

## PROFILAXIS DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

### PROPHYLAXIS OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN HIGH RISK PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Dr. Pablo Revilla Martí\*, Dr. Jose A. Linares Vicente\*\*, Dra. Antonela Lukic\*\*, Dra. Pilar Artero Bello\*, Dr. Ramón Bascompte Claret\*, Dra. Tatiana Matajira Chia\*, Dra. Pilar Portero Pérez\*\* y Dr. Jose R. Ruiz Arroyo\*\*

\* Servicio de Cardiología.

\*\* Unidad de Cardiología Intervencionista.

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza, España.

Recibido: 1 de mayo de 2012

Aceptado para su publicación: 4 de junio de 2012

Full English text of this article is also available

#### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La eficacia de la administración conjunta de suero salino isotónico y N-acetilcisteína presenta resultados dispares en la prevención de la nefropatía por contraste yodado. Nuestro objetivo fue valorar la posible eficacia de esta estrategia combinada en pacientes con alto riesgo de desarrollar nefropatía inducida por contraste, ingresados y sometidos a intervencionismo coronario percutáneo por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en nuestro centro. **Método:** Se aplicó esta estrategia en los pacientes referidos, con al menos un factor de alto riesgo para desarrollar la nefropatía inducida por contraste: mayores de 80 años, diabetes mellitus, creatinina basal mayor de 1,5 mg/dl o alto volumen de contraste (mayor de 400 ml). El protocolo se aplicó durante 12 meses (pacientes que recibieron el protocolo de

prevención) y se comparó con similares pacientes en los 12 meses previos que no recibieron profilaxis. **Resultados:** Un total de 30 pacientes (24 %) desarrollaron nefropatía inducida por contraste. El porcentaje fue significativamente mayor en el grupo que no recibió profilaxis: 35,9 % vs. 11,5 % ( $p=0.003$ ). **Conclusiones:** La combinación de N-acetilcisteína por vía oral e hidratación parenteral en pacientes de alto riesgo, con síndrome coronario agudo sin elevación de ST, podría ser beneficiosa para evitar la aparición de la nefropatía inducida por contraste.

**Palabras clave:** Intervencionismo coronario, contraste yodado, nefropatía por contraste

#### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The effectiveness of the administration of isotonic saline solution and N-acetylcysteine shows different results in the prevention of iodine contrast nephropathy. Our objective was to assess the potential effectiveness of this combined strategy in patients at high risk for contrast-induced nephropathy, who were admitted in our center for percutaneous coronary intervention due to non-ST-seg-

✉ P Revilla Martí

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".  
Servicio de Cardiología. Avenida San Juan Bosco 15.  
50009 Zaragoza. España.

Correo electrónico: pablorevillamarti@gmail.com

☎ +34 630477430

ment elevation acute coronary syndrome. **Method:** This strategy was applied in the patients mentioned, with at least one risk factor for developing contrast-induced nephropathy: over 80 years, diabetes mellitus, baseline creatinine greater than 1.5 mg/dl or high volume of contrast (greater than 400 ml). The protocol was applied for 12 months (patients that received the prevention protocol) and compared with similar patients in the previous 12 months who received no prophylaxis. **Results:** A total of 30 patients (24%) developed

contrast-induced nephropathy. The percentage was significantly higher in the group that did not receive prophylaxis: 35.9% vs. 11.5% ( $p=0.003$ ). **Conclusions:** The combination of N-acetylcysteine orally and parenteral hydration in high-risk patients with acute coronary syndrome without ST elevation could be beneficial to avoid the appearance of contrast-induced nephropathy.

**Key words:** Coronary intervention, iodine contrast medium, contrast-induced nephropathy

---

## INTRODUCCIÓN

El empleo de contrastes yodados para la realización de técnicas diagnósticas y terapéuticas cardiovasculares se ha incrementado a lo largo de las últimas décadas. Actualmente la nefropatía inducida por contraste (NIC) constituye la tercera causa de insuficiencia renal aguda intrahospitalaria, y aunque en la mayoría de los casos es de carácter leve con gradual recuperación posterior, llega a presentar una mortalidad del 14 %. La incidencia de la NIC en la población general oscila entre 0,6 - 2,3 %; sin embargo, en pacientes de alto riesgo la incidencia puede llegar a ser hasta del 50 %, según recientes estudios<sup>1,2</sup>. En este grupo se encuentran los pacientes que presentan alguna de las siguientes características: mayores de 75 años, insuficiencia renal previa, antecedente de diabetes mellitus, anemia o insuficiencia cardíaca, o las relativas al intervencionismo (empleo de volúmenes elevados de contraste, hipotensión mantenida o empleo de balón de contrapulsación)<sup>3-5</sup>.

Se han estudiado diferentes medidas preventivas con el objetivo de evitar la aparición de esta complicación. La hidratación adecuada periprocedimiento ha demostrado consistentemente su eficacia. El empleo de N-acetilcisteína presenta en la literatura resultados contradictorios<sup>6-8</sup>, y recientemente un largo ensayo clínico ha demostrado ausencia de beneficio clínico<sup>9</sup>. Sin embargo, el posible beneficio del uso combinado de estas dos medidas (hidratación junto con administración de N-acetilcisteína), especialmente en pacientes de muy alto riesgo, no está suficientemente demostrado en la literatura.

Nuestro objetivo no ha sido otro que valorar la posible eficacia de esta estrategia combinada en pacientes con alto riesgo de desarrollar NIC, ingresados y sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza, España.

## MÉTODO

Durante los años 2010-2011 se introdujo, como proyecto de mejora de calidad asistencial, la aplicación de un protocolo de prevención de la NIC tras cateterismo cardíaco, consistente en la administración de 1000 ml de suero fisiológico en 12 horas periprocedimiento y 1200 mg/12h de N-acetilcisteína por vía oral, durante 2 días. El estudio se llevó a cabo a lo largo de 2 años: durante el año de implantación del protocolo de profilaxis se recogieron los datos de forma prospectiva, y se compararon con una recogida retrospectiva del año previo a la aplicación de dicho protocolo.

Se incluyeron a todos los pacientes ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza con diagnóstico SCASEST, a los que se les realizó cateterismo cardíaco en el plazo de 24-48 horas y presentaban, al menos, uno de los siguientes factores de alto riesgo para el desarrollo de NIC: edad mayor de 80 años, creatinina basal mayor de 1,5 mg/dl, antecedente de diabetes mellitus o empleo de más de 400 ml de contraste durante el ICP. Se excluyeron los pacientes que requirieron uso de inotropos endovenosos, balón de contrapulsación intraaórtico o ventilación mecánica, así como los que presentaban oligoanuria o anuria en las 24 horas previas al procedimiento, o estaban en programa de diálisis.

De la historia clínica se obtuvieron los datos referentes a edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo, y cifras máximas de creatin-fosfoquinasa (CK) y troponina I. De la base de datos de la sección de Cardiología Intervencionista se recogieron el número de vasos con enfermedad coronaria grave, el número de lesiones tratadas así como el volumen de contraste administrado.

Los parámetros de laboratorio (cifras de creatinina y su aclaramiento) fueron determinados a la llegada del paciente al hospital y a las 48 horas posteriores a la realización del cateterismo cardíaco. El aclaramiento

de creatinina se estimó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

En todos los casos el contraste angiográfico utilizado fue iobitridol; medio de contraste hidrosoluble, no iónico y de baja osmolaridad.

Se dividió a los pacientes en dos grupos en función de la aplicación del protocolo de administración de la profilaxis de la NIC. El objetivo primario del estudio fue la aparición de nefropatía inducida por contraste, que se definió como un aumento de la cifra de creatinina de 0,5 mg/dl o del 25 %, respecto a la creatinina basal, a las 48 horas del procedimiento.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas como porcentajes. Las variables continuas que siguen una distribución normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se analizaron utilizando la "t de Student" para muestras independientes. Las variables binarias y categóricas, se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado y ANOVA, respectivamente. El nivel de significación estadístico alfa se estableció en 0.05. La razón de riesgo se calculó con un intervalo de confianza del 95 % y el número de pacientes necesarios a tratar se calculó, según el inverso del riesgo absoluto.

## RESULTADOS

Durante 24 meses se incluyeron en el estudio 125 pacientes: 61 en el grupo de protocolo de profilaxis (N-acetilcisteína junto con hidratación con suero fisiológico), y 64 fuera del protocolo, recogidos durante los 12 meses previos a su aplicación.

La tabla 1 muestra las características basales de los dos grupos, con similares características epidemiológicas. Los valores de creatinina basal fueron mayores en el grupo sometido al protocolo (1,11 $\pm$ 0,51 mg/dl vs. 1,45 $\pm$ 0,71 mg/dl).

En la tabla 2 se recogen las características del intervencionismo coronario en cada grupo: la densidad y distribución de la enfermedad coronaria, y su tratamiento fue similar en ambos grupos, si bien el tamaño del infarto fue discretamente superior en los pacientes no sometidos a la profilaxis (TnI: 19,8 $\pm$ 17,6 ng/ml vs. 13,9 $\pm$ 14,4 ng/ml,  $p=0.04$ ). Es destacable un mayor aumento de la creatinina después del procedimiento en los pacientes que no recibieron profilaxis frente a los que la recibieron (0,36 $\pm$ 0,68 mg/dl vs. 0,11 $\pm$ 0,69 mg/dl;  $p=0.05$ ).

La tabla 3 refleja el resumen de las indicaciones de profilaxis de NIC, donde se muestra un mayor porcentaje de pacientes sometidos a alto volumen de contraste en el grupo tratado (30 % vs. 48,3 %,  $p=0.04$ ).

Un total de 30 pacientes (24 %) desarrollaron NIC. El porcentaje de NIC fue significativamente mayor en el grupo que no recibió profilaxis de la NIC: 35,9 % (23/64) vs. 11,5 % (7/61) ( $p=0.003$ ), lo que se comportó como un factor protector para su aparición con un riesgo relativo de 0,32 (IC 95 % 0,15 a 0,69). El número de pacientes necesarios a tratar para evitar una NIC fue de 4 (IC 95 % 3 a 10).

**Tabla 1.** Características basales.

| Variables                                 | Grupo control (n=64) | Grupo profilaxis NIC (n=61) |       |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------|
| Edad (años)                               | 69,7 $\pm$ 10,4      | 69 $\pm$ 16,1               | NS    |
| Sexo (% varones)                          | 82,8                 | 80,3                        | NS    |
| Índice masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 28,8 $\pm$ 3,8       | 28,4 $\pm$ 5                | NS    |
| Hipertensión arterial (%)                 | 65,6                 | 72,8                        | NS    |
| Diabetes mellitus (%)                     | 51,6                 | 42,6                        | NS    |
| Dislipidemia (%)                          | 51,6                 | 64                          | NS    |
| Tabaquismo (%)                            | 15,6                 | 26,2                        | NS    |
| Creatinina basal (mg/dl)                  | 1,11 $\pm$ 0,51      | 1,45 $\pm$ 0,71             | 0.002 |

NS: No significativa.

**Tabla 2.** Características del procedimiento.

| Variables                        | Grupo control<br>(n=64) | Grupo profilaxis NIC<br>(n=61) |      |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------|
| Enfermedad de 1 vaso (%)         | 26,8                    | 44,3                           | NS   |
| Enfermedad de 2 vasos (%)        | 16,1                    | 11,5                           | NS   |
| Enfermedad de 3 vasos (%)        | 57,1                    | 44,3                           | NS   |
| Enfermedad de TCI (%)            | 7,8                     | 5                              | NS   |
| Número de lesiones tratadas      | 2,1 ± 0,8               | 1,8 ± 0,8                      | 0.04 |
| Volumen de contraste (ml)        | 302 ± 166               | 318 ± 136                      | NS   |
| Creatinina tras el ICP (mg/dl)   | 1,47 ± 1                | 1,57 ± 1                       | NS   |
| Incremento de creatinina (mg/dl) | 0,36 ± 0,68             | 0,11 ± 0,69                    | 0.05 |
| Troponina I máxima (ng/ml)       | 19,8 ± 17,6             | 13,9 ± 14,4                    | 0.04 |
| Creatin-fosfoquinasa máxima      | 757 ± 666               | 585 ± 438                      | NS   |

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

NS: No significativa.

TCI: Tronco común izquierdo

**Tabla 3.** Indicación de profilaxis para la nefropatía inducida por contraste.

| Factores de riesgo               | Grupo control<br>(n=64) | Grupo profilaxis NIC<br>(n=61) |      |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------|
| Edad > 80 años (%)               | 25                      | 26,2                           | NS   |
| Diabetes mellitus (%)            | 51,6                    | 42,6                           | NS   |
| Creatinina basal > 1,5 mg/dl (%) | 22                      | 53,1                           | 0.01 |
| Contraste empleado > 400 ml      | 30                      | 48,3                           | 0.04 |

NS: No significativa.

## DISCUSIÓN

En nuestro centro la aplicación del protocolo de hidratación junto con N-acetilcisteína en pacientes con SCASEST con alto riesgo de desarrollar NIC, resultó eficaz para disminuir su incidencia. Se decidió utilizar altas dosis de N-acetilcisteína ya que previamente se había constatado la superioridad de la dosis de 1200 mg frente a la de 600 mg, dos veces al día<sup>10</sup>.

Muchos estudios han valorado la capacidad de la N-acetilcisteína para prevenir la NIC. En el trabajo de Tepel *et al.*<sup>11</sup> y el estudio APART<sup>12</sup>, la administración profiláctica de N-acetilcisteína junto con la hidratación parenteral, fue superior a la hidratación aislada para prevenir la NIC en pacientes con creatinina sérica basal elevada (2 % vs. 21 % y 8 % vs. 45 %, respectivamente). Recientemente varios estudios han presentado resultados similares<sup>13-15</sup>. Sin embargo, podemos en-

contrar diversos trabajos discordantes. Briguori *et al.*<sup>16</sup> no consiguieron demostrar el beneficio de la N-acetilcisteína junto con la hidratación frente a la hidratación exclusivamente en 183 pacientes. Del mismo modo, la administración intravenosa de N-acetilcisteína en 487 pacientes con alteración de la función renal tampoco resultó eficaz a la hora de prevenir la NIC en el estudio de Webb *et al.*<sup>17</sup> Se han atribuido varios factores a esta disparidad de resultados, pero la heterogeneidad en la metodología de los estudios se considera el principal de ellos. Muchos estudios incluían sólo pacientes con insuficiencia renal, sin otros factores de riesgo entre los descritos para el desarrollo de NIC. El estudio ACT, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, tampoco consiguió demostrar el papel protector de la N-acetilcisteína<sup>9</sup>. Se incluyeron 2308 pacientes con al menos un factor de riesgo para el desarrollo de NIC y

se aleatorizaron a altas dosis de N-acetilcisteína 1200 mg (dos veces al día) antes y después del procedimiento o placebo. La incidencia de NIC resultó similar en ambos grupos 12,7 % ( $p=0.97$ ). Los límites que definieron para los pacientes con riesgo fueron la edad mayor a 70 años (menor que en nuestra muestra) y el volumen de contraste mayor a 140 ml, mucho menor que el elegido y posiblemente más alejado de la realidad del tratamiento de la enfermedad coronaria multivaso en un solo procedimiento.

La hipótesis de esta investigación sugiere que la ausencia de beneficio descrita en algunos trabajos podría ser debida a la falta de pacientes de alto riesgo en los grupos tratados, de manera que si el beneficio existiera solamente en éstos, se diluiría en número total de pacientes. Razón por la cual se decidió analizar los datos procedentes de los pacientes de muy alto riesgo. De igual manera se evaluaron los que presentaron SCASEST, pues son de alto riesgo por definición, ingresados en una unidad de cuidados intensivos, y que permitían el acceso a una analítica basal y posterior al procedimiento de forma homogénea. Los restrictivos criterios de alto riesgo (edad superior a 80 años, antecedente de diabetes mellitus, insuficiencia renal significativa o volumen de contraste administrado durante el procedimiento superior a 400 ml) determinaron una casuística menor que la esperada por la epidemiología del SCASEST, que no permitió una correcta aleatorización y que posiblemente sea la causa de las diferencias basales entre los 2 grupos. Sin embargo, este hecho apoya nuestra hipótesis, de manera tal que a pesar de que los pacientes que recibieron profilaxis presentaban un perfil inicial de mayor riesgo (mayor porcentaje de insuficiencia renal y volumen elevado de contraste), presentaron menor incidencia de NIC que el grupo control.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra, con sus limitaciones por la escasa casuística, que en pacientes ingresados y sometidos a ICP por SCASEST con alto riesgo de desarrollar NIC, el empleo conjunto de hidratación parenteral con suero salino isotónico y N-acetilcisteína podría ser beneficiosa para su prevención.

## Conflictos de intereses

Los autores expresan que no existían conflictos de intereses en el momento de redactar este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vercellino M, Bezante GP, Balbi M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into pre-

- vention and risk management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009;7(2):166-80.
2. Chong E, Poh KK, Shen L, Chai P, Tan HC. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J.* 2009;50 (3):250-4.
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(7):1393-9.
4. 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(19):2259-64.
5. Jian-hua LI, Neng-shu HE. Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. *Chinese Medical Journal.* 2011;124(23):4079-82.
6. Nallamoth BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117(12):938-47.
7. Gonzales DA, Norsworthy KL, Kern SJ, Banks S, Slevng PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med.* 2007;5:32.
8. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study on the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med.* 2006;166: 161-6.
9. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the Randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011; 124(11):1250-9.
10. 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(9):874.e9-15.
11. 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(3):180-4.
12. Díaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002; 89(3):356-8.

13. Calabro P, Bianchi R, Crisci M, Caprile M, Bigazzi MC, Palmieri R, *et al.* Use and efficacy of saline hydration and N- acetyl cysteine to prevent contrast-induced nephropathy in low-risk populations undergoing coronary artery angiography. *Intern Emerg Med.* 2011;6(6):503-7.
14. Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, Dogdu O, Vatankulu MA, Ayhan S, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS- a multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol.* 2012; 155(3):418-23.
15. 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(26):2773-82.
16. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, *et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):298-303.
17. 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(3):422-9.



## PROPHYLAXIS OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN HIGH RISK PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

### PROFILAXIS DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Pablo Revilla Martí\*, MD; Jose A. Linares Vicente\*\*, MD; Antonela Lukic\*\*, MD; Pilar Artero Bello\*, MD; Ramón Bascompte Claret\*, MD; Tatiana Matajira Chia\*, MD; Pilar Portero Pérez\*\*, MD and Jose R. Ruiz Arroyo\*\*, MD

\* Cardiology Department.

\*\* Interventional Cardiology Unit.

Clinical University Hospital "Lozano Blesa". Zaragoza, Spain.

Received: May 1, 2012

Accepted for publication June 4, 2012

*Este artículo también está disponible en Español*

#### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The effectiveness of the administration of isotonic saline solution and N-acetylcysteine shows different results in the prevention of iodine contrast nephropathy. Our objective was to assess the potential effectiveness of this combined strategy in patients at high risk for contrast-induced nephropathy, who were admitted in our center for percutaneous coronary intervention due to non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. **Method:** This strategy was applied in the patients mentioned, with at least one risk factor for developing contrast-induced nephropathy: over 80 years, diabetes mellitus, baseline creatinine greater than 1.5 mg/dl or high volume of contrast (greater than 400 ml). The protocol was applied for 12 months (patients that received the

prevention protocol) and compared with similar patients in the previous 12 months who received no prophylaxis. **Results:** A total of 30 patients (24%) developed contrast-induced nephropathy. The percentage was significantly higher in the group that did not receive prophylaxis: 35.9% vs. 11.5% ( $p=0.003$ ). **Conclusions:** The combination of N-acetylcysteine orally and parenteral hydration in high-risk patients with acute coronary syndrome without ST elevation could be beneficial to avoid the appearance of contrast-induced nephropathy.

**Key words:** Coronary intervention, iodine contrast medium, contrast-induced nephropathy

#### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La eficacia de la administración conjunta de suero salino isotónico y N-acetilcisteína presenta resultados dispares en la prevención de la nefropatía por contraste yodado. Nuestro objetivo fue valorar la posible eficacia de esta estrategia combinada en pacientes con alto riesgo de desarrollar nefropatía inducida por contraste, ingresados y sometidos a intervencionismo coronario percutáneo por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en

 P Revilla Martí

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".  
Servicio de Cardiología. Avenida San Juan Bosco 15.  
50009 Zaragoza. España.

Correo electrónico: pablorevillamarti@gmail.com

 +34 630477430

nuestro centro. **Método:** Se aplicó esta estrategia en los pacientes referidos, con al menos un factor de alto riesgo para desarrollar la nefropatía inducida por contraste: mayores de 80 años, diabetes mellitus, creatinina basal mayor de 1,5 mg/dl o alto volumen de contraste (mayor de 400 ml). El protocolo se aplicó durante 12 meses (pacientes que recibieron el protocolo de prevención) y se comparó con similares pacientes en los 12 meses previos que no recibieron profilaxis. **Resultados:** Un total de 30 pacientes (24 %) desarrolla-

ron nefropatía inducida por contraste. El porcentaje fue significativamente mayor en el grupo que no recibió profilaxis: 35,9 % vs. 11,5 % ( $p=0.003$ ). **Conclusiones:** La combinación de N-acetilcisteína por vía oral e hidratación parenteral en pacientes de alto riesgo, con síndrome coronario agudo sin elevación de ST, podría ser beneficiosa para evitar la aparición de la nefropatía inducida por contraste.

**Palabras clave:** Intervencionismo coronario, contraste yodado, nefropatía por contraste

---

## INTRODUCTION

The use of iodinated contrast agents to perform cardiovascular diagnostic and therapeutic techniques has increased over recent decades. Currently, contrast-induced nephropathy (CIN) is the third leading cause of in-hospital acute renal failure, and although in most cases it is mild with later gradual recovery, it reaches a mortality of 14%. The incidence of CIN in the general population ranges from 0.6 to 2.3%, but in high risk patients the incidence may be up to 50%, according to recent studies. This group includes patients with any of the following characteristics: over 75 years, previous renal failure, history of diabetes mellitus, anemia or heart failure, or those relating to the interventionism (use of large volumes of contrast, sustained hypotension or use of intra-aortic balloon counterpulsation).

Various preventive measures in order to prevent the occurrence of this complication have been studied. Adequate periprocedural hydration has consistently demonstrated its effectiveness. The use of N-acetylcysteine in the literature presents contradictory results, and recently a large trial has shown no clinical benefit. However, the possible benefit of combined use of these two measures (hydration along with administration of N-acetylcysteine), especially in patients at very high risk, is not sufficiently proved in the literature.

Our aim was to assess the potential effectiveness of this combined strategy in hospitalized patients at high risk of developing CIN, and undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) in the Clinical University Hospital "Lozano Blesa" in Zaragoza, Spain.

## METHOD

During the years 2010-2011 and as a project to improve the health care quality, the implementation of a protocol for the prevention of CIN after cardiac catheterization was introduced. It consisted on the periprocedural administration of 1000 ml of saline in 12 hours

and 1200 mg/12h of N-acetylcysteine orally for 2 days. The study was conducted over 2 years: data were collected prospectively during the year of implementation of the prophylaxis protocol and compared with a retrospective data collection from the year before the implementation of this protocol.

All patients admitted to the Coronary Care Unit of the Clinical University Hospital of Zaragoza diagnosed with NSTE-ACS, who underwent cardiac catheterization within 24-48 hours and had at least one of the following high risk for developing CIN were included: over 80 years, baseline creatinine greater than 1.5 mg / dl, history of diabetes mellitus or use of more than 400 ml of contrast during PCI. Patients who required intravenous inotropic use, intra-aortic balloon counterpulsation or mechanical ventilation and those with oligoanuria or anuria for 24 hours before the procedure, or were on dialysis programs were excluded.

Data regarding age, sex, history of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and smoking, and peak levels of creatine phosphokinase (CK) and troponin I, were obtained from their medical records. The number of vessels with severe coronary disease, the number of lesions treated and the volume of contrast administered were collected from the Interventional Cardiology Unit database.

Laboratory parameters (serum creatinine and clearance) were determined on the patient's arrival at hospital and 48 hours after cardiac catheterization. Creatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault formula.

In all cases the angiographic contrast material used was iobitridol, a hydro-soluble, nonionic, and low osmolarity contrast medium.

Patients were divided into two groups depending on the application of the administration protocol of CIN prophylaxis. The primary purpose of the study was the occurrence of CIN, defined as an increase in creatinine value of 0.5 mg / dl or 25% compared to baseline creatinine at 48 hours after the procedure.



Statistical analysis was performed using SPSS 19. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation and qualitative variables as percentages. Continuous variables following a normal distribution, according to the Kolmogorov-Smirnov test, were analyzed using the "Student's *t*-distribution" for independent samples. The binary and categorical variables were analyzed using the chi-square and ANOVA tests, respectively. The alpha statistical significance level was set at 0.05. The hazard ratio was calculated with a confidence interval of 95% and the number of patients needed to treat was calculated as the inverse of absolute risk.

## RESULTS

For 24 months, 125 patients were included in the study: 61 in the prophylaxis protocol group (N-acetylcysteine along with hydration with saline solution), and 64 out of the protocol, collected during the 12 months prior to application.

Table 1 shows the baseline characteristics of the two groups, with similar epidemiological characteristics. Baseline creatinine values were higher in the group

subjected to the protocol ( $1.11 \pm 0.51$  mg / dl vs.  $1.45 \pm 0.71$  mg / dl).

Table 2 shows the characteristics of coronary interventionism in each group: the density and distribution of coronary disease, and its treatment was similar in both groups, although infarct size was slightly higher in patients not subjected to prophylaxis (TnI:  $19.8 \pm 17.6$  ng / ml vs.  $13.9 \pm 14.4$  ng / ml,  $p = 0.04$ ). It is worth noticing the greater increase in creatinine after the procedure in patients who received no prophylaxis versus those who received it ( $0.36 \pm 0.68$  mg / dl vs.  $0.11 \pm 0.69$  mg / dl; 0.05).

Table 3 shows the summary of the indications for CIN prophylaxis, which shows a higher percentage of patients undergoing high volume of contrast in the treated group (30% vs. 48.3%,  $p = 0.04$ ).

A total of 30 patients (24%) developed CIN. The rate of CIN was significantly higher in the group that did not receive CIN prophylaxis: 35.9% (23/64) vs. 11.5% (7/61) ( $p = 0.003$ ), which acted as a protective factor for its occurrence with a relative risk of 0.32 (CI 95% 0.15 to 0.69). The number of patients needed to treat to prevent a CIN was 4 (95% CI 3 to 10).

**Table 1.** Baseline Characteristics.

| Variables                            | Control Group<br>(n=64) | Prophylaxis Group<br>CIN (n=61) |       |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------|
| Age (years)                          | 69,7 $\pm$ 10,4         | 69 $\pm$ 16,1                   | NS    |
| Sex (% males)                        | 82,8                    | 80,3                            | NS    |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 28,8 $\pm$ 3,8          | 28,4 $\pm$ 5                    | NS    |
| High blood pressure (%)              | 65,6                    | 72,8                            | NS    |
| Diabetes mellitus (%)                | 51,6                    | 42,6                            | NS    |
| Lipid disorder (%)                   | 51,6                    | 64                              | NS    |
| Smoking (%)                          | 15,6                    | 26,2                            | NS    |
| Basal creatinine (mg/dl)             | 1,11 $\pm$ 0,51         | 1,45 $\pm$ 0,71                 | 0.002 |

NS: Non significant.

**Table 2.** Procedure related characteristics.

| Variables                        | Control Group<br>(n=64) | Prophylaxis Group<br>CIN (n=61) |      |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------|
| 1 vessel disease (%)             | 26,8                    | 44,3                            | NS   |
| 2 vessel disease (%)             | 16,1                    | 11,5                            | NS   |
| 3 vessel disease (%)             | 57,1                    | 44,3                            | NS   |
| LMCA disease (%)                 | 7,8                     | 5                               | NS   |
| Target lesions                   | 2,1 ± 0,8               | 1,8 ± 0,8                       | 0.04 |
| Contraste volume (ml)            | 302 ± 166               | 318 ± 136                       | NS   |
| Creatinine after PCI (mg/dl)     | 1,47 ± 1                | 1,57 ± 1                        | NS   |
| Creatinina increase (mg/dl)      | 0,36 ± 0,68             | 0,11 ± 0,69                     | 0.05 |
| Highest troponin I level (ng/ml) | 19,8 ± 17,6             | 13,9 ± 14,4                     | 0.04 |
| Highest Creatin-fosfoquinase     | 757 ± 666               | 585 ± 438                       | NS   |

PCI: Percutaneous coronary interventionism

NS: Non significant

LMCA: Left main coronary artery

**Table 3.** Indications for contrast-induced nephropathy prophylaxis.

| Factores de riesgo               | Control Group<br>(n=64) | Prophylaxis Group<br>CIN (n=61) |      |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------|
| Age > 80 years (%)               | 25                      | 26,2                            | NS   |
| Diabetes mellitus (%)            | 51,6                    | 42,6                            | NS   |
| Basal creatinine > 1,5 mg/dl (%) | 22                      | 53,1                            | 0.01 |
| Contrast needed > 400 ml         | 30                      | 48,3                            | 0.04 |

NS: Non significant.

## DISCUSSION

In our center, the implementation of the protocol of hydration along with N-acetylcysteine in patients with NSTE-ACS at high risk of developing CIN was effective to reduce its incidence. It was decided to use high doses of N-acetylcysteine as the superiority of the 1200 mg dose compared to the 600 mg twice daily had been previously noted.

Many studies have assessed the ability of N-acetylcysteine to prevent CIN. In the work of Tepel et al. and the APART study, prophylactic administration of N-acetylcysteine along with parenteral hydration, was superior to hydration alone in preventing CIN in patients with elevated baseline serum creatinine (2% vs. 21% and 8% vs. 45% respectively). Recently, several studies have reported similar results. However, we can find many contradictory works. Briguori et al. failed to

demonstrate the benefit of N-acetylcysteine with hydration compared to hydration alone in 183 patients. Similarly, intravenous administration of N-acetylcysteine in 487 patients with impaired renal function was not effective in preventing CIN in the study of Webb et al. Several factors have been attributed to this disparity of results, but heterogeneity in the methodology of the studies is considered the main one. Many studies only included patients with renal failure without other risk factors from those described for the development of CIN. The multicenter, randomized, placebo-controlled ACT study also failed to demonstrate the protective role of N-acetylcysteine. 2308 patients with at least one risk factor for development of CIN were included and randomized to high doses of N-acetylcysteine 1200 mg (twice daily) before and after the procedure or placebo. The incidence of CIN was similar in both groups 12.7%

( $p = 0.97$ ). The limits defined for patients at risk were: age over 70 years (lower than in our sample) and contrast volume greater than 140 ml, much lower than the chosen one and possibly further from the reality of multivessel coronary artery disease treatment in a single procedure.

The hypothesis of this research suggests that the lack of benefit described in some studies may be due to the lack of high-risk patients in the treated groups, so that if the benefit existed only in these, it would be diluted in the total number of patients. That is why it was decided to analyze data from patients at very high risk. Similarly, those with NSTEMI-ACS were assessed, because they are high risk by definition, admitted to an intensive care unit, and allowing access to a baseline and post-procedure homogeneous analysis. The stringent criteria for high risk (older than 80 years, history of diabetes mellitus, significant renal failure or more than 400 ml of volume of contrast administered during the procedure) resulted in a casuistic that was lower than expected by the NSTEMI-ACS epidemiology, which did not allow proper randomization and it was possibly the cause of baseline differences between the 2 groups. However, this fact supports our hypothesis, so that although patients who received prophylaxis had an initial profile of higher risks (higher percentage of renal failure and high volume of contrast), they had lower incidence of CIN than the control group.

## CONCLUSIONS

Our study shows, with its limitations of a small casuistic, that in patients who are hospitalized and undergoing PCI for NSTEMI-ACS at high risk of developing CIN, the combined use of parenteral hydration with isotonic saline solution and N-acetylcysteine could be beneficial for its prevention.

## Conflict of interest

The authors state that there was no conflict of interest at the time of writing this manuscript.

## REFERENCES

1. Vercellino M, Bezante GP, Balbi M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into prevention and risk management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7(2):166-80.
2. Chong E, Poh KK, Shen L, Chai P, Tan HC. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J*. 2009;50 (3):250-4.
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(7):1393-9.
4. 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(19):2259-64.
5. Jian-hua LI, Neng-shu HE. Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. *Chinese Medical Journal*. 2011;124(23):4079-82.
6. Nallamoth BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med*. 2004;117(12):938-47.
7. Gonzales DA, Norsworthy KL, Kern SJ, Banks S, Slevng PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med*. 2007;5:32.
8. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study on the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med*. 2006;166: 161-6.
9. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the Randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011; 124(11):1250-9.
10. 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(9):874.e9-15.
11. 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(3):180-4.
12. Díaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol*. 2002; 89(3):356-8.
13. Calabro P, Bianchi R, Crisci M, Caprile M, Bigazzi MC, Palmieri R, et al. Use and efficacy of saline hydration and N-acetyl cysteine to prevent contrast-induced nephropathy in low-risk populations undergoing coronary artery angiography. *Intern Emerg Med*. 2011;6(6):503-7.

14. Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, Dogdu O, Vatankulu MA, Ayhan S, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS- a multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol.* 2012; 155(3):418-23.
15. 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(26):2773-82.
16. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, *et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):298-303.
17. 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(3):422-9.