxico y vasoactivo, e inducir el mecanismo fisiopatológico detonante, pues la hiperviscosidad reduce la tasa de FG y la oxigenación a nivel medular, lo que propicia una disminución del flujo urinario con la consecuente retención de contraste a nivel renal¹⁹. Este efecto se produce en menor o mayor cuantía en relación al tipo de medio de contraste empleado²¹, lo que genera un desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, esto favorece el incremento de la concentración de especies reactivas de oxígeno con la reducción aparejada de óxido nítrico, lo que conlleva la disfunción endotelial^{22,23}.

El efecto citotóxico de los agentes contrastados puede deberse a la acción del yodo que contienen, el cual, debido al proceso de fotólisis, puede quedar desligado y generar una alta citotoxicidad²⁴. Entre los factores que inducen la fotólisis están el tiempo de almacenamiento de los medios de contraste y su exposición a la luz. Por otra parte, propiedades específicas de estos medios de contraste, como la elevada osmolalidad, pueden incrementar la citotoxicidad intrínseca, de manera tal que mientras mayor sea la osmolalidad de un medio celular, mayor será la toxicidad inducida por yodo a una concentración dada²⁵.

Respecto a la fisiopatología de la NIC se puede concluir que es un proceso bien complejo y no del todo aclarado, donde se desencadena una cascada oxidativa que provoca daño, apoptosis celular e inhibición de la reabsorción tubular de proteínas, además de alterar el equilibrio de regulación renal vasodilatación-vasoconstricción, lo que finalmente produce la pérdida de nefronas, y túbulos, en última instancia.

AGENTES DE CONTRASTE

Los agentes contrastados que se emplean para estos fines contienen yodo, que absorben eficazmente los rayos X en el rango de energía de visualización angiográfica. Los contrastes iónicos monoméricos inicialmente utilizados fueron meglumina hiperosmolar y sales sódicas del ácido diatrizoico. Estas sustancias se disocian en cationes y aniones con yodo que tienen una osmolalidad sérica >1500 mosmol/kg de agua, por lo que, debido a su hipertonicidad y a sus propiedades de neutralización del calcio (al formar quelatos), ocurrían muchas reacciones adversas; además debido a la disponibilidad de otros contrastes menos tóxicos, los iónicos raramente son utilizados, aunque cuando se seleccionan medios iónicos, es necesario tomar precauciones adicionales para evitar complicaciones.

Los medios no iónicos no se ionizan en solución y proporcionan más partículas que contienen yodo por milímetro de contraste que los iónicos. Su osmolalidad se reduce mucho (< 850 mosmol/kg) porque estas sustancias existen en solución como moléculas neutras sencillas y no neutralizan el calcio, por ende provocan menos reacciones adversas²⁶.

Los grandes estudios multicéntricos han comparado la primera generación de medios de contraste, los hiperosmolares (osmolalidad 1000-2500 mosmol/kg), con la segunda, de baja osmolalidad (400-800 mosmol/kg) y aseveran que los segundos presentan menor riesgo de producir NIC respecto a sus predecesores. De hecho, existe una correlación directa entre la osmolalidad de un medio de contraste y la aparición de NIC cuando esta es >800 mosmol/kg²⁷. Es importante mencionar que las soluciones contrastadas isosmolares, de menos toxicidad, condicionan un incremento en la viscosidad plasmática y urinaria en relación a las soluciones hipoosmolares²⁸ lo que se ha podido documentar ampliamente en estudios preclínicos²⁹ y en pacientes bien hidratados³⁰.

La osmolaridad de los diferentes medios de contraste ha sido objeto de numerosas comparaciones, por otra parte el volumen de contraste utilizado se ha identificado como un factor predictor independiente de desarrollo de NIC, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal previa; no obstante, no se ha establecido un volumen de contraste máximo específico, por lo que parece razonable limitar el uso de contraste yodado en procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en la medida que sea posible³¹.

ICP DE URGENCIA

En este contexto, los datos, respecto a la incidencia y factores predictores de NIC, son escasos, ya que muchos estudios que los han evaluado han excluido a pacientes con infarto agudo de miocardio. En el subestudio CADILLAC 2³², la incidencia de NIC fue de solo 4,6%, lo cual puede ser debido a la exclusión de pacientes con enfermedad renal o en shock cardiogénico, así como a no disponer de mediciones diarias de la función renal. En una serie de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST resultó significativo la presencia de shock cardiogénico, diabetes mellitus, tiempo de reperfusión superior a 6 horas, localización anterior del infarto, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl y una urea sérica superior a 50 mg/dl³³; y en otra, se identificaron como elementos predictores de NIC, la edad mayor de 75 años, el empleo de balón de contrapulsación intraaórtico, la localización anterior del infarto, el mayor volumen de contraste y el tiempo a la reperfusión³⁴.

ICP SOBRE OCLUSIONES CRÓNICAS

El ICP sobre oclusiones totales crónicas conlleva la exposición a mayores volúmenes de contraste, por lo que el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda debe ser mayor tras este tipo de procedimientos. Pese a ello, la incidencia y los factores predictores de NIC en este contexto son poco conocidos, lo cual debe motivar la realización de otros estudios³⁵.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Debido a que una vez establecida la NIC no hay tratamientos efectivos, las medidas de prevención cobran una importancia vital³. Al parecer no se dispone de evidencias sustanciales pese a que se han realizado múltiples ensayos y metaanálisis que incluyen antagonistas del calcio, de adenosina y de endotelinas, teofilina, N-acetilcisteína, análogos de prostaglandinas, L-arginina, estatinas, dopamina, péptido natriurético, fenoldopam, manitol hipertónico, iloprost, probucol y furosemida^{3,18,36}. Con la posible excepción de N-acetilcisteína³⁷ a altas dosis, ningún tratamiento ha sido tan evaluado en múltiples ensayos en la profilaxis de NIC. Es importante mencionar que el papel nefroprotector de la N-acetilcisteína se atribuye a propiedades directas antioxidantes.

dantes y vasodilatadoras, y otras indirectas que podrían tener relación con la inducción de la síntesis hepática de glutatión³⁸. Pese a ello, no existe una evidencia científica clara sobre las dosis a la que debe emplearse, lo que pudiera deberse a la vasta heterogeneidad de criterios de inclusión y tratamiento de los diferentes estudios, y en algunas instancias de las directrices de las publicaciones referentes al tema, que imposibilitan un aforamiento definitivo de la eficacia de muchas estrategias de prevención; lo mismo suele aplicarse a la comparación entre las pautas de hidratación³⁹, aunque sus efectos beneficiosos preprocedimiento están ampliamente aceptados y recomendados en las guías de prácticas clínicas⁴⁰, al tener en cuenta que la deshidratación es un factor de riesgo individual para el desarrollo de NIC que puede evitarse.

Por otra parte, la hipovolemia es un sustrato importante en la patogénesis de la NIC, pues la depleción de volumen activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina. Tanto la angiotensina II como la vasopresina reducen la tasa de filtrado urinario mediado por su efecto vasoconstrictor, lo que empeora la hipoperfusión medular y por ende, el daño provocado por el medio de contraste⁴¹. Esto expone la necesidad de hidratar previamente al paciente para poder garantizar *a posteriori* una tasa de filtración adecuada, además de reducir la viscosidad del fluido intratubular¹⁸. Se ha planteado que las soluciones bicarbonatadas son superiores a las soluciones salinas, aunque esto se mantiene en debate⁴². En el estudio REMEDIAL II⁴³ se compararon tres pautas de hidratación a) con suero salino y acetilcisteína, b) con bicarbonato sódico, acetilcisteína y suero salino y c) con ácido ascórbico, acetilcisteína y suero salino; y se demostró que la incidencia de NIC fue significativamente mayor en los pacientes aleatorizados a suero salino en relación a los que recibieron bicarbonato sódico. Aunque en otro estudio de pacientes con ERC que serían sometidos a suero salino o solución bicarbonatada y a la misma pauta de acetilcisteína, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos⁴⁴.

Los diuréticos han sido evaluados en cuanto a la prevención de NIC e inicialmente fue sugerido que los osmóticos, como el manitol, tenían un efecto protector; aunque pudo constatar en estudios posteriores que en lugar de un efecto preventivo ocurría todo lo contrario dado su efecto de rebote, aunque combinado con una solución glucosada confieren efecto protector, lo que aumenta la tasa de

excreción urinaria además de reducir sustancialmente la viscosidad de la orina en comparación con el régimen de solución salina⁴⁵. Los diuréticos de asa se han asociado a la aparición de NIC, debido a su acción de incremento en la excreción urinaria, aparejado con la depleción del volumen extracelular; sin embargo, cuando se contrarresta este efecto con volumen suplementario, la furosemida a dosis baja (0,25 mg/kg) parece ser efectiva en la prevención de NIC, debido al bloqueo que ejerce sobre el cotransporte de sodio, potasio y cloro en el asa gruesa de Henle, lo que reduce la hipoxia medular provocada por la solución de contraste⁴⁶, como fue demostrado en dos ensayos clínicos en pacientes con ERC preexistente^{43,47}.

También se ha utilizado la N-acetilcisteína oral con hidratación parenteral⁴⁸; así como la administración intravenosa de vitamina E previa al procedimiento, que demostró efecto protector comparado con placebo⁴⁹; además, el ácido ascórbico ha demostrado menor eficacia nefroprotectora que dosis altas de N-acetilcisteína en pacientes con ERC y diabetes mellitus a los que se les realizó ICP⁵⁰.

Patti *et al.*⁵¹ han estudiado el efecto nefroprotector de las estatinas en pacientes con ICP, y encontraron que la incidencia de NIC fue menor en los tratados con estos fármacos; no obstante, este resultado no se puede extrapolar a pacientes con FG ≤ 40 ml/min/1,73 m², pues otro estudio con 80 mg de atorvastatina administrados dos días previos y posteriores al procedimiento, unido a una pauta de hidratación y N-acetilcisteína, no evidenció reducción de la incidencia de NIC⁵². Por otra parte, Ozhan *et al.*⁵³ plantearon que altas dosis de estatinas administradas conjuntamente con N-acetilcisteína podrían ser efectivas en la profilaxis de la NIC.

Resulta obvio que los fármacos nefrotóxicos deben suprimirse días previos a los procedimientos de ICP, e incluirse como fármacos de riesgo los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos de asa o los antibióticos nefrotóxicos (aminoglucósidos). No están contraindicados en principio los fármacos antihipertensivos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por lo que puede mantenerse su uso periprocedimiento. La metformina debe suspenderse al menos 48 horas antes debido al riesgo de inducir acidosis láctica en el contexto de una insuficiencia renal aguda inducida por contraste.

Se conoce que la hemodiálisis es un técnica efectiva en cuanto a la capacidad de lavado rápido de contraste en pacientes con ERC, pero los resultados

de cuatro ensayos clínicos realizados para valorar el beneficio de la hemodiálisis profiláctica con respecto a las medidas habituales ofrecen resultados contradictorios^{3,54}. La hemofiltración es una técnica que, previa a la coronariografía, ha demostrado ser efectiva en la prevención de NIC si se compara con una pauta de hidratación exclusivamente⁵⁵, por lo que se ha sido sugerido que dicha técnica debe realizarse previa al ICP y mantenerse durante al menos 12-18 horas posteriores⁵⁶; sin embargo, se precisan de otros estudios para su establecimiento como medida profiláctica.

Como se puede observar no existe total eficacia de estas medidas, pues hay resultados especialmente controversiales. Entre las que se logra consenso en la actualidad para la prevención de NIC y que han tenido mejores resultados destacan: la selección homeostática adecuada del paciente, la hidratación y el uso del menor volumen posible de medios de contraste de baja osmolalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: A perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:1544-9.
2. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int.* 2006;69:S3-S7.
3. Fernández-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martínez Luengas I. Nefropatía inducida por contraste. *Med Clin (Barc).* 2011;137:84-90.
4. Mehran R, Nikolsky E. Contraste-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006;69:S11-5.
5. González Reinoso R, Roldós Cuza E, Zabala García A. Complicaciones médicas y vasculares. En: Obregón Santos AG, Conde Cerdeira H, Aroche Aportela R, eds. *Manual de Cardiología Intervencionista.* La Habana: CIMEQ; 2010. p. 232-52.
6. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol.* 2009;22:333-51.
7. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53:341-5.
8. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, *et al.* Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009;150:170-7.
9. Fernández de Bobadilla J, López-Sendón J. Enfermedad renal: implicaciones terapéuticas en insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc).* 2009;132(Supl. 1):48-54.
10. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1393-9.
11. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, *et al.* Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria.* 2014;46:501-19.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
14. Álcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, *et al.* Documento de consenso sobre SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;28:273-82.
15. Anónimo. Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3: 73-90.
16. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:253-66.
17. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:288-96.
18. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:14-22.
19. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J.* 2012;33:2007-15.
20. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA.* 2006;295:2765-79.
21. Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of

- the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, non-ionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol.* 2010;45:453-7.
22. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology.* 2009; 251:697-704.
 23. Cao C, Edwards A, Sendeski M, Lee-Kwon W, Cui L, Cai CY, et al. Intrinsic nitric oxide and superoxide production regulates descending vasa recta contraction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299:F1056-64.
 24. Fanning NF, Manning BJ, Buckley J, Redmond HP. Iodinated contrast media induce neutrophil apoptosis through a mitochondrial and caspase mediated pathway. *Br J Radiol.* 2002;75:861-73.
 25. Sendeski MM. The pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38:292-9.
 26. Popma JJ. Coronariografía. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, eds. *Braunwald Tratado de Cardiología: Texto de Medicina Cardiovascular.* 9na ed. Barcelona: Elsevier España, SL; 2012. p. 411-36.
 27. Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:679-88.
 28. Lancelot E, Idée JM, Laclède C, Santus R, Corot C. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. *Invest Radiol.* 2002;37:368-75.
 29. Ueda J, Furukawa T, Higashino K, Takahashi S, Araki Y, Kubo K, et al. Urine viscosity after injections of iotrolan or iomeprol. *Acta Radiol.* 1997;38:1079-82.
 30. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M, et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2912-20.
 31. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:27K-36K.
 32. Cox DA, Stone GW, Grines CL, Stuckey T, Cohen DJ, Tchong JE, et al. Outcomes of optimal or "stent-like" balloon angioplasty in acute myocardial infarction: the CADILLAC trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:971-7.
 33. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores-Ríos X, Marzoa-Rivas R, et al. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardíaco urgente: incidencia, factores de riesgo y pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1026-34.
 34. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1780-5.
 35. Aguiar-Souto P, Ferrante G, Del Furia F, Barlis P, Khurana R, Di Mario C. Frequency and predictors of contrast-induced nephropathy after angioplasty for chronic total occlusions. *Int J Cardiol.* 2010;139:68-74.
 36. Weisbord SD, Palevsky PM. Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:539-49.
 37. 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.
 38. Sjödin K, Nilsson E, Hallberg A, Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine. Some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem Pharmacol.* 1989;38:3981-5.
 39. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1584-92.
 40. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011;21:2527-41.
 41. Seeliger E, Wronski T, Ladwig M, Dobrowolski L, Vogel T, Godes M, et al. The renin-angiotensin system and the third mechanism of renal blood flow autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296:F1334-45.
 42. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120:742-8.
 43. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoldi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2011;124:1260-9.

44. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, *et al.* Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:599-604.
45. Seeliger E, Ladwig M, Sargsyan L, Cantow K, Persson PB, Flemming B. Proof of principle: hydration by low-osmolar mannitol-glucose solution alleviates undesirable renal effects of an iso-osmolar contrast medium in rats. *Invest Radiol.* 2012;47:240-6.
46. Liss P, Nygren A, Ulfendahl HR, Erikson U. Effect of furosemide or mannitol before injection of a non-ionic contrast medium on intrarenal oxygen tension. *Adv Exp Med Biol.* 1999;471:353-9.
47. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, *et al.* Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis with Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:90-7.
48. Revilla Martí P, Linares Vicente JA, Lukic A, Artero Bello P, Bascompte Claret R, Matajira Chia T, *et al.* Profilaxis de la nefropatía inducida por contraste en pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *CorSalud [Internet].* 2012 [citado 3 Sept 2015];4:151-6. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2012/v4n3a12/nefropatia.html>
49. Tasanarong A, Piyayotai D, Thitiarchakul S. Protection of radiocontrast induced nephropathy by vitamin E (alpha tocopherol): a randomized controlled pilot study. *J Med Assoc Thai.* 2009;92:1273-81.
50. Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Kim YJ, Kim HL, *et al.* N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study - A prospective randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2009;157:576-83.
51. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetovec GW, *et al.* Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008;101:279-85.
52. Toso A, Maioli M, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, *et al.* Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol.* 2010;105:288-92.
53. Ozhan H, Erden I, Ordu S, Aydin M, Caglar O, Basar C, *et al.* Efficacy of short-term high-dose atorvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology.* 2010;61:711-4.
54. Waaler A, Svaland M, Fauchald P, Jakobsen JA, Kolmannskog F, Berg KJ, *et al.* Elimination of iohexol, a low osmolar nonionic contrast medium, by hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1990;56:81-5.
55. Marenzi G, Lauri G, 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.
56. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, Mar GY, Chen CL, Hsu CY, *et al.* Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1015-20.