

N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía inducida por contraste. Administrar o no administrar: ésta es la cuestión

Roxana Mehran y Adriano Caixeta

Centro Médico de la Universidad de Columbia y Fundación de Investigación Cardiovascular.
Nueva York. Estados Unidos.

Los medios de contraste yodados se utilizan ampliamente en técnicas diagnósticas y terapéuticas cardiovasculares. En las últimas dos décadas ha aumentado 5 veces el número de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) practicadas en Estados Unidos, con más de 1,3 millones de intervenciones en 2008¹. De igual modo, entre 1992 y 2004 en Europa se triplicaron las angiografías coronarias y se quintuplicaron las ICP². Esto ha conducido a una incidencia creciente de pacientes con daño renal agudo (DRA) iatrogénico, causado por la exposición a medios de contraste. A pesar de los esfuerzos continuados que se vienen haciendo por mejorar las propiedades de los medios de contraste yodados (es decir, modificaciones de su contenido en yodo, osmolaridad y viscosidad), estos productos siguen causando efectos tóxicos graves en los riñones, que dan lugar a un DRA inducido por contraste (DRA-IC). El DRA-IC consiste en un deterioro agudo de la función renal tras la administración parenteral de medios de contraste radiológico en ausencia de otras causas. Las definiciones habituales de la DRA-IC se basan en un aumento absoluto ($\geq 0,5$ mg/dl) o relativo ($\geq 25\%$) de la creatinina sérica (sCR) tras la exposición a un medio de contraste, en comparación con el valor basal. El reciente documento de consenso del Contrast-Induced Nephropathy Consensus Panel ha recomendado el empleo del criterio de aumento relativo de la sCR para definir el DRA-IC, dado que esta definición es independiente de la función renal basal³. La insuficiencia renal aguda observada tras la administración del medio de contraste suele ser transitoria y habitualmente aparece en un plazo de 24-72 h tras la exposición, pero en algunos casos puede ser lo bastante grave para causar un daño renal permanente y obligar al uso de diálisis de por vida. El

DRA-IC es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal de nueva aparición en pacientes hospitalizados⁴ y se asocia a un aumento considerable de morbilidad, mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria y costes⁵. Es de destacar que, de entre todas las técnicas en las que se utilizan medios de contraste para fines diagnósticos o terapéuticos, la angiografía coronaria y la ICP son las que se asocian con unas tasas más elevadas de DRA-IC⁴.

La incidencia total de DRA-IC oscila entre el 2% en las poblaciones con bajo riesgo y el 50% en aquellas con riesgo elevado, como las de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus, edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva y administración simultánea de fármacos nefrotóxicos⁶. Las consecuencias médicas y socioeconómicas del DRA-IC son, pues, considerables y hacen que su prevención sea de crucial importancia. Se han evaluado numerosas estrategias destinadas a reducir el riesgo de DRA-IC. Aparte de la hidratación con suero fisiológico durante la intervención y del uso de medios de contraste de baja osmolaridad o isoosmolares, las medidas de las que se pensaba que prevenían el DRA-IC (como diuréticos, antioxidantes, bicarbonato sódico y diversos vasodilatadores) han dado resultados neutros, y se ha observado que tienen efectos nocivos o se han asociado a resultados heterogéneos o contradictorios⁷.

La N-acetilcisteína (NAC) es un potente antioxidante que elimina una amplia gama de radicales libres derivados del oxígeno y podría ser capaz de prevenir el DRA-IC, a través de una mejora de la hemodinámica renal y de una reducción de la lesión tisular oxidativa directa. Se han publicado numerosos estudios sobre el efecto profiláctico de la NAC, con resultados contradictorios. Varios ensayos prospectivos y aleatorizados de pequeño tamaño han indicado que la administración de NAC junto con la hidratación redujo de manera significativa el DRA-IC en pacientes en alto riesgo, mientras que otros ensayos no han mostrado ningún beneficio adicional⁸⁻¹⁰. El estudio aleatorizado más amplio hasta el momento (487 pacientes) que ha evaluado la eficacia de NAC en la prevención de

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 12-9

Correspondencia: Dra. R. Mehran.
Division of Cardiology. Columbia University College of Physicians and Surgeons.
59 East 59th, 6th Floor, New York, NY 10022. Estados Unidos.
Correo electrónico: rm2266@columbia.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

DRA-IC ha sido el realizado por Webb et al⁸. La administración intravenosa de 500 mg de NAC inmediatamente antes de la intervención no aportó una protección renal a los pacientes con un deterioro de la función renal en comparación con placebo. La discrepancia entre estos estudios puede explicarse por el uso de técnicas, tipos y volúmenes de medios de contraste, momentos de uso, dosis de NAC y vías de administración (oral o intravenosa) diferentes. En algunos estudios, las tasas de disfunción renal descritas fueron muy superiores a las esperadas, y ello motivó la aparición de resultados estadísticamente significativos en grupos de pacientes relativamente pequeños⁹.

Los datos de varios metaanálisis son también contradictorios⁹⁻¹¹ y sus conclusiones se ven limitadas por la heterogeneidad de los estudios incluidos. En un reciente metaanálisis de 26 estudios en los que participaron en total 5.530 pacientes¹⁰, el riesgo relativo (RR) de efectos aleatorios combinado fue de 0,62 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,44-0,88), lo cual indicaría que el empleo de NAC reduce de manera significativa la incidencia de DRA-IC. Sin embargo, en este metaanálisis se observó también que las estimaciones del efecto del tratamiento en el grupo de NAC presentaban una heterogeneidad moderada en los diversos estudios.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Carbonell et al¹² presentan un minucioso estudio que indica que el tratamiento con NAC antes de la intervención redujo de manera efectiva el riesgo de DRA-IC en los pacientes en alto riesgo. A un total de 81 pacientes con un deterioro crónico de la función renal ($sCr \geq 1,4$ mg/dl) se les asignó aleatoriamente la administración de 600 mg de NAC intravenosa dos veces al día o placebo. La variable de valoración principal fue la aparición de DRA-IC (definida como un aumento de la concentración de $sCr > 0,5$ mg/dl o un valor situado un 25% sobre la cifra basal en un plazo de 48 h tras la administración del medio de contraste). En general, la incidencia de DRA-IC fue del 14,8%, que se distribuía en un 5,1% en el grupo de NAC y un 23,8% en el grupo placebo (*odds ratio* [OR] = 0,17; IC del 95%, 0,03-0,84; $p = 0,027$). Además, se identificó que el DRA-IC era un factor protector respecto a la variable de valoración combinada de DRA-IC, muerte durante la permanencia en la unidad coronaria o necesidad de hemodiálisis. No hubo diferencias significativas en cuanto a las tasas de mortalidad en el hospital y de mortalidad a 1 año entre los dos grupos.

El estudio presentado por Carbonell et al¹² tiene dos puntos fuertes. En primer lugar, se trata de un ensayo controlado con placebo y aleatorizado, en pacientes con un riesgo elevado de DRA-IC. A pesar del reducido número de pacientes de este es-

tudio, los criterios de inclusión homogéneos y restrictivos para reclutar a pacientes con insuficiencia renal basal permitieron a los investigadores evaluar de manera apropiada los efectos de NAC y de placebo en una variable continua como es la elevación de la sCr tras la angiografía. En segundo lugar, las dosis altas¹¹ de NAC intravenosa¹³ (en vez de la administración oral de dosis bajas como se ha utilizado en varios estudios) podrían ser la pauta óptima que aplicar, por su inicio rápido del efecto, la biodisponibilidad completa y las concentraciones séricas máximas de NAC más altas alcanzadas. Partiendo del supuesto de que la biodisponibilidad oral de NAC es de hasta un 20%, una dosis intravenosa de 600 mg dos veces al día, según lo descrito por Carbonell et al¹², asegura que se alcanzan en la circulación sistémica unas concentraciones de NAC igual de altas o superiores a las descritas en estudios anteriores en los que se utilizaron 2.400 mg de NAC por vía oral (600 mg dos veces al día $\times$ 4 dosis). A diferencia de lo indicado por Carbonell et al¹², Webb et al⁸ no observaron efecto protector alguno de NAC en pacientes de alto riesgo utilizando la misma vía de administración en una población más grande. Sin embargo, emplearon una única dosis de NAC inferior, así como un protocolo de hidratación más corto y menos enérgico, lo cual puede explicar sus resultados negativos. Así pues, es posible que la NAC prevenga el DRA-IC con un efecto dependiente de la dosis y pueda mejorar los resultados clínicos obtenidos en el hospital^{13,14}.

No obstante, el estudio de Carbonell et al¹² tiene también algunas limitaciones. En este estudio, como en otros realizados con el objetivo de establecer los efectos protectores de una determinada pauta de administración, se utilizaron los valores de sCr como variable de valoración sustitutiva de la filtración glomerular (FG); se cree que los cambios de la sCr reflejan el daño renal. Esto constituye una de las principales limitaciones de estos estudios. La FG de la creatinina es tan sólo una de las variables que determinan su concentración sérica. Las modificaciones del manejo renal y la generación, el consumo y el metabolismo de la creatinina pueden tener una profunda influencia en las concentraciones de sCr . La creatinina sérica no aporta una estimación adecuada de la FG. Se ha demostrado que otros marcadores sustitutivos de la lesión renal, como la cistatina C sérica, son más sensibles que las concentraciones de sCr . Además, una disminución de las concentraciones de sCr podría reflejar un aumento de la excreción tubular renal de creatinina o una disminución de la producción de creatinina atribuible a la NAC. Se ha demostrado también que este fármaco produce una disminución de la sCr sin mejorar la FG¹⁵, posiblemente a través de la activación de la actividad de la creatinina cinasa y

del aumento de la secreción tubular. Así pues, la utilidad de NAC en la prevención del DRA-IC debe interpretarse con precaución. Lo más importante es que está pendiente de determinar si esta reducción se traduce en un efecto beneficioso en términos de resultados clínicos. Las variables de valoración sustitutivas, sin una asociación directa validada con las variables de valoración clínicas, no deben considerarse prueba de efecto beneficioso. Además, el pequeño tamaño muestral de este estudio hace que la potencia estadística sea insuficiente para demostrar un efecto beneficioso clínico en variables de valoración clínicas cuyos episodios son infrecuentes, como la muerte, la dependencia de diálisis o la morbilidad durante la estancia en el hospital. Los autores han puesto de relieve una tasa más baja de la variable de valoración combinada formada por el DRA-IC, la diálisis y la muerte durante la estancia en la unidad coronaria en el grupo de NAC en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, la decisión de los autores de incluir parámetros de valoración que tienen una repercusión clínica tan dispar (p. ej., análisis bioquímicos como la sCr y muerte) hace difícil determinar la trascendencia real de esta observación.

Así pues, sigue quedando la cuestión de administrar o no administrar. En general, la asociación descrita del DRA-IC con un aumento de morbilidad, mortalidad y estancia en el hospital podría justificar el empleo de NAC como intervención sistemática para la profilaxis del DRA-IC, dado que la NAC es un fármaco de fácil disponibilidad y poco costoso que tiene un perfil de efectos secundarios favorable. Aunque los resultados de este estudio de Carbonell et al¹² aportan un nuevo apoyo al uso de NAC en pacientes en alto riesgo seleccionados como intervención sistemática para prevenir el DRA-IC, continúa estando justificada la realización de ensayos clínicos grandes, controlados con placebo y aleatorizados. Debe prestarse especial atención a la variable de valoración utilizada, con objeto de determinar la presencia o ausencia de lesión renal. Deben examinarse variables de valoración clínicas, como la prolongación de la hospitalización, la dependencia de diálisis o la morbilidad intrahospitalaria, como criterios de valoración principales. Tan sólo una evidencia clínica sólida nos permitirá determinar de manera incuestionable el papel de la NAC en la prevención del DRA-IC. Por último, y como cuestión más importante, no debe tener sensación alguna de seguridad el operador cuando ha administrado NAC para la profilaxis del DRA-IC.

El operador debe continuar estando pendiente del volumen de contraste y de la necesidad de una buena pauta de hidratación en todos los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics —2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146.
2. Cook S, Walker A, Hugli O, Togni M, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:375-82.
3. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int Suppl*. 2006:S51-3.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930-6.
5. 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.
6. 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.
7. Caixeta A, Nikolsky E, Mehran R. Prevention and treatment of contrast-associated nephropathy in interventional cardiology. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:377-83.
8. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J*. 2004;148:422-9.
9. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int*. 2004;65:1366-74.
10. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2008;148:284-94.
11. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med*. 2009;122:874 e879-15.
12. Carbonell N, Sanjuán R, Blasco M, Jordá A, Miguel A. N-acetilcisteína: beneficio clínico a corto plazo tras coronariografía en pacientes renales de alto riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:12-9.
13. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2114-8.
14. 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.
15. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:407-10.