

# ¿Además de la N-acetil-cisteína, qué pauta previene mejor la nefropatía asociada a la administración de contraste yodado: la hidratación con salino salino, con bicarbonato sódico o ambas con ácido ascórbico (Vitamina C)?



C. Briguori, F. Airoidi, D. D'Andrea, E. Bonizzoni, N. Morici, A. Focaccio, I. Michev, M. Montorfano, M. Carlino, J. Cosgrave, B. Ricciardelli, A. Colombo

**Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115(10): 1211-1217**

Análisis crítico: V. Barrio<sup>1</sup> / M. Velo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.



**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico controlado, no se describe el tiempo de seguimiento.



**Asignación:** Aleatorización por bloques según lista de números aleatorios generada por ordenador, en proporción 1:1:1.



**Enmascaramiento:** Doble ciego, aunque no se describe el método de enmascaramiento.



**Ámbito:** Dos Servicios de Cardiología Intervencionista en Hospitales Universitarios de Italia (Nápoles y Milán).



**Pacientes:** Se incluyeron 351 pacientes consecutivos con insuficiencia renal crónica (IRC) (creatinina sérica  $\text{—crs—} \geq 2$  mg/dl o filtrado glomerular renal estimado (FGRe) por la fórmula MDRD4 < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sometidos a coronariografía, arteriografía periférica o angioplastia entre enero de 2005 y agosto de 2006. Se excluyó a los pacientes con creatinina superior 8 mg/dl, antecedentes de diálisis, edema agudo de pulmón, infarto agudo de miocardio, exposición reciente (< 48 h a contrastes yodados), o en tratamiento con teofilina, dopamina, manitol o fenoldopam. Se calculó el índice pronóstico de riesgo para el desarrollo de neuropatía de contraste yodado (NCY) de acuerdo con Mehran<sup>1</sup>. El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada centro participante y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado antes de la inclusión.



**Intervención:** Todos los pacientes recibieron por vía oral 1.200 mg/12 h de N-acetil-cisteína (NAC) (Flumucil, Lab Zambon) el día previo y el mismo día del procedimiento radiológico, en el que además se suspendieron los diuréticos. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a 1 de cada 3 grupos: 1) suero salino isotónico (SS) al 0,9%, a un ritmo de 1 ml/kg/h (que se redujo a 0,5 ml/kg/h si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\text{—FEVI—} < 40\%$ ) durante 12 horas pre y post-procedimiento intervencionista con contraste yodado (SS 0,9 + NAC); 2) suero bicarbonato (154 mmol/l de NaHCO<sub>3</sub> en dextrosa y agua) a un ritmo de 3 ml/kg/h en la hora previa al procedimiento intervencionista y posteriormente a un ritmo de 1 ml/kg/h durante el mismo y en las 6 horas siguientes (Bic + NAC); 3) misma pauta de hidratación forzada con salino que en grupo 1 + 3 g de ácido ascórbico intravenoso (vit C) seguido de 2 g en la noche y a la mañana siguiente (se utilizó la vía parenteral por la baja biodisponibilidad del ácido ascórbico por vía oral) (SS 0,9 + NAC + Vit C). En todos los casos se utilizó un contraste yodado no iónico iso-osmolar (iodixanol, Visipaque, Amersham Health, 290 mOsm/kg de agua, 320 mg yodo/ml). No existieron diferencias entre los grupos en los tipos de procedimientos realizados, coronariografía diagnóstica (33%), coronariografía intervencionista electiva (29%) o no (25%) y angiografía carotídea o ilio-femoral (15%).



**Variables de resultado:** *Principal:* incremento de creatinina > 25% sobre la basal a las 48 h. *Secundarias:* incremento de creatinina > 0,5 mg/dl sobre la basal a las 48 h, disminución > 25% del FGRe a las 48 h y necesidad de diálisis en los 5 días tras el procedimiento.



**Tamaño muestral:** Para una reducción en la tasa de la NCY desde el 15% en el grupo de SS 0,9 + NAC hasta el 2% en el grupo Bic + NAC (si cuadrado de 2 colas), se necesitarían 96 pacientes por grupo para alcanzar una potencia del 90% con un error de tipo 1 < 0,05.

**Estadística:** Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para comparar las características demográficas y basales de los pacientes en cada grupo. El análisis de la variable principal se realizó con la prueba exacta de Fisher. Para estimar el impacto sobre la creatinina a las 48 horas de la estrategia preventiva en cada grupo, se utilizó un modelo de ANCOVA con transformación logarítmica de la creatinina y utilizando como covariables el nivel basal de creatinina y el índice pronóstico de NCY. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos y se utilizó el ajuste de Bonferroni (con un umbral de significación en 0,025) para comparaciones múltiples.

**Patrocinio:** No consta de forma explícita.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** No hubo diferencias estadísticamente significativas en variables demográficas (edad media  $\pm$  desviación estándar- 70  $\pm$  9 años, 82,5% varones), en comorbilidad (FEVI 50  $\pm$  11%, hipertensión arterial 87%, diabetes mellitus 54%, enfermedad vascular periférica 30%), en grado basal de IRC (crs 1,95 mg/dl, rango intercuartílico 1,80-2,28 mg/dl, FGRe 33  $\pm$  8 ml/min), ni en volumen de contraste yodado (172  $\pm$  99 ml), aunque se utilizó un volumen alto (predefinido como mayor de 140 ml en más del 50%) o en índice pronóstico de NCY (9,3  $\pm$  3,5), aunque este fue más severo (> 11) en un porcentaje mayor del grupo Bic + NAC (36%) comparado con el grupo SS 0,9 + NAC (24%) y el grupo SS 0,9 + NAC + VitC (26%),  $p = 0,054$ ). Como era de esperar por el protocolo, el volumen total de suero infundido fue menor en el grupo de Bic + NAC (1.081  $\pm$  445 ml) que en el grupo de SS 0,9 + NAC (1.562  $\pm$  585 ml) o en el grupo SS 0,9 + NAC + VitC (1.599  $\pm$  584 ml),  $p = 0,001$ . Los pacientes del grupo Bic + NAC alcalinizaron la orina (pH urinario 6,6  $\pm$  0,9), mientras que el pH urinario de los otros grupos no se modificó (pH 5,4  $\pm$  0,6,  $p < 0,001$ ).

Variable principal	SS 0,9 + NAC (n = 111)	Bic + NAC (n = 108)	SS 0,9 + NAC + Vit C (n = 107)
<b>&gt; 25% cr sérica (%)</b>	11/111 (9,9)	2/108 (1,9)	10/107 (9,3)
RRR (%) (IC 95%)	8,1% (1,9% a 14,2%)	7,5% (1,4% a 13,6%)	
RRR (%) (IC 95%)	81% (25% a 95%)	80% (20% a 95%)	
NNT (IC 95%)	13 (8 a 52)	14 (8 a 71)	
En el análisis ANCOVA se confirma el efecto del tratamiento preventivo (F = 3,85, $p = 0,022$ ) con el ajuste con creatinina basal e índice pronóstico de riesgo como covariables.			
<b>Variables Secundarias</b>			
<b>Incremento de cr sérica &gt; 50% (%)</b>	12/111 (10,8)	1/108 (0,9)	12/107 (11,2)
RRR (%) (IC 95%)	91% (49% a 99%)	92% (51% a 99%)	
NNT (IC 95%)	11 (7 a 27)	10 (7 a 25)	
<b>Disminución de eGFR &gt; 25% (%)</b>	10/111 (9)	1/108 (0,9)	10/107 (9,3)
RRR (%) (IC 95%)	90% (38% a 98%)	90% (40% a 98%)	
NNT (IC 95%)	13 (8 a 41)	12 (8 a 39)	
<b>Diálisis en primeros 5 días</b>	1/111 (0,9)	1/108 (0,9)	4/107 (3,7)
RRR (%) (IC 95%)	3% (-82% a 90%)	75% (-65% a 96%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 3997 (NNTB 40 a infinito a NNTH 41)*	NNTB 36 (NNTB 15 a infinito a NNTH 83)*	

\* Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. [http://www.senefrobe.org/notas\\_metodologicas\\_publico.asp](http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp), 16 de noviembre de 2006.

## Efectos Secundarios

No se describen.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La estrategia combinada de hidratación parenteral con bicarbonato sódico más NAC es superior a la asociación de salino isotónico más NAC solo o en combinación con ácido ascórbico, en la prevención de la nefropatía asociada a contrastes yodados en pacientes con índice de riesgo medio o alto.

## CLASIFICACIÓN

Fracaso renal agudo. Nefrotoxicidad por contrastes yodados. Profilaxis. N-acetil-cisteína. Suero fisiológico. Suero bicarbonatado. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Ensayo clínico controlado (ECC) con numerosos y potencialmente serios problemas metodológicos que cuestionan su validez interna<sup>1</sup>. A destacar:

- 1) No consta que el ensayo estuviera registrado ni la fuente de financiación.
- 2) Al realizar el cálculo del tamaño muestral, no se tienen en cuenta las pérdidas potenciales, aunque finalmente se incluyeron 117 pacientes por grupo, lo que supone un 22% más de lo estimado inicialmente.
- 3) No se describe el tiempo de seguimiento, la aleatorización ni la forma de enmascaramiento.
- 4) Habitualmente no se corrige el FGRe estimado por MDRD4 por superficie corporal.
- 5) No se realizó análisis por intención de tratar sino por protocolo, se excluye del análisis a aquellos pacientes que no completaron el protocolo, bien por no ser sometidos a la exploración radiológica con contraste yodado (n = 2), bien por no disponer del valor de la creatinina sérica a las 48 h (n = 23), aunque de estos últimos se dispone de un valor de creatinina sérica en la semana posterior al procedimiento y en ningún caso superó el umbral del 25% sobre el basal. Asumiendo estos datos y realizando el análisis por intención de tratar no altera sustancialmente los resultados, al menos en lo que respecta a la variable principal.

Variable principal	SS 0,9 + NAC (n = 118)	Bic + NAC (n = 117)	SS 0,9 + NAC + Vit C (n = 116)
> 25% cr sérica (%)	11/118 (9,3%)	2/117 (1,7%)	10/116 (9,3%)
RRR (%) (IC 95%)	82 (26 a 95)	82 (26 a 95)	
RAR (%) (IC 95%)	7,6 (1,9 a 13,4)	7,6 (1,6 a 13,6)	
NNT (IC 95%)	14 (8 a 54)	14 (8 a 61)	

- 6) No se expresan los resultados como RR o RAR ni se comunican NNT ni IC 95%. No se realizó análisis multivariante salvo el ANCOVA con ajuste por creatinina basal e índice pronóstico de riesgo.
- 7) No se especifica *a priori* los análisis de subgrupos realizados (volumen de contraste yodado, índice pronóstico de NCY y presencia de diabetes).
- 8) No se describen los efectos adversos ocurridos.
- 9) Para un diseño factorial 2 x 2 faltarían los grupos Bic + VitC y SS 0,9 + VitC, lo cual es una lástima ya que no permite dilucidar si el efecto encontrado está en parte mediado por la adición de NAC o VitC y las potenciales interacciones de estas intervenciones.

A pesar de todo lo anterior, el resultado del ensayo es importante ya que consigue una importante reducción (RRR 82%, IC 95% 26-95%) en la incidencia de NCY en una población de riesgo al menos moderado con la administración conjunta de NAC y suero bicarbonato parenteral, aunque el volumen administrado de líquidos parenterales sea menor y el índice pronóstico de riesgo fuera mayor en el grupo que recibió bicarbonato + NAC.

Estos resultados concuerdan plenamente tanto en dirección como en magnitud del efecto con los del ECC publicado hace 3 años<sup>2</sup> que comparaba en una población con similar perfil de riesgo para el desarrollo de NCY, la administración sólo de suero salino al 0,9% frente a la suero bicarbonato.

## REFERENCIAS

1. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399.
2. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Ensayo clínico controlado con serios problemas metodológicos que muestra una importante reducción del riesgo de desarrollar nefropatía por contraste yodado en una población de riesgo moderado/alto con la administración profiláctica de suero bicarbonato junto con NAC frente a la administración de suero salino junto con NAC o ácido ascórbico. La baja calidad metodológica del presente estudio obliga a reproducir estos resultados en otras poblaciones antes de recomendar su utilización de forma universal.