

Nefrotoxicidad aguda inducida por drogas de contraste uro-angiográfico

Dres.: Héctor Grela*, Alberto Galasso**,
y María de los Angeles Iseglio***

INTRODUCCION

Las drogas radiopacas usadas en urografía y angiografía son referidas en forma variada, como agentes, sustancias o medios de contraste.

Actualmente se consideran drogas, en función de poseer actividad farmacológica débil y estar sometidas a absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Pueden causar efectos colaterales en general leves y, con menos frecuencia, reacciones adversas, severas de tipo anafilactoide, disfunción cardíaca y nefrotoxicidad.

RESEÑA DE LAS DROGAS DE CONTRASTE Y SUS MECANISMOS NEFROTOXICOS.

Estructura química, propiedades y farmacocinética.

Las drogas actualmente destinadas al uso angiográfico y urográficos, son derivados triyodados del ácido benzoico, con yodo en posición 2, 4 y 6 y una cadena lateral alquílica variable en posición 3 y 5. Modificaciones de la molécula tipo, sobre todo a nivel de la cadena lateral en posición 3 y 5 resultan en las distintas drogas mencionadas en la figura 1.

Para permitir la solubilidad se usan generalmente como sales de sodio y/o de meglumina, lo que determina diferentes propiedades que se explican en la TABLA I.

Las sales de meglumina son mejor toleradas, pero tienen la desventaja de mayor viscosidad y provocan mayor diuresis.

Puede esquematizarse globalmente la cinética de las drogas de contraste urográfico con un modelo de dos compartimientos (fig. 2).

Luego de la administración intravenosa o intraarterial, se unen en muy baja proporción a la albúmina plasmática y difunden al líquido extracelular, siendo rápidamente eliminados en forma preponderante por el riñón.

TABLA I

	Meglumina	Sodio
Solubilidad	Mejor	Menor
Viscosidad	Mayor	Menor
Acción Circulatoria	Poca	Mayor
Histaminoliberación	Intensa	Escasa
Diurésis	Intensa	Escasa

Después de la inyección en la circulación sanguínea de una solución de la droga de contraste, de tener en yodo determinado, se verifica que la concentración plasmática varía con las modalidades de inyección, es decir, en función de la dosis y de la velocidad de administración. La figura 3 es ilustrativa al respecto y da fundamento a la administración en bolo de la droga, en los estudios angiográficos. El tiempo (velocidad) de administración también influye en la dinámica de eliminación. Tiempos de inyección cortos, provocan una rápida disminución de la concentración plasmática y también una rápida eliminación.

El manejo renal de estas drogas en caso de deterioro funcional, produce un incremento en la vida media plasmática y alargamiento en los tiempos de eliminación.

Un aumento de la dosis administrada produce una concentración plasmática mayor, que inmediatamente condiciona un aumento de la droga de contraste en el ultrafiltrado y, al mismo tiempo, un aumento de la diuresis por causas osmóticas.

Esto ha sido usado como fundamento en caso de estudio angiográfico en pacientes con funcionalidad renal menoscabada, en los cuales, aumentando la concentración de la droga de contraste, se logra una mayor eliminación por la orina, a pesar de la tasa de filtración disminuída. A lo dicho se agregaba hasta no hace mucho tiempo, una limitación en la ingesta de líquidos (deshidratación), que en el caso de pacientes con riñón indemne, propiciaba una mayor concentración de las drogas de contraste en la orina.

La eliminación urinaria se efectúa por filtración glomerular, sin secreción ni reabsorción tubular y varía ampliamente con la concentración plasmática de la droga y la función renal del paciente, según hemos visto. La droga uroangiográfica se concentra a nivel

* Tte. 2o. Méd. Dpto. Medicina, H.C.F.F.AA., Prof. Agdo. Toxicología, Fac. de Medicina.

** Alf. Méd. Dpto. Medicina, H.C.F.F.AA., Prof. Adj. Toxicología, Fac. de Medicina.

*** Médico Residente, H.C.F.F.AA., Asist. Honorario Toxicología, Fac. de Medicina.

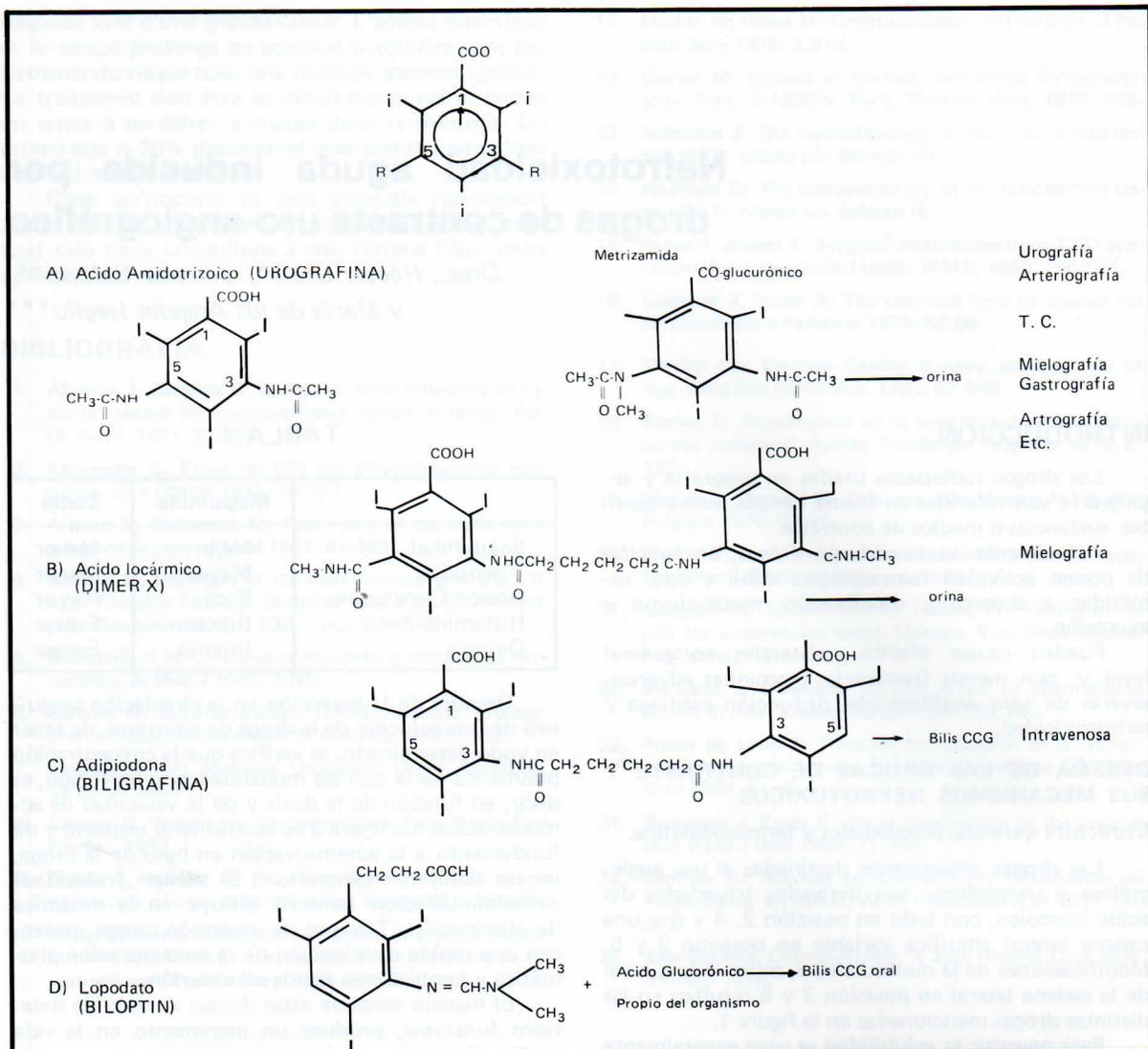


Fig. 1

tubular por reabsorción de agua y electrolitos. Este fenómeno está limitado por la presencia en la orina de iones no reabsorbibles, tales como el ácido orgánico triyodado o la meglumina.

Estos iones no reabsorbibles provocan, como se ha señalado, una diuresis osmótica; los reabsorbibles, tales como el sodio, arrastran consigo una cantidad proporcional de agua, provocando una diuresis de menor monto.

En la TABLA II se mencionan ciertas características de este tipo de drogas. Se enfatiza que están presentes en los fluidos biológicos en forma aniónica (por el bajo pK del grupo carboxilo). Las sales de sodio y meglumina son muy hidrosolubles, no son reabsorbidas por el túbulo renal; se distribuyen en el espacio extracelular sin llegar al compartimiento intracelular, no uniéndose a las proteínas plasmáticas y son libremente filtrados por el glomérulo, siendo rá-

TABLA II
Características comunes de las drogas de contraste uroangiográfico.

- Presentes en fluidos biológicos en forma aniónica.
- Son hidrosolubles.
- Se distribuyen en espacio extracelular, sin penetrar en la célula.
- No se unen a las proteínas plasmáticas.
- Son rápidamente excretados por riñón.
- Se administran como soluciones hiperosmóticas.

pidamente excretados con poca modificación por la orina y una pequeña fracción por la bilis.

TABLA III
Factores de riesgo en el perfil de nefrotoxicidad.

- Edad del paciente.
- Nefropatía previa.
- Diuréticos.
- Drogas nefrotóxicas.
- Disminución de perfusión renal.
- Dosis y osmolaridad de la droga.
- Mieloma múltiple.
- Diabetes mellitus.
- Hiperuricemia.

Se administran por vía i/v o i/a, a menudo como soluciones hiperosmóticas lo que explica muchos efectos fisiológicos y fisiopatológicos, que pueden ser atribuidos a la carga osmótica.

MECANISMOS DE LA NEFROTOXICIDAD

Los diferentes mecanismos analizados, dosis, concentración de la droga angiográfica utilizada, sitio de

inyección (arterial o venosa), velocidad de administración, osmolaridad de la solución, han sido incriminados como contribuyentes a la nefrotoxicidad, aunque su responsabilidad no ha sido totalmente dilucidada.

Mención especial merece la hiperosmolaridad. El ingreso de una solución de contraste hiperosmolar en la circulación sanguínea, provoca una sobrecarga osmótica instantánea y consecutivamente una atracción osmótica de agua extracelular y una elevación de la volemia con caída dilucional del hematocrito y de los electrolitos plasmáticos (calcio, potasio), y por otra parte, una caída de la resistencia vascular periférica (preso y quimiorreceptores), más intensa cuando se utilizan sales de sodio en solución pura.

La respuesta miocárdica a las variaciones inducidas, tiene por objeto compensar por un aumento del gasto cardíaco, la disminución comentada de las resistencias periféricas.

Estas perturbaciones hemodinámicas se manifiestan, desde el punto de vista clínico, por vasodilatación periférica y caída tensional con probabilidad de colapso cardiovascular y agresión renal hipóxica secundaria al mismo.

Otras nosologías que cursan con disminución de la perfusión renal, pueden resultar factores contribuyentes a la agresión, en especial deshidratación, disminución del gasto cardíaco de diferente causa,

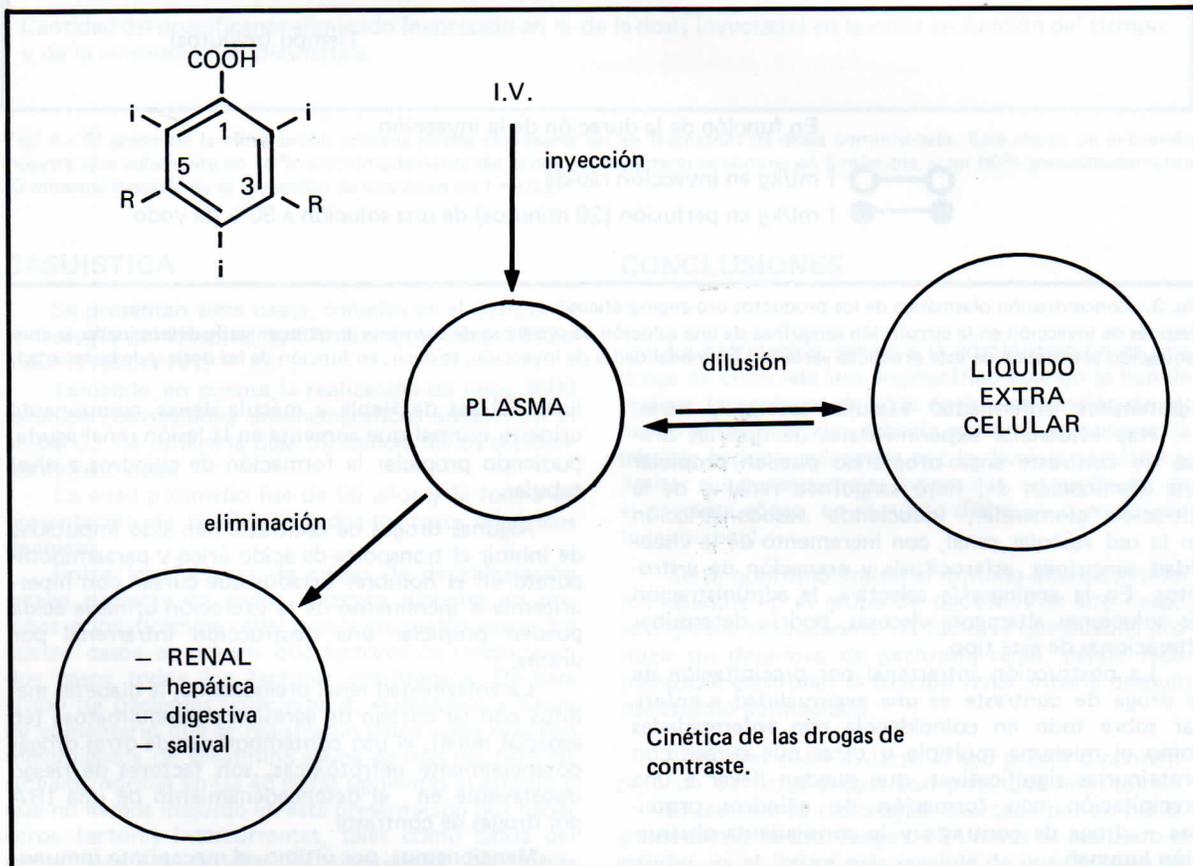


Fig. 2

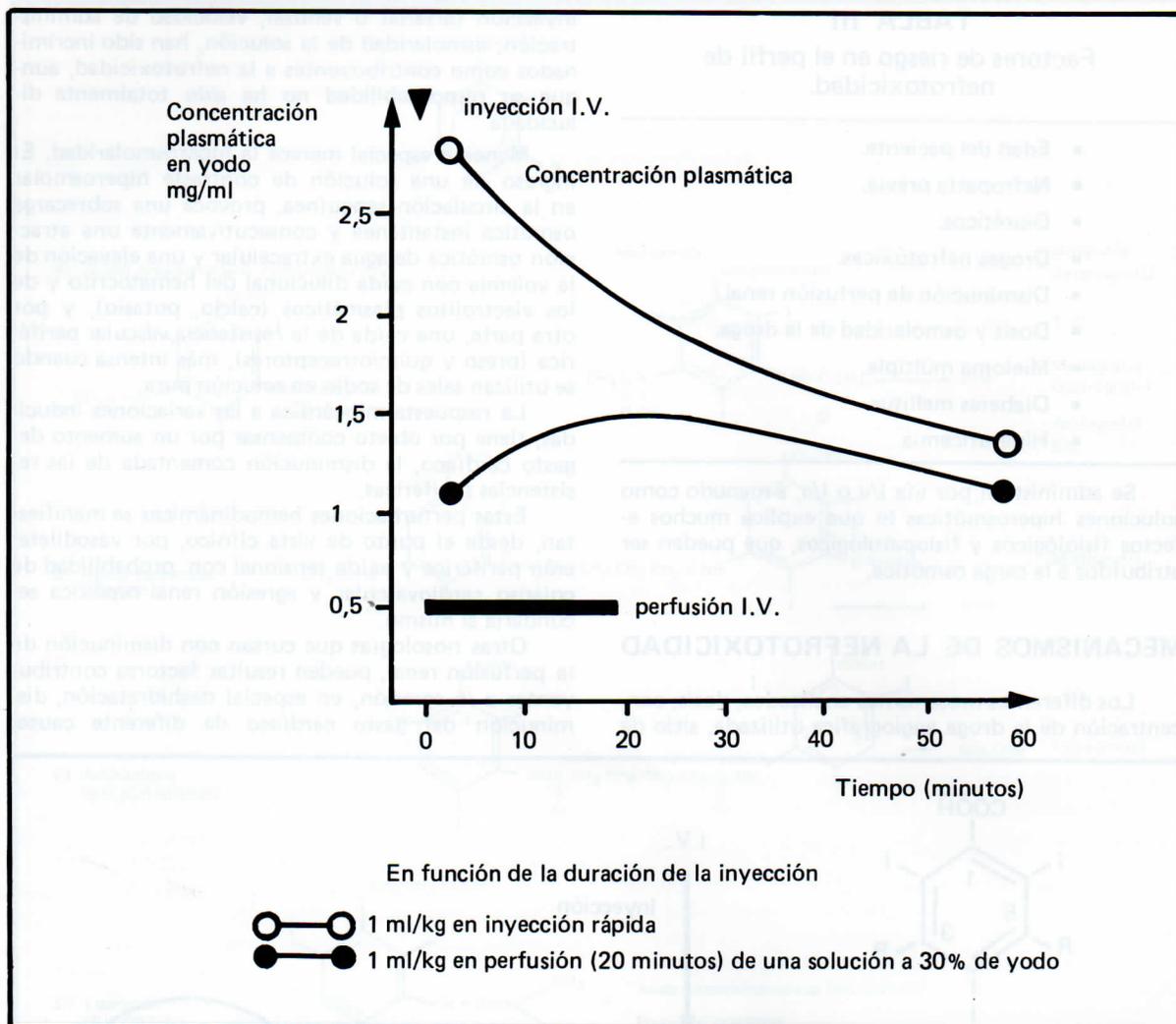


Fig. 3.: Concentración plasmática de los productos uro-angiográficos.

Después de inyección en la circulación sanguínea de una solución de producto de contraste de tenor en yodo determinado, la concentración plasmática de este producto varía con las modalidades de inyección, es decir, en función de las dosis y de la variedad.

hipotensión, enfermedad vascular severa, y otras.

Hay evidencias experimentales de que las drogas de contraste angio-urográfico pueden propiciar una disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, induciendo vasoconstricción en la red vascular renal, con incremento de la viscosidad sanguínea, esferocitosis y crenación de eritrocitos. En la angiografía selectiva, la administración de soluciones altamente viscosas, podría determinar alteraciones de este tipo.

La obstrucción intrarrenal por precipitación de la droga de contraste es una eventualidad a enfatizar sobre todo en coincidencia con enfermedades como el mieloma múltiple u otras que cursan con proteinurias significativas, que pueden llevar a una precipitación con formación de cilindros proteicos — droga de contraste y la consiguiente obstrucción luminal.

La proteína de Tamm — Horsfall, es una mucoproteína de alto peso molecular, sintetizada por cé-

lulas del asa de Henle y mácula densa, componente urinario normal que aumenta en la lesión renal aguda, pudiendo propiciar la formación de cilindros a nivel tubular.

Algunas drogas de contraste han sido imputadas de inhibir el transporte de ácido úrico y paraaminohipurato en el hombre. Estados que cursan con hiperuricemia e incremento de la excreción urinaria ácida pueden propiciar una obstrucción intrarrenal por uratos.

La enfermedad renal preexistente, la diabetes mellitus con su cortejo de agresión parenquimatosa (en especial renal), el uso contemporáneo de otras drogas potencialmente nefrotóxicas, son factores de riesgo insoslayable en el desencadenamiento de una IRA por drogas de contraste.

Mencionemos, por último, el mecanismo inmunopatogénico, con circulación de inmunocomplejos con impacto renal, lo que también ha sido documentado.

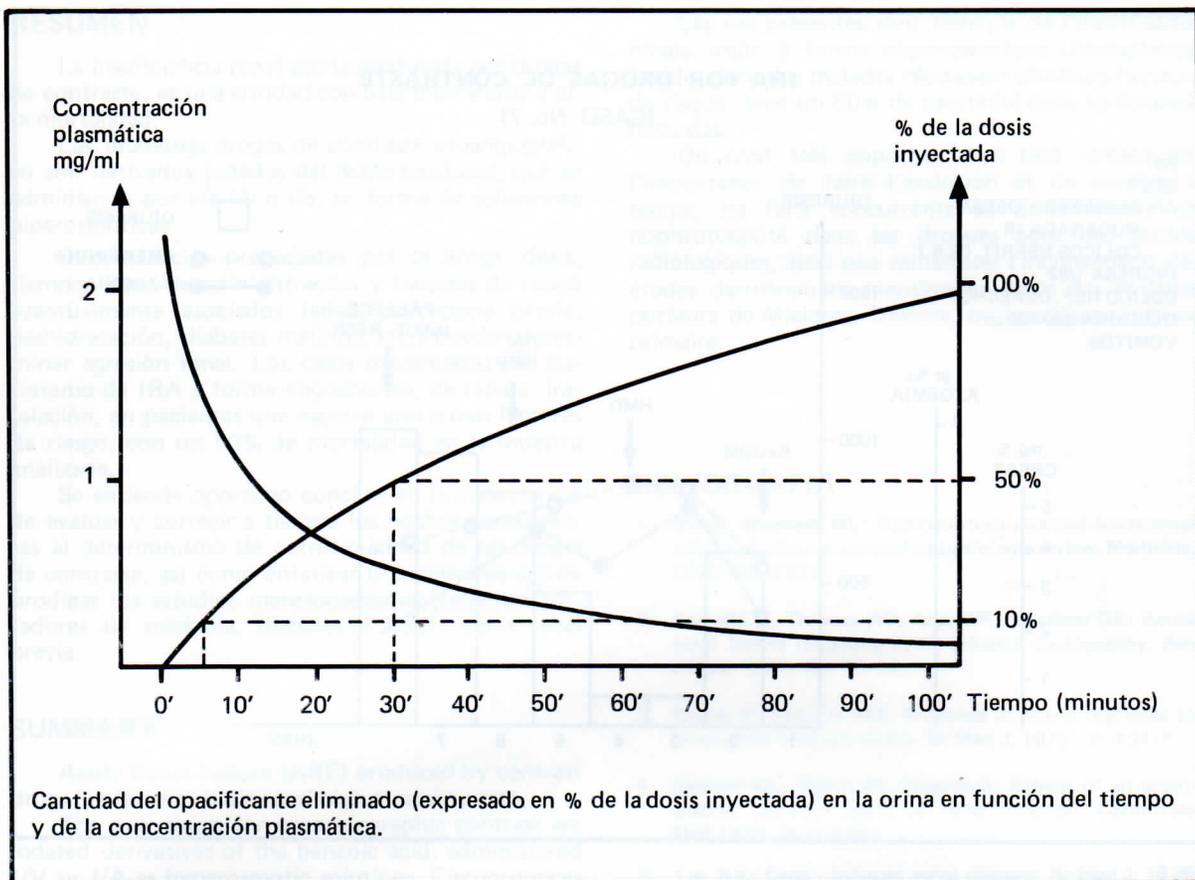


Fig. 4.: El grado de la eliminación urinaria puede expresarse así en fracciones de dosis administrada. Este modo de expresión muestra que solamente un 10% aproximadamente del producto inyectado se elimina en 5 minutos, y un 50% aproximadamente 30 minutos después de la inyección de una dosis de 1 ml/kg.

CASUISTICA

Se presentan siete casos, tratados en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el lapso 1972 a 1982 (TABLA IV).

Teniendo en cuenta la realización de unos 3500 estudios contrastados uroangiográficos anuales en el H. de C., se infiere la baja incidencia de los accidentes nefrotóxicos.

La edad promedio fue de 55 años y la forma de presentación de la IRA en todos los casos oligúricos de inicio.

Entre los factores de riesgo, la deshidratación estaba presente en todos, excepto diabetes en dos casos e insuficiencia renal previa en cuatro casos. En cuatro casos se reúnen dos factores de riesgo y en dos casos todos los factores simultáneos. De este grupo de pacientes fallecieron 4. Agregamos a título de comentario que se registraron cinco casos más con movimientos de creatinina sérica de más del 50% de su valor normal en las 48 horas siguientes al estudio y que no hemos incluido en esta presentación por haber otros factores intercurrentes, tales como caída del gasto, sepsis y posible nefrotoxicidad por otras drogas.

CONCLUSIONES

La hidratación previa a la administración de una droga de contraste uro-angiográfico cuando se han de realizar inyecciones de altas dosis o en ocasión de administración repetida, debería permitir compensar la pérdida hídrica provocada por la diuresis osmótica y limitar sus consecuencias eventuales, en particular en el paciente añoso, en el sujeto diabético o en el insuficiente renal.

Sería oportuno limitar al mínimo imprescindible, los estudios en el grupo de pacientes de alto riesgo, corrigiendo previamente los factores que puedan producir un deterioro de perfusión renal, siendo recomendable controlar, la función renal antes y después del estudio contrastado.

Asimismo debe evitarse el uso previo o contemporáneo de otras drogas con potencial nefrotóxico.

El testimonio radiológico otorgado por un nefrograma denso tardío, luego de 24 horas de realizado el estudio, es el índice más sensible de insuficiencia renal, inducida por drogas de contraste.

**IRA POR DROGAS DE CONTRASTE
(CASO No. 7)**

Ac
56 a ♀
AP: DIABETES – OBESA
MODERADA IR
COLICOS NEFRIT. DER.?
INGRESA 1/82
COLICO NEF. DERECHO?
OLIGURIA 600-700 cc
VOMITOS

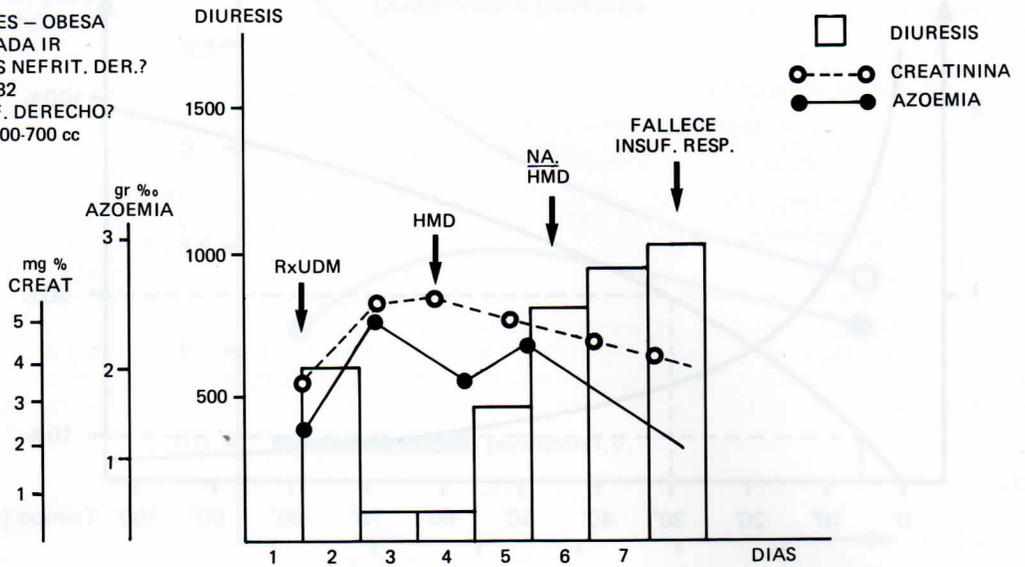


Fig. 5

TABLA IV
IRA por drogas de contraste.

Caso	Edad Sexo	Oliguria (2)		Creat. o Azoe. Prevía y Max.		Gota.	Desu.	Prot. uria.	Diab.	I.R.
		Present.	Duración							
1	62 F	Si	10 d	Az0.30	–	No	Si	Si	No	No
2	42 F	Si	25	Az1.10	–	No	Si	Si	No	Si
3	61 M	Si	4	Az0.20	–	Si	No	Si	No	No
4	54 M	Si	5	Cr2.1	8 mg Fallec.	No	Si	Si	No	Si
5	56 F	Si	7	Cr.2.4	12 mg Fallec.	No	Si	Si	Si	Si
6	56 F	Si	12	Cr.3	11 mg Fallec.	No	Si	Si	Si	Si

(2) Oliguria = Diuresis menor 500 ml/24 hs.

RESUMEN

La insuficiencia renal aguda producida por drogas de contraste, es una entidad con baja morbilidad y alta mortalidad.

Las modernas drogas de contraste uroangiográfico son derivados iodados del ácido benzoico, que se administran por vía i/v o i/a, en forma de soluciones hiperosmóticas.

Circunstancias propiciadas por la droga, dosis, tiempo, lugar de administración y factores de riesgo eventualmente asociados (edad, nefropatía previa, deshidratación, diabetes mellitus, etc.) pueden determinar agresión renal. Los casos presentados son testimonio de IRA a forma oligoanúrica, de rápida instalación, en pacientes que asocian uno o más factores de riesgo, con un 50% de mortalidad en la muestra analizada.

Se entiende oportuno concluir en la importancia de evaluar y corregir a tiempo los hechos concurrentes al determinismo de nefrotoxicidad de las drogas de contraste, así como enfatizar la inconveniencia de prodigar los estudios mencionados en pacientes portadores de mieloma, diabetes o insuficiencia renal previa.

SUMMARY

Acute Renal Failure (ARF) produced by contrast drugs has low morbidity and high mortality rate.

The new drugs for uroangiographic contrast are iodated derivatives of the benzoic acid, administered I/V or I/A as hyperosmotic solutions. Circumstances propiciated by the drug, dose, time, site of administration and risk factors occasionally associated (age, previous nephropathy, dehydration, diabetes mellitus, etc.) may determine renal aggression.

The cases presented show oligoanuric, rapidly induced ARF in patients with one or more risk factors associated with a 50% mortality in the cases analyzed.

We conclude that early evaluation and correction of the factors which contribute to determine nephrotoxicity of contrast drugs are important, emphasizing the inconvenience of squandering the studies above mentioned in patients who have myeloma, diabetes or previous renal failure.

RESUME

L'insuffisance rénale aigüe lors de l'administration de drogues pour des clichés radiologiques, c'est une maladie de basse et de haute mortalité.

Les modernes drogues uroangiographiques sont dérivées iodées de l'acide Benzoïque que l'en administre soit par voie intraveineuse ou artérielle, comme des solutions hyperosmotiques.

Circonstances alléchantes pour la drogue, la dose, le temps, lieu d'administration et facteurs de risque occasionnellement associés (âge, nefropathie primaire, déshydratation, Diabète Mellitus), peuvent déterminer agression rénale.

Les cas présentés sont témoins de l'insuffisance rénale aigüe à forme oligonumerique d'installation rapide, dans des malades réunissant plusieurs facteurs de risque, avec un 50% de mortalité dans les échantillons vus.

On croit très opportun d'en finir remarquant l'importance de faire l'évaluation et de corriger à temps, les faits concurrents au déterminisme de nephrotoxicité dans les drogues pour des clichés radiologiques, ainsi que remarquer l'inconvénient des études dernièrement mentionnés, dans des malades porteurs de Mieloma, Diabète, ou insuffisance rénale primaire.

BIBLIOGRAFIA

1. **Byrall, Sherman RL:** Radiocontrast-induced acute renal failure. A clinical and pathophysiologic review. *Medicine*, 1979; 58: 270-9.
2. **Carvallo A, Thomas AR, Argy WP, Schreiner GE:** Acute renal failure following dying infusion pyelography. *Am J Med*, 1977; 65: 38-44.
3. **Davies P, Roberts MB, Roylance J:** Acute reactions to urographic contrast media. *Br Med J*, 1975; 2: 434-7.
4. **Gelman ML, Rowe JW, Cogginsch:** Effects of an angiographic contrast agent on renal function. *Cardiovasc Med* 1979; 4:313-16.
5. **Lee RA:** Drug - induced renal diseases. *Br Med J*, 1979; 2: 104-7.
6. **Mudge GH:** Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs *Kidney Int*, 1980; 18:540-92.
7. **Older R:** Contrast-induced renal failure: a radiological problem and a radiological diagnosis. *Radiology*, 1979; 131:553-4.
8. **Older RA, Miller JP, Jackson DC, Johnsrude IS:** Angiographically induced renal failure and its radiographic detection. *Am J Roentgenol*, 1976; 126:1039-45.
9. **Rao MS, Gayne BC:** Infusion urography in anaric patients. *J Urol*, 1976; 116:297-99.
10. **Shafi T, Chou SY, Parush JG, Shapiro WD:** Infusion intravenous pyelography and renal function: Effects in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med*, 1978; 138: 1218-29.
11. **Swantz RD, Rubin JE, Leeming BW, Silva P:** Renal failure following major angiography. *Am J Med*, 1978; 65:31-7.
12. **Van Zee BE, Hoywe, Talley TE:** Renal injury associated with intravenous pyelography in non diabetic and diabetic patients *Ann Intern Med*, 1978; 89:51-4.
13. **Witten DM, Hirsch FD, Hartman GW:** Acute reactions to urographic contrast medium: Incidence, clinical characteristics and relationship to history of hipersensitivity states. *Am J Roentgenol*, 1973; 119:832-40.