



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultat de Medicina y Odontologia

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina 3139

TESIS DOCTORAL

**Estudio sobre la Utilidad de la N-acetilcisteína y
Trimetazidina en la Prevención de la Nefropatía Inducida
por Contraste en Pacientes Sometidos a Coronariografía**

Presentada por: Claudia Cabadés Rumbeu

Dirigida por: Dr. Vicente Mora Llabata

Dr. Ildefonso Roldán Torres

Valencia, abril 2023

Vicente Mora Llabata, doctor en Medicina y Cirugía e **Ildefonso Roldán Torres**, doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado Asistencial de Medicina de la Universitat de València, ambos Facultativos Especialistas de Cardiología en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

CERTIFICAN: Que la tesis doctoral titulada “**Estudio sobre la utilidad de la N-acetilcisteína y trimetazidina en la prevención de la nefropatía inducida por contraste en pacientes sometidos a coronariografía**”, que presenta Doña Claudia Cabadés Rumbeu, licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia, ha sido realizada bajo nuestra dirección y está preparada para su exposición y defensa ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste firmamos la presente en Valencia, a 20 de abril de 2.023.

Fdo. Dr. Vicente Mora Llabata.

Fdo: Dr Ildefonso Roldán Torres

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, por creer en mí desde el minuto cero. Por ser maestros. Por su apoyo, paciencia e inestimable ayuda en la elaboración de este manuscrito y SIEMPRE.

A mis padres, por haberme dado lo más valioso para el camino de la vida: una educación basada en la cultura del esfuerzo, en el respeto y en el cariño. Porque yo soy reflejo de lo que he vivido a su lado. Simplemente GRACIAS.

A Javi, porque sin él no hubiera sido posible llegar hasta aquí. Por su apoyo incondicional frente a cada adversidad durante este largo camino. Por impulsarme a crecer. Por enseñarme lo realmente IMPORTANTE en esta vida.

A mis hijos, Javi jr y Mateo, por haber tenido que asumir mi ausencia a pesar de su corta edad. Porque el TIEMPO compartido es lo más enriquecedor que les podemos ofrecer.

Al equipo de Hemodinámica del H.U. Dr Peset de aquellos años. A mis co-residentes ahora AMIGOS y AMIGAS que tanto me ayudaron. Formáis parte de esta tesis.

La constancia.
El verdadero secreto del éxito.

A Javi, el motor de mi vida

A Javi jr. y Mateo, mi vida

A mis padres

ÍNDICE

Página/s

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABLAS

LISTA DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

1. DAÑO RENAL AGUDO	33
1.1. Antecedentes y desarrollo de las definiciones actuales.	33
2. DAÑO RENAL AGUDO INDUCIDO POR CONTRASTE	38
2.1. Epidemiología.	38
2.1.1. Incidencia.	38
2.1.2. Factores de riesgo.	41
2.2. Fisiopatología: esquema.	43
2.2.1. Clases de medios de contraste yodados.	44
2.2.2. Procesos relacionados con la fisiopatología.	49

2.2.2.1. Daño tubular renal.	50
2.2.2.2. Hipoperfusión renal.	54
2.3. Prevención y gestión del riesgo.	61
2.3.1. Escalas de riesgo.	61
2.4. Prevención.	69
2.4.1. Expansión intravascular durante la exposición.	69
2.4.1.1. Elección del tipo de cristaloiide.	72
2.4.1.2. Hidratación intravenosa profiláctica.	73
2.4.1.3. Estrategias de optimización de la hidratación.	74
2.4.2. Protección renal directa.	78
2.4.3. Tecnologías de administración y extracción de MC.	79
2.4.4. Medidas farmacológicas.	79
2.4.4.1. Estrategias farmacológicas específicas.	80
3. BIOMARCADORES EN EL DAÑO RENAL AGUDO	94
3.1. Biomarcadores funcionales de DRA.	94
3.1.1. Creatinina sérica.	94
3.1.2. Cistatina C.	98

3.1.3. Cinética de la TFG.	104
3.2. Biomarcadores de daño renal estructural.	105
4. DRA-IC Y EVENTOS CARDIOVASCULARES	109
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	115
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
1. HIPÓTESIS	119
2. OBJETIVOS	120
2.1. Objetivo principal.	120
2.2. Objetivos secundarios.	120
MATERIAL Y MÉTODOS	
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES	125
1.1. Tipo de estudio.	126
1.2. Selección de la población.	126
1.2.1. Criterios de inclusión.	127
1.2.2. Criterios de exclusión.	127
1.3. Seguimiento.	128
1.4. Criterios de evaluación.	128
2. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO	129
3. PROCEDIMIENTOS	130
3.1. Evaluación clínica y exploraciones complementarias.	130
3.2. Protocolos de prevención de DRA-IC.	131

3.3. Variables.	132
3.3.1. Relacionadas con el efecto.	132
3.3.2. Relacionadas con la exposición.	133
3.4. Parámetros de laboratorio.	136
3.4.1. Métodos de laboratorio para Crs y CisC.	138
4. DEFINICIONES	139
4.1. DRA-IC.	139
4.2. Eventos adversos cardiovasculares en el seguimiento.	140
5. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN	141
6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	141
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	143
RESULTADOS	
1. SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE PARTICIPANTES	150
2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN TOTAL	151
2.1. Características basales.	151
2.1.1. Función renal al ingreso.	158
2.2. Variaciones precoces de Crs y CisC en la población total.	159
2.3. Variaciones precoces de Crs y CisC en grupos de estudio.	162
3. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN	165

3.1. Incidencia de DRA-IC.	165
3.2. Medidas de asociación e impacto.	167
3.2.1. Comparación entre los grupos SF y SF+TMZ.	167
3.2.2. Comparación entre los grupos SF y SF+NAC.	167
3.3. Análisis de subgrupos de mayor riesgo basal de DRA- IC.	169
4. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN DESARROLLO DE DRA-IC	170
4.1. Función renal según el desarrollo de DRA-IC	174
4.1.1. Evolución de la creatinina sérica y de la TFGe _{Crs} .	175
4.1.2. Evolución de la cistatina C y la TFGe _{CisC} .	180
4.1.2.1. Utilidad de la Cistatina C en la detección del DRA-IC.	182
4.2. Valor predictor de DRA-IC de los biomarcadores renales.	183
4.3. Cinética de las TFGe como predictor de DRA-IC.	186
4.4. Combinación de biomarcadores en la estratificación del riesgo de DRA-IC.	187
5. FACTORES PREDICTORES DE DRA-IC	188

5.1. Utilidad de la combinación de un modelo clínico con biomarcadores de función renal para predecir DRA-IC.	188
6. EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES EN EL SEGUIMIENTO.	190
6.1. Análisis de supervivencia según DRA-IC en el ingreso.	191
6.2. Efecto de factores de riesgo en la ocurrencia de EACV.	194
DISCUSIÓN	
1. INCIDENCIA Y FACTORES RELACIONADOS CON EL DRA-IC	199
2. INCIDENCIA DE DRA-IC SEGÚN LA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN	213
2.1. Hidratación aislada con NaCl 0,9%.	213
2.2. Hidratación con NaCl 0,9% y N-Acetilcisteína.	217
2.3. Hidratación con NaCl 0,9% y trimetazidina.	227
3. BIOMARCADORES DE FUNCIÓN RENAL EN LA PREVENCIÓN DEL DRA-IC	232
3.1. Creatinina sérica.	232
3.2. Cistatina C.	235
3.3. Otros biomarcadores:	242

3.3.1. Cociente albúmina/creatinina en orina.	242
3.3.2. Cinética de la tasa de filtrado glomerular.	243
4. MODELO DE RIESGO COMBINADO	245
5. EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES EN EL SEGUIMIENTO	245
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	253
7. PERSPECTIVA	255
CONCLUSIONES	259
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	265
ANEXOS	323
MATERIAL SUPLEMENTARIO	341

ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
ADOs	Antidiabéticos orales
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AIT	Accidente isquémico transitorio
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANOVA	Análisis de la varianza
ARA II	Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II
ASC	Área de superficie corporal
BCIAo	Balón de contrapulsación intraaórtico
BPAC	Bypass aorto coronario
BS	Bicarbonato sódico
CAC	Cociente albúmina creatinina
CCr	Aclaramiento de creatinina
CdE	Calidad de la evidencia
CEIm	Comité de investigación de medicamentos
CI	Cardiopatía isquémica

Cin – TFG _e	Cinética de la tasa de filtrado glomerular
Cin - TFG _{Crs}	Cinética de la tasa de filtrado glomerular con la creatinina
Cin – TFG _{CisC}	Cinética de la tasa de filtrado glomerular con la cistatina C
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD EPICisC	Ecuación CKD EPI basada en la cistatina C
CMSC	Contrast Media Safety Committee
CisC	Cistatina C
CoQ10	Coenzima Q10
CRF	Cardiovascular research foundation
Crs	Creatinina sérica
CV	Cardiovascular
CV _I	Variación biológica intraindividual
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
DMAC	Dosis máxima aceptable de contraste
DR	Diferencia de riesgos
DRA	Daño renal agudo
DRA - AC	Daño renal agudo asociado a contraste
DRA - IC	Daño renal agudo inducido por contraste
EACV	Eventos adversos cardiovasculares

ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ERA	Enfermedad renal aguda
ERC	Enfermedad renal crónica
ERT	Enfermedad renal terminal
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
ET	Endotelina
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FG	Filtrado glomerular renal
FR	Función renal
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
Hto	Hematocrito
HDLc	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAC	Inyección automatizada de contraste
IBP	Inhibidor de la bomba de protones

IC	Insuficiencia cardiaca
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECAS	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IL-18	Interleukina - 18
IMC	Índice de masa corporal
IR	Insuficiencia renal
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KIM-1	Urine kidney injury molecule-1
LDLc	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
MC	Medio de contraste yodado
L-FABP	Proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático
MCBO	Medio de contraste de baja osmolaridad
MCHO	Medio de contraste hiperosmolar
MCIO	Medio de contraste isoosmolar
NAC	N-acetilcisteína
NAG	N-acetil- β -D-glucosaminidasa
NGAL	Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPIA	Near Infrared Particle Immunoassay

ON	Óxido nítrico
OR	Odds ratio
PCRus	PCR ultrasensible
PIR	Preacondicionamiento isquémico remoto
PTDVI	Presión telediastólica del ventrículo izquierdo
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción de riesgo relative
SCA	Síndrome coronario agudo
SF	Suero salino 0,9%
TC	Tomografía axial computarizada
TCP	Túbulo contorneado proximal
TFGe	Tasa de filtrado glomerular estimada
TFGm	Tasa de filtrado glomerular medida
TIMP-2-IGFBP7	Producto del inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7
TMZ	Trimetazidina
TSA	Análisis secuencial de prueba
VPn	Valor predictivo del resultado negativo negativo
VPp	Valor predictivo positivo del resultado positivo

LISTA DE TABLAS

Página/s

INTRODUCCIÓN

Tabla 1	Clasificaciones de DRA.....	35
Tabla 2	Descripción general de los MC yodados.....	47
Tabla 3	Modelo de Mehran de predicción de DRA-IC....	64
Tabla 4	Modelos predictivos de DRA-IC.....	66
Tabla 5	Ensayos sobre la TMZ en DRA-IC.....	93

RESULTADOS

Tabla 6	Características basales de la población.....	153
Tabla 7	Variables relacionadas con el procedimiento...	157
Tabla 8	Categorías de riesgo: TFGe y albuminuria.....	159
Tabla 9	Evolución de creatinina sérica 1ª semana..	160
Tabla 10	Evolución de cistatina C 1ª semana.....	161
Tabla 11	Comparación de la evolución precoz de Crs....	164

Tabla 12	Comparación de la evolución de cistatina C....	165
Tabla 13	Efecto del tratamiento en subgrupos de riesgo	169
Tabla 14	Características de pacientes con/sin DRA-IC...	171
Tabla 15	Categorías de TFGe _{CrS} y albuminuria al inicio..	175
Tabla 16	Creatinina sérica según DRA-IC.....	176
Tabla 17	TFGe _{CrS} según DRA-IC.....	178
Tabla 18	Efecto global y según DRA-IC en la TFGe _{CrS} a 6 meses.....	180
Tabla 19	Cistatina C según DRA-IC.....	180
Tabla 20	TFGe _{CisC} según DRA-IC.....	182
Tabla 21	Valores predictivos y curva ROC para valores de corte de Cistatina C a las 24 horas.....	183
Tabla 22	Precisión diagnóstica de los valores de corte basales de biomarcadores. Estimación para nuestra prevalencia de DRA-IC.....	184
Tabla 23	Análisis uni y multivariable y desarrollo de DRA-IC.....	189
Tabla 24	Eventos adversos en grupos con/sin DRA-IC...	191
Tabla 25	Efecto global y según DRA-IC sobre EACV..	194
Tabla 26	Predictores de riesgo de EACV.....	195

LISTA DE FIGURAS

	Página/s
INTRODUCCIÓN	
Figura 1 Incidencia de DRA clasificación KDIGO...	36
Figura 2 Citas en PubMed de “contrast-induced nephropathy”	38
Figura 3 Mecanismos implicados en el DRA-IC.....	44
Figura 4 Estructura de tres medios de contraste...	45
Figura 5 Fisiología renal. Respuesta a la inyección de contraste.....	56
Figura 6 Respuesta del flujo renal al contraste.....	58
Figura 7 Expansión de volumen intravascular y DRA-IC.....	70
Figura 8 Estructura química de la N-acetilcisteína	83
Figura 9 Estructura química de la Trimetazidina..	91
Figura 10 Relación curvilínea entre Crs y la TFGm..	96
Figura 11 Esquema de DRA según combinación de marcadores.....	106
Figura 12 Relación entre DRA, ERA, y ERC.....	110

MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 13	Cronograma de mediciones de Crs y CisC	131
Figura 14	Resumen del cálculo del tamaño muestral	142

RESULTADOS

Figura 15	Estimación del riesgo de DRA-IC.....	149
Figura 16	Flujo de pacientes según lista STROBE.....	151
Figura 17	Evolución precoz de la creatinina sérica..	160
Figura 18	Evolución precoz de la cistatina C.....	161
Figura 19	Evolución de la Crs en los grupos de estudio.	163
Figura 20	Evolución de la cistatina C en los grupos de estudio.....	164
Figura 21	Incidencia de DRA-IC.....	166
Figura 22	Medidas de asociación e impacto.....	168
Figura 23	Variaciones precoces y tardías de Crs según DRA-IC.....	177
Figura 24	Gráfico de las TFGe _{Crs} en los grupos con y sin DRA-IC.....	179
Figura 25	Gráfico de los valores de Cistatina C y DRA-IC	181

Figura 26	Curva ROC y diagrama con valores predictivos según la prevalencia de DRA-IC observada para $\uparrow$ CisC $\geq 10\%$	183
Figura 27	ROC de valores basales de biomarcadores y DRA-IC.....	185
Figura 28	Valores de las ABC ROC para combinaciones de biomarcadores y DRA-IC.....	187
Figura 29	Curvas ROC de modelos para predecir de DRA-IC.....	190
Figura 30	Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y DRA-IC.....	194
Figura 31	Curvas de función de riesgo de EACV según DRA-IC.....	193
Figura 32	Curvas de supervivencia según DRA-IC ..	195

INTRODUCCIÓN

1. DAÑO RENAL AGUDO

1.1. Antecedentes y desarrollo de las definiciones actuales.

El daño renal agudo (DRA) se define por la disminución rápida de la tasa de filtrado glomerular (TFG), estimada con un biomarcador de la función excretora —generalmente la creatinina sérica (Crs)—, y oliguria limitadas a 7 días¹. Se trata de una patología frecuente, relacionada con varios factores de riesgo y/o causas². Su estandarización se ha visto retrasada durante años por la ausencia de una nomenclatura uniforme que describiera tanto la función normal como la patología renal³⁻⁵. Varias sociedades científicas y grupos de estudio han propuesto sus definiciones, con criterios diferentes, lo que ha restringido que se apliquen en la clínica y la investigación⁶⁻⁹.

Con el objetivo de paliar la falta de consenso, en el año 2004 el grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) publicó su clasificación RIFLE (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss, **E**nd-stage), que gradúa en varias categorías de gravedad el DRA y permite comunicar cambios específicos en la función renal del paciente^{10,11}. En 2007, la Acute Kidney Injury Network (AKIN) difunde sus criterios¹² como una evolución de la clasificación RIFLE. La nueva clasificación incluye 3 estadios,

que se corresponden con las categorías de riesgo, daño y fallo, añade el criterio de aumento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas (h) para el estadio 1, suprime el filtrado glomerular como marcador de DRA y elimina las etapas de pérdida de función y enfermedad renal terminal.

La clasificación de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012¹³, fusiona las clasificaciones RIFLE y AKIN, y añade los cambios en Crs y diuresis que ocurren desde las 48 horas hasta los 7 días posteriores al daño renal. La gravedad (estadio) viene determinada por el nivel de incremento de la Crs y/o el grado de oliguria y en pacientes con ERC, cataloga cualquier elevación de Crs ≥ 4 mg/dl como estadio 3. Además, acepta que el criterio de diuresis se limite a los pacientes críticos y que, en otros entornos clínicos, el diagnóstico y gravedad del DRA se establezcan en función de los cambios en la concentración de Crs. En 2019¹⁴, se acordó que sea esta definición KDIGO la que se emplee para determinar y clasificar el DRA en general y el inducido por medios de contraste yodados (MC), en particular (tabla 1).

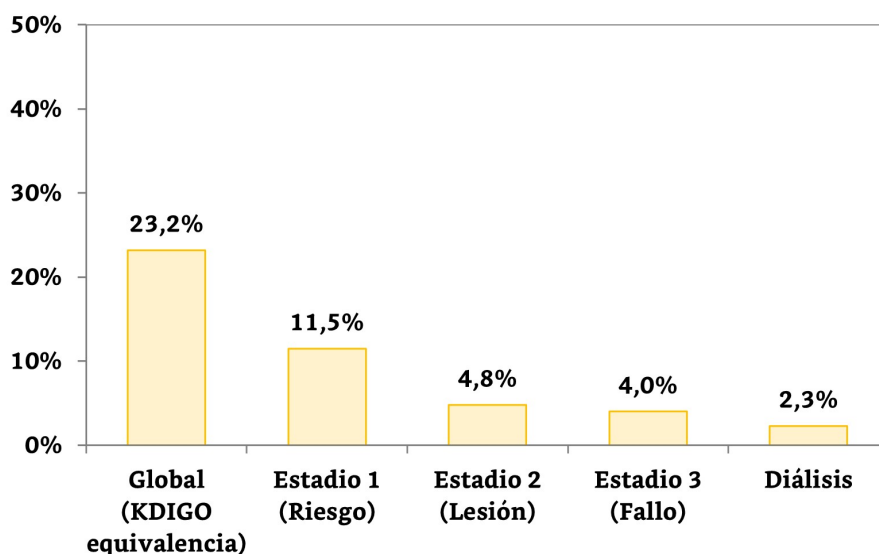
Tabla 1. Clasificaciones de DRA. Modificadas de¹¹⁻¹³

RIFLE			
Definición DRA: Aumento Crs > 50% en 7 días			
Categorías de riesgo		Criterios	
Risk	Riesgo	↑ Crs x 1,5	↓ FG >25%
Injury	Lesión	↑ Crs x 2	↓ FG >50%
Failure	Fallo	↑ Crs x 3 ↑ Crs >4 +agudo >0,5	↓ FG >75%
Loss	Pérdida	Pérdida de FR >4 semanas	
ESRD	ERT	Pérdida irreversible FR >3 meses	
AKIN			
Definición DRA: ↑ Crs ≥0,3 mg/dl o ≥50% en 48 horas			
Estadio	Criterios de aumento de Crs ^a		
1	↑ Crs x 1,5 – 1,9 o Δ ≥0,3 mg/dl		
2	↑ Crs x 2 – 2,9		
3	↑ Crs ≥ x 3 o ↑ ≥ 0,5mg/dl hasta ≥ 4 mg/dl		
^a Exige 2 medidas de Crs separadas por 48 horas siendo el 1º valor el basal.			
KDIGO			
Definición DRA: ↑ Crs ≥0,3 mg/dl en 48 horas o ≥50% en 7 días			
Estadio	Criterios de aumento de Crs		
1	↑ Crs x 1,5 – 1,9 o Δ ≥0,3 mg/dl en 48 horas		
2	↑ Crs x 2 – 3 del nivel basal		
3	↑ Crs ≥ x 3, o Si Crs basal ≥4 mg/dl: ↑ ≥0,3 mg/dl en 48 horas o ≥50% a los 7 días, o Cualquier requerimiento de tratamiento sustitutivo		

Abreviaturas: Crs: creatinina sérica; DRA: daño renal agudo; ERT: enfermedad renal terminal; FG: filtrado renal; FR: función renal. Se han omitido los criterios de diuresis.

En 2013, Susantitaphong et al.¹⁵ publicaron el mayor metanálisis descrito hasta el momento sobre la incidencia de DRA, con más de 49 millones de pacientes incluidos entre 2004 y 2012. En sus 154 estudios, el DRA se definió según los criterios KDIGO o «KDIGO – equivalente», es decir, mediante la unificación de los criterios RIFLE o AKIN adoptados en los estudios individuales. La incidencia acumulada global de DRA observada alcanzó el 23,2% (IC 95%: 21,0 - 25,7) y, para los estadios 1, 2 y 3, fue del 11,5%, 4,8% y 4,0%, respectivamente (figura 1). Entre los pacientes ingresados varió entre el 19,9% y el 31,7% dependiendo del nivel de la atención hospitalaria.

Figura 1. Incidencia de DRA estimada clasificación KDIGO



Incidencia acumulada de DRA en estudios que utilizaron un sistema de definición y estadificación equivalente al de la clasificación KDIGO.

En nuestro medio, según la clasificación KDIGO, se ha comunicado una frecuencia de DRA en los pacientes hospitalizados mucho más baja (5%) —entre el 8,3% y el 20,7%—, según el servicio de ingreso. Este resultado puede deberse a circunstancias locales y/o a la exclusión de los casos con DRA adquirido en la comunidad¹⁶. La adopción de criterios estandarizados ha facilitado la comparación epidemiológica y de resultados en el entorno hospitalario. Ello no implica que el DRA deba considerarse como una entidad única, sino como un conjunto de escenarios clínicos, etiologías, comorbilidad subyacente, exposición a fármacos y gravedad de la disfunción renal (cuadro 1)¹⁷.

Cuadro 1. Variabilidad epidemiológica en el DRA

Variables que explican los hallazgos dispares acerca del DRA.

Factores relacionados con el paciente

- Características basales: edad, género.
- Comorbilidad: diabetes mellitus, enfermedad CV y ERC.
- Exposición crónica a fármacos.

Factores asociados a la enfermedad aguda

- Condiciones que conducen al DRA: sepsis y shock.
- Exposición a fármacos y sustancias nefrotóxicas.
- Disfunción orgánica asociada.

Factores asociados con el uso de criterios de diagnóstico

- Uso de distintas clasificaciones: KDIGO, RIFLE y AKIN.
- Uso de criterios de creatinina sérica únicamente.
- Uso de criterios variables de diuresis.
- No disponer de creatinina sérica basal y/o uso incorrecto.

Modificada de¹⁷. Abreviaturas: CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica. Resto, como previas.

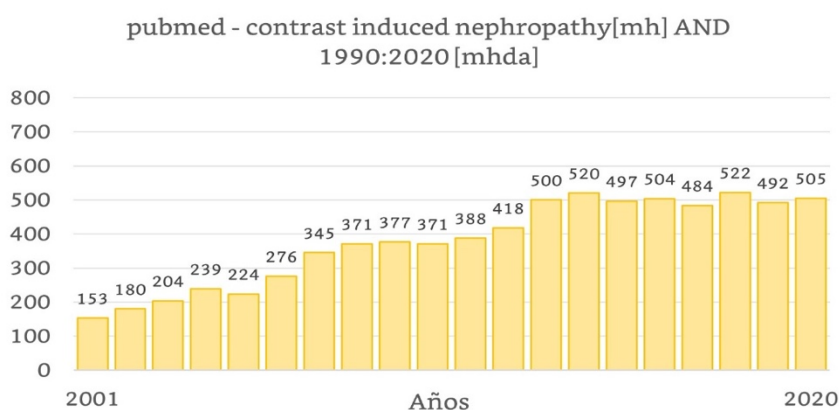
2. DAÑO RENAL AGUDO INDUCIDO POR CONTRASTE

2.1. Epidemiología.

2.1.1. Incidencia.

El DRA inducido por la administración de un MC fue descrito por primera vez en 1.954 tras la realización de una urografía iv a un paciente con enfermedad renal previa¹⁸. Desde entonces, se mantiene como un tema de actualidad, análisis y debate (figura 2)¹⁹. El cálculo de su verdadera incidencia es complejo, puesto que se ve dificultado tanto por los criterios diagnósticos utilizados en los estudios como por las características de la población incluida en ellos²⁰.

Figura 2. Citas en PubMed de “contrast-induced nephropathy”



Recientemente, se ha propuesto el concepto de *daño renal agudo asociado a contraste* (DRA-AC), término general que describe el deterioro repentino de la función renal que *coincide* con la administración intravascular de un MC, sea o no la causa, y el de *daño renal agudo inducido por contraste* (DRA-IC)—antigua nefropatía inducida por contraste—, término específico que se refiere al deterioro repentino de la función renal *causado* por la administración intravascular de contraste; por lo tanto, es un subgrupo del DRA-AC y no sinónimo. Es probable que la incidencia informada incluya una combinación de ambos tipos^{5,21}.

Una parte importante de la bibliografía existente sobre el DRA-IC deriva de ensayos en pacientes a los que se realiza cateterismo cardíaco y, por lo tanto, la administración del MC es intraarterial²². Esta vía se relaciona con una mayor incidencia de DRA, necesidad de diálisis y mortalidad cuando se compara con la vía de administración intravenosa, aunque no se ha dilucidado si las complicaciones más frecuentes son atribuibles a la propia vía de administración, a diferencias en la susceptibilidad al DRA entre los pacientes a los que se realiza un tipo u otro de procedimiento, o a causas iatrogénicas intrínsecas^{22,23}. Los estudios publicados sobre la

administración intraarterial, con frecuencia muestran sesgos —carecen de grupo control— que dificultan distinguir si los aumentos en el nivel de la Crs dependen del MC²⁴. Sin embargo, aunque los ensayos sin grupo control proporcionan el nivel más débil de evidencia clínica respecto a causalidad, no es posible realizar estudios controlados que comparen pacientes expuestos y no expuestos al MC intraarterial, ya que su administración es inherente a estos procedimientos²⁵.

Se acepta que el riesgo de DRA-IC en la población general con función renal normal es bajo, incluso en presencia de diabetes mellitus (DM), con una incidencia del 1 - 2%. Del mismo modo, se admite que la frecuencia aumenta y puede llegar al 25% en pacientes con ERC preexistente aislada y/o en combinación con factores de riesgo como DM, insuficiencia cardíaca, edad avanzada y exposición a fármacos nefrotóxicos²⁶⁻²⁸. Un estudio retrospectivo en 4.622 pacientes, determinó una incidencia global de DRA adquirido en el hospital del 7,2% y responsabilizó a la administración de un MC intravascular al 11,3% de los episodios, siendo un 2,8% atribuidos a la realización de una coronariografía²⁹. De manera similar, un análisis observacional objetivó una

incidencia global de DRA-IC tras una intervención coronaria percutánea (ICP) del 2,0%³⁰.

En los últimos años se ha comprobado una tendencia descendente, o estabilización, en la incidencia de DRA-IC. Este dato se atribuye a la mejor estratificación del riesgo y adopción general de medidas de prevención. Entre los pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio (IAM) a los que se practicó un cateterismo cardiaco, se registró un descenso relativo del 33% en el número de casos de DRA-IC (del 24,6% en el año 2000 al 16,5% en 2008)³¹. Los datos recopilados entre 2009 y 2011 en el registro Cath - PCI del National Cardiovascular Data Registry (NCDR) revelaron una incidencia global de DRA-IC del 7,1%. El análisis en 2014 del mismo registro obtuvo resultados similares —entre el 7% y el 8%—, lo que apoya la referida estabilización de la incidencia³².

2.1.2. Factores de riesgo.

El DRA-IC se relaciona directamente con el nivel de riesgo preexistente. En el análisis de Bartholomew et al.³⁰, la incidencia de DRA-IC en el grupo considerado de menor riesgo (> 60% de la cohorte) fue del 0,3%, mientras que en el de

mayor riesgo alcanzó el 35%. Un estudio independiente posterior en 8.357 pacientes a los que se realizó ICP, confirmó esta correlación positiva entre el nivel de riesgo previo y la incidencia: desde < 8% en aquéllos de bajo riesgo hasta > 55% en los de riesgo alto⁸.

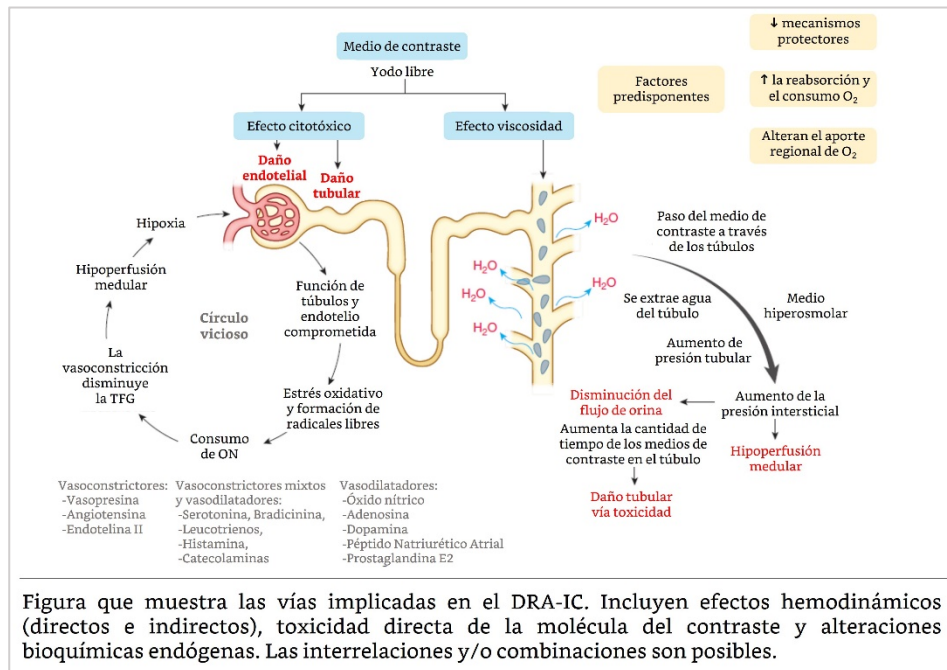
Metanálisis y revisiones sistemáticas de estudios no controlados han identificado distintos factores relacionados con un aumento de la probabilidad para el desarrollo de DRA-IC²². Algunos dependen del propio paciente como la edad, el género femenino, la hipertensión arterial (HTA), la DM, el antecedente de cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad arterial periférica^{22,30,33}. Otros son causados por el procedimiento: anemia e hipotensión arterial, uso de fármacos nefrotóxicos^{34,35}, tipo de indicación —electiva o urgente—, vía de administración³⁶ y volumen de contraste utilizado³⁷. Sin embargo, los estudios no controlados no pueden diferenciar con seguridad los factores de riesgo clínicos iniciales del paciente de los efectos atribuibles específicamente al MC²⁰.

Para lo que sí existe acuerdo es para considerar a la ERC preexistente como el elemento más determinante en la

incidencia de DRA-IC^{38,39}: concentraciones de Crs > 1,5 mg/dl, en comparación con los valores normales, se asocian a una probabilidad 21 veces mayor de desarrollar DRA-IC⁴⁰. Se cree que la mayoría de los factores de riesgo no modificables del paciente lo son por la presencia de ERC²².

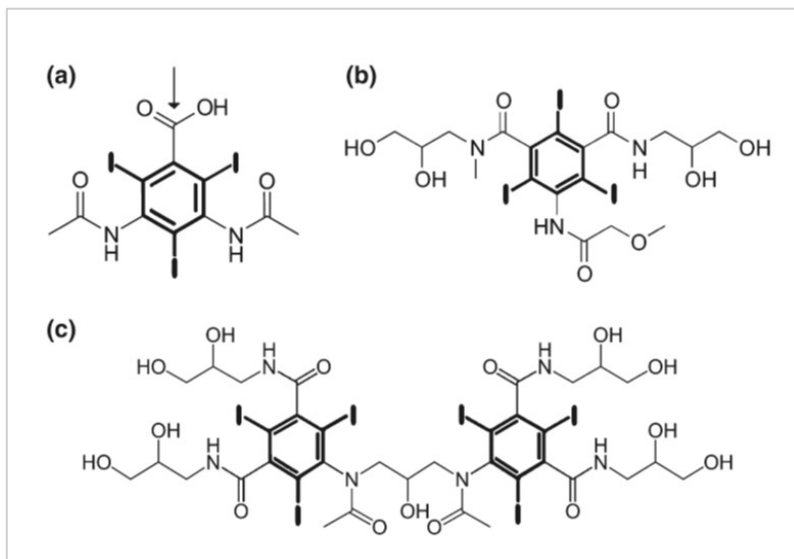
2.2. Fisiopatología: esquema.

A pesar de su importancia clínica, la comprensión de la fisiopatología del DRA-IC es aún incompleta. Se admite que es necesaria una combinación de procesos —efectos citotóxicos directos, factores auto y paracrinós, propiedades reológicas alteradas e hipoxia regional— operando de manera concertada para causarlo⁴¹. Además, la actuación de elementos predisponentes puede inhibir a elementos protectores y aumentar el transporte tubular y/o alterar el aporte regional de oxígeno (O₂). Los mecanismos implicados varían con el estado de hidratación del paciente, con la clase y grado de los factores de riesgo individuales preexistentes y con el tipo de MC utilizado (figura 3).

Figura 3. Mecanismos implicados en el DRA-IC^{41,42}

2.2.1. Clases de medios de contraste yodados.

Los MC se emplean desde el año 1950 en radiodiagnóstico⁴³. Los utilizados para administración intravascular son sales compuestas por un anillo de benceno con tres átomos de yodo (triyodobenzoico), elemento del que depende su opacidad radiológica (figura 4). Para lograr una elevada atenuación se necesitan soluciones con alta concentración de yodo (250 a 400 mg I/ml)^{41,44}, el cual posee tres características fundamentales para los MC: alta densidad, fuerte unión a la molécula de benceno y baja toxicidad⁴⁵.

Figura 4. Estructura de tres medios de contraste

En negrita, anillos de benceno y átomos de yodo. (a) Monomérico iónico. La flecha apunta al grupo carboxilo. (b) Monomérico no iónico. (c) Dimérico no iónico (iodixanol) con seis átomos de yodo y dos anillos de benceno Modificado de ⁴⁴.

Estos productos utilizados como MC no se excretan ni reabsorben, se eliminan inalterados por filtración glomerular y actúan como diuréticos osmóticos. Por lo tanto, su desaparición completa de la sangre está íntimamente relacionada con el aclaramiento de Crs. Tienen una vida media aproximada de 2 horas, eliminándose el 90% durante las primeras 24 horas, y pueden ser iónicos o no iónicos, según su solubilidad en agua. En sujetos con función renal normal, su evacuación por otras vías es baja (< 4%). Sin

embargo, en pacientes con ERC la excreción biliar aumenta hasta un 20%^{46,47}.

La concentración molar es un determinante principal de dos propiedades fisicoquímicas importantes de las soluciones de MC: osmolalidad y viscosidad^{43,45}. Cuanto más difiere la osmolalidad del MC (mosmol/kg H₂O) respecto a la plasmática, mayor es la alteración del equilibrio osmótico en la sangre. La osmolalidad de una solución está relacionada linealmente con la ionización, que duplica el número de partículas libres al dividir las moléculas en catión y anión.

Los denominados MC de primera generación (hiperosmolares-MCHO) tenían una osmolalidad excesivamente alta (1.000-2.500 mosmol/kg H₂O) en comparación con la del plasma (290 mosmol/kg H₂O). El desarrollo de la segunda generación se centró en reducir dicha osmolalidad; con los dímeros iónicos (ioxaglato) y monómeros no iónicos (iopromida, iopamidol, iohexol, ioversol) se consiguieron 400-800 mosmol/kg H₂O, los llamados MC de baja osmolaridad (MCBO), término que puede ser confuso ya que su osmolalidad sigue siendo mayor que la del plasma. Por último, se diseñaron los MC isoosmolares

(MCIO) mediante la síntesis de compuestos diméricos no iónicos (iodixanol, iotrolan) (tabla 2).

Tabla 2. Descripción general de los MC⁴⁸

Generación	Ejemplos	Osmolalidad	Ionización	Iodo/ molécula	Uso en angiografía	Datos clínicos
1ª	Diatrizoate Iothalamate Metrizoate	Alta	Monómero iónico	1,5:1	No	✓ No procedimientos vasculares
2ª	Ioxaglate Iohexol Iopamidol Iopromide Iomeprol	Baja	Monómero iónico Monómero no iónico	3:1	Sí	✓ Calentar para ↓ viscosidad ✓ Iohexol e Ioxaglate mayor riesgo de DRA-IC ✓ Hidratación recomendada
3ª	Iodixanol Iotrolan	Iso	Dímero no iónico	6:1	Sí	✓ En pacientes alto riesgo ✓ En ERC moderada-grave ✓ Calentar para ↓ viscosidad ✓ Hidratación recomendada

La reducción de la osmolalidad en los MC modernos ha mejorado su perfil de seguridad a expensas de un aumento considerable de la viscosidad⁴⁹, dependiente en gran medida de la concentración de yodo de la solución. Así, para una concentración de yodo comparable, el dímero no iónico isoosmolar tiene aproximadamente el doble de viscosidad que el monómero no iónico hipoosmolar^{41,42,50}.

Todas las clases de MC tienen viscosidades notablemente más altas que el plasma, desde 2,5 veces los MCHO a 11 veces los MCIO. Mientras que la osmolalidad aumenta de forma lineal con la concentración molar, la

viscosidad lo hace de manera exponencial. Esta relación concentración-viscosidad tiene consecuencias importantes en la dinámica vascular y tubular de los fluidos y, por consiguiente para los mecanismos del DRA-IC, ya que la resistencia a la circulación depende de la viscosidad y no de la osmolalidad (ley de Poiseuille)⁵¹. Para mitigar este efecto, la práctica actual exige: a) la elección correcta del MC, b) el calentamiento previo, debido a que la viscosidad es inversamente proporcional a la temperatura y c) la hidratación periprocedimiento para diluirlo y disminuir su viscosidad⁵².

Las propiedades de los MC se relacionan con la incidencia del DRA-IC^{53,54}. Aunque en general se asume que la toxicidad de los MCHO es mayor que las de los MCBO o MCIO, en todos ellos se han confirmado efectos negativos. No obstante, los hallazgos de los estudios experimentales muestran puntos de controversia con los de los ensayos clínicos. Así, resultados *in vitro* sugieren que la elevada osmolalidad podría reducir la exposición al MC, a través de una mayor diuresis osmótica y el aumento de su dilución⁵⁵. Por el contrario, estudios en animales han demostrado que la administración de un MCIO —con alta viscosidad— suprime

la diuresis osmótica, lo que conlleva un tiempo de permanencia en los túbulos urinarios más prolongado y mayor biodisponibilidad. Finalmente, se ha observado que el MC, por sí solo, rara vez produce daño renal manifiesto, precisando una ‘agresión’ adicional coadyuvante que con frecuencia consiste en algún tipo de isquemia/hipoxia^{45,56,57}.

2.2.2. Procesos relacionados con la fisiopatología.

El DRA-IC probablemente es consecuencia de una combinación de daño tubular, hipóxico y tóxico, disfunción endotelial y alteración de la microcirculación renal. De todos los mecanismos implicados en su fisiopatología, los dos factores claves son: la reducción de la perfusión renal y los efectos citotóxicos directos provocados por el MC. Estos últimos actúan, principalmente, sobre las células epiteliales y endoteliales tubulares y están mediados por el estrés oxidativo y la hipoxia. Por su parte, la hipoperfusión es consecuencia directa de la vasoconstricción, e indirecta del daño endotelial de los *vasa recta* peritubulares producido por la actuación de los radicales libres de O₂⁵¹. Explicamos por separado los distintos procesos y resaltamos los compartidos por todos los MC.

2.2.2.1. Daño tubular renal.

La interacción entre los efectos hemodinámicos, el aumento de radicales libres de O₂ y la toxicidad directa de los MC, conduce a la necrosis tubular.

— *Efecto tóxico directo y apoptosis acelerada.*

Las células endoteliales experimentan un daño celular directo y/o apoptosis cuando se exponen a un MC. El efecto tóxico directo altera el metabolismo celular del túbulo proximal a través de varios mecanismos: a) inducción de hipoxia; b) liberación de mediadores endógenos (aminas vasoactivas, proteasas plasmáticas y metabolitos del ácido araquidónico); c) modificaciones histopatológicas de las células epiteliales (vacuolización, inflamación y nefrosis osmótica) y endoteliales de los túbulos renales⁵⁸⁻⁶⁰ y d) la alteración de la función mitocondrial (aumenta la producción de adenosina e hipoxantina), que reduce la proliferación celular⁶¹. Estudios *in vitro* han mostrado evidencias acerca de la importancia de la propia molécula del MC en la toxicidad tubular, con independencia de los mecanismos hemodinámicos o de la osmolalidad⁶⁰.

La inducción de apoptosis se asocia con la activación de las cisteinil-aspartato proteasas (caspasas), mediadores esenciales en los procesos de la muerte celular programada. El desequilibrio entre las proteínas estimuladoras e inhibidoras de la apoptosis, provoca una serie de reacciones en cadena que se inicia con la despolarización de la membrana mitocondrial, tras la que se libera citocromo C, activador de la caspasa-9, que cataliza el paso de procaspasa-3 a caspasa-3, enzima que fragmenta el ADN cromosómico⁶².

— *Radicales libres de oxígeno.*

Los MC, por su gran poder oxidante, estimulan la síntesis de radicales libres de O_2 . Estas moléculas contienen uno o más electrones desapareados. In vivo, el O_2 se transforma en agua después de sucesivas reacciones de reducción; los productos metabólicos intermedios se denominan "especies reactivas de oxígeno" (ROS por *Reactive Oxygen Species*). Las ROS más comunes son: anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo (OH^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Las dos primeras son radicales y más reactivas que el H_2O_2 , que no es un radical, pero presenta una mayor permeabilidad de membrana⁶³.

En condiciones fisiológicas, el transporte tubular se asocia con la formación de ROS, principalmente en la rama ascendente gruesa de la médula renal, donde la densa población mitocondrial representa una fuente importante de generación de O_2^- y OH^- por la NAD(P)H-oxidasa⁶⁴. Participan en los procesos de señalización celular y modulan las acciones de varios mensajeros y factores de transcripción. En los túbulos medulares, la generación de ROS también juega un papel importante en la regulación de la microcirculación, a través de sus efectos sobre los niveles de óxido nítrico (ON) que, en condiciones normales, previene la lesión de las células endoteliales mediada por las ROS⁶⁵.

En situaciones de hipoxia renal las ROS experimentan un gran aumento y pueden originar lesión endotelial tubular y vascular directa. Este daño en el endotelio interfiere con las respuestas celulares adaptativas a la hipoxia, e intensifica la disfunción del parénquima renal, lo que se conoce como estrés oxidativo^{41,66}. También afectan indirectamente al tono vascular estimulando la producción de otras sustancias vasoconstrictoras y reduciendo la acción de las vasodilatadoras: el O_2^- elimina

rápidamente el ON, lo que mitiga su actividad en la microcirculación⁵⁰.

Por lo tanto, dos son los mecanismos por los que las ROS causan lesión tubular: estrés oxidativo directo y daño inducido por isquemia. Varios estudios experimentales, tanto en animales como en humanos, han demostrado que la administración de un MC aumenta la producción de ROS y el estrés oxidativo renal, destacando su papel en la patogénesis del DRA-IC^{67,68}. Otros, sin embargo, no han confirmado su implicación causal. Se sugiere que la discrepancia se debe principalmente al entorno diferente en el que se cultivan las células tubulares en los estudios *in vitro*, muy alejado del observado en los pacientes^{48,65}.

Dado que los ROS son moléculas de señalización extracelular, también pueden ser importantes en la mediación de algunos de los efectos de la endotelina (ET). Estos efectos dependen, en gran medida, del subtipo de receptor que active: el ET-A induce vasoconstricción y el ET-B desencadena el efecto contrario, probablemente como consecuencia de la liberación de ON. Ensayos en humanos a los que se administraron MC, han demostrado que el bloqueo de ambos receptores de la ET conlleva un aumento de la concentración de Crs y de la incidencia de

DRA-IC respecto a la de los pacientes que recibieron placebo. Por el contrario, la respuesta vasodilatadora mediada por los receptores ET-B tras el bloqueo selectivo de los ET-A podría ser beneficiosa para prevenirlo⁶⁹.

2.2.2.2. Hipoperfusión renal.

Los MC también afectan al sistema vascular renal, sobre todo a nivel medular. En esta zona alteran el frágil equilibrio entre suministro y consumo de O₂, principalmente mediante la reducción del flujo sanguíneo. La hipoperfusión medular se considera que desempeña un papel esencial en la fisiopatología del DRA-IC.

— Desequilibrio entre la oferta y la demanda de O₂.

En condiciones fisiológicas, la arquitectura vascular renal dirige el flujo sanguíneo principalmente a la corteza, para optimizar el filtrado glomerular y la reabsorción de solutos. Por el contrario, en la médula el flujo es menor con el objetivo de preservar los gradientes osmóticos y la concentración urinaria⁷⁰. Normalmente la médula funciona con una pO₂ baja, en el rango de 10 - 20 mmHg, mientras que la corteza lo hace con una pO₂ que puede alcanzar ≈ 50 mmHg. Este pronunciado gradiente cortico-

medular de pO_2 es consecuencia de la conformación vascular en la médula, donde los *vasa recta* se distribuyen en horquilla, y del sistema de intercambio contracorriente de O_2 entre las extremidades arterial y venosa. Además, el alto consumo de O_2 que exige la reabsorción activa de sodio a lo largo de la rama ascendente gruesa mantiene baja la pO_2 medular^{71,72}. Es en esta sección del riñón donde las ramas del asa de Henle presentan daño hipóxico, como se ha observado durante la perfusión con solución sin eritrocitos⁷³.

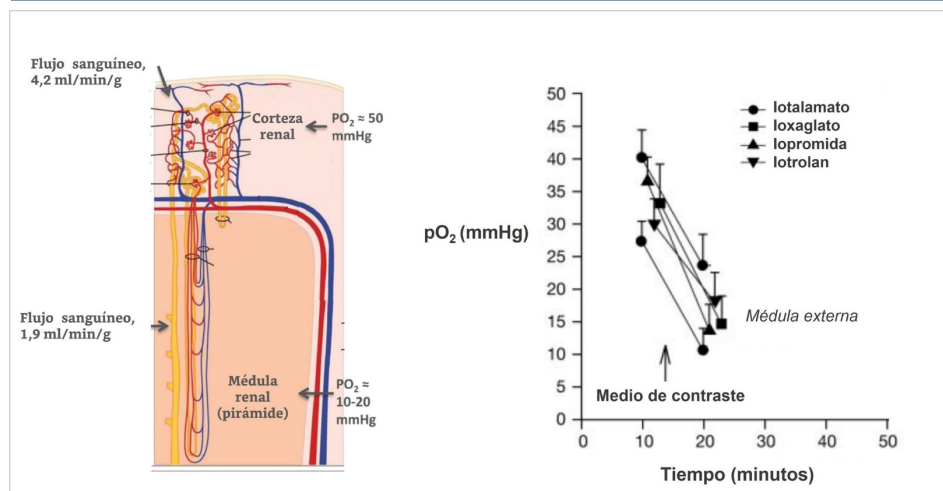
La regulación precisa del flujo sanguíneo y del trabajo tubular es clave para evitar el daño hipóxico de las ramas del asa de Henle. Los mecanismos que incluyen prostaglandinas, ON y adenosina, ajustan la actividad de transporte tubular medular al suministro limitado de O_2 . Su efecto global ayuda a mantener la pO_2 medular.

Los MC agravan la hipoxia medular fisiológica.

Estudios en animales comprobaron reducciones de $\approx 50\%$ de la pO_2 medular tras la administración de MC (figura 5). También se ha documentado de forma no invasiva en humanos, utilizando imágenes de resonancia magnética dependientes del nivel de O_2 en sangre, que

detectan el aumento de la concentración de hemoglobina insaturada intramedular durante períodos prolongados de tiempo⁷⁴.

Figura 5. Fisiología renal. Respuesta a la inyección de contraste



Izquierda: fisiología de la corteza y la médula renal y gradiente cortico-medula de O_2 . Derecha: la pO_2 medular externa desciende notablemente después de la administración de los distintos medios de contraste. Adaptado de^{75,76,77}.

Aunque los MC inducen una serie de efectos sistémicos que pueden comprometer la oxigenación del riñón, la mayor parte de la hipoxemia se puede atribuir a la pérdida en el equilibrio intrarenal de la relación perfusión/oxigenación en una zona en que el suministro de oxígeno es limitado incluso en condiciones fisiológicas⁷⁸. Varios mecanismos se han propuesto como causantes de este desequilibrio: estimulación directa de

los receptores vasoconstrictores, liberación de sustancias renales con acción vasoconstrictora, inhibición de sustancias vasodilatadoras y/o inducción de la formación de radicales libres derivados del O_2 ^{50,66}.

Los MC aumentan la demanda renal de O_2 .

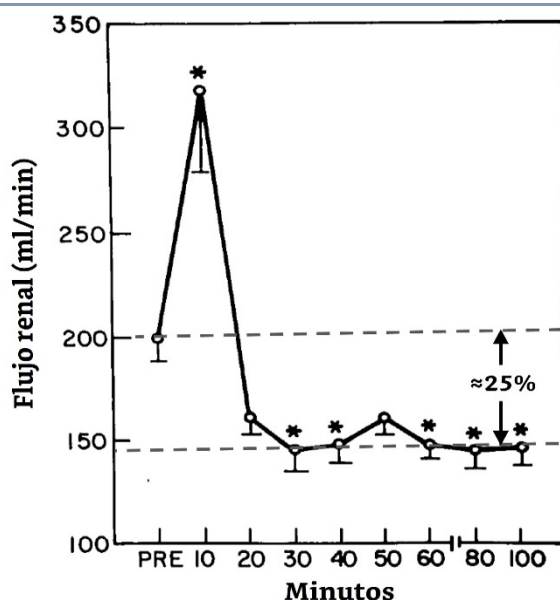
Estudios experimentales muestran que la respuesta hemodinámica del riñón tras la administración de MC es bifásica con un aumento inicial, abrupto pero transitorio, que implica más filtración glomerular y diuresis⁷⁹. Estos factores incrementan la reabsorción tubular de sodio e incrementan el consumo de O_2 . El descenso de la pO_2 medular externa, a pesar del mayor aporte sanguíneo regional, subraya el importante papel que representa el aumento de la reabsorción tubular en la hipoxia regional.

Los MC disminuyen el suministro de O_2 al riñón.

La reducción en la oxigenación del parénquima renal puede reflejar una alteración de la microcirculación regional renal inducida por el contraste. De hecho, tras el breve incremento inicial, se observa una disminución prolongada del flujo sanguíneo entre un 10 y 25% por debajo del valor inicial (figura 6). Sin embargo, la caída de

la oxigenación medular no puede atribuirse a esta modesta disminución del flujo sanguíneo renal total porque refleja, predominantemente, cambios en el flujo cortical mientras que el flujo medular, que representa solo el 10% del total, en general se conserva^{78,80,81}. En esta línea, algunos autores consideran que los cambios bifásicos en el flujo sanguíneo renal tras inyecciones de contraste son transitorios y muy pequeños para producir daño isquémico^{82,83}.

Figura 6. Respuesta del flujo renal al contraste



La inyección del medio de contraste produce un aumento brusco y transitorio del flujo sanguíneo renal seguido de una disminución prolongada en torno a un 25% inferior del valor inicial. Adaptada de⁷⁶.

Recientemente ha adquirido importancia la posibilidad de que la hipoxia medular sea el reflejo de una microvascularización local alterada. Liss et al.⁸⁴, utilizando sondas láser-doppler hallaron que los MC iónicos hiperosmolares y los no iónicos hipoosmolares reducían notablemente el flujo sanguíneo papilar medular interno. Este mismo grupo de investigadores observó que la inyección de un MCHO producía un descenso transitorio del 60% en la pO_2 e hipoperfusión de la médula externa. Para medir ésta emplearon dos técnicas distintas: flujometría láser-Doppler (mostró una reducción del flujo del 28% respecto al control) y el lavado con gas hidrógeno (fue $\approx 50\%$ más lento)⁸⁵.

En conjunto, estos hallazgos indican que la acentuación de la hipoxia medular interna está mediada por la reducción tanto del flujo sanguíneo en la microcirculación como del suministro de O_2 . En la médula externa, en cambio, la intensificación de la hipoxia puede deberse a la hipoperfusión regional y al aumento del consumo de O_2 . Se desconoce la causa exacta de la distinta respuesta en la microcirculación de la médula interna y externa en relación con la administración del MC;

diferencias estructurales y funcionales en la vasculatura regional, una distribución distinta de mediadores vasoactivos — adenosina, endotelina o angiotensina II— o de sus receptores podrían estar en el origen⁷⁸.

— *Alteraciones reológicas.*

Un mecanismo que en la actualidad ha adquirido gran importancia para explicar el desarrollo del DRA-IC, es el relacionado con las propiedades reológicas del contraste⁵⁰. En condiciones normales, el líquido tubular tiene una viscosidad menor que el plasma, ya que el ultrafiltrado contiene muy pocas proteínas plasmáticas. La densidad de todos los MC, aunque variable según su formulación, es mayor que la del plasma. El flujo sanguíneo a través de los *vasa recta*, principales suministradores de sangre a la médula renal, es inversamente proporcional a su viscosidad. Por lo tanto, una viscosidad alta se traduce en un aumento importante de la presión del líquido tubular que, a su vez, incrementa la presión intersticial —puede alcanzar valores de 50 mmHg— lo que contribuye a reducir la perfusión medular y el aclaramiento de orina. Además, la elevada

osmolalidad puede disminuir la deformabilidad de los eritrocitos y dificultar su paso por los *vasa recta*^{86,87}.

La relevancia individual de los diversos mecanismos y factores involucrados en la fisiopatología del DRA-IC sigue siendo, en gran parte, teórica. No obstante, la hipoxia medular, que activa una respuesta regional celular que incluye desde la adaptación y el daño reversible hasta la muerte celular apoptótica, y el mantenimiento del equilibrio entre el O₂ medular y la integridad tubular desempeñan un papel importante.

2.3. Prevención y gestión del riesgo.

La evaluación de la susceptibilidad al DRA-IC debe integrar los factores relacionados con el paciente, incluidos las características demográficas, la comorbilidad y los episodios previos de DRA, con la intensidad esperada de la exposición —cateterismo cardiaco— planificada⁸⁸.

2.3.1. Escalas de riesgo.

Es poco probable que los pacientes estables programados para la realización de una prueba

potencialmente nefrotóxica cumplan con los criterios de estrés renal que permitan predecir un daño posterior. Sin embargo, en los pacientes que presentan una estratificación clínica específica, los modelos predictivos pueden ayudar a graduar el riesgo de complicaciones renales después de la exposición⁸⁸. Las guías de práctica clínica^{89,90} recomiendan que en todos los casos en que se administre un MC debe evaluarse el riesgo de DRA-IC. La importancia de implementar escalas de estimación de riesgo es mayor, si cabe en la actualidad, donde existe una preocupación creciente por la seguridad, la mejora de la calidad, la atención centrada en el paciente y la medicina personalizada. En la última década se han desarrollado en la cardiología intervencionista protocolos predictivos de DRA-IC que incluyen variables relacionadas con la historia actual y pasada del paciente, el conocimiento de la función renal y factores relacionados con el procedimiento^{91,92}. Su utilización debería permitir identificar de forma prospectiva los casos de mayor riesgo, ensayar estrategias de prevención —en ciertos entornos clínicos, entre el 20% - 30% de casos se consideran prevenibles⁹³— y ayudar en la toma de decisiones^{94,95}. No obstante, el rendimiento de las escalas de riesgo actuales es variable; el valor predictivo del resultado negativo (VPn) es en

general bueno, pero el valor predictivo del resultado positivo (VPp) de la mayoría es de moderado a bajo^{96,97}.

Algunos modelos fueron desarrollados antes de la estandarización de protocolos de hidratación y el empleo de contrastes de baja osmolaridad y empleaban distintas definiciones, a veces competitivas, de DRA-IC⁹⁸. Muchos contienen variables intraprocedimiento, por lo que no son útiles para la prevención⁹⁹. La clásica puntuación de Mehran⁸ de 2004 (tabla 3), con un estadístico C de 0,67, incluye la cantidad utilizada del MC, la cual está más relacionada con la calidad de la toma de decisiones del médico que con el riesgo inherente del paciente, y cuyo valor se desconoce *a priori*.

Allen et al.¹⁰⁰, realizaron una revisión sistemática y metanálisis de estudios que desarrollaron o validaron modelos de predicción clínica para DRA-IC tras una coronariografía/ICP. Los autores destacan la preferencia por los que sólo contienen variables preprocedimiento, ya que permiten una estratificación más temprana del riesgo y ofrecen una mejor oportunidad para implementar estrategias preventivas. En los últimos años, se han publicado varios de estos modelos que incluyen sólo variables relacionadas con el

Tabla 3. Modelo de Mehran de predicción de DRA-IC⁸

Factor de riesgo	Puntuación		
Hipotensión arterial	5		
Uso de balón de contrapulsación	5		
Insuficiencia cardiaca	5		
Edad > 75 años	4		
Diabetes mellitus	3		
Hematocrito <39% ♂ y <36% ♀	3		
Volumen utilizado del medio de contraste	1 por cada 100 ml		
TFGe (ml/min/1,73m²)			
40 - 60	2		
20 - 40	4		
< 20	4		
Puntuación			
Puntos totales	Riesgo DRA- IC (%)	Riesgo diálisis (%)	Riesgo mortalidad/año (%)
< 5	7,5	0,04	2
6-10	14	0,12	5,7
11-16	26,1	1,09	13,5
> 16	57,3	12,6	33,3

Abreviaturas como previas. DRA-IC: $\uparrow$ Crs >0,5 mg/dl o $> \uparrow$ 25%.
 Estadístico C derivado del conjunto de variables: 0,67.

riesgo previo a la coronariografía⁹⁵⁻¹⁰⁵. El modelo de Yin et al.⁹⁹ puede aplicarse a procedimientos coronarios y no coronarios, ya sea con administración intraarterial o intravenosa del MC. Los modelos publicados por Maioli et al.¹⁰¹, Inohara et al.¹⁰² y Chen et al.¹⁰³ son aplicables a pacientes a los que se indica coronariografía electiva y/o ICP. El modelo de Duan et al.¹⁰⁴ introduce entre sus variables 2 biomarcadores cuantitativos: NT-proBNP y PCR-us. Ando et al.¹⁰⁵ incluyeron en su modelo sólo pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), mientras que el desarrollado por Liu et al.¹⁰⁶ con sólo 3 variables: edad >75 años, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% y Crs > 1,5 mg/dl, no incluye la diabetes, por lo que probablemente no es bueno para predecir DRA-IC en esta población. Los modelos propuestos por Gurm et al.¹⁰⁷ y Tsai et al.⁹⁸ han sido validados en poblaciones con gran número de pacientes, al igual que el más reciente de Mehran et al.¹⁰⁸ (n = 14.616), con ocho variables clínicas preprocedimiento y un alto poder discriminatorio (tabla 4). A pesar de la alta precisión, su utilidad en la práctica es limitada debido, principalmente, a que la asociación entre la estratificación en una categoría de riesgo y la toma de decisiones clínicas es poco clara^{94,109}.

Tabla 4. Modelos predictivos preprocedimiento de DRA-IC

Autores y año	Población	Estudio	Estadístico C
Maioli et al. 2010	Pacientes consecutivos: 1.218	Prospectivo	0,86
Gurm et al. 2016	Derivación: 40.001 Validación: 20.572	Retrospectivo	0,84
Ando et al. 2013	Pacientes consecutivos: 481	Prospectivo	0,88
Tsai et al. 2014	Derivación: 662.504 Validación: 284.508	Retrospectivo	0,71
Chen et al. 2014	Derivación: 1.500 Validación: 1.500	Retrospectivo	0,82
Liu et al. 2015	Derivación: 495 Validación: 233	Prospectivo	0,81
Inohara et al. 2015	Derivación: 3.957 Validación: 1.979	Prospectivo	0,80
Yin et al. 2017	Derivación: 7.040 Validación: 1.760	Retrospectivo	0,91
Duan et al. 2017	Derivación: 1.076 Validación: 701	Prospectivo	0,81
Mehran et al. 2021	Derivación: 14.616 Validación: 5.605	Prospectivo	0,84

La definición de DRA-IC varía entre estudios : $\uparrow$ Crs $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 0,3$ mg/dl, $\geq 0,5$ mg/dl, ≥ 1 mg/dl, ≥ 2 mg/dl o una combinación de 2 de ellas. Estadístico C: medida de la información predictiva derivada del conjunto de variables del modelo.

Escalas de riesgo diseñadas para otras patologías como el CHA₂DS₂-Vasc¹¹⁰(Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, previous Stroke / transient ischaemic attack, Vascular disease and sex category), el PRECISE DAPT¹¹¹ (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy), el TIMI RISK INDEX (Thrombolysis In Myocardial

Infarction)¹¹² y el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)¹¹³ han demostrado ser también útiles para el DRA-IC pero su utilización es escasa.

En los últimos años han aumentado los estudios en los que se aplican métodos de aprendizaje automático (*machine learning*) a la detección precoz del DRA. Mahamadlou et al.¹¹⁴ evaluaron el desempeño de un algoritmo de aprendizaje automático para predecir DRA 12, 24, 48 y 72 horas antes de que la lesión se inicie. Sus resultados sugieren que se trata de una herramienta de predicción con una buena capacidad pronóstica para determinar qué pacientes tienen más riesgo de sufrir DRA, lo que permitiría una intervención precoz y mejorar los resultados en estos enfermos. El algoritmo obtuvo valores de área bajo la curva (ABC) ROC entre 0,80 para la predicción en las 12 horas y 0,73 en las 72 horas previas. Detectar el riesgo antes de que aparezcan los cambios en la concentración de Crs es el siguiente paso para la prevención. Con este objetivo, Churpek et al¹¹⁵. diseñaron y validaron un modelo de riesgo basado en el *machine learning* de un conjunto de datos combinados que incluían 3 sistemas hospitalarios y casi a 500.000 pacientes. Los resultados

fueron excelentes (ABC ROC para predecir DRA: 0,92) y consistentes, tanto en la validación interna como externa.

Las herramientas de apoyo a la toma de decisiones constituyen un componente importante de la atención clínica. Como muestra el trabajo de Churpek et al.¹¹⁵, los modelos de riesgo de eventos intrahospitalarios pueden llegar a ser de una calidad muy alta y de ayuda si se diseñan de manera correcta. El enfoque más sencillo es presentar como resultado el riesgo individual de un paciente. Sin embargo, sin el conocimiento del riesgo de referencia, conocer el riesgo absoluto tiene un interés clínico limitado. Una regla de decisión única podría ser más beneficiosa salvo cuando se pretende estimar eventos hospitalarios poco frecuentes; a medida que un resultado se vuelve raro, el VPp disminuye cada vez más y este valor es el de más utilidad clínica ya que refleja la frecuencia con la que una “alerta” es correcta. Por lo tanto, es preferible un modelo con varios niveles de riesgo para centrarse en los pacientes que lo tuvieran más alto¹¹⁶.

2.4. Prevención.

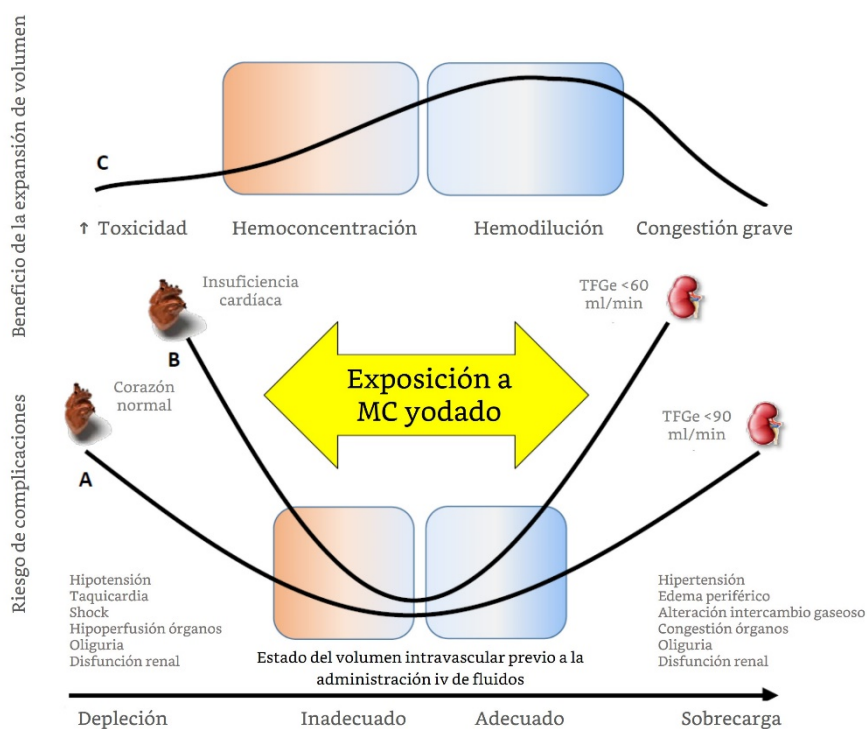
Los esfuerzos para encontrar estrategias preventivas efectivas se han centrado en: 1) utilizar MC menos nefrotóxicos; 2) la expansión del espacio intravascular con líquidos intravenosos para aumentar la diuresis; y 3) administrar fármacos que, por su mecanismo de acción, ayuden a contrarrestar los efectos nefrotóxicos de los MC.

2.4.1. Expansión intravascular durante la exposición.

En el momento del procedimiento, los pacientes pueden encontrarse en diferentes estados de expansión/contracción del volumen intravascular. La susceptibilidad del riñón al DRA-IC muestra una curva en forma de U con un mayor riesgo tanto en condiciones con depleción de volumen como congestivas¹¹⁷. Esta curva de propensión cambia significativamente para una TFGe $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o en presencia de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, los diversos protocolos de expansión pueden no inducir ningún efecto o producir uno máximo según el volumen intravascular alcanzado. En el otro extremo, la curva de beneficio muestra una disminución pronunciada si el suplemento de volumen provoca

congestión renal. Dependiendo de dónde se encuentre un paciente determinado en este escenario, el grado de expansión de volumen preventivo y la intensidad de la exposición tóxica (cantidad y tipo de MC), determinan el riesgo de desarrollar DRA-IC (figura 7).

Figura 7. Expansión de volumen intravascular y DRA-IC



A: Curva en forma de U de la susceptibilidad del riñón a la exposición de MC.

B: Cambio de la curva en los casos con ERC e insuficiencia cardíaca.

C: Curva de beneficio de la expansión de volumen.

Abreviaturas como previas. Adaptada de¹¹⁷.

La profilaxis más efectiva es proporcionar una hidratación adecuada antes de la exposición al MC^{118,119}. Aumentar el volumen intravascular asegura que se mantenga el flujo sanguíneo renal y ayuda a diluir el contraste, tanto en el plasma como en el filtrado tubular. El efecto protector contra el DRA-IC de la expansión intravascular se ha relacionado con: 1) la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona; 2) la regulación a la baja del *feedback* túbulo-glomerular; 3) el aumento de la diuresis y de la excreción de sodio; 4) la dilución del MC, que previene la vasoconstricción cortical y la obstrucción tubular; y 5) la reducción de la endotelina y de otros vasoconstrictores intrarrenales (vasopresina)^{120,121}.

En pacientes de riesgo moderado/alto, se prefiere la hidratación intravenosa con un líquido cristaloide a la hidratación oral, ya que garantiza el suministro de volúmenes apropiados y se ha demostrado en los ensayos clínicos que es superior¹¹⁷. Siempre que sea posible, se recomienda un protocolo de 24 horas con 1 ml/kg/h iniciado 12 horas antes del procedimiento. El uso de una velocidad de infusión alta de 300 ml/h, al menos durante las primeras 17 horas, puede ser una alternativa eficaz, si la infusión se puede iniciar 1 hora

antes de la exposición¹²¹. En ausencia de contraindicación, los líquidos deben continuarse durante al menos 6 horas posprocedimiento. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la hidratación con solución salina isotónica (NaCl 0,9%) a razón de 1 ml/kg/h durante 24 horas, comenzando 12 horas antes del procedimiento¹²².

2.4.1.1. Elección del tipo de cristalóide.

La solución de NaCl 0,9% (1ml/kg/h) es superior a la de 0,45% para reducir la incidencia de DRA-IC en pacientes a los que se realiza ICP¹²³. El bicarbonato sódico puede eliminar los ROS a través de la alcalinización de la orina, y carece de iones de cloruro que se cree pueden exacerbar la vasoconstricción renal. Por estos motivos, se ha propuesto como una opción al suero fisiológico. Sin embargo, en estudios comparativos entre ambos, el bicarbonato sódico no ha demostrado ser una alternativa consistente¹²⁴⁻¹²⁶. Este resultado ha sido atribuido a que el 80% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en los segmentos proximales del tubo contorneado proximal, con lo que la cantidad que alcanza las zonas en riesgo es muy baja. Además, la administración exógena reduce su síntesis local y la disponibilidad en los túbulos¹²⁷.

2.4.1.2. Hidratación intravenosa profiláctica.

Aunque en la actualidad la hidratación intravenosa es la única práctica aconsejada para la prevención y tratamiento del DRA-IC^{122,128}, la evidencia científica disponible es limitada. De los estudios clínicos que la evalúan, sólo tres incluyen un grupo aleatorizado que no recibió profilaxis; dos de ellos con indicación urgente y uno electiva de coronariografía. En los dos primeros ($n = 216^{129}$ y $n = 408^{130}$), se comparó la no hidratación con la hidratación intravenosa en pacientes con SCACEST remitidos para ICP de urgencia, la mayoría con función renal normal. En ambos, la hidratación se mostró superior en la prevención del DRA-IC (20,4% vs. 35,2%, $p = 0,015$) y (11% vs. 21%, $p = 0,016$), respectivamente. El resultado de un metanálisis posterior ($n = 924$)¹³¹ confirmó que la hidratación periprocedimiento en pacientes tratados con ICP primaria se asocia a una disminución significativa en la incidencia de DRA-IC (16,9% vs. 26,4%); $RR = 0,64$ (IC 95%: 0,50 - 0,82), $p = 0,0005$.

Sin embargo, estos estudios no representan la población global a la que se dirigen las recomendaciones de prevención —ERC combinada con factores de riesgo

especificados—. La eficacia de la hidratación intravenosa profiláctica tampoco puede determinarse a partir de sus resultados ya que se realizaron en un entorno agudo, donde otros mecanismos como la inestabilidad hemodinámica, desempeñan un importante papel. Cuando la realización de la coronariografía fue electiva, el riesgo de DRA-IC fue menor¹³².

2.4.1.3. Estrategias de optimización de la hidratación.

Como hemos señalado, la tasa y el volumen óptimos de administración de líquidos por vía intravenosa representan un desafío: la falta de hidratación aumenta el riesgo de DRA-IC, mientras que la sobrehidratación puede precipitar edema pulmonar en pacientes vulnerables con ERC grave y/o IC. Se han ensayado dos estrategias de optimización de la hidratación en la prevención del DRA-IC: el reemplazo de líquidos adaptado a la producción de orina (RenalGuard®)⁵² y la expansión de volumen guiada por la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) — una medida del estado del volumen intravascular. El dispositivo RenalGuard® (PLC Medical, Franklin, MA), conserva el nivel de hidratación del paciente administrando una cantidad de fluido de reemplazo que coincide con el volumen de orina producido. De esta

forma, se evita la hipovolemia y la sobrecarga de líquidos¹¹⁸. Su objetivo es doble: limitar el tiempo de exposición de las nefronas al MC y permitir una perfusión sanguínea adecuada⁵². El sistema induce tasas de flujo de orina suprafisiológicas (> 300 ml/h) mediante el suministro de NaCl 0,9% y la infusión de furosemida (0,25 mg/kg).

El estudio REMEDIAL II¹³³ incluyó 292 pacientes con TFGe ≤ 30 ml/min/1,73m² y/o riesgo elevado de DRA-IC, asignados aleatoriamente a solución de bicarbonato sódico y N-acetilcisteína (grupo de control) o hidratación con NaCl 0,9% y N-acetilcisteína, controlada por un dispositivo RenalGuard®, y furosemida (grupo RenalGuard). Los sujetos aleatorizados al dispositivo presentaron una tasa de flujo de orina de ≈ 350 ml/h, en comparación con < 150 ml/h los del grupo de control, y una incidencia más baja de DRA-IC: 11,0% vs. 20,5%; OR = 0,47 (IC 95%: 0,24 - 0,92); $p < 0,025$.

Marenzi et al.¹³⁴, en un ensayo de un solo centro, prospectivo, aleatorizado (1:1), no ciego, compararon el papel de la diuresis de alto volumen inducida con furosemida junto a la infusión de NaCl 0,9% equivalente a través del sistema RenalGuard® (grupo de intervención), respecto a la

hidratación estándar con NaCl 0,9% adaptada a la FEVI (grupo de control), para la prevención del DRA-IC. Incluyeron 170 pacientes con ERC e indicación electiva o urgente de un procedimiento coronario. En conjunto, la incidencia de DRA-IC en el grupo de intervención fue significativamente menor (4,6% vs. 18%, $p < 0,005$); el RR global, ajustado por el tipo de indicación, respecto al grupo de control fue de 0,31 (IC 95%: 0,11 – 0,89); $p = 0,03$. Sin embargo, la estrategia del grupo de intervención sólo fue efectiva en los pacientes con indicación urgente: (5% vs. 32%); RR = 0,16 (IC 95%: 0,04 – 0,58); $p = 0,003$, pero no en la electiva: (4% vs. 10%); RR = 0,42 (IC 95%: 0,10 -1,82); $p = 0,44$. A partir de los datos, puede deducirse que los 2 grupos de estudio fueron diferentes respecto a los líquidos infundidos y que el grupo de intervención tuvo un balance neto positivo mientras que en el de control fue negativo. Para demostrar una diferencia en el resultado debido a la intervención se necesita que ambos grupos tengan la misma hidratación.

El más reciente ensayo clínico aleatorizado POSEIDON¹³⁵, compara directamente diferentes protocolos de administración de solución NaCl 0,9% y utiliza la PTDVI para personalizar el tratamiento. La población del estudio

(n = 350) presentaba un riesgo de DRA-IC moderado-alto, ya que todos los pacientes tenían ERC y un factor de riesgo adicional, la prevalencia de la hipertensión fue del 98% y el 51% de los participantes padecía diabetes. La administración sostenida de NaCl 0,9% —hasta 5 ml/kg/h en algunos casos— guiada por la PTDVI, redujo las tasas de DRA-IC desde el 16,3% en los controles hasta el 6,7% en el grupo de hidratación guiada, con un RR = 0,41 (IC 95%: 0,22 – 0,79); p = 0,005.

Por el contrario, en el ensayo LAKESIDE¹³⁶ la hidratación guiada por la PTDVI en pacientes con ERC a los que se realizó coronariografía no redujo la incidencia de DRA-IC: 7,01% en el grupo guiado por la PTDVI frente a 3,84% en el grupo de control, OR = 0,53 (IC 95%: 0,09 – 3,02); p = 0,46. La discrepancia entre estos dos estudios se puede atribuir a las diferencias de sus poblaciones —mayor riesgo cardiovascular en el POSEIDON— y a la duración de la terapia de hidratación en el control: en el LAKESIDE continuó durante 12 horas mientras que en el estudio POSEIDON, se interrumpió después de 4 horas. Por otra parte, el ensayo LAKESIDE tiene una potencia insuficiente (n = 114) y no informa del volumen medio total de NaCl 0,9% administrado a cada grupo, un dato crucial que podría confundir los resultados. En el estudio

POSEIDON fue mayor en el grupo guiado por la PTDVI: 1.727 ± 583 ml frente a 812 ± 142 ml, $p < 0,0001$.

2.4.2. Protección renal directa.

El prototipo de protección renal es el preconditionamiento isquémico remoto (PIR). Este enfoque se ha demostrado en muchos modelos como citoprotector contra la lesión por isquemia/reperfusión. Se fundamenta en que la isquemia transitoria provocada en un órgano protege del daño isquémico en otro órgano a distancia. El mecanismo subyacente se relaciona con la liberación de moléculas de señalización endógenas y la activación de múltiples receptores (tipo Toll) en las células del túbulo proximal, que las capacita para resistir una lesión desencadenada por reacciones de tipo oxidativo y/o isquémico. Adicionalmente, activan varias rutas metabólicas que desencadenan cambios en las mitocondrias y confieren mayor resistencia celular¹³⁷.

Varios ensayos clínicos pequeños han mostrado resultados prometedores al usar ciclos de isquemia tisular remota breve y no dañina para desencadenar la protección renal con reducciones del 60% al 70% en la incidencia de DRA-IC¹³⁸. Los metanálisis de Pranata et al.¹³⁹ —en pacientes

a los que se realizan procedimiento de revascularización quirúrgica o percutánea— y Zhan et al.¹⁴⁰ ($\approx$ 4.500 pacientes entre ambos) apoyan el efecto beneficioso del PIR, con OR = 0,41 (IC 95%: 0,30 - 0,55); $p < 0,001$ y OR = 0,43 (IC95%: 0,33 - 0,56); $p < 0,05$, respectivamente.

2.4.3. Tecnologías de administración y extracción de MC.

Nuevos dispositivos de inyección automatizados (IAC) disminuyen el volumen del MC utilizado. El metanálisis de Minsinger et al.¹⁴¹ incluyó un total de 79.694 pacientes de 10 estudios (brazo IAC, $n = 20.099$; brazo de inyección manual, $n = 59.595$). La incidencia de DRA-IC se redujo en un 15%, OR = 0,85 (IC 95%: 0,78 - 0,93); $p < 0,001$, en los que usaron IAC en comparación con la inyección manual.

En conjunto, estas nuevas terapias son prometedoras para los pacientes de mayor riesgo, especialmente aquéllos que son fisiológicamente incapaces de tolerar grandes volúmenes de líquidos por vía intravenosa.

2.4.4. Medidas farmacológicas.

La justificación para el estudio de determinados agentes farmacológicos se basa en la comprensión actual de la

patogenia del DRA-IC. Algunos son potencialmente beneficiosos, pero no han demostrado resultados favorables para que se recomiende su administración rutinaria¹⁴².

— *Fármacos sin beneficio neto demostrado.*

En resumen: la furosemida, dopamina, el fenoldopam, los antagonistas del calcio, el manitol y los péptidos natriuréticos, no han demostrado beneficio y en algunos casos se ha documentado, incluso, un mayor riesgo de DRA-IC. Los ensayos con alopurinol, alopstadil y nevíbolol han arrojado resultados variables. Los potenciales beneficios de la teofilina/aminofilina deben sopesarse frente a los estrechos límites terapéuticos y el potencial de efectos adversos graves, incluidos gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares¹⁴³.

2.4.4.1. Estrategias farmacológicas específicas.

La hipoperfusión renal, la hipoxia medular y el estrés oxidativo son los principales mecanismos implicados en el DRA-IC. Por lo tanto, se espera que los fármacos con efectos antioxidantes y/o vasodilatadores, puedan prevenir o mitigar el DRA-IC. Hasta el momento, la evidencia obtenida con ellos no es concluyente pero los resultados con algunos apuntan a

que podrían considerarse en pacientes con riesgo alto. Revisamos los más importantes.

— *Estatinas.*

Las razones por las que reducen el riesgo implican a sus efectos pleiotrópicos sobre la función endotelial, la inhibición de la hipoperfusión inducida por angiotensina y ET1, el descenso de la liberación de citocinas proinflamatorias, la eliminación de radicales libres de O₂ y la prevención de la apoptosis de las células tubulares¹⁴⁴.

Los ECA que han comparado los efectos a corto plazo de la administración periprocedimiento de estatina frente a placebo en la prevención del DRA-IC¹⁴⁵ han mostrado resultados inconsistentes: algunos obtuvieron una reducción significativa de la incidencia frente a placebo mientras que en otros no se asoció a un efecto preventivo¹⁴⁶.

No obstante, los estudios sobre el valor de las estatinas en la prevención del DRA-IC en pacientes a los que se realizan procedimientos cardiovasculares muestran mucha heterogeneidad y un riesgo de sesgo moderado-alto^{147,44}. Además, en el entorno clínico de la cardiopatía

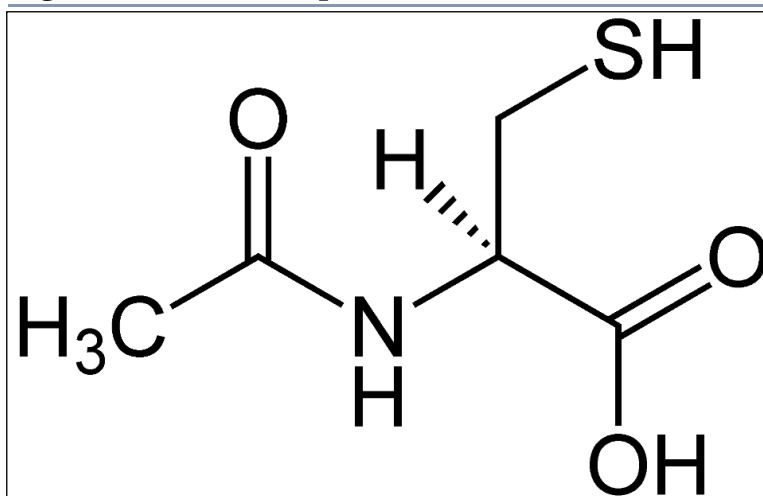
isquémica —principal indicación de coronariografía—, a la mayoría de los pacientes se les prescribe estatina con independencia del posible beneficio renal⁴².

— *Ácido ascórbico.*

Como antioxidante, el ácido ascórbico elimina las ROS y reduce el estrés oxidativo. Varios ECA¹⁴⁷ (n = 2.026) han comparado el ácido ascórbico más solución de NaCl 0,9% intravenosa en pacientes a los que se realizaron intervenciones cardiovasculares. Aunque los resultados sugieren un posible beneficio clínico en comparación con la solución salina aislada, la diferencia no fue significativa, RR = 0,72 (IC 95%: 0,48 - 1,01). Además, la calidad de la evidencia (CdE) de los estudios es baja.

— *N-acetilcisteína.*

La N-acetilcisteína (NAC) es un derivado de la cisteína, un aminoácido natural precursor del glutatión que es considerado el principal antioxidante celular (figura 8).

Figura 8. Estructura química de la N-acetilcisteína

La NAC ejerce su acción antioxidante de manera directa (reducción de las ROS) e indirecta (estimulación de la síntesis del glutatión)¹⁴⁹. Se cree que este efecto es dosis-dependiente^{150,151}. Los mecanismos relacionados con su potencial papel protector del DRA-IC son: la disminución de las ROS, la vasodilatación a través de vías mediadas por el ON y la inhibición de la apoptosis de las células renales¹⁵². Por vía oral la biodisponibilidad es pobre (6 - 10%) debido a la metabolización intestinal y al primer paso hepático. Alcanza su máxima concentración a los 30 - 60 minutos y su semivida es de $\approx$ 6 horas. El 30% se elimina por vía renal. Tras la administración intravenosa,

el inicio de sus efectos es más rápido, con un pico sérico mayor y una biodisponibilidad 20% superior¹⁵³.

Es el antioxidante más estudiado por su bajo coste, disponibilidad, fácil administración por vía oral y/o intravenosa, efectos cardiacos beneficiosos y escasas complicaciones. Se ha demostrado su efecto protector de DRA-IC en cultivos de células renales tubulares expuestas a altas concentraciones (200 mg yodo/ml) de MCIO y MCBO¹⁵⁴. En modelos animales, el pretratamiento con NAC mejora el flujo sanguíneo renal tanto por vasodilatación directa como a través de la liberación cortical de prostaglandina E2 y de ON¹⁵⁵.

El primer ensayo clínico de la NAC en la prevención del DRA-IC fue llevado a cabo por Tepel et al.¹⁵⁶ en 83 pacientes con ERC a los que se iba a realizar una TC. Se aleatorizaron para recibir 600 mg de NAC o placebo cada 12 horas, el día de la exploración y el previo. El DRA-IC fue menor en los pacientes tratados que en los que recibieron placebo (2% frente a 21%, $p = 0,01$). Posteriormente, Díaz-Sandoval et al.¹⁵⁷ aleatorizaron a 54 pacientes con ERC estable remitidos para cateterismo cardíaco electivo para

recibir NAC intravenosa (600 mg/12 horas durante 2 días) o placebo intravenoso. La NAC redujo el riesgo de DRA-IC en comparación con placebo (8% vs. 45%, $p = 0,005$). En otro pequeño estudio ($n = 49$), Efrati et al.¹⁵⁸ observaron que, tras la administración de un MC, el tratamiento con NAC aumentaba la producción de ON, mientras que en el grupo control disminuía.

Muchos de los estudios que evalúan la capacidad de la NAC para reducir el DRA-IC son de tamaño pequeño, lo que ha motivado la publicación de metanálisis y revisiones sistemáticas con el objetivo de determinar su utilidad real^{159–162}. Una revisión de algunos de estos metanálisis, sin embargo, encontró que casi todos muestran una alta heterogeneidad entre los ensayos que incluyen lo que, por una parte, limita el valor de la estimación de la eficacia y, por otra, plantea dudas sobre si son una herramienta adecuada para aclarar el papel de la acetilcisteína en la prevención del DRA-IC¹⁶³.

La Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) realizó una revisión exhaustiva sobre las principales estrategias para prevenir el DRA-IC exploradas en la

literatura¹⁶⁴. De los 67 ECA que investigaron el uso de NAC con NaCl 0,9% intravenosa vs. NaCl 0,9% intravenosa, con o sin placebo, incluyeron en un metanálisis a los 54 publicados entre 2.002 y 2.014. En la comparación, la NAC redujo la incidencia de DRA-IC con una importancia clínica límite: RR = 0,78; (IC del 95 %: 0,59 a 1,03). La CdE global fue baja y la mayoría de los estudios tenían al menos una limitación importante. Una proporción notable de los ensayos incluyó a pacientes sin ERC, lo que explica que los análisis agrupados no encontraran ningún efecto. Además, se informó de un beneficio con dosis bajas de NAC que no se observó con altas, un hallazgo que probablemente refleja el mayor tamaño y rigor metodológico de los ensayos que usaron dosis altas¹⁴⁷.

El ensayo The Prevention of Serious Adverse Events after Angiography (PRESERVE)¹⁶⁵, publicado en 2.018, comparó solución salina intravenosa, bicarbonato sódico intravenoso y NAC oral para la prevención del criterio principal de valoración, un compuesto de muerte, necesidad de diálisis, o un aumento persistente en el nivel de Crs de al menos el 50 % desde el inicio a los 90 días después del procedimiento. El DRA-IC (definido como un

aumento $\geq 0,5$ mg/dl y/o ≥ 25 % en la Crs a los 3 – 5 días) fue un resultado secundario. Este ECA inscribió a 5.177 pacientes en un diseño factorial de 2 por 2 para recibir bicarbonato sódico o NaCl 0,9 % por vía intravenosa y NAC o placebo por vía oral durante 5 días. Los participantes tenían un riesgo moderado de DRA-IC (ERC en estadio 3 o peor, con o sin diabetes). No se incluyeron procedimientos de emergencia y la mayoría de los estudios fueron de diagnóstico, no de intervención. El ensayo se detuvo antes de tiempo por futilidad después de que un análisis intermedio preespecificado mostrara que no había diferencia entre los grupos en el punto final primario y que no era probable que la inscripción completa alterara los resultados. Los investigadores concluyen que no hay beneficio adicional del bicarbonato sódico sobre la solución salina, ni de la NAC sobre el placebo en la prevención del DRA-IC, y tampoco en las interacciones entre estas terapias. Concretamente, en la comparación de los grupos NaCl 0,9% + NAC ($n = 1.238$) frente a NaCl 0,9% + placebo ($n = 1.244$), las incidencias de DRA-IC fueron de 8,2% y 8,4%, respectivamente, OR = 0,98 (IC 95%: 0,74 – 1,31). Una limitación del ensayo es el pequeño porcentaje de pacientes incluidos con un

mayor riesgo de DRA-IC. Estimar la eficacia de los agentes farmacológicos utilizados actualmente en estos pacientes de alto riesgo de DRA-IC es el objetivo principal.

Ese mismo año, una revisión sistemática y metanálisis examinó la eficacia de diferentes estrategias farmacológicas frente a hidratación, en pacientes con ERC a los que se realiza coronariografía¹⁴⁸. Se eligieron 48 ECA (n = 14.709). El resultado primario fue la incidencia de DRA-IC. Mediante un análisis de efectos fijos (27 ECA; n = 5.964), se obtuvo que la NAC redujo un 23% la probabilidad de DRA-IC: OR = 0,77 (IC 95%: 0,65 - 0,91); p=0,002, con heterogeneidad moderada y significativa entre los ensayos ($I^2 = 36\%$, p = 0,03). El beneficio fue más evidente en aquellos casos que recibieron un mayor volumen de MC (>125 ml de MCIO o MCHO) y en los pacientes con ERC más grave. Los autores recomiendan utilizar la NAC para la prevención del DRA-IC en los pacientes con riesgo alto, es decir, aquellos con ERC en quienes se prevea administrar un volumen alto de MC.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE), publicó en diciembre de 2.019 una minuciosa

actualización de la mejor evidencia disponible en la prevención del DRA-IC¹⁶⁶. El objetivo concreto de la revisión fue evaluar la efectividad clínica y económica de la NAC y/o los fluidos (por vía oral y/o intravenosa) en adultos con riesgo alto de DRA-IC. Setenta ECA, con un total de 21.825 participantes, cumplieron con los criterios de elegibilidad. El análisis de sensibilidad de datos emparejados (16 ECA, n = 6.228), excluyendo los ensayos con riesgo de sesgo alto, no detectó diferencias del efecto para la comparación NAC oral + NaCl 0,9% intravenosa frente a NaCl 0,9% intravenosa con/sin placebo, RR = 0,99 (IC 95%: 0,85 - 1,14); p = 0,56. La CdE fue alta ($I^2 = 3\%$; p = 0,42). Dos de los 16 ECA incluidos —ACT y PRESERVE—, contribuyeron con el 70% de la información al resultado combinado. Aunque se detectaron algunas pruebas de que la NAC no era beneficiosa acordaron que, en ausencia de evidencia de daño, esto no era suficiente para recomendar restringir su uso. Además, los autores proponen investigar el umbral de TFGe que se relacionan con el riesgo de DRA-IC para mejorar la evidencia de este dato y contribuir a la seguridad del paciente.

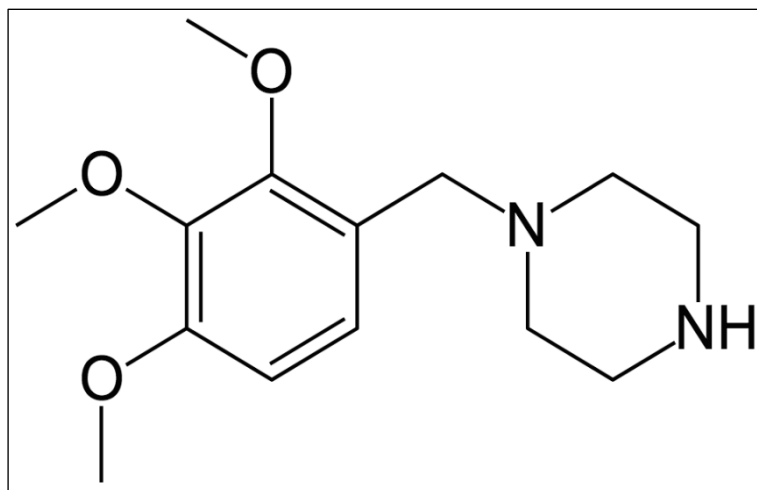
En resumen, la información analizada muestra hallazgos contradictorios sobre la eficacia de la NAC para reducir la incidencia de DRA-IC. Esto es debido, en parte, a que el valor de las revisiones sistemáticas y metanálisis depende de la calidad de los ECA en los que se basan. La baja calidad de algunos estudios primarios explica que persista la incertidumbre respecto al verdadero beneficio, si lo hay, de la NAC en la prevención del DRA-IC.

— ***Trimetazidina.***

La trimetazidina (TMZ) (figura 9) es un fármaco que inhibe a la enzima 3-cetoacil-CoA tiolasa en la vía terminal de la β -oxidación de los ácidos grasos, con la consiguiente estimulación de la oxidación de la glucosa. De esta forma, mejora el metabolismo mitocondrial y mantiene la producción de energía necesaria mediante un proceso que consume menos O_2 . Esta mejora de la eficiencia energética resulta en una disminución de la formación de ROS lo que limita el daño de la membrana celular¹⁶⁷. También aumenta las concentraciones de superóxido dismutasa y glutathion peroxidasa (principales sistemas enzimáticos antioxidantes endógenos,

responsables de limitar la acumulación intracelular de radicales de O_2 durante el metabolismo aeróbico normal)¹⁶⁸. Por vía oral, su absorción es rápida y el pico plasmático se consigue en menos de 2 horas. Tiene una semivida $\approx$ 6 horas y se elimina inalterada por vía urinaria principalmente. La biodisponibilidad es mayor del 85%. Alcanza el estado de equilibrio entre las 24 y 36 horas de su administración repetida¹⁶⁹. La dosis recomendada es de 60 mg/día repartida en 3 tomas, aunque algunos estudios han utilizado dosis de 35 mg cada 12 horas^{170,171}.

Figura 9. Estructura química de la Trimetazidina



Teniendo en cuenta sus propiedades antioxidantes y citoprotectoras, varios estudios han evaluado la utilidad de agregar TMZ a la hidratación intravenosa estándar para reducir el DRA-IC en pacientes con ERC expuestos a una coronariografía (tabla 5). Aunque los resultados sugieren que la TMZ puede ser un potencial fármaco protector en estos casos, el bajo poder estadístico individual de los ECA limita su aplicación¹⁷²⁻¹⁷³.

Tabla 5. Ensayos sobre la influencia de la TMZ en reducir DRA-IC

Autores (año)	Pacientes (n)		DRA-IC (%)		Dosis/ Pauta
	TMZ + NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	TMZ + NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	
Onbasili et al. (2007) ¹⁷²	40	42	2,5	16,6	20 mg/3 veces/día
Wang et al. ¹⁷¹ (2010)	102	115	3	18,2	20 mg/3 veces/día
Rahman et al. (2012) ¹⁷²	200	200	4	14	35 mg/2 veces/día
Shehata et al. (2014) ¹⁷³	50	50	12	28	35 mg/2 veces/día
Cheng et al. ¹⁷⁴ (2014)	64	60	3	16,7	20 mg/3 veces/día
Huaizhou et al. (2014) ¹⁷⁵	50	50	8	18	20 mg/3 veces/día
Liu et al. ¹⁷⁶ (2015)	62	70	8	20	20 mg/3 veces/día
Ibrahim et al. (2017) ¹⁷⁷	50	50	10	26	35 mg/2 veces/día
Ye et al. ¹⁷⁸ (2017)	54	52	9,3	16,7	20 mg/3 veces/día
Chen et al. ¹⁷⁹ (2018)	75	75	6,6	22	20 mg/3 veces/día
Mirhosseini et al. (2019) ¹⁸⁰	50	50	8	21,3	20 mg/3 veces/día

El DRA-IC se definió en todos los estudios como el deterioro de la función renal determinado por un aumento del 25% en la Crs respecto al valor inicial o de 0,5 mg/dl en valor absoluto, dentro de los 48 - 72 horas de la administración de MC.

3. BIOMARCADORES EN EL DRA

Los biomarcadores de seguridad se miden antes y/o después de una exposición¹⁷⁴ y valoran si se produce una respuesta biológica, favorable o desfavorable, en un paciente al que se realiza un procedimiento diagnóstico y/o terapéutico¹⁷⁵. La concentración de Crs se usa con este fin¹⁷⁴.

3.1. Biomarcadores funcionales de DRA.

3.1.1. Creatinina sérica.

La definición del DRA aún se basa en los cambios en la concentración de la Crs y la diuresis, que son marcadores de función renal, pero no específicos de lesión tubular^{176,177}. El mejor índice de función renal es la TFG medida (TFGm), es decir, el volumen de plasma que es depurado de un marcador endógeno o exógeno (administrado por vía intravenosa) mediante filtración glomerular por unidad de tiempo^{178,179}. Sin embargo, su medición directa es laboriosa y difícil de implementar en la práctica clínica. Como alternativa, se han desarrollado varios métodos para estimarla (TFGe): en estado de equilibrio, el nivel sérico de un marcador endógeno se relaciona inversamente con la TFGm y puede usarse para calcular la filtración glomerular¹⁸⁰. La Crs es el marcador

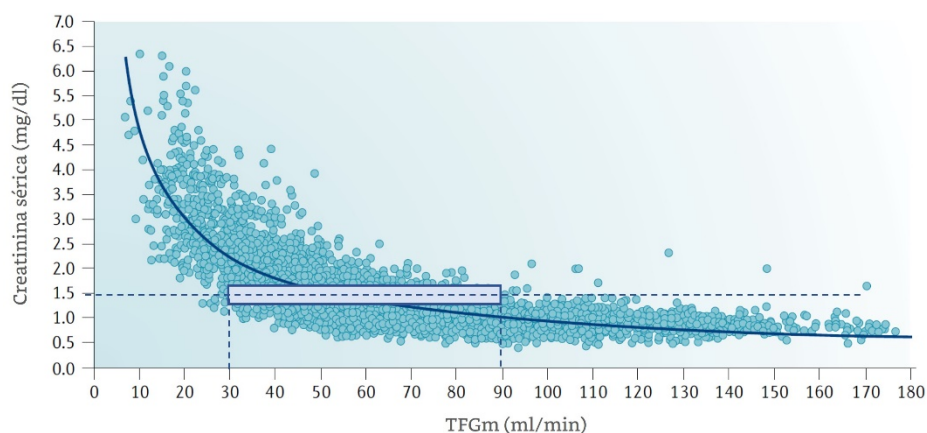
endógeno más utilizado con este propósito^{181,182}. Es un derivado del fosfato de creatina, con una masa molecular de 113 Da, que no se reabsorbe ni se metaboliza en el riñón y se filtra libremente a través de los glomérulos. Muchos estudios apoyan la similitud del aclaramiento de creatinina con la TFG y su relación recíproca con el nivel sérico¹⁸³. En condiciones normales, la secreción tubular de creatinina es baja — $\approx 10\%$ de su excreción urinaria total—, pero este porcentaje aumenta conforme disminuye la TFG. Se libera a un ritmo constante pero su síntesis depende de la ingesta de proteínas y los cambios en la masa muscular¹⁸⁴.

Con el propósito de aumentar la precisión y reducir el impacto de los factores extrarrenales, se introdujeron en las ecuaciones de la TFG basadas en las Crs variables antropométricas — edad, género, etnia, superficie corporal— como subrogadas de la masa muscular¹⁸⁵. Para evaluar la aceptabilidad de una fórmula que calcule la TFG se necesita: establecer *a priori* los márgenes de error clínicamente significativos, determinar la proporción de estimaciones que caen dentro de estos márgenes y definir el grado de discrepancia que es tolerable. El parámetro que con más frecuencia se usa para estos fines es P_{30} , es decir, el porcentaje

de resultados de la TFGe incluido en el $\pm 30\%$ de los valores de la TFGm. Una P_{30} de 80 a 90% es el objetivo de rendimiento establecido para la TFGe¹³. Para algunos autores, este margen de error que se asume es controvertido¹⁸⁶ ya que significa que entre un 10% y un 20% de los valores de la TFGe difieren $> 30\%$ de la medición de referencia¹⁸⁷.

La relación curvilínea entre la TFGm y la Crs explica que esta sea muy útil cuando el filtrado está muy reducido, pero menos cuando la función renal está preservada; también aclara, por qué un valor dado de creatinina puede estar asociado con un rango de valores de la TFG (figura 10)¹⁸⁷.

Figura 10. Relación curvilínea entre la Crs y la TFGm¹⁸⁷



La tasa de filtración glomerular medida (TFGm) y el nivel de creatinina sérica muestra una relación curvilínea. Se destaca que un valor de creatinina sérica de 1,5 mg/dl se asocia con TFGm de 30-90 ml/min.

La Crs como biomarcador de DRA-IC tiene limitaciones¹⁸⁸, algunas ya señaladas. Quizás la más importante sea su cinética: a menudo es necesario que transcurran de 24 a 36 horas desde la exposición para detectar el cambio en su concentración sérica¹⁸². Además, su rendimiento diagnóstico es variable en función de la reserva renal; en riñones previamente sanos, la concentración de la Crs tiene una sensibilidad baja ya que debe dañarse al menos el 50% de las nefronas funcionales para que se detecte su aumento^{176,189}. Por el contrario, en pacientes con ERC subyacente, pequeñas modificaciones en la función renal pueden alcanzar el umbral diagnóstico de DRA-IC¹⁹⁰. En esta población, además, los cambios en la Crs son menos específicos al verse afectados por los fluidos y los fármacos administrados¹⁹¹. La gravedad clínica que indica el aumento de su nivel en sangre no se correlaciona bien con la histología del daño tubular. Tampoco permite diferenciar entre lesión renal estructural y funcional¹⁹².

En resumen, se trata de un biomarcador de daño renal tardío, que se asocia con una sensibilidad global moderada y una especificidad baja y que no representa a ningún proceso renal concreto. Por otra parte, el uso de un valor de Crs como referencia para distinguir entre un filtrado normal y

anormal, puede resultar engañoso¹⁸⁵. Este enfoque tiene el inconveniente añadido de clasificar a los estudios sobre DRA como positivos o negativos basándose, únicamente, en un comparador imperfecto^{177,193,194}.

A pesar de todas estas limitaciones, la Crs se mantiene como el estándar para evaluar cambios agudos en la función renal por ser un indicador del descenso de la TFG, proporcionar información sobre el desarrollo de la ERC y permitir el seguimiento^{176,177,182}. En ausencia de una referencia mejor, su uso puede considerarse razonable. En el futuro, el objetivo podría ser retener, en lugar de reemplazar, a la Crs como uno más de los marcadores utilizados para caracterizar completamente el DRA¹⁹³.

3.1.2. Cistatina C.

Las deficiencias de la creatinina como marcador endógeno de DRA han impulsado la búsqueda de otros que sean más precisos para evaluar la función renal. Durante décadas, las proteínas de bajo peso molecular se han estudiado con este objetivo. La CisC ha sido una de las que más atención ha recibido¹⁹⁵. En una revisión reciente, D'Amore et al.¹⁹⁶ incluyeron a la CisC en la categoría de biomarcadores

funcionales que pueden detectar una disminución en la función renal con más sensibilidad que la Crs y, de esta forma, facilitar el diagnóstico y el tratamiento temprano.

La CisC es una proteína no glicosilada compuesta por 120 residuos de aminoácidos y dos enlaces disulfuro. Pertenece a la familia de los inhibidores de la cisteína proteinasa (catepsinas) y está presente en todas las células nucleadas. De las cistatinas relevantes es la más abundante. Debido a sus propiedades bioquímicas —carga positiva a pH fisiológico y bajo peso molecular (13,3 kDa)—, se filtra libremente por el glomérulo y es reabsorbida por las células epiteliales de los túbulos proximales, donde es degradada casi por completo (>99%) por las enzimas lisosomales¹⁹⁷. En consecuencia, regresa a la circulación como aminoácidos libres. Sólo se excretan pequeñas cantidades en la orina por lo que no es posible su uso para el cálculo del aclaramiento urinario de 24 horas^{185,198}.

Desde 1.985 se ha propuesto como indicador de la función renal¹⁹⁹. Cumple con los requisitos teóricos de un biomarcador ideal: tasa de producción constante, filtrado libre y degradación. Por lo tanto, su concentración plasmática

depende casi por completo de la función renal y se afecta menos por la edad, el género, la raza, la dieta o la masa muscular^{97,180}. No obstante, con el aumento del uso clínico se ha observado que su nivel en sangre fluctúa como respuesta a distintas situaciones: edad muy avanzada, altas dosis de corticosteroides, hipo e hipertiroidismo, enfermedades inflamatorias o malignas, tabaquismo y consumo de alcohol²⁰⁰⁻²⁰². Asimismo, se eleva en la obesidad mórbida —es secretada por los adipocitos como respuesta a la expansión del tejido adiposo—, DM, HTA y en el síndrome metabólico²⁰².

En algunos ensayos se ha demostrado que tiene mayor sensibilidad que la Crs para detectar alteraciones de la TFG²⁰³. Un metanálisis de 46 estudios transversales que evaluaron la eficacia diagnóstica de la CisC, respecto a la TFGm como patrón de referencia, confirmó este hallazgo. En la comparación directa con la Crs (11 estudios; n = 997), el ABC ROC combinada de la CisC fue significativamente mayor: 0,93 (IC 95%: 0,89 - 0,96) que la de la Crs: 0,84 (IC 95%: 0,80 - 0,88); $p < 0,001$ ²⁰⁴. Otros trabajos que analizaron las TFGe con CisC y con Crs, sugieren que las ecuaciones basadas en la CisC son más precisas cuando la TFGm es ≥ 60 ml/min/1,73m² y, por lo tanto, serían útiles para la detección más temprana de

insuficiencia renal en determinadas subpoblaciones^{205,206}. Sin embargo, una revisión más reciente de ensayos de comparación directa entre ambos marcadores indica que el rendimiento de las fórmulas de TFGe basadas en la CisC (según los valores P_{30}) no mejora, globalmente, a la evaluación de la función renal estimada con la Crs¹⁸⁷.

Con el objetivo de establecer si la TFGe con CisC mejora la clasificación de riesgo que proporciona la TFGe con Crs, Shlipak et al.²⁰⁷ compararon ambas medidas y evaluaron la capacidad de la CisC para reclasificar la estimación de la TFG. Para ello, llevaron a cabo un metanálisis de 11 estudios de población general ($n = 90.750$) y 5 estudios de cohortes de pacientes con ERC ($n = 2.960$). Los resultados sugieren que el cálculo de la TFGe basada en la CisC aporta algunos beneficios respecto a la estimada con Crs: la reclasificación a un estadio de mejor función renal se asoció con menos riesgo de los tres resultados finales —muerte total, muerte por causas cardiovasculares y enfermedad renal terminal—, mientras que la asignación a una categoría de peor TFG se relacionó con un mayor riesgo de eventos. Es importante destacar que el 42% de los participantes con una TFGe con Crs entre $45 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$, fue reclasificado a la categoría de

≥ 60 ml/min/1,73m² con la CisC y tuvo un mejor pronóstico en comparación con los no reclasificados. Es decir, la CisC podría ofrecer una estimación de la TFG más útil para estratificar el riesgo entre los pacientes que aún no han alcanzado el umbral diagnóstico establecido de ERC (<60 ml/min/1,73m²). Una limitación importante del estudio es el escaso número de participantes con DM (9%) en las cohortes con ERC: sólo dos de las cinco los incluían. Este resultado, sin embargo, no fue reproducido en el estudio TRIBE-AKI en el que el DRA definido por las concentraciones aisladas de Crs o CisC no difirió en su capacidad para predecir mortalidad o la necesidad de diálisis²⁰⁸.

La CisC podría proporcionar información más precisa de la función renal cuando la producción de Crs sea variable o impredecible²⁰⁹. En pacientes con masa muscular reducida: atrofia degenerativa, enfermedades crónicas o edad avanzada el nivel de Crs puede ser bajo y, sin embargo, la TFG real estar alterada. Por el contrario, en personas con hábito corporal musculoso o que llevan una dieta rica en proteínas, la concentración de Crs puede ser alta y la TFG ser normal^{178,209}.

La CisC tiene limitaciones que hay que tener presentes antes de su uso rutinario para evaluar la TFG²⁰⁹: (1) no está demostrado si su utilidad es generalizable a todas las formas de DRA o si es específica para poblaciones concretas¹⁹²; (2) la evidencia acerca de su rendimiento diagnóstico en el DRA-IC es aún limitada y controvertida²¹⁰; (3) al igual que la Crs, tiene una relación curvilínea con la TFG_m, de modo que para un valor dado de CisC es posible un rango de valores de la TFG; y (4) la oscilación de su concentración observada en distintas condiciones clínicas es posible que refleje tanto cambios de la función renal como en la situación del paciente¹⁸⁷; por ejemplo, la hiperglucemia, incluso la moderada, puede aumentar hasta en 20 ml/min/1,73 m² la TFG_e con CisC por los efectos hemodinámicos relacionados con la vasoconstricción eferente²⁰¹. La guía KDIGO¹³ recomienda utilizarla en los casos con función renal dentro del rango en el que Crs ha demostrado menos precisión — 45 – 60 ml/min/1,73 m²— y sin otros datos de ERC, como microalbuminuria, ya que esta reduce la reabsorción tubular de CisC por un mecanismo competitivo²¹¹.

3.1.3. Cinética de la TFG.

Las ecuaciones de la TFG estiman la función renal cuando el biomarcador empleado —Cr_s, Cr_{is}—, se encuentra en situación de equilibrio, pero no son tan precisas cuando su valor cambia rápidamente^{212,213}. Para cuantificar la TFG de manera más precisa, se ha propuesto actualizar la evaluación del DRA con el cálculo de su cinética (Cin-TFG). Se trata de un método de estimación basado en los cambios dinámicos de la Cr_s y/o Cr_{is}. La fórmula cinética deriva del contenido inicial del biomarcador, de su tasa de producción, del volumen de distribución y de la diferencia cuantitativa entre valores consecutivos en un tiempo determinado²¹⁴. La fórmula agrega una dimensión cuantitativa a la evaluación de las fluctuaciones de la función renal en el DRA.

Aunque el cálculo de la Cin-TFG se ha referido principalmente en el escenario del trasplante renal²¹⁵, la evaluación de su utilidad en otros entornos clínicos como la DRA-IC podría facilitar la intervención temprana²¹⁶.

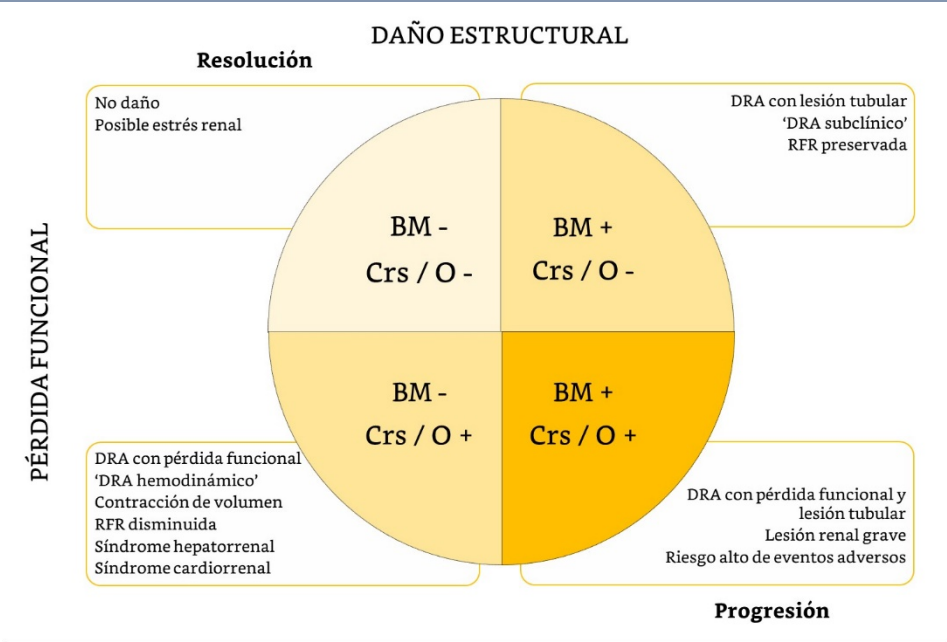
3.2. Biomarcadores de daño renal estructural.

En los últimos años se ha producido un considerable aumento de la literatura que evalúa nuevos biomarcadores de DRA, especialmente los llamados moleculares^{177,217}. En conjunto, el objetivo principal de las investigaciones es mejorar la capacidad de detección precoz de la lesión renal que permita adoptar medidas específicas para paliar el proceso, aunque aún existe poca evidencia respecto a estas potenciales intervenciones²¹⁸.

Un inconveniente para evaluar la capacidad predictora y de discriminación de estos biomarcadores es utilizar los cambios en la Crs como patrón de referencia. La dependencia de una prueba imperfecta dificulta la interpretación de los resultados y resta valor a la información que proporcionan estas moléculas. Un biomarcador “perfecto” en comparación con la Crs, es solo una copia de esta; puede ofrecer antes el diagnóstico, pero no ser más preciso¹⁸². Por lo tanto, debería ser independiente de las definiciones actuales basadas en la Crs²¹⁸. La naturaleza multifactorial del DRA hace poco probable que un solo biomarcador abarque todos los procesos fisiopatológicos que incluye. Al tratarse de un proceso

dinámico, es necesario considerar también los cambios secuenciales respecto a un punto de referencia inicial²¹⁹. Un modelo que combine biomarcadores de daño y de función renal (figura 11) mejoraría la precisión diagnóstica⁹⁷. Esta propuesta, además de clarificar la predicción del riesgo, permitiría describir y reconocer distintos fenotipos de daño estructural renal como el "preclínico" y el "subclínico"^{208,218,220}.

Figura 11. Esquema de DRA según combinación de marcadores



La combinación de marcadores funcionales —creatinina sérica (Cr/s) y oliguria (O)— y de daño renal —biomarcadores (BM) de lesión tubular positivos—, proporciona 4 fenotipos de DRA. Los pacientes se clasificarían en uno de ellos y se reevaluarían según sus transiciones entre categorías. Adaptado de Acute Disease Quality Initiative 23, www.ADQI.org.

Los ensayos con estos nuevos biomarcadores están ayudando a comprender los fundamentos moleculares del DRA en distintos escenarios clínicos. En general, respecto a los cambios en la Crs, muestran un buen VPn y regular VPP. Este último dato se debe a la reserva renal y la gran cantidad de lesión que es necesaria para que se detecte el aumento en la concentración de la Crs¹⁹⁵. En la última década se han propuesto varios biomarcadores para diagnosticar el DRA-IC y estratificar el riesgo del paciente²²¹.

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la interleucina-18 (IL-18), la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) y el producto del inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 [TIMP-2]·[IGFBP7], son los más estudiados^{196,222}. Algunos pueden detectar precozmente el DRA-IC, incluso antes de que se desarrolle el cambio funcional, y otros predecir el pronóstico. Su valor clínico ha sido evaluado en ensayos individuales y metanálisis, con resultados variables²²². En un reciente subestudio del ensayo PRESERVE, el KIM-1 en plasma se asoció significativamente con DRA-IC²²³. Sin embargo, en 501 pacientes con ERC leve a

los que se había administrado un MC intravenoso, el KIM-1 y el NGAL no mostraron diferencias en sus niveles entre los casos con y sin DRA-IC¹⁷⁷. En el metanálisis de Haase et al.²²⁴, un valor de corte de NGAL de 100 ng/ml obtuvo para el diagnóstico de DRA-IC, unas sensibilidad y especificidad combinadas del 77,8% (IC 95%, 62,8% - 88,0%) y el 96,3% (IC 95%: 74,4% - 99,6%), respectivamente. Para los niveles urinarios de IL-18 los resultados son peores con una sensibilidad subóptima del 58% (IC 95%: 52% - 64%) y una especificidad del 75% (IC 95%: 70% - 80%)^{225,226}.

Aunque integrar marcadores moleculares de daño renal en la práctica habitual tiene potencial para mejorar la atención, se necesitan más investigaciones que cubran las lagunas de conocimiento que existen y validen tanto la importancia clínica (si añaden algún beneficio a la valoración del riesgo previa a la exposición planificada de un MC) como los valores de corte para cada uno de ellos^{222,227,228}. Hay que analizar la utilidad de la combinación con los biomarcadores funcionales para determinar los perfiles de riesgo.

4. DRA-IC Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

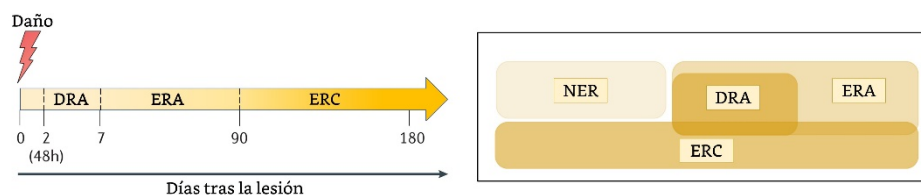
En los últimos años, distintos estudios observacionales^{27,30,229,230} han analizado el pronóstico del DRA-IC tras la coronariografía y/o la ICP. Sus resultados muestran que se trata de una complicación importante del procedimiento³² asociada a un mayor riesgo de eventos adversos graves, incluidos los cardiovasculares (EACV), renales y la mortalidad por todas las causas, a corto y largo plazo después del cateterismo^{231,232}. No obstante, el grado de la asociación entre DRA-IC y morbilidad posterior puede estar confundido por distintas variables no relacionadas con el MC, siendo la más relevante la comorbilidad. Se ha comprobado que los pacientes que presentan DRA-IC están “más enfermos” antes del procedimiento, lo que plantea la cuestión de si los eventos adversos posteriores son causados por las patologías asociadas, —muchas de las cuales aumentan el riesgo—, o por el propio DRA-IC^{32,84}.

Como demuestra el metanálisis de James et al.²³³ (n = 139.603), el riesgo relativo atribuible al DRA-IC se atenúa cuando se ajusta por los factores de confusión que representan las variables clínicas iniciales de los pacientes.

Así, mientras que el RR agrupado de los 14 estudios que analizaron EACV y mortalidad total en el seguimiento fue de 2,42 (IC 95%: 1,62 – 3,64), el de los 8 estudios que publicaron resultados ajustados se redujo a 1,98 (IC 95%: 1,52–2,59).

El DRA, la enfermedad renal aguda (ERA) y la ERC forman un *continuum* que muestra como varía el proceso a través de una transición progresiva, con o sin solapamiento, en un periodo de tiempo (figura 12). También explica, como sugieren los estudios observacionales, que el daño renal adicional causado por la exposición al MC podría tener un mayor impacto en pacientes con disfunción renal basal¹⁷⁶.

Figura 12. Relación entre DRA, ERA, y ERC*



El daño renal agudo (DRA), la enfermedad renal aguda (ERA) y la enfermedad renal crónica (ERC), forman un continuum en el que la lesión renal inicial puede llevar a una lesión renal persistente que, finalmente, conduce a la ERC. Las pacientes sin enfermedad renal (NER) no se solapan. Adaptado de www.ADQI.org.

Un reciente estudio de cohorte retrospectivo de 14 hospitales (n = 34.576) analizó el impacto a largo plazo del DRA-IC. Los autores categorizaron el daño renal en leve y grave según los aumentos relativos o absolutos de la

concentración de la Crs respecto al valor inicial y la necesidad de diálisis. Después del ajuste, el riesgo de presentar un primer EACV a los 5 años fue significativamente más alto para los pacientes que desarrollaron DRA-IC: HR = 1,46 (IC 95%: 1,38 - 1,54; $p < 0,001$), mayor para los casos graves HR = 1,92 (IC 95%: 1,78 - 2,07); $p < 0,001$, que para los leves: HR = 1,18 (IC 95%: 1,12 - 1,26); $p < 0,001$. El riesgo aumentaba con cada incremento en el estadio de gravedad del DRA, HR = 1,36 (IC 95%: 1,32 - 1,41); $p < 0,001$ ²³².

La metodología de los estudios observacionales no permite probar si existe una relación de causalidad fisiológica entre el DRA-IC y la morbilidad a largo plazo. Los ECA pueden proporcionar esta información adicional ya que equilibran la comorbilidad inicial entre los grupos. Gruberg et al.²²⁹, estudiaron a 439 pacientes con ERC a los que se había indicado una ICP y hallaron una mayor mortalidad acumulada al año en los casos que desarrollaron DRA-IC respecto a los que no (37,7% vs. 19,4%, $p = 0,001$). El ensayo PRIMARY de Boccalandro et al.²³⁴ es un ECA de centro único de 382 pacientes con ERC en estadio III-IV a los que se realizó coronariografía no emergente. Sus objetivos fueron evaluar las consecuencias del DRA-IC y el efecto de la hidratación

intravenosa con bicarbonato de sodio a largo plazo (5 años). La pauta con bicarbonato de sodio no mostró beneficios sobre la solución salina normal en la prevención. En la población que desarrolló DRA-IC, la mortalidad fue más frecuente: a 1 año (8,9% vs. 1,2%; $p < 0,01$) y a 5 años (36,6% vs. 14,5%; $p < 0,001$). Este dato de supervivencia, similar al publicado previamente y basado, en gran parte, en registros retrospectivos institucionales^{27,230}, es relevante si tenemos en cuenta la mejora lograda en el tratamiento médico y en los stents liberadores de fármacos de nueva generación en los últimos años. El análisis combinado de dos ensayos aleatorizados, con 9.512 pacientes, mostró que el DRA-IC estaba asociado de forma independiente con un aumento de 1,5 veces en el riesgo de EACV a 1 año en pacientes con síndrome coronario agudo²³⁵. Por el contrario, Sato et al., en un estudio de cohorte, multicéntrico, prospectivo, de 853 pacientes a los que se practicó cateterismo cardíaco, no demostraron una asociación significativa entre el DRA-IC y los EACV a largo plazo²³⁶.

La reducción de la incidencia del DRA-IC podría, a su vez, disminuir la de los efectos adversos a largo plazo. Los ECA que evalúan intervenciones profilácticas o diferentes MC,

proporcionan información sobre la relevancia clínica del DRA-IC³⁶. El estudio CARE²³⁷ aleatorizó 414 pacientes con ERC a los que se indicó coronariografía o ICP a dos MC diferentes, uno isoosmolar (iodixanol) y otro hipoosmolar (iopamidol). La tasa de incidencia de DRA-IC (criterio principal de valoración) fue más baja en el brazo del iopamidol. El seguimiento a largo plazo de 294 de los participantes originales, demostró que la frecuencia de eventos adversos graves (muerte, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia renal) fue también más baja en los pacientes que recibieron el MC hipoosmolar²³⁸. Este dato apoyaría que el DRA-IC contribuyó directamente a los resultados clínicos.

Es aceptable pensar que el DRA-IC sea más un “marcador” de riesgo de eventos adversos graves en el seguimiento que un “mediador” de tales eventos¹⁹¹. Si bien muchos pacientes no experimentan efectos adversos por el uso de un MC, aquellos que sufren DRA pueden tener un peor pronóstico. Incluso los que desarrollan ERC leve después de la exposición experimentan un riesgo continuo tras el alta²³⁹. Hasta la fecha, no ha habido ensayos clínicos con el poder estadístico adecuado que demuestren que la prevención del

DRA-IC resulte en un beneficio para la supervivencia¹⁹¹. Evitar exponer a los pacientes a un MC para proteger su función renal, puede impedir que se le realicen las pruebas diagnósticas adecuadas²⁴⁰. En ausencia de datos claros que refuten la causalidad, los esfuerzos dedicados a reducir la incidencia de la DRA-IC son un objetivo clínico y de investigación valioso.

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El DRA-IC por contraste es una complicación importante de las pruebas diagnósticas y/o terapéuticas que requieren un medio de contraste yodado²¹. Es la tercera causa de DRA adquirido en el hospital, por detrás de la disminución de la perfusión renal y el uso de medicamentos nefrotóxicos, representando el 15% de los casos²⁹.

Entre las exploraciones que precisan un MC, la coronariografía es la que con mayor frecuencia se asocia al DRA-IC²⁴¹. En los procedimientos electivos, su incidencia depende, en gran medida, de los factores de riesgo preexistentes, llegando al 25% en los pacientes de edad avanzada con ERC conocida⁴⁰. Se ha observado en este escenario clínico que los casos con DRA-IC sufren más eventos adversos graves, tempranos y tardíos, en comparación con los que no lo desarrollan²³³. Incluso cambios relativamente pequeños en la función renal se traducen en un peor resultado clínico³⁰.

No existe un consenso acerca del manejo más efectivo para prevenir y/o reducir la incidencia del DRA-IC²⁴². En la actualidad, el interés se centra en evaluar el riesgo previo al

procedimiento, identificar nuevas formulaciones, menos nefrotóxicas, de los MC y en la profilaxis farmacológica, cuya medida más aceptada es la expansión del volumen vascular con soluciones salinas intravenosas periprocedimiento¹²¹.

Aunque la fisiopatología de DRA-IC aún no se comprende por completo, dos mecanismos implicados importantes son la lesión hipóxica renal por vasoconstricción—debida a la producción de especies reactivas de oxígeno— y la citotoxicidad directa del MC¹⁹¹. Por lo tanto, añadir a la hidratación intravenosa fármacos como la NAC y la TMZ que actúan reduciendo los efectos perjudiciales de estos procesos subyacentes, puede ser una estrategia beneficiosa para disminuir la incidencia del DRA-IC^{152,170}.

Los pacientes a los que se realiza un cateterismo cardiaco tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo para desarrollar DRA-IC, en consecuencia, se beneficiarían en mayor medida de medidas preventivas y/o terapéuticas específicas. Esto justifica un estudio clínico aleatorizado que evalúe distintas pautas de tratamiento con el objetivo de reducir la incidencia del DRA-IC en una población de alto riesgo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

No hay tratamiento para el daño renal agudo inducido por contraste por lo que el interés se centra en prevenirlo. Para la población con función renal comprometida a la que se realiza un cateterismo cardiaco la estrategia de protección recomendada es la infusión intravenosa de solución salina periprocedimiento. La hidratación aislada, sin embargo, puede ser una medida insuficiente en los pacientes con enfermedad renal crónica y otros factores de riesgo específicos añadidos.

La N-acetilcisteína y la trimetazidina son fármacos que actúan inhibiendo los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en este tipo de daño renal; asociarlos a la infusión de suero fisiológico en los casos con un mayor riesgo podría mejorar los resultados clínicos.

1. HIPÓTESIS

En los pacientes con enfermedad renal crónica a los que se indica una coronariografía electiva, añadir N-acetilcisteína o trimetazidina a la hidratación intravenosa con suero fisiológico, reduce la incidencia de daño renal agudo inducido por contraste.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal.

Evaluar, en una población de alto riesgo, el efecto de asociar N-acetilcisteína o trimetazidina a la hidratación intravenosa con suero fisiológico en la incidencia de daño renal agudo inducido por contraste.

2.2. Objetivos secundarios.

1. Describir las características de la población global y compararlas según grupo de prevención y desarrollo de daño renal agudo inducido por contraste.
2. Determinar la incidencia de daño renal agudo inducido por contraste en toda la población y en cada uno de los grupos de estudio.
3. Calcular las medidas de asociación e impacto entre los resultados del grupo con hidratación aislada y los de los grupos con N-acetilcisteína y trimetazidina.
4. Evaluar la utilidad de la creatinina sérica, la cistatina C y las tasas de filtrado glomerular estimadas con ellas como biomarcadores de diagnóstico precoz de daño renal agudo inducido por contraste.

5. Identificar los factores que se asocian con el desarrollo de daño renal agudo inducido por contraste.
6. Evaluar si la cinética de la tasa de filtrado glomerular estimada con creatinina sérica y cistatina C, mejora la predicción de daño renal agudo inducida por contraste proporcionada por un modelo de riesgo clínico.
7. Analizar la asociación del daño renal agudo inducido por contraste con un primer evento adverso cardiovascular en el seguimiento a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES

En una población de pacientes con indicación electiva de coronariografía y ERC previa, comparamos la profilaxis estándar de DRA-IC con hidratación intravenosa aislada, frente a la combinada con fármacos —NAC o TMZ— y evaluamos el efecto sobre la incidencia de DRA-IC y el riesgo de presentar un EACV asociado al desarrollo de este en el seguimiento a largo plazo.

El protocolo del estudio fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario Doctor Peset (ANEXO 1). La aprobación fue renovada a petición de la Comisión Académica del Programa de Doctorado de Medicina 3139 (ANEXO 2).

Previamente a ser incluidos, todos los participantes otorgaron por escrito el consentimiento informado (ANEXO 3). El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos expresados en la declaración de Helsinki y sus enmiendas y clarificaciones posteriores. Para la valoración y posterior comunicación se siguieron las directrices de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) para estudios de

cohortes²⁴³. Respecto a los aspectos legales, se mantuvo la confidencialidad de la historia médica y de todos los datos recogidos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 sobre protección de datos personales y el posterior Real Decreto 1720/07. La información sobre la identidad de los participantes fue la estrictamente necesaria para llevar a cabo el estudio. El paciente pudo ejercer en todo momento su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición al procesamiento de sus datos personales mediante la notificación al investigador principal.

1.1. Tipo de estudio.

Estudio de cohortes de una población dinámica de base hospitalaria, con recogida prospectiva de la exposición desde su inicio, aleatorizado, abierto y con seguimiento de 1 año, para detectar cambios en un biomarcador —función renal— y sucesos discretos individuales —un primer evento cardiovascular.

1.2. Selección de la población.

Pacientes con alto riesgo de desarrollar DRA-IC según las guías de práctica clínica²⁴⁴ (TFGe: 15 a 59 ml/min/1,73 m²)

a los que se realiza un cateterismo cardiaco electivo en nuestro hospital.

1.2.1. Criterios de inclusión.

La *cohorte de inicio* estuvo constituida por todos los pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, ingresados en el Servicio de Cardiología a partir del 1 de septiembre de 2.011. La *cohorte elegible* la formaron los pacientes con indicación electiva de coronariografía diagnóstica y/o terapéutica. Finalmente, de éstos fueron seleccionados consecutivamente para las *cohortes de estudio* los que tenían una TFGe basal $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión. La inclusión finalizó cuando se alcanzó el tamaño muestral estimado.

1.2.2. Criterios de exclusión.

- a) No obtener el consentimiento informado.
- b) ERC estadio G5 (TFGe $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) o en diálisis.
- c) Indicación urgente o emergente del cateterismo.
- d) Shock cardiogénico.
- e) Alergia conocida a MC, TMZ o NAC.

- f) La realización de cualquier procedimiento que hubiera requerido administrar un MC en los 7 días previos.
- g) Imposibilidad conocida para planificar la recogida de datos en el seguimiento clínico tras el alta hospitalaria.

1.3. Seguimiento.

Se diseñaron protocolos para:

- 1) Detectar cambios en la función renal tras el procedimiento mediante mediciones repetidas en momentos determinados y
- 2) Comprobar el riesgo de presentar un primer EACV asociado con el desarrollo de DRA-IC, a través de la revisión de la historia clínica electrónica y/o el contacto telefónico.

1.4. Criterios de evaluación.

- El *criterio de evaluación principal* fue la incidencia de DRA-IC en cada grupo en los 7 días posteriores al procedimiento.

- El *criterio de evaluación secundario* fue la asociación de DRA-IC con el riesgo de presentar un primer EACV del *compuesto* [muerte cardiovascular e ingreso de causa cardiovascular (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica aguda)] en un periodo de seguimiento de 1 año tras el alta hospitalaria (ANEXO IV).

2. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO.

Los pacientes de la cohorte de estudio que dieron su consentimiento, fueron distribuidos al azar mediante un procedimiento de aleatorización total generado por la macro *!RndSeq* para *SPSS Statistics*²⁴⁵ que creó una secuencia (1:1:1) de asignación a: hidratación intravenosa estándar aislada [grupo 1 (SF)]; o hidratación intravenosa estándar más TMZ [grupo 2 (SF+TMZ)]; o hidratación intravenosa estándar más NAC [grupo 3 (SF+NAC)]. Para los cálculos, se consideró al grupo 1 como el de no exposición y a los grupos 2 y 3 de exposición ambos (ANEXO IV). De esta forma, se aseguró que el tratamiento establecido fuera impredecible.

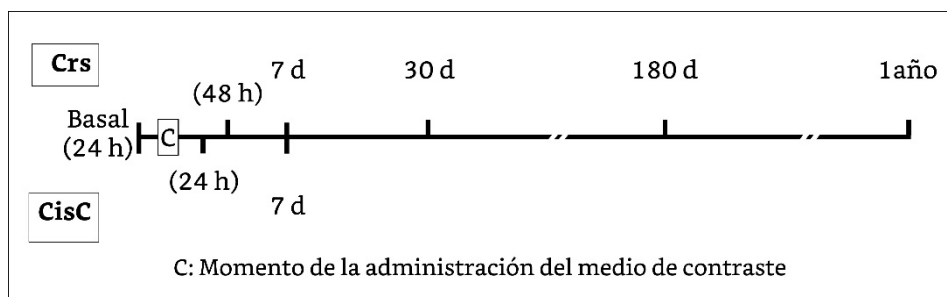
Las muestras de sangre y orina se codificaron con las etiquetas adhesivas utilizadas para los pacientes de nuestro

departamento de salud y el personal de laboratorio que las procesó desconocía el tratamiento determinado. Los médicos que realizaron los procedimientos no estaban enmascarados, pero no se les informó específicamente del grupo asignado. El cegamiento del personal de enfermería e investigación no fue factible. Por lo tanto, se optó por un diseño de estudio abierto.

3. PROCEDIMIENTOS.

3.1. Evaluación clínica y exploraciones complementarias.

Se realizó la anamnesis y exploración física y recogieron las variables relacionadas con la exposición, las potencialmente predictoras de confusión y/o modificadoras del efecto (apartado 3.3.). El día antes del procedimiento se extrajo sangre (examen basal) — cuyo resultado determinó la inclusión en el estudio— y se recogió una muestra aislada de orina para sus análisis: hemograma, perfil glucémico, perfil lipídico, parámetros de función renal, marcadores de inflamación, albuminuria y cociente albúmina/creatinina (CAC). El cronograma de las medidas de los biomarcadores de función renal se muestra en la figura 13. Asimismo, se realizó un examen ecocardiográfico completo (HP iE33, Andover, Massachusetts EE.UU.).

Figura 13. Cronograma de las mediciones de Crs y CisC

3.2. Protocolos de prevención de DRA-IC.

Todos los participantes recibieron una pauta de hidratación intravenosa continua con NaCl 0,9% a razón de 1ml/kg/h o 0,5ml/kg/h si la FEVI era < 30%, que comenzó 12 horas antes y se mantuvo hasta 12 horas después del cateterismo. Se suspendió la administración de cualquier fármaco con efecto nefrotóxico, reconocido o potencial, y se limitó el uso de diuréticos. Sí que se mantuvo el tratamiento previo con inhibidores del sistema renina angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina-II (IECA/ARA-II). Los protocolos fueron los siguientes:

- Grupo control: hidratación intravenosa aislada con NaCl 0,9% periprocedimiento.
- Grupo de intervención con TMZ: hidratación intravenosa con NaCl 0,9% más TMZ: 20 mg/8

horas vía oral durante 3 días desde 24 horas antes del cateterismo.

- Grupo de intervención con NAC: hidratación intravenosa con NaCl 0,9% más NAC: 1.200mg/12 horas vía oral durante 3 días empezando 24 horas antes del cateterismo (ANEXO IV).

El MC utilizado fue el mismo para todos los participantes: Iodixanol (Visipaque™ 320 mg de yodo/ml de solución inyectable; GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U), no iónico e isoosmolar (osmolalidad: 290 mosm/kg H₂O y viscosidad 11,4 mPa.s, a 37°C). Se administró con el inyector automatizado ACIST CVi™, un sistema que permite modificar el flujo y el volumen del contraste mediante un sistema de control manual.

La información detallada del procedimiento fue recogida en la hoja de datos de enfermería.

3.3. Variables.

3.3.1. Relacionadas con el efecto.

- a. DRA-IC.

- b. Crs a las 48 horas, 7 días, 1 mes, 6 y 12 meses postcateterismo (figura 13).
- c. TFGe con Crs a las 48 horas, 7 días, 1 mes, 6 y 12 meses poscateterismo.
- d. CisC a las 24h y 7 días postcateterismo (figura 13).
- e. TFGe con CisC a las 24 horas y 7 días del procedimiento.
- f. Cinética de la TFGe con Crs y CisC.
- g. Eventos adversos cardiovasculares (EACV) en el seguimiento:
 - Ingreso por insuficiencia cardiaca, síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular.
 - Mortalidad por causa cardiovascular.

3.3.2. Relacionadas con la exposición.

- a. Edad, en años cumplidos, el día de la inclusión.
- b. Género.
- c. Datos antropométricos:
 - Peso (kg) y altura (m).
 - Índice de masa corporal:

$$[IMC (kg/m^2) = peso (kg)/altura^2 (m)].$$

- Área de superficie corporal (Dubois & Dubois)²⁴⁶:

$$[ASC (m^2) = 0,007184 \times peso (kg)^{0,425} \times altura (cm)^{0,725}]$$

- d. Factores de riesgo cardiovascular al ingreso:
- Hipertensión arterial (HTA)²⁴⁷. Pacientes con diagnóstico conocido o con tratamiento antihipertensivo.
 - Diabetes mellitus (DM). Pacientes con tratamiento hipoglucemiante.
 - Hipercolesterolemia. Pacientes en tratamiento hipolipemiante; en los casos con antecedente de cardiopatía isquémica haber sido pautado antes de indicarse para prevención secundaria.
 - Tabaquismo: fumador activo al ingreso.
- e. Enfermedad renal crónica (ERC): Definida por un valor de la TFGe: $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.
- f. Anemia: definida por un valor de hemoglobina $< 12 \text{ g/dl}$ en mujeres y de 13 g/dl en hombres²⁴⁸.
- g. Antecedentes documentados de: insuficiencia cardiaca (IC), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- h. Ritmo cardiaco: el que mostraba en el electrocardiograma al ingreso.
- i. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (%) determinada con ecocardiografía bidimensional.

- j. Tratamiento farmacológico al ingreso: ácido acetilsalicílico, otros antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, IECA/ARA-II, antagonista del calcio, betabloqueantes, hipoglucemiantes (orales y/o insulina), estatinas, fibratos, diuréticos, nitratos, ivabradina, inhibidor de la bomba de protones, uricosúricos, corticoides.
- k. Estancia hospitalaria (días).
- l. Variables del procedimiento:
 - Indicación: electiva por cardiopatía isquémica, estudio preoperatorio, de hipertensión pulmonar, otras.
 - Número de coronarias con estenosis >70%.
 - Estrategia terapéutica: no revascularización, revascularización percutánea o quirúrgica.
 - Volumen total de contraste administrado (ml).
 - Dosis máxima aceptable de contraste (DMAC)³⁷:

$$[DMAC = (5 \text{ ml contraste} \times \text{peso}(kg)) \div Crs (mg/dl)]$$

- m. Complicaciones graves del procedimiento:
 - Hemorrágicas. Consideramos el tipo 3 de los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium* que

considera la caída absoluta de hemoglobina $\geq 3\text{g/dl}$ respecto al valor basal, la hemorragia intracraneal o cualquier transfusión de hematíes²⁴⁹.

- Hipotensión arterial. Un valor de tensión arterial sistólica $< 80\text{ mmHg}$ durante ≥ 1 hora; la que requiere soporte inotrópico farmacológico o BCIAo.

3.4. Parámetros de laboratorio.

- a. Hemograma: hemoglobina (g/dl), hematocrito (%).
- b. Función renal: Crs (mg/dl), urea (mg/dl), CisC (mg/L) y la TFGe (ml/min/1,73m²) con la ecuación de CKD-EPI con Crs y CisC²⁵⁰:

Mujer y Crs $\leq 0,7\text{ mg/dl}$:

$$[TFG = 144 \times (Crs / 0,7)^{-0,329} \times 0,993^{Edad}]$$

Mujer y Crs $> 0,7\text{ mg/dl}$:

$$[TFG = 144 \times (Crs / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}]$$

Hombre y Crs $\leq 0,9\text{ mg/dl}$:

$$[TFG = 141 \times (Crs / 0,9)^{-0,411} \times 0,993^{Edad}]$$

Hombre y Crs $> 0,9\text{ mg/dl}$:

$$[TFG = 141 \times (Crs / 0,9)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}]$$

Mujer/Hombre y CisC ≤ 0,8 mg/L:

$$[TFG = 133 \times (CisC / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{Edad} (\times 0,932, mujer)]$$

Mujer/Hombre y CisC > 0,8 mg/L:

$$[TFG = 133 \times (CisC / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{Edad} (\times 0,932, mujer)]$$

- c. Cinética de la TFG (ml/min/1,73m²) estimada mediante la ecuación de CKD-EPI con Crs (Cin-TFGe_{Crs}) y CisC (Cin-TFGe_{CisC})²⁵¹:

$$Cin\ TFGe = \frac{Tasa\ producción\ B}{media\ de\ B} \times \left(1 - \frac{24 \times \Delta B}{\Delta t \times máximo\ \uparrow\ B\ en\ un\ día}\right)$$

$$Cin\ TFGeCrs =$$

$$\frac{Crs\ d0 \times TFGe}{(Crs\ d0 + Crs\ d1)/2} \times \left(1 - \frac{24 \times Crs\ d1 - Crs\ d0}{\Delta t \times (Crs\ d0 \times TFGe / Vd)}\right)$$

$$Cin\ TFGeCisC =$$

$$\frac{Crs\ d0 \times TFGe}{(Crs\ d0 + Crs\ d1)/2} \times \left(1 - \frac{24 \times Crs\ d1 - Crs\ d0}{\Delta t \times (Crs\ d0 \times TFGe / Vd)}\right)$$

B: biomarcador; d0: valor basal; d1: valor 48h poscateterismo;
 ΔB: variación biomarcador;
 Δt: intervalo tiempo, en horas, entre las 2 muestras;
 Vd: volumen de distribución [Crs: 0,6 x peso (kg); CisC: 0,2 x peso (kg)].

- d. Glucemia (mg/dl) en ayunas.
- e. Cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina (mg/g) en muestra aislada²⁵².
- f. Perfil lipídico: colesterol total (mg/dl), colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) (mg/dl), colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) (mg/dl) calculado por la ecuación de Friedewald y triglicéridos (mg/dl).
- g. Marcador de inflamación: PCR ultrasensible (PCRus) (mg/L).

3.4.1. Métodos de laboratorio para Crs y CisC:

— Creatinina sérica.

Se determinó utilizando la técnica del picrato alcalino cinético (técnica de Jaffé) con el sistema Architect™ (Laboratorios Abbott®). A un pH alcalino, la creatinina presente en la muestra reacciona con el picrato para formar un complejo de color rojo vivo a una longitud de onda de 520 nm. El incremento de la absorbancia debido a la formación del compuesto es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la

muestra. El rango de normalidad establecido por nuestro laboratorio es de 0,70 a 1,20 mg/dl.

— Cistatina C.

La cuantificación se realizó con inmunturbidimetría cinética no competitiva NIPIA (Near Infrared Particle Immunoassay)[™] en el Sistema de Inmunoquímica IMMAGE[®] 800 de Beckman Coulter. La reacción entre partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos específicos contra la cistatina C humana (Trimero Diagnostics[™]) y antígenos de la muestra del paciente, forma unos compuestos insolubles. Estos complejos ocasionan cambios en la absorbancia y dispersión de la luz proporcionales a la concentración de antígeno de cistatina C que pueden cuantificarse con calibradores de concentración. Los valores de referencia de nuestro laboratorio son: 0,55 a 1,25 mg/L.

4. DEFINICIONES

4.1. DRA-IC.

Para la definición de DRA-IC utilizamos los criterios que propone la guía *Kidney Disease Improving Global Outcome*

(KDIGO)¹³ basados en el aumento máximo de la concentración de Crs, respecto al valor basal, después del procedimiento y determinado en momentos concretos:

- $\uparrow$ Crs $\geq 0,3$ mg/dl a las 48 horas, o
- $\uparrow$ Crs a los 7 días $\geq 50\%$ (1,5 veces).

4.2. Eventos adversos cardiovasculares en el seguimiento.

Empleamos las definiciones recogidas en las recomendaciones de la ACC/AHA²⁵³.

- a. *Insuficiencia cardíaca*: síntomas y signos de IC junto con parámetros analíticos que apoyen el diagnóstico de descompensación. Necesidad de intensificar el tratamiento farmacológico independientemente de la necesidad de ingreso hospitalario o no.
- b. *Síndrome coronario agudo*:
 - *Infarto agudo de miocardio (IAM)*: cuadro clínico compatible y evidencia de necrosis miocárdica basada en los valores del percentil 99 (límite superior de referencia) de los biomarcadores.
 - *Angina inestable*: ingreso hospitalario no programado ante empeoramiento de síntomas, junto con evidencia objetiva de isquemia

miocárdica sin elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica.

- c. *Mortalidad cardiovascular*: muerte debida a IAM, muerte súbita cardíaca, IC, ictus isquémico, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular (no traumática) y otras causas (tromboembolismo pulmonar, enfermedad arterial periférica).

5. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos electrónica especialmente diseñada para el estudio con el programa FileMaker® Pro-11.0v3, con reglas de coherencia internas y rangos para controlar las incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y la tabulación de los datos (ANEXO V).

6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Tras revisión de la bibliografía asumimos una incidencia global de DRA-IC del 9,5% en pacientes a los que se realiza cateterismo cardíaco con prevención estándar, y del 12% en los casos con ERC. Consideramos una razón de riesgos

de añadir NAC o TMZ a la hidratación con SF de 0,80, tomando como referencia el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la razón de riesgos publicado, que alcanza el 0,68 para la TMZ y el 0,87 para la NAC. El resultado obtenido con estos supuestos, aplicando una prueba bilateral y unilateral con riesgo alfa del 5% y para potencias de la muestra entre el 80% y 90%, se muestra en la figura 14. Para el cálculo utilizamos la macro *!NSizeType=Co2I* para *SPSS Statistics*²⁵⁴.

Figura 14. Resumen del cálculo del tamaño muestral

Macro !NSize V2012.02.20 (c)JM.Domenech & R.Granero

SAMPLE SIZE (RATE) & POWER: Two-independent samples

NST="Tesis".

Rate of events in: UnExposed (Group Control SF)= 12.00

Exposed (Groups +NAC; +TMZ)= 9.60

Mean followup= 0.1 year

Ratio N0/N1 = 0.5

Minimum expected:IR = 0.80; ID= -2.40

		SAMPLE SIZE						
Alpha Risk=5%		Two-Sided Test			One-Sided Test			
METHOD	Power	80%	85%	90%	80%	85%	90%	
Normal*	n0	44	50	59	35	41	48	
	n1	87	100	118	69	81	96	
	Total	131	150	177	104	122	144	
Normal corrected	n0	45	52	60	36	42	50	
	n1	90	103	120	72	83	99	
	Total	135	155	180	108	125	149	

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables continuas con distribución normal se muestran con la media y desviación estándar (DE) y en los casos con distribución no simétrica con la mediana y amplitud intercuartílica (AIC_{25-75}). Para las variables categóricas y proporciones se presentan como porcentajes. Los valores de las *odds ratios* (OR) y de la razón de riesgos —*hazard ratios* (HR)—, se exponen con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Para las comparaciones entre las cohortes utilizamos: la prueba de la *t* de Student, el análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba de Tukey HSD para determinar diferencias *post hoc* entre pares de medias, la prueba de la *U* de Mann-Whitney, la de la χ^2 cuadrado y el test exacto de Fisher, según correspondiera. La distribución normal se probó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y fue rechazada para las siguientes variables: CAC en orina, Crs, glucemia, PCRus, sodio, potasio, urea y FEVI.

El riesgo de DRA-IC según el tratamiento se valoró mediante el cálculo de las medidas de asociación e impacto: riesgo relativo, diferencias de riesgos y fracciones atribuibles,

entre los grupos de intervención (NAC y TMZ) y el grupo de control (SF).

Se determinó mediante el análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) los puntos de corte óptimos de los valores de Crs, CisC, sus TFGe y el CAC en orina previos al cateterismo que maximizaban el porcentaje total de clasificaciones correctas de desarrollar DRA-IC. Así mismo, se estimaron los principales parámetros de validez (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud) de cada uno de ellos.

Para establecer los factores predictores de DRA-IC, se realizó un análisis de regresión logística binaria con selección de variables por pasos hacia atrás. Para la construcción del modelo se incluyeron las variables que se asociaron de forma significativa, o mostraron tendencia ($p < 0,20$), con el desarrollo de DRA-IC. Estimamos, asimismo, el rendimiento diagnóstico de un modelo clínico construido con las variables que se asociaron con el criterio de evaluación principal —DM-2, anemia, IMC— y, por razones teóricas, la edad ≥ 75 años (modelo basal), al que se incorporaron de manera alternativa y no redundante, biomarcadores de función renal —Crs, CisC y sus cinéticas. Los valores de p se obtuvieron por

la significación de la prueba de razón de verosimilitud y se comprobaron las condiciones del modelo con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Con el procedimiento ROC evaluamos la probabilidad para cada paciente de desarrollar DRA-IC; mediante el cálculo del área ABC (*Area Bajo la Curva*) con su IC95%, se estimó la capacidad de discriminación de cada uno de los modelos y se comparó la obtenida con el modelo basal y con las repeticiones tras agregar el biomarcador de función renal. Se consideró mejor modelo el de mayor ABC.

Realizamos un análisis de supervivencia libre de EACV en el seguimiento a 1 año tras el alta hospitalaria. Las tasas de incidencia del criterio de evaluación compuesto (muerte cardiovascular e ingreso por causa cardiovascular) en los grupos con y sin DRA-IC fueron estimadas mediante el método de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencias, comparadas con la prueba de Log Rank (Mantel-Cox), y las curvas de función de riesgo de cada uno de los grupos. La relación entre el desarrollo de DRA-IC y el riesgo de un primer evento clínico del compuesto fue evaluada mediante modelo ajustado de riesgos proporcionales de Cox en el que incluimos las variables relacionadas con la función renal y la cardiopatía

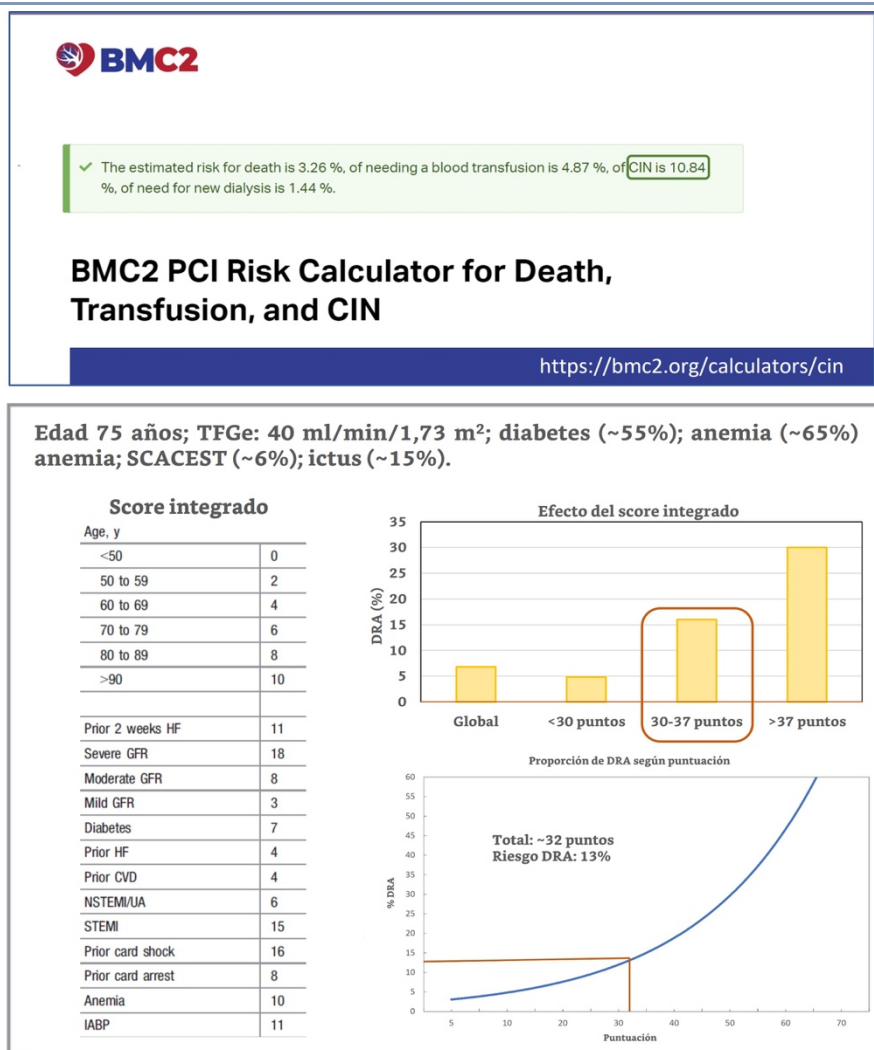
isquémica: edad, continua y dicotomizada ($<$ y ≥ 75 años), género, factores de riesgo CV clásicos, FEVI, antecedente de IC, anemia, estenosis coronarias ($>70\%$) y número de vasos afectados, revascularización durante el ingreso, TFGe con Crs y CisC, CAC en orina, Crs, CisC y urea, volumen total de contraste administrado y tratamiento farmacológico al alta. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Los análisis y gráficos fueron realizados empleando IBM® SPSS Statistics, versión 26.0. Armonk, NY: IBM Corp. con comandos de extensión y macros²⁵⁴ y MedCalc® Statistical Software version 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

RESULTADOS

La aplicación de modelos de predicción a las características de nuestra población estimó un riesgo alto de desarrollar DRA-IC (figura 15).

Figura 15. Estimación del riesgo de DRA-IC de nuestra cohorte



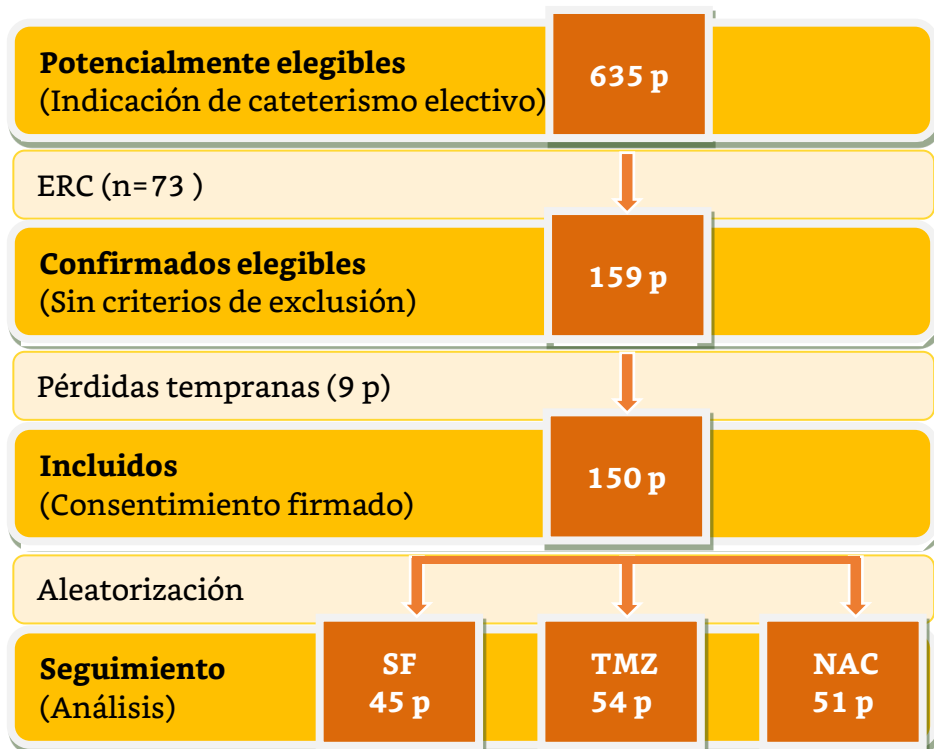
Aplicación de dos modelos de predicción de riesgo^{98,107} de DRA-IC a nuestra población de estudio. El riesgo estimado fue entre 11% y 13%.

1. SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE PARTICIPANTES

Los *casos potencialmente elegibles* fueron los pacientes ingresados consecutivamente en el servicio de cardiología a los que se indicó la realización de coronariografía electiva (n = 635). Se *analizaron para su inclusión* aquéllos con ERC concomitante (n = 173) y *confirmados como elegibles* los que no presentaban ninguno de los criterios de exclusión (n = 159). De éstos, finalmente fueron *incluidos* aquéllos que otorgaron su consentimiento y completaron el seguimiento, o hasta el primer EACV (n = 150).

Las *pérdidas* tempranas —en el primer mes tras la inclusión (n = 9)— se reemplazaron hasta alcanzar el tamaño muestral estimado. Fueron debidas a la decisión del paciente de no continuar el estudio, o bien por no poder acudir a los controles analíticos. Pudo completarse el seguimiento en el resto de los casos.

Tras el procedimiento de aleatorización se asignaron los pacientes a cada uno de los 3 grupos, considerando para el cálculo como no exposición (SF) y exposición (SF+TMZ) y (SF+NAC) (figura 16 y anexos).

Figura 16. Flujo de pacientes según lista STROB

2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN TOTAL

2.1. Características basales.

Las características basales del conjunto de la muestra y según el grupo de estudio se resumen en la tabla 6. La mediana de edad de los participantes fue de 74,2 años, el 23 % eran mujeres. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos se encontraban presentes al ingreso en una proporción alta de

los pacientes: HTA (91,1%), DM (57,2%), hiperlipidemia (82,2%) y tabaquismo activo (15,1%); el promedio de la TFGe_{CrS} era $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y el 55 % tenían albuminuria mayor a los 30 mg/g. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1,03 (0,32) años.

En general, los grupos de estudio fueron similares. Comparado con el considerado grupo control [SF], el grupo de [TMZ] tenía un porcentaje menor de casos con antecedente de IAM (27,8 vs. 48,9 %; $p = 0,031$) y el grupo de [NAC] estaba compuesto por pacientes de menos edad (71 vs. 75 años; $p=0,039$), con mayor ASC (1,9 vs. $1,81 \text{ m}^2$; $p=0,016$) e IMC (30,7 vs. $27,4 \text{ kg/m}^2$; $p<0,001$), valores de colesterol total (161 vs. $143,9 \text{ mg/dl}$; $p=0,020$) y PCRus (12,6 vs. $5,6 \text{ mg/l}$; $p=0,009$) más altos, y con menor porcentaje de pacientes antiagregados con AAS (74,5 vs. 91,1; $p=0,033$).

En la comparación entre ambos grupos de intervención [NAC vs. TMZ] el IMC (30,7 vs. $28,5 \text{ kg/m}^2$; $p=0,013$), los niveles de PCRus (12,6 vs. $5,6 \text{ mg/l}$; $p = 0,012$) y el porcentaje de antecedente de ictus (21,6 vs. 5,6%; $p<0,016$) fueron mayores en el primero.

Tabla 6. Características basales de la población

	Total	SF	TMZ	NAC	
Variables	(n=150)	(n=45)	(n=54)	(n=51)	p ^{a,b,c}
<i>Demográficas y antropométricas</i>					
Mujeres (%)	23	20	25,9	21,6	0,49 ^a 0,85 ^b 0,60 ^c
Edad (años)	74,2 (8,8)	75,1 (7,3)	74,8 (9,3)	71,5 (9,3)	0,85 ^a 0,04^b 0,07 ^c
ASC (m ²)	1,9 (0,2)	1,8 (0,2)	1,84 (0,2)	1,9 (0,2)	0,30 ^a 0,02^b 0,16 ^c
IMC (kg/m ²)	28,9 (4,5)	27,5 (3,7)	28,5 (4,5)	30,7 (4,6)	0,23 ^a 0,00^b 0,01^c
<i>Riesgo y antecedentes cardiovasculares (%)</i>					
HTA	91,1	95,6	88,9	90,2	0,23 ^a 0,31 ^b 0,83 ^c
Diabetes mellitus	57,2	57,8	55,6	56,9	0,82 ^a 0,93 ^b 0,89 ^c
Dislipemia	82,2	80	77,8	88,2	0,789 0,27 ^b 0,15 ^c
Tabaquismo	15,3	11,1	16,7	15,7	0,43 ^a 0,51 ^b 0,89 ^c
C. Isquémica	54,1	62,2	48,1	52,9	0,16 ^a 0,36 ^b 0,62 ^c
Infarto miocardio	37,4	48,9	27,8	37,3	0,03^a 0,25 ^b 0,30 ^c
Revascularización	45,1	42,2	25,9	35,3	0,09 ^a 0,49 ^b 0,30 ^c
Ictus	14,2	15,6	5,6	21,6	0,10 ^a 0,45 ^b 0,02^c
A. periférica	22,3	31,1	20,4	15,7	0,22 ^a 0,07 ^b 0,53 ^c

Variables	Total (n=150)	SF (n=45)	TMZ (n=54)	NAC (n=51)	p ^{a,b,c}
Anemia	67,2 (12,5)	64,4 (22)	66,7 (16)	68,6 (18)	0,82 ^a 0,66 ^b 0,83 ^c
FEVI* (%)	52,4 (12,5)	53 (22)	60 (16)	58 (18)	0,64 ^a 0,94 ^b 0,64 ^c
<i>Resultados de laboratorio</i>					
Urea* (mg/dl)	80,5 (35)	74 (48)	73 (47)	70 (39)	0,74 ^a 0,59 ^b 0,46 ^c
Creatinina* (mg/dl)	1,60 (0,57)	1,65 (0,53)	1,52 (0,53)	1,50 (0,54)	0,65 ^a 0,89 ^b 0,87 ^c
TFGe _{Crs} (ml/min/1,73 m ²)	39,6 (11,7)	39,5 (10,4)	38,8 (12,1)	40,8 (12,0)	0,74 ^a 0,60 ^b 0,40 ^c
Cistatina C (mg/L)	1,85 (0,61)	1,90 (0,61)	1,86 (0,60)	1,85 (0,60)	0,75 ^a 0,72 ^b 0,97 ^c
TFGe _{Cisc} (ml/min/1,73 m ²)	38,1 (18,7)	38,3 (20,7)	37,2 (17,5)	38,8 (18,6)	0,95 ^a 0,99 ^b 0,90 ^c
CAC en orina* (mg/g)	45,7 (276,5)	59,5 (393,9)	24,9 (176,1)	57,6 (217,1)	0,21 ^a 0,94 ^b 0,10 ^c
Glucemia* (mg/dl)	113,5 (46,3)	101 (41)	100 (46)	97 (35)	0,64 ^a 0,12 ^b 0,26 ^c
Colesterol total (mg/dl)	154,6 (40,5)	143,9 (34,5)	157,4 (46,9)	161,2 (36,6)	0,11 ^a 0,02^b 0,65 ^c
HDLc (mg/dl)	33,5 (9,9)	31,3 (8,7)	34,6 (11,1)	34,4 (9,3)	0,23 ^a 0,28 ^b 0,99 ^c

Variables	Total (n=150)	SF (n=45)	TMZ (n=54)	NAC (n=51)	p ^{a,b,c}
LDLc (mg/dl)	93 (32)	85,5 (29,5)	93,7 (35,3)	98,8 (29,6)	0,42 ^a 0,11 ^b 0,69 ^c
Triglicéridos (mg/dl)	142,9 (92,2)	149,4 (133,9)	143,8 (76,5)	136,4 (56,9)	0,80 ^a 0,53 ^b 0,57 ^c
Hematocrito (%)	36,5 (5,3)	37,1 (5,5)	36 (4,9)	36,7 (5,5)	0,30 ^a 0,74 ^b 0,48 ^c
Hemoglobina (g/dl)	12,1 (1,7)	12,3 (1,7)	12,0 (1,6)	12,2 (1,8)	0,47 ^a 0,74 ^b 0,72 ^c
Sodio* (mEq/l)	139,5 (3,2)	140 (3)	139 (4)	140 (4)	0,25 ^a 0,51 ^b 0,09 ^c
Potasio* (mEq/l)	4,45 (0,5)	4,4 (0,7)	4,4 (0,5)	4,5 (0,6)	0,24 ^a 0,10 ^b 0,16 ^c
PCRus* (mg/l)	18,9 (29,7)	5,6 (13,4)	5,5 (16,4)	12,6 (21,5)	0,80 ^a 0,01^b 0,01^c
<i>Tratamiento médico a la inclusión (%)</i>					
AAS	83	91,1	85,2	74,5	0,37 ^a 0,03^b 0,17 ^c
Otro AAG	72	77,8	70,4	68,6	0,40 ^a 0,31 ^b 0,85 ^c
Anticoagulante	49	40	53,7	51	0,28 ^a 0,17 ^b 0,78 ^c
IECA/ARA-II	70	71,1	68,5	70,6	0,78 ^a 0,95 ^b 0,82 ^c
β-bloqueantes	71	77,8	72,2	62,7	0,53 ^a 0,11 ^b 0,30 ^c
Ant. del calcio	33	31,1	31,5	35,3	0,97 ^a 0,66 ^b 0,68 ^c
α-bloqueante	19	17,8	20,4	19,6	0,74 ^a 0,82 ^b 0,92 ^c

Variables	Total (n=150)	SF (n=45)	TMZ (n=54)	NAC (n=51)	p ^{a,b,c}
Diurético de asa	51	53,3	40,7	58,8	0,21 ^a 0,59 ^b 0,06 ^c
Antialdosterónico	23	22,2	18,5	27,5	0,65 ^a 0,55 ^b 0,28 ^c
Tiazida	12	8,9	14,8	11,8	0,37 ^a 0,64 ^b 0,65 ^c
Nitrato	37	37,8	35,2	39,2	0,79 ^a 0,88 ^b 0,67 ^c
Hipoglucemiante	32	35,3	27,8	27,5	0,42 ^a 0,40 ^b 0,96 ^c
Insulina	45	48,9	40,7	45,1	0,42 ^a 0,71 ^b 0,65 ^c
Estatina	77	84,4	70,4	76,5	0,10 ^a 0,33 ^b 0,48 ^c
Fibrato	4	0	5,6	5,9	0,11 ^a 0,10 ^b 0,94 ^c
IBP	43	42,2	40,7	45,1	0,88 ^a 0,78 ^b 0,65 ^c
Antiarrítmico	5	0	7,4	5,9	0,06 ^a 0,10 ^b 0,75 ^c
Ivabradina	4	4,4	5,6	2	0,80 ^a 0,49 ^b 0,34 ^c
Corticoide	7	8,9	9,3	3,9	0,95 ^a 0,32 ^b 0,27 ^c

Valores de la p para comparaciones: ^aSF vs. TMZ; ^bSF vs. NAC; ^cTMZ vs. NAC. Los datos muestran medias y desviación estándar (DE), *medianas y amplitud intercuartil₂₅₋₇₅ (AIC) y porcentajes (%).

Abreviaturas: A: arteriopatía; AAG: antiagregante; AAS: ácido acetil salicílico; Ant: antagonista; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina-II; ASC: área de superficie corporal; C: cardiopatía. CAC: cociente albúmina creatinina orina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IECAs: inhibidores del sistema renina angiotensina; IMC: índice de masa corporal; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; NAC: N-acetilcisteína; SF: suero fisiológico; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TFG_{CrS}: tasa de filtrado glomerular estimada con creatinina; TFG_{CisC}: tasa de filtrado glomerular estimada con cistatina C; TMZ: trimetazidina.

El volumen total del MC administrado no difirió entre los grupos ($p = 0,995$). En el 16 % el volumen utilizado fue mayor de la DMA por una ICP diferida ($p = 0,674$) (tabla 7)

Tabla 7. Variables relacionadas con el procedimiento

	Total (n= 150)	SF (n= 45)	TMZ (n= 51)	NAC (n= 51)	p ^{a;b;c}
<i>Indicación (%)</i>					
SCACEST	6,3	2,2	3,7	11,8	0,67; 0,07; 0,12
SCASEST	68,6	73,3	74,1	58,8	0,93; 0,14; 0,09
Otras	25,3	24,4	22,2	29,4	0,79 0,59; 0,40
<i>Volumen de contraste (ml)</i>					
Total*	115 (93)	115 (85)	110 (77)	115 (98)	0,36; 0,96; 0,37
> DMA (%)	16	20	14,8	13,7	0,50; 0,87; 0,41
<i>Resultados (%)</i>					
ICP diferida	16	13,3	20,4	13,7	0,67; 0,41; 0,87

Valores de la p para comparaciones: ^aSF vs TMZ; ^bSF vs NAC; ^cTMZ vs NAC.

Los datos muestran las *medianas (AIC) y porcentajes (%).

Abreviaturas: DMA: dosis máxima admisible; ICP: intervención coronaria percutánea; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Resto, como previas.

2.1.1. Función renal al ingreso.

El promedio de las concentraciones basales de los biomarcadores subrogados de función renal —Cr_s, Cr_{is}— fue mayor al promedio del límite superior del rango de normalidad determinado por nuestro laboratorio: 1,6 mg/dl (0,7 – 1,2 mg/dl) y 1,85 mg/L (0,55 – 1,25 g/L) para Cr_s y Cr_{is}, respectivamente (tabla 6).

Se estableció el grado de alteración de la función renal con los valores de la TFGe_{Cr_s} y albuminuria. La categorización según la clasificación de la TFGe mostró que la mayoría de los pacientes (77 %) se incluía en los estadios G3a y G3b. En relación con la albuminuria, más de la mitad de los casos se encasillaban en los estadios A2 y A3. No hubo diferencias entre los grupos de estudio (tabla 8).

Tabla 8. Categorías de riesgo de la TFGe y albuminuria basales

	Total	SF	TMZ	NAC	p
Estadio	(n= 150)	(n= 45)	(n= 54)	(n= 51)	
<i>TFGe_{Crs} (ml/min/1,73m²)</i>					
G3a (45 – 59)	57 (38)	17 (30)	17 (30)	23 (40)	0,64
G3b (30 – 44)	58 (39)	18 (31)	24 (41)	16 (28)	
G4 (15 – 29)	35 (23)	10 (29)	13 (37)	12 (34)	
<i>Albuminuria (mg/g)</i>					
A1 (< 30)	67 (45)	19 (28)	29 (43)	19 (28)	0,17
A2 (30 – 299)	46 (31)	11 (24)	14 (30)	21 (46)	
A3 (> 300)	37 (25)	15 (41)	11 (30)	11 (30)	
Los datos expresan el número y (%). Valores de la p para las comparaciones entre grupos. Abreviaturas como previas.					

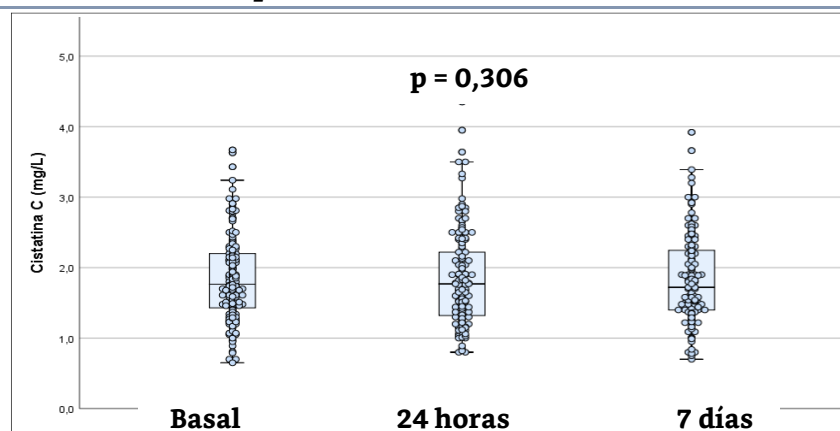
2.2. Variaciones precoces de Crs y CisC en la población total.

La mediana de la concentración de la Crs varió significativamente entre el valor inicial y el de los 7 días tras el cateterismo ($p=0,014$); las comparaciones post hoc demostraron que los valores diferían entre las determinaciones realizadas a las 48 horas y la primera semana (tabla 9 y figura 17).

Tabla 9. Evolución de creatinina sérica en la 1ª semana

Creatinina (mg/dl)	Mediana	AIC (25-75)	p*
Basal ^a	1,60	(1,33 – 1,90)	0,01
48 horas ^b	1,58	(1,29 – 1,90)	
7 días ^c	1,58	(1,35 – 2,01)	

*Comparación no paramétrica de medidas repetidas. Valores de la p para comparaciones múltiples post hoc ajustadas: $p^{a \text{ vs } b} = 0,182$; $p^{b \text{ vs } c} = 0,01$. Abreviatura: AIC: amplitud intercuartil.

Figura 17. Evolución precoz de la creatinina sérica

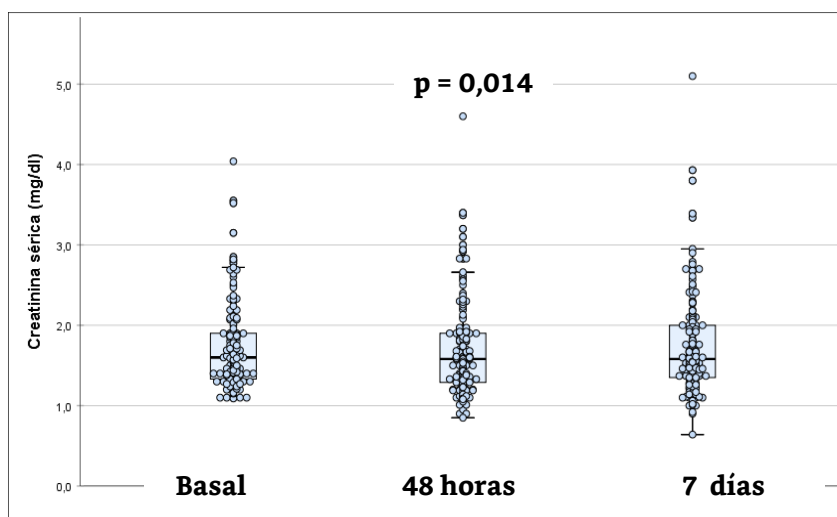
Diagramas de cajas con la distribución de los valores de creatinina sérica. Valor de la p de la comparación no paramétrica de medidas repetidas.

No objetivamos una modificación significativa al comparar las medianas de CisC precateterismo y a las 24h de su realización ($p = 0,859$); tampoco fueron diferentes las distribuciones de los valores iniciales y a los 7 días de la administración del MC ($p=0,306$) (tabla 10 y figura 18).

Tabla 10. Evolución de la cistatina C en la 1ª semana

Cistatina C (mg/L)	Mediana	AIC (25-75)	p*
Basal ^a	1,75	(1,42 – 2,20)	0,31
24 horas ^b	1,77	(1,31 – 2,24)	
7 días ^c	1,72	(1,40 – 2,25)	

*Comparación no paramétrica de medidas repetidas. Valores de p para comparaciones múltiples post hoc ajustadas: $p^{a \text{ vs. } b} = 0,86$; $p^{b \text{ vs. } c} = 0,71$. Abreviatura: AIC: amplitud intercuartil.

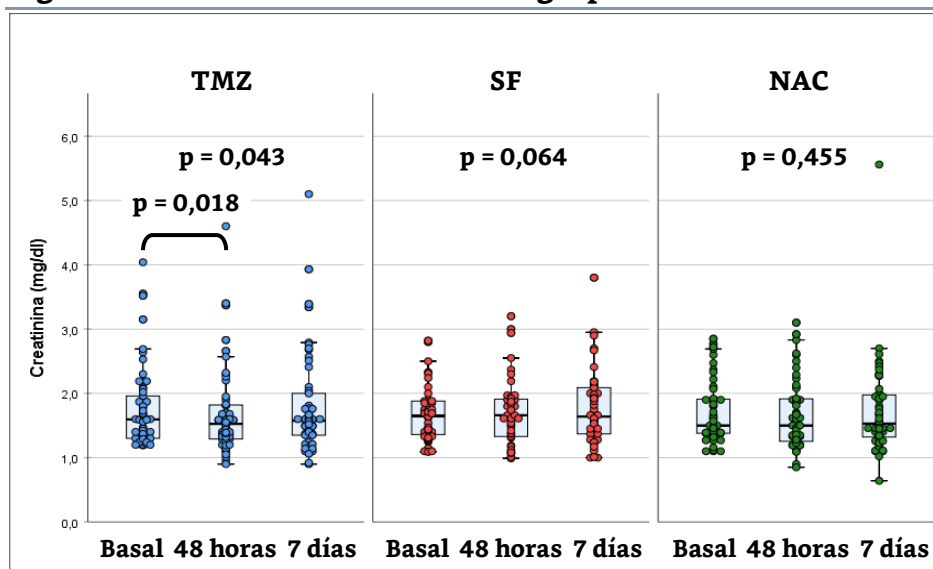
Figura 18. Evolución precoz de la cistatina C plasmática

Diagramas de caja con la distribución de los valores de cistatina C plasmática. Valor de la p de la comparación no paramétrica de medidas repetidas.

Respecto a la cifra basal de la CisC, observamos las siguientes variaciones en las primeras 24 horas: (1) cualquier valor por encima del límite superior de normalidad de nuestro laboratorio (1,25 mg/L) en 119 pacientes (79,3 %); (2) un aumento $\geq 10\%$ en 28 pacientes (18,7 %); (3) un incremento $\geq 15\%$ en 13 casos (8,7 %); y, por último, (4) una elevación $\geq 25\%$ en 10 pacientes (6,7 %).

2.3. Variaciones precoces de Crs y CisC en grupos de estudio.

En los pacientes de los grupos de SF y de NAC la mediana de distribución de la Crs no varió significativamente entre el valor inicial y el de los 7 días tras el cateterismo. En los sujetos que conformaron el grupo de TMZ, sin embargo, la concentración inicial y a las 48 horas fue distinta, siendo la diferencia absoluta de medianas entre ambas de 0,07 mg/dl (0,14) (figura 19).

Figura 19. Evolución de la Crs en los grupos de estudio

Diagramas de caja con la distribución de los valores de creatinina sérica en la 1ª semana. Valor de la p de la comparación no paramétrica de medidas repetidas y post hoc ajustada.

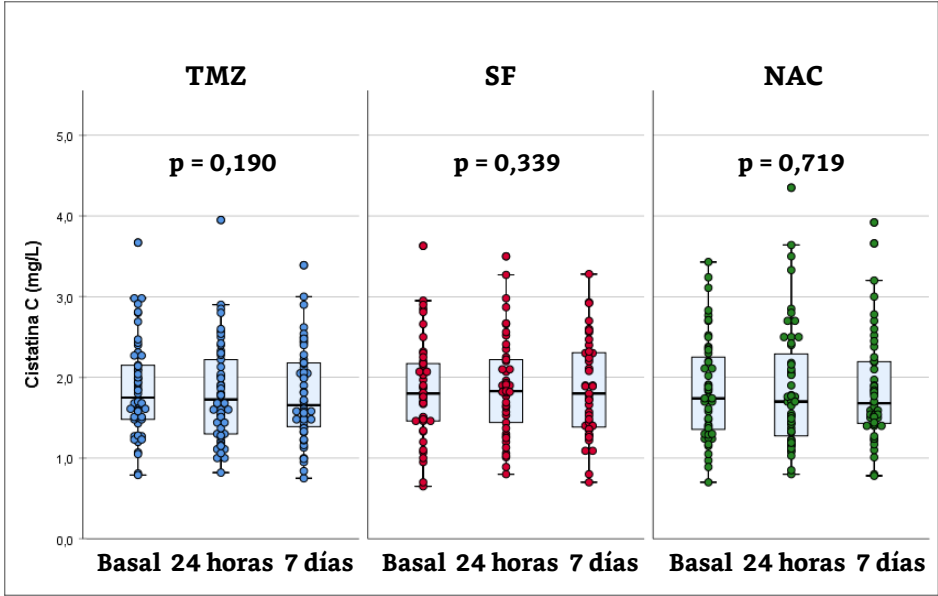
Como se muestra en la tabla 11, las comparaciones del grupo de control frente a cada uno de los grupos de intervención demostraron que las distribuciones de la Crs durante la primera semana no diferían entre sí. En relación con la evolución de la Crs entre el valor basal y el de los 7 días tras el cateterismo, no observamos diferencias (figura 20).

Tabla 11. Comparación de la evolución precoz de la Crs

Creatinina (mg/dl)	SF	TMZ	NAC	p
	(n = 45)	(n = 54)	(n = 51)	
Basal	1,65 (0,53)	1,59 (0,68)	1,50 (0,54)	0,65 ^a 0,59 ^b
48 horas	1,66 (0,59)	1,52 (0,53)	1,50 (0,68)	0,93 ^a 0,83 ^b
7 días	1,64 (0,72)	1,57 (0,66)	1,53 (0,69)	0,90 ^a 0,72 ^b

Los datos muestran medianas y AIC. Valores de la p para las entre ^aSF vs. TMZ y ^bSF vs. NAC. Abreviaturas como previas.

Figura 20. Evolución de la cistatina C en los grupos de estudio



Diagramas de caja con la distribución de los valores de cistatina C en la 1ª semana. Valor de p de la comparación no paramétrica de medidas repetidas.

De la misma manera que para la Crs, las comparaciones de las concentraciones de CisC entre el grupo control y cada uno de los grupos de intervención, no mostraron diferencias en la primera semana (tabla 12).

Tabla 12. Comparación de la evolución de la cistatina C

Cistatina C (mg/L)	SF (n = 45)	TMZ (n = 54)	NAC (n = 51)	p
Basal	1,80 (0,71)	1,68 (0,70)	1,74 (0,93)	0,99 ^a 0,93 ^b
24 horas	1,83 (0,88)	1,64 (0,94)	1,70 (1,08)	0,52 ^a 0,90 ^b
7 días	1,80 (0,94)	1,65 (0,81)	1,68 (0,78)	0,59 ^a 0,95 ^b

Los datos expresan la mediana y amplitud intercuartíl. Valores de la p para las comparaciones entre ^aSF vs. TMZ y ^bSF vs. NAC. Abreviaturas como previas.

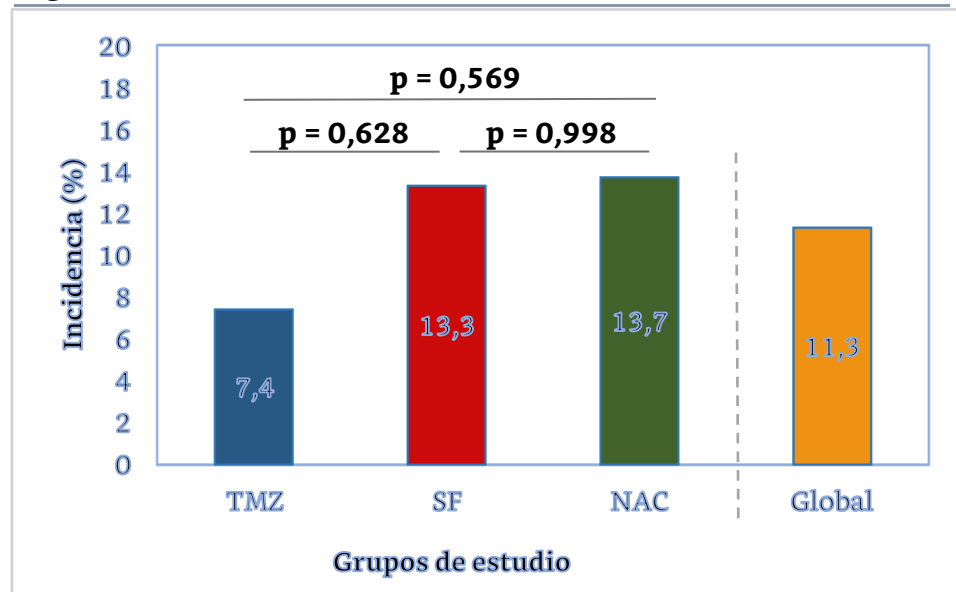
3. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN

3.1. Incidencia de DRA-IC.

La incidencia global de DRA-IC fue 11,3% (n = 17). Un incremento de la Crs basal > 0,3 mg/dl a las 48 horas se produjo en 15 pacientes (10 %), y fue > 50 % del valor inicial a los 7 días del cateterismo en otros 2 (1,3 %). El DRA fue

categorizado como: estadio 1 transitorio ($n = 12$; 8 %), estadio 1 persistente ($n = 3$; 2 %), estadio 2 transitorio ($n = 1$; 1,5 %) y estadio 2 persistente ($n = 1$; 1,5 %), según el aumento de la Crs para cumplir con los criterios del estadio más alto se mantuviera durante $\leq$ o $>$ 48 horas. Éste duró más de 7 días en el 23,5% ($n = 4$) de los 17 pacientes con DRA-IC. El porcentaje de casos en los grupos de estudio fue: 13,3 % en el grupo control [SF], 7,4 % en el grupo [SF+TMZ] y 13,7 % en el grupo [SF+NAC], sin diferencias en la comparación entre los 3 ($p = 0,528$) (figura 21).

Figura 21. Incidencia de DRA-IC



Histogramas con las incidencias de DRA-IC global y en los grupos de estudio. Valor de la p de la comparación de proporciones. Abreviaturas como previas.

3.2. Medidas de asociación e impacto (figura 22).

3.2.1. Comparación entre los grupos SF y SF+TMZ.

Los riesgos (R) de DRA-IC en los grupos SF y SF+TMZ fueron: 13,3 % (IC95 %: 6,25 – 26,17) y 7,4 % (IC95 %: 2,91 – 17,55), respectivamente, y el riesgo relativo (RR): 0,55 (IC95 %: 0,17 – 1,85; $p = 0,33$). Añadir TMZ a la pauta de hidratación con SF, produciría 6 casos menos de DRA-IC por cada 100 pacientes. En el 4,4% de los pacientes que lo desarrollaron pudo atribuirse a la TMZ.

3.2.2. Comparación entre los grupos SF y SF+NAC.

Los resultados mostraron diferencias mínimas. Los R de DRA-IC para ambos grupos fueron similares: 13,3 % (IC95 %: 6,25 – 26,17) y 13,7 % (IC 95%: 6,81 – 25,72) respectivamente, lo que resultó en un RR de 1,03 (IC95 %: 0,37 – 2,83; $p = 0,95$). Únicamente el 0,3% de los casos de DRA-IC en el grupo se debieron a la adición de NAC.

Figura 22. Resultados de las medidas de asociación e impacto

MEDIDAS DE ASOCIACIÓN E IMPACTO				
	SF	NAC	TOTAL	
DRA-IC	6	7	13	
No DRA-IC	39	44	83	
TOTAL	45	51	96	
RIESGO	,133333	,137255	,135417	
IC 95% Inferior	,062571	,068111	,080877	
Superior	,261773	,257217	,218011	
	Estimación	Intervalo Confianza 95%		
Diferencia riesgos	0,003922	-0,141947 0,143199		
Frac. atrib. exp.	0,028571	-1,678028 0,647624		
Razón riesgos (RR)	1,0294	0,3734 2,8379		
Odds ratio (OR)	1,0341	0,3201 3,3403		
Mantel-Haenszel Chi	0,0557	P = ,95555 (Asociación)		
Corregida	0,0000	P = 1,0000		
	SF	TMZ	TOTAL	
DRA-IC	6	4	10	
No DRA-IC	39	50	89	
TOTAL	45	54	99	
RIESGO	,133333	,074074	,101010	
IC 95% Inferior	,062571	,029182	,055797	
Superior	,261773	,175541	,176031	
	Estimación	Intervalo de confianza 95%		
Diferencia riesgos	-0,059259	-0,195318 0,064445		
Frac. atrib. exp.	0,444444	-0,847664 0,832956		
Razón riesgos (RR)	0,5556	0,1670 1,8477		
Odds ratio (OR)	0,5200	0,1372 1,9713		
Mantel-Haenszel Chi	-0,9693	P = ,33237 (Asociación)		
Corregida	-0,6361	P = ,52469		

Abreviaturas como previas.

3.3. Análisis de subgrupos de mayor riesgo basal de DRA-IC.

Analizamos si la ausencia de efecto del tratamiento adicional (NAC, TMZ) sobre el criterio de evaluación primario variaba en algunos subgrupos específicos entre pacientes de alto y bajo riesgo preprueba de DRA-IC (tabla 13). Los resultados no evidencian un efecto diferente del tratamiento, si bien, el poder para detectar interacciones en subgrupos es limitado.

Tabla 13. Efecto del tratamiento en subgrupos de riesgo DRA-IC

	SF vs. NAC		SF vs. TMZ	
Variable basal	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Efecto global	1,03 (0,32 - 3,34)	NA	0,52 (0,14 - 1,97)	NA
TFGe _{Crs} (ml/min)				
≥ 45	0,76 (0,04 - 13,13)	0,78	0,26 (0,05 - 1,47)	0,18
< 45	1,20 (0,32 - 4,49)		2,133 (0,17 - 26,03)	
Edad (años)				
< 75	0,87 (0,17 - 4,44)	0,71	0,58 (0,12 - 2,90)	0,79
≥ 75	1,31 (0,229 - 8,382)		0,39 (0,03 - 4,67)	

	SF vs. NAC		SF vs. TMZ	
Variable basal	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Diabetes mellitus				
No	1,23 (0,25 - 6,08)	0,76	1,07 (0,208 - 5,471)	0,99
Sí	0,84 (0,15 - 3,13)		0,01 (0,01 - 0,02)	
Anemia				
No	1,79 (0,41 - 7,91)	0,20	0,79 (0,15 - 4,23)	0,45
Sí	0,29 (0,03 - 3,13)		0,25 (0,02 - 2,74)	

Valor de la p de la prueba de interacción de comparar las razones de odds del efecto del tratamiento en subgrupos de riesgo de DRA-IC.

Abreviaturas: NA: no aplicable; OR: odds ratio. Resto, como previas.

4. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN DRA-IC

Los pacientes que desarrollaron DRA-IC tuvieron una mayor concentración basal de Crs (1,9 mg/dl vs. 1,57 mg/dl; $p = 0,011$), CisC (2,24 mg/L vs. 1,83 mg/L; $p = 0,047$) y del CAC en orina (217,58 mg/g vs. 36,6 mg/g; $p = 0,035$), respecto a los que no la presentaron. La TFGe_{Crs} no reveló diferencias (35,5 vs. 40,25 ml/min/1,73m²; $p = 0,11$) entre ambos grupos de pacientes (tabla 14).

Tabla 14. Características de los pacientes con y sin DRA-IC

	DRA-IC	No DRA-IC	
Variables	(n= 17)	(n= 133)	p
Demográficas y antropométricas			
Mujeres (%)	1(5,9)	33 (24,8)	0,08
Edad (años)	73,3 (8,1)	73,8 (9)	0,82
ASC (m²)	1,93 (0,1)	1,84 (0,2)	0,08
IMC (kg/m²)	30,4 (5,5)	28,7 (4,3)	0,14
Factores de riesgo cardiovascular (%)			
Hipertensión arterial	94,1	91	0,66
Diabetes mellitus	41,2	58,6	0,17
Dislipemia	88,2	81,2	0,48
Tabaquismo activo	17,6	14,3	0,71
C. Isquémica	58,8	53,4	0,67
Infarto de miocardio	35,3	37,6	0,85
Revascularización	35,3	33,8	0,91
Ictus	11,8	14,3	0,77
Arteriopatía periférica	29,4	21,1	0,43
Albuminuria	70,6	53,4	0,18
Anemia	70,6	66,2	0,72
FEVI* (%)	58 (30)	58 (19)	0,83

	DRA-IC	No DRA-IC	
Variables	(n= 17)	(n= 133)	p
Variables de laboratorio precoronariografía			
Urea* (mg/dl)	73 (51)	72 (41)	0,26
Creatinina* (mg/dl)	1,9 (0,83)	1,57 (0,57)	0,01
TFGe _{Crs} (ml/min/1,73m ²)	35,5 (12,4)	40,3 (11,4)	0,11
Cistatina C (mg/l)	2,24 (0,8)	1,83 (0,6)	0,04
TFGe _{CisC}	29,8 (12,4)	39,1 (19,2)	0,05
CAC en orina*(mg/g)	217 (901)	36 (225,3)	0,03
Glucemia* (mg/dl)	101 (45)	99 (45)	0,64
Colesterol total (mg/dl)	145,53 (30,5)	155,83 (41,5)	0,32
HDLc (mg/dl)	30,9 (10,2)	33,9 (9,8)	0,25
LDLc (mg/dl)	84,4 (22)	94,1 (33)	0,24
Triglicéridos (mg/dl)	145,6 (53,1)	142,6 (96,1)	0,90
Hematocrito (%)	35,1 (4,2)	36,7 (5,4)	0,23
Hemoglobina (g/dl)	11,6 (1,4)	12,2 (1,7)	0,20
Sodio* (mEq/l)	139 (3)	140 (4)	0,23
Potasio* (mEq/l)	4,6 (0,8)	4,4 (0,5)	0,50
PCRus* (mg/l)	7,9 (25,2)	7,4 (15,7)	0,64
Tratamiento médico a la inclusión (%)			
Ácido acetilsalicílico	88,2	82,7	0,56

Variables	DRA-IC	No DRA-IC	p
	(n= 17)	(n= 133)	
Otro antiagregante	64,7	72,9	0,48
Anticoagulante	47,1	48,9	0,89
IECA/ARA II	64,7	70,7	0,61
β -bloqueante	58,8	72,2	0,25
Antagonistas Calcio	35,3	32,3	0,81
α -bloqueante	17,6	19,5	0,85
Diuréticos de asa	64,7	48,9	0,22
Antialdosterónicos	17,6	23,3	0,60
Tiazida	23,5	10,5	0,12
Nitratos	29,4	38,3	0,47
Metformina	5,9	1,5	0,23
Hipoglucemiante oral	11,8	30,1	0,11
Insulina	41,2	45,1	0,76
Estatinas	82,4	75,9	0,56
Fibrato	17,6	2,3	0,00
IBP	41,2	42,9	0,89
Antiarrítmicos	0	5,3	0,33
Ivabradina	5,9	5 (3,8)	0,67
Corticoides	11,8	6,8	0,46

	DRA-IC	No DRA-IC	
Variables	(n= 17)	(n= 133)	p
<i>Variables relacionadas con el procedimiento</i>			
Contraste total* (ml)	110 (73)	120 (90)	0,54
Contraste/ASC*(ml/m ²)	573 (36)	64 (51)	0,43
> DMA	17,6	15,8	0,85
SCACEST	5,9	6	0,98
SCASEST	64,7	69,2	0,71
Enfermedad multivaso	58,8	61,7	0,82
Estancia (días)*	12 (8)	9 (6)	0,26

Los datos muestran la media y (DE), *mediana y (AIC) y porcentajes. Valor de la p de las comparaciones entre grupos. Abreviaturas: DMA: dosis máxima admitida; DRA-IC: daño renal agudo inducido por contraste. Resto, como previas.

4.1. Función renal según el desarrollo de DRA-IC.

La función renal previa era peor en los casos que desarrollaron DRA-IC: un 76,5% vs. 60,1% de los pacientes presentaban una $\text{TFGe}_{\text{CrS}} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y un 70,6% vs. 50,4% presentaban albuminuria $> 30 \text{ mg/g}$, aunque sin significación estadística (tabla 15).

Tabla 15. Categorías de la TFGe_{Crs} y albuminuria al inicio

	DRA-IC	No DRA-IC	p
Estadios	(n = 17)	(n = 133)	
<i>TFGe_{Crs} (ml/min/1,73 m²)</i>			
G3a (45 – 59)	4 (23,5)	53 (39,8)	0,32
G3b (30 – 44)	7 (41,2)	51 (38,3)	
G4 (15 – 29)	6 (35,3)	29 (21,8)	
<i>Albuminuria (mg/g)</i>			
A1 (< 30)	5 (29,4)	62 (46,6)	0,21
A2 (30 – 299)	5 (29,4)	41 (30,8)	
A3 (> 300)	7 (41,2)	30 (22,6)	
Los datos muestran número de pacientes y (%). Valor de la p de comparaciones entre grupos. Abreviaturas como previas.			

4.1.1. Evolución de la creatinina sérica y de la TFGe_{Crs}.

La concentración basal de Crs fue mayor en los pacientes que presentaron DRA-IC (tabla 16 y figura 23). El cambio medio asociado a la exposición entre los valores basal y a los 7 días fue de 0,59 mg/dl (IC 95%: 0,94 – 0,23; p = 0,003). Por el contrario, en los casos sin DRA-IC la variación de la Crs fue mínima: - 0,014 mg/dl (IC 95%: -0,07 – 0,10; p = 0,746). Se encontraron diferencias entre ambos grupos en todas las comparaciones de las cifras de Crs obtenidas en las mediciones de la primera semana. Las monitorizaciones entre

el 1^{er} mes y el año mostraron concentraciones superiores en los pacientes con DRA-IC y niveles más estables en los que no lo sufrieron (figura 24). A los 6 meses ambos grupos recuperaron las cifras basales (tabla 16).

Tabla 16. Monitorización de la creatinina sérica según DRA-IC

Creatinina sérica (mg/dl)	n	DRA-IC	n	No DRA-IC	p
Basal	17	1,90 (0,83)	133	1,57 (0,57)	0,01
48 horas	17	2,20 (1,08)	133	1,50 (0,60)	< 0,001
7 días	17	2,30 (1,75)	133	1,53 (0,62)	< 0,001
1 mes	17	1,80 (0,61)	129	1,54 (0,55)	0,005
6 meses	15	1,75 (0,51)	111	1,56 (0,69)	0,14
1 año	14	1,88 (0,85)	110	1,53 (0,64)	0,02

Los valores se muestran como mediana y amplitud intercuartil₂₅₋₇₅. Valor de la p de la comparación no paramétrica. n: número de pacientes. Resto de abreviaturas como previas.

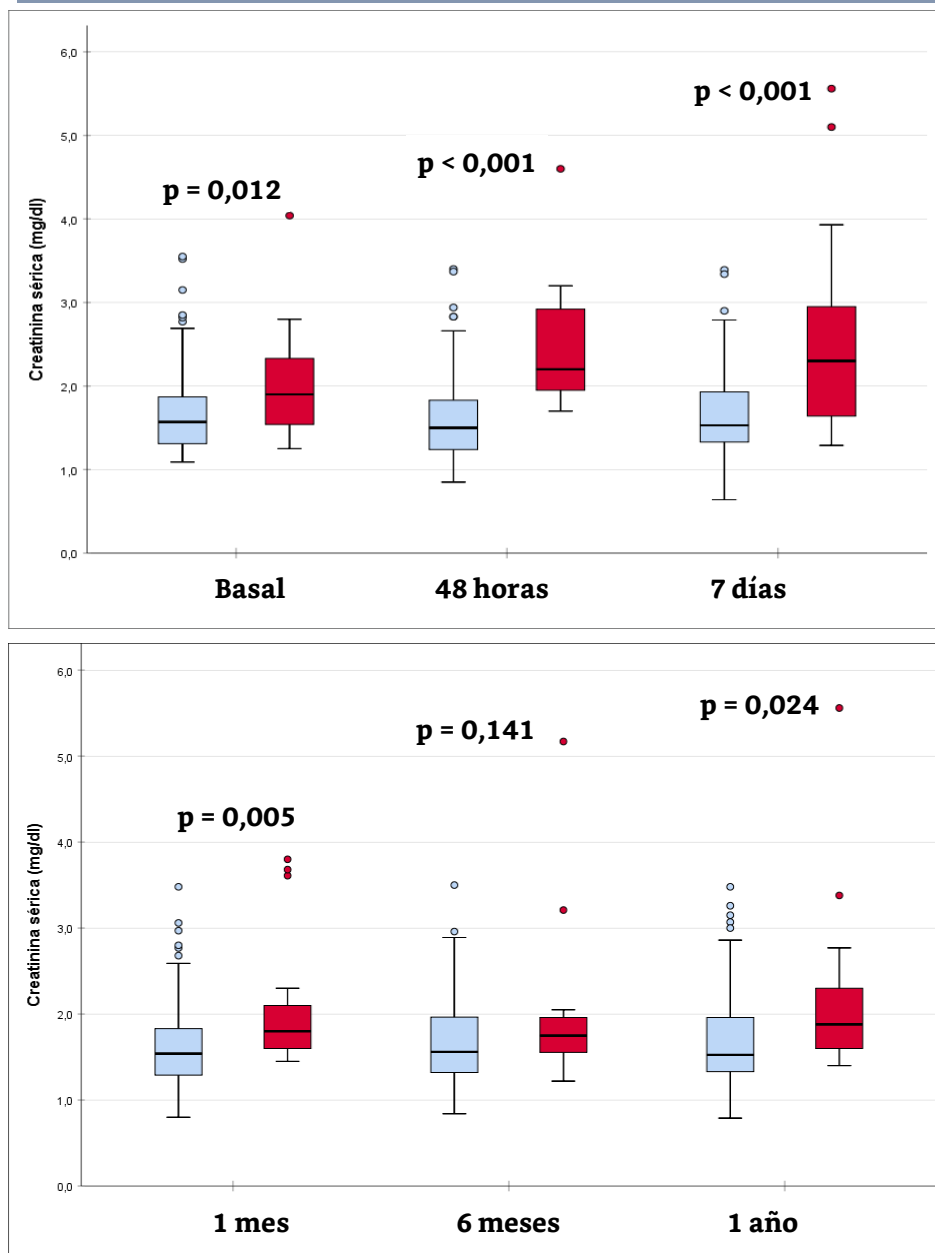
Figura 23. Variaciones precoces y tardías de Crs según DRA-IC

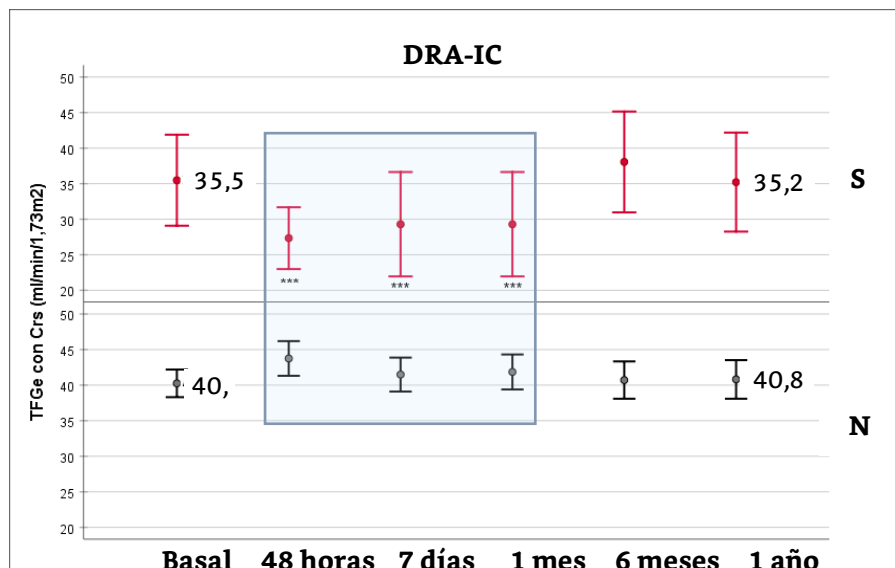
Diagrama de cajas con distribuciones de la creatinina sérica en los casos sin (color azul) y con (color rojo) DRA-IC Arriba, variaciones precoces y abajo a largo plazo. Valor de p de la comparación no paramétrica entre grupos.

Los valores iniciales de la TFGe_{CrS} no difirieron entre los grupos, pero la monitorización tras el procedimiento hasta el 1^{er} mes mostró unas tasas de filtrado significativamente menores en los pacientes con DRA-IC. A destacar que a los 6 meses ambos grupos recuperaron los valores precaterismo con unas diferencias de las medias entre las TFGe_{CrS} de $-0,703 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (IC 95%: $-2,705 - 1,298$; $p=0,488$) y $-1,786 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (IC 95%: $-8,012 - 4,445$; $p=0,549$) en los casos sin y con DRA-IC, respectivamente (tabla 17 y figura 24).

Tabla 17. Monitorización de las TFGe_{CrS} según DRA-IC

TFGe_{CrS} (ml/min/1,73m ²)	n	DRA-IC	n	No DRA-IC	p
Basal	17	35,5 (12,4)	133	40,2 (11,3)	0,11
48 horas	17	27,3 (8,4)	133	43,7 (14,2)	< 0,001
7 días	17	29,3 (14,3)	133	41,5 (13,9)	0,001
1 mes	17	29,3 (14,3)	129	41,8 (14,1)	0,001
6 meses	15	38,0 (12,8)	111	40,7 (13,9)	0,49
1 año	14	35,2 (12,0)	110	40,8 (14,4)	0,17

Los datos muestran la media (DE). Valor de la p de la comparación de medias entre grupos. Abreviaturas como previas.

Figura 24. Gráfico de las TFGe_{Crs} en los grupos con y sin DRA-IC

***Valor de $p \leq 0,001$. Los círculos representan las medias y las barras de error el intervalo de confianza del 95%. En el recuadro se destacan las comparaciones que alcanzaron significación. Abreviaturas como previas.

Las variables relacionadas con la probabilidad previa de desarrollar DRA-IC no tuvieron influencia en la función renal a medio y largo plazo. A los 6 meses no hubo evidencia de asociación entre la exposición al MC y el deterioro de la TFGe_{Crs}, siendo el cambio del efecto global respecto al valor basal de $-0,832 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC 95%: $-2,713 - 1,050$). Tampoco se observó respecto al DRA-IC (tabla 18).

Tabla 18. Efecto global y según DRA-IC en la TFG_{CrS} a 6 meses

Exposición al MC	TFGe (diferencia e IC95%)	P interacción
Efecto global	-0,83 (-2,72 – 1,05)	NA
DRA-IC		
Sí	-1,79 (-8,02 – 4,45)	0,32
No	-0,70 (-2,71 – 1,26)	
Diferencia de medias entre las TFGe _{CrS} (ml/min/1,73m ²) basal y a 6 meses.		

4.1.2. Evolución de la cistatina C y la TFG_{CisC}.

La concentración plasmática basal de CisC fue mayor en los casos que desarrollaron DRA-IC, y la diferencia entre las medias a las 24 horas fue de -0,432 mg/dl (IC 95%: -0,535 – -0,330; p<0,001). En los pacientes sin DRA-IC el valor de CisC a las 24 horas fue menor, y la diferencia de medias de 0,092 mg/dl (IC 95%: 0,057 – 0,127; p<0,001) (Tabla 19 y figura 25).

Tabla 19. Monitorización de la Cistatina C según DRA-IC

	DRA-IC	No DRA-IC	
<i>Cistatina C (mg/L)</i>	(n = 17)	(n = 133)	p
Basal	2,23 (0,77)	1,80 (0,57)	0,04
24 horas	2,44 (0,98)	1,77 (0,58)	0,01
7 días	2,35 (0,85)	1,76 (0,55)	0,01
Los datos muestran la media y (DE). Valor de la p de la comparación de medias de medidas repetidas. Abreviaturas como previas.			

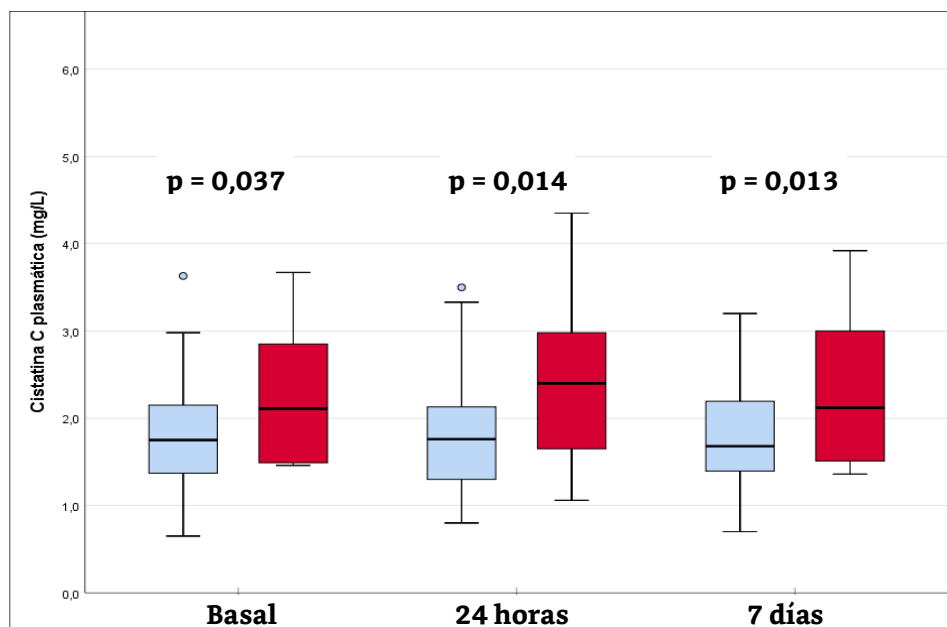
Figura 25. Gráfico de los valores de Cistatina C y DRA-IC

Diagrama de cajas con la distribución de la cistatina C plasmática basal de los casos que presentaron y no DRA-IC. Valor de la p de la comparación de medias.

La monitorización precoz de la $\text{TFGe}_{\text{CisC}}$ demostró una evolución diferente en los casos con y sin DRA-IC. En los primeros, la tasa de filtrado a los 7 días se mantuvo por debajo del valor precaterismo (tabla 20), aunque la disminución respecto al valor basal no fue significativa: $1,235 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC 95%: $-0,613 - 3,077$; $p=0,176$).

Tabla 20. Monitorización de la $TFGe_{CisC}$ según DRA-IC

$TFGe_{CisC}$ ($ml/min/1,73m^2$)	DRA-IC (n = 17)	No DRA-IC (n = 133)	p
Basal	29,80	39,14	0,05
24 horas	29,01	39,97	0,02
7 días	28,53	39,97	0,02

Los datos muestran la media y (DE). Valor de la p de la comparación de medias para medidas repetidas. Abreviaturas como previas.

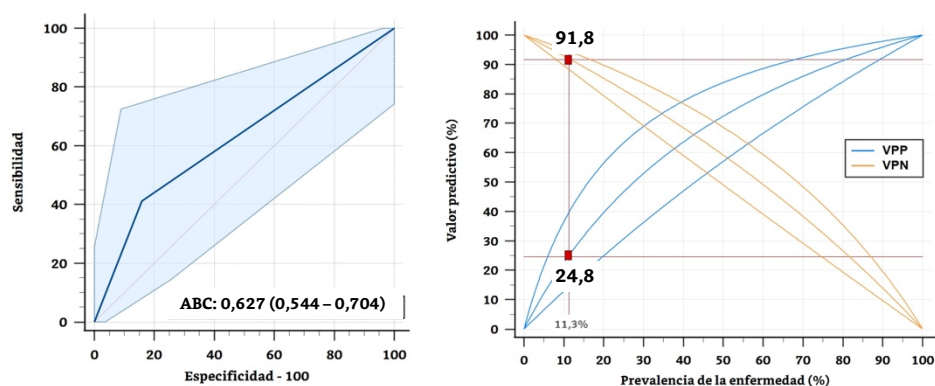
4.1.2.1. Utilidad de la Cistatina C en la detección del DRA-IC.

La determinación de CisC a las 24 horas permitió el diagnóstico de DRA-IC antes de que la Crs cumpliera los criterios KDIGO, con una probabilidad del 70%, sensibilidad del 52,9% y especificidad del 82,6%. Un incremento $\geq 10\%$ de su concentración plasmática basal como valor de corte, detectó el DRA-IC con una sensibilidad y especificidad del 41,2% y 84,2%, respectivamente, junto a un excelente valor predictivo negativo para nuestra prevalencia de enfermedad: 91,8% (IC 95%: 88,5 – 94,6). Sin embargo, la efectividad diagnóstica que indicaba el área bajo la curva ROC fue regular: 0,627 (IC 95%: 0,544 – 0,704; $p=0,046$) (tabla 21 y figura 26). El rendimiento diagnóstico de un valor de corte específico a las 24 horas — ≥ 2 mg/L — fue del 67% (tabla 21).

Tabla 21. Valores predictivos y curva ROC para valores de corte de Cistatina C a las 24 horas

Valor corte	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	ABC (IC95%)	p
$\geq 10\%$ *	41,18% 18,4-67,1	84,21% 76,9-90,0	24,8% 13,9-39,1	91,8% 88,5-94,6	0,627 0,544-0,704	0,046
≥ 2 mg/L	64,71% 38,3-85,8	69,21% 60,6-76,9	21,1% 14,8-29,2	93,9% 88,9-96,7	0,666 0,526-0,805	0,026

(*) Incremento $\geq 10\%$ de la CisC 24 horas poscateterismo respecto al valor basal. Valor de p del ABC (área bajo la curva) ROC. Abreviaturas: VPP y VPN: valor predictivo del resultado positivo y negativo, respectivamente.

Figura 26. Curva ROC y diagrama con valores predictivos según la prevalencia de DRA-IC observada para $\uparrow$ CisC $\geq 10\%$ 

Izquierda: curva ROC (IC 95%) para valor de corte de incremento de CisC $\geq 10\%$. Derecha: diagrama con valores predictivos según nuestra prevalencia de DRA-IC.

4.2. Valor predictor de DRA-IC de los biomarcadores renales.

En la tabla 22 se muestra la precisión diagnóstica de los biomarcadores de función renal para los valores de corte

basales que maximizaban las clasificaciones correctas. Destacan en ella que los puntos de corte de positividad considerados proporcionan excelentes valores predictivos negativos. Los casos con concentraciones basales de Crs < 1,62 mg/dl o CisC < 1,8 mg/L se relacionan con una probabilidad de no desarrollar DRA-IC de un $\approx 90\%$.

Tabla 22. Precisión diagnóstica de los valores de corte basales de biomarcadores. Estimación para nuestra prevalencia de DRA-IC

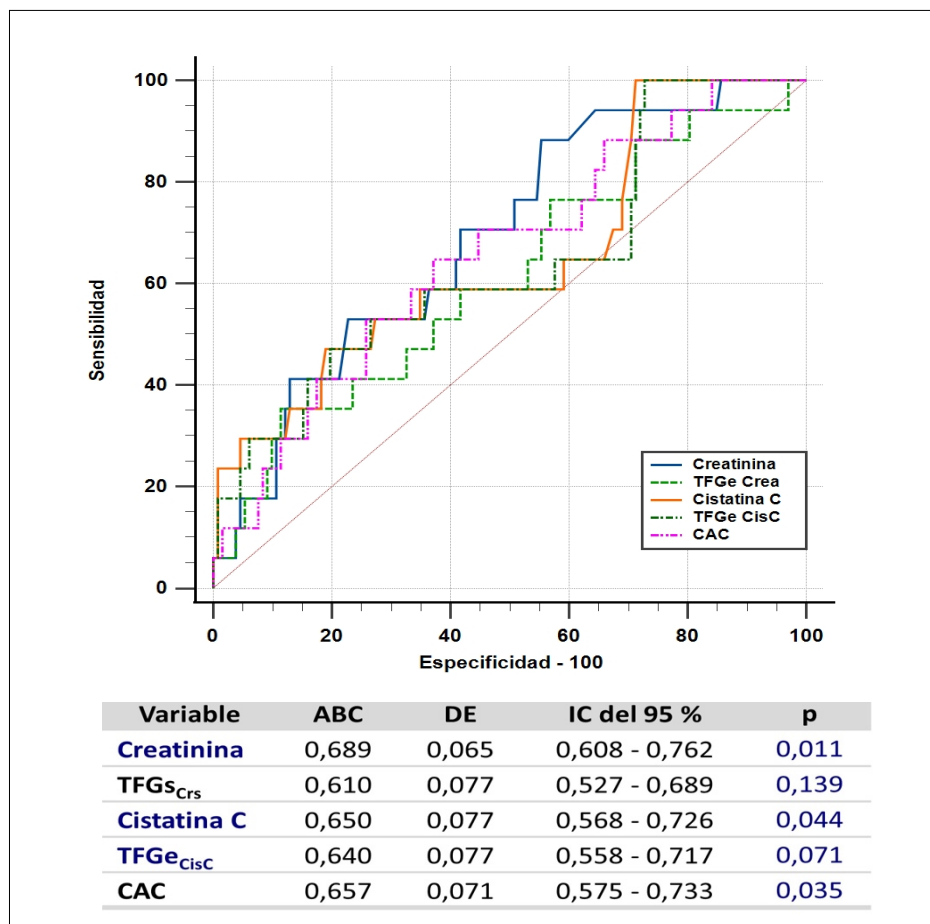
Valor corte basal	FP	VP	FN	VN	Se (IC 95%)	Es (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Crs $\geq 1,62$	5	12	59	74	70,6% 46,9-82,7	55,6% 47,2-63,8	16,9% 9,9-27,3	93,7% 86,0-97,3
CisC $\geq 1,8$	7	10	64	69	58,5% 36,0-78,4	51,9% 43,5-60,2	13,5% 7,5-23,1	90,8% 82,2-95,5
TFGe _{Crs} ≤ 37	8	9	56	57	52,9% 30,9-73,8	57,9% 49,4-65,9	13,8% 7,5-24,3	90,6% 82,5-95,1
TFGe _{CisC} ≤ 30	7	10	50	83	58,8% 32,9-81,6	68,4% 58,2-77,4	19,2% 12,6-27,9	92,9% 87,9-95,9
CAC ≥ 87	6	11	49	84	64,7% 41,3-86,7	63,2% 54,7-70,9	18,3% 10,6-29,9	93,3% 86,2-96,9

CAC en mg/g de Cr en orina; CisC en mg/L; Crs en mg/dl y las TFGe en ml/min/1,73m². Abreviaturas: Es: especificidad; FP: falsos positivos, Se: sensibilidad; VP: verdaderos positivos, FN: falsos negativos, VN: verdaderos negativos. Resto, como previas.

Los resultados de las ABC ROC obtenidos con las determinaciones basales de los biomarcadores mostraron un

rendimiento diagnóstico regular, con una probabilidad entre el 61%- 69% de que un valor que indica peor función renal se relacionara con DRA-IC (figura 27).

Figura 27. ROC de valores basales de biomarcadores y DRA-IC



Arriba: curvas ROC de las concentraciones basales de los biomarcadores de función renal. Abajo: tabla con los valores de las áreas bajo la curva. Abreviaturas como previas.

4.3. Cinética de las TFGe como predictor de DRA-IC.

Evalúamos la utilidad clínica de las cinéticas de la TFGe con Crs y CisC para iniciar una intervención precoz y se observó divergencia en los resultados obtenidos.

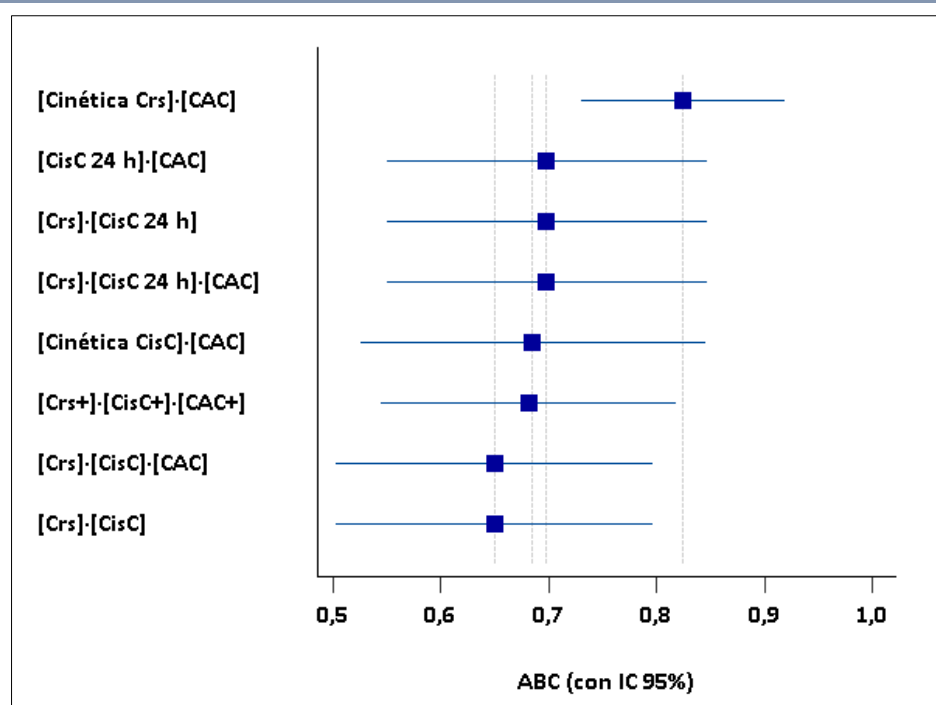
La Cin-TFGe_{Crs} tuvo un buen rendimiento diagnóstico para la detección de DRA-IC con un ABC ROC de 0,844 (IC 95%: 0,757 – 0,932; $p < 0,001$), significativamente mejor que el ofrecido por la TFGe_{Crs} basal aislada — diferencia de áreas ROC de 0,214 (IC 95%: 0,102 – 0,325; $p < 0,001$). El análisis de la curva ROC determinó que un valor de Cin-TFGe_{Crs} $\leq 22,5$ ml/min tenía una sensibilidad del 75% (IC 95%: 52,7 – 90,4) y una especificidad del 82,7% (IC 95%: 75,4 – 88,2) para predecir DRA-IC. Para este punto de corte, el valor predictivo del resultado negativo alcanzó el 96,5% (IC95%: 91,3 – 98,6) y el del resultado positivo el 36,1% (IC95%: 22,5 – 52,4).

Por el contrario, la Cin-TFGe_{CisC} no se mostró útil: el ABC ROC fue de 0,635 (IC95%: 0,476 – 0,794; $p = 0,07$), y su valor diagnóstico fue menor al ofrecido por la TFGe_{CisC} a las 24 horas: ABC ROC=0,694 (IC 95%: 0,545 – 0,843; $p = 0,009$) para esta última.

4.4. Combinación de biomarcadores en la estratificación del riesgo de DRA-IC.

Estudiamos si la unión de varios biomarcadores de función renal podría aumentar la precisión diagnóstica. La combinación de [Cin-TGGe_{Crs}].[CAC] en orina es la que mejor estratificó el riesgo, mostrando un ABC ROC mayor (0,824; $p < 0,0001$) (figura 28).

Figura 28. Valores de las ABC ROC para combinaciones de biomarcadores y DRA-IC



ABC ROC para combinaciones de biomarcadores de función renal. Cis+, Crs+ y CAC+ se refiere a los valores de corte de positividad previamente establecidos para cada uno de los biomarcadores. Abreviaturas como previas.

Sin embargo, ninguna combinación mejoró el rendimiento diagnóstico mostrado por la monitorización aislada de los biomarcadores. Añadir el CAC en orina tampoco aumentó la capacidad diagnóstica.

5. FACTORES PREDICTORES DE DRA-IC

Las variables precateterismo que en el análisis de regresión logística univariado se asociaron, o mostraron tendencia ($p < 0,20$), con el posterior desarrollo de DRA-IC fueron las concentraciones de Crs, CisC, urea y hemoglobina, la $TFGe_{Crs}$, el antecedente de DM y el IMC. El análisis multivariado seleccionó a las concentraciones basales de Crs, CisC, hemoglobina y al IMC. Cada incremento en 1 mg/dl de los niveles de Crs y de 1 mg/L de CisC casi triplicó la probabilidad de padecer DRA: OR = 2,73 y 2,87, respectivamente (tabla 23).

5.1. Utilidad de la combinación de un modelo clínico con biomarcadores de función renal para predecir DRA-IC.

Analizamos si agregar marcadores biológicos de función renal en un modelo clínico mejoraba el rendimiento diagnóstico del DRA-IC. Construimos un modelo basal de referencia con las variables clínicas que se asociaron con el

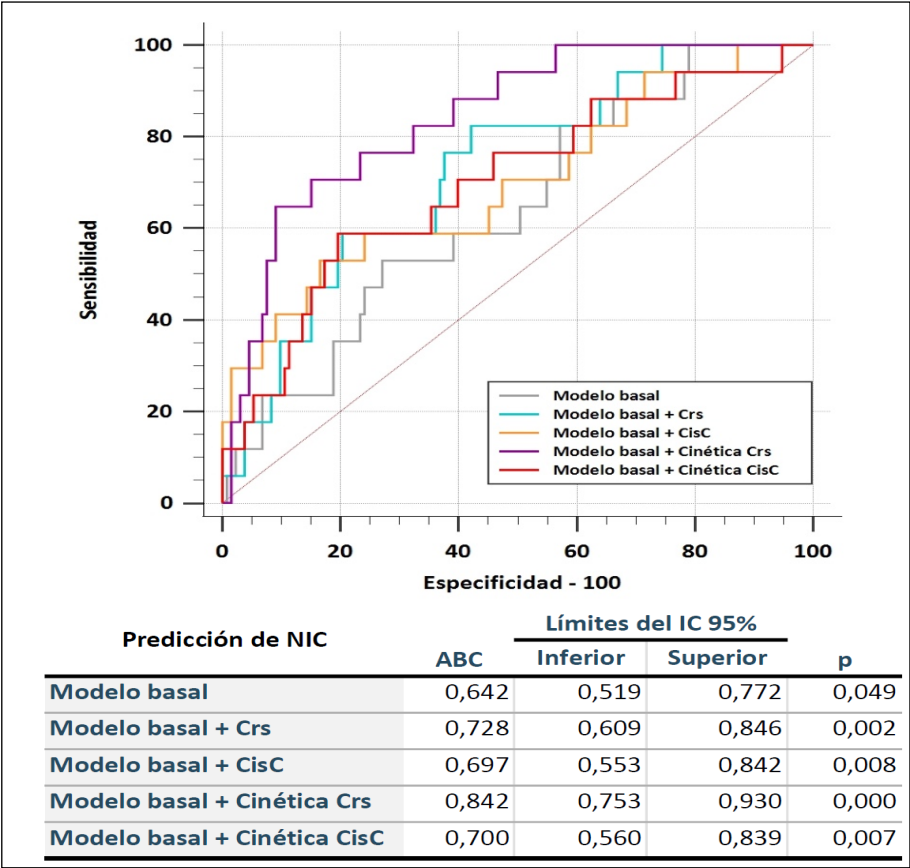
criterio de valoración principal —DM-2, anemia, IMC—, añadiendo también la edad ≥ 75 años por razones teóricas. Examinamos si la incorporación alternativa, y no redundante, de biomarcadores de función renal —Cr_s, C_{is}C y sus cinéticas— mejoraba la predicción de la DRA-IC. El análisis mostró que los cuatro biomarcadores mejoraron el modelo de predicción clínica, siendo la C_{in}-TFGe_{Cr_s} a las 48 horas la que más aumentó el ABC: de 0,642 (IC95%: 0,519 - 0,772) a 0,840 (IC95%: 0,753 - 0,930), $p=0,007$ (figura 29).

Tabla 23. Análisis uni y multivariable y desarrollo de DRA-IC

Variable	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Creatinina	2,84 (1,33 - 6,17)	0,01	2,74 (1,23 - 6,07)	0,01
TFGe _{Cr_s}	0,96 (0,92 - 1,02)	0,11		
Cistatina C	2,97 (1,38 - 6,55)	0,01	2,87 (1,28 - 6,45)	0,01
TFGe _{C_{is}C}	0,96 (0,92 - 1,00)	0,01		
DM	0,49 (0,18 - 1,38)	0,18		
IMC	1,09 (0,97 - 1,21)	0,14	1,13 (1,00 - 1,27)	0,045
Urea	1,01 (1,00 - 1,02)	0,18		
Hemoglobina*	1,23 (0,89 - 1,70)	0,19	1,43 (1,01 - 2,04)	0,045

(*) Por cada disminución en un g/dl. Resto de variables cuantitativas por cada aumento unitario. Valor de la p de la razón de ventajas. Abreviaturas como previas.

Figura 29. Curvas ROC de modelos para predecir de DRA-IC



Arriba: curvas ROC de los modelos. El modelo basal incluyó: DM, anemia, IMC y edad ≥ 75 años. Abajo: tabla con las ABC de agregar biomarcadores de función renal al modelo clínico basal. Abreviaturas como previas.

6. EVENTOS ADVERSOS EN EL SEGUIMIENTO

Ningún paciente falleció durante el ingreso. La mediana de seguimiento global fue de 0,94 (0,78) años. En total, se recogieron 54 EACV, 47,1% (8/17) en el grupo con

DRA-IC y 34,6% (46/133) en el que no lo desarrolló, $p=0,282$. En 11 pacientes el éxitus fue de origen no cardiovascular: 4 presentaron un evento combinado no mortal meses antes del fallecimiento, y 7 (5 sin y 2 con DRA-IC) murieron por causas no cardiovasculares sin sufrir ningún EACV previo, por lo que no fueron incluidos en el análisis (tabla 24).

Tabla 24. Eventos adversos en los grupos con y sin DRA-IC

Evento	Total	DRA-IC		p
		Sí	No	
Muerte total	24 (16)	4 (23,5)	20 (15)	0,48
Muerte cardiovascular	13 (8,7)	2 (11,8)	11 (8,3)	0,64
Reingreso:	41 (27,3)	6 (35,3)	35 (26,3)	0,56
Síndrome coronario	17 (11,3)	3 (17,6)	14 (10,5)	0,41
Insuficiencia cardiaca	24 (16)	3 (17,6)	21 (15,8)	0,74

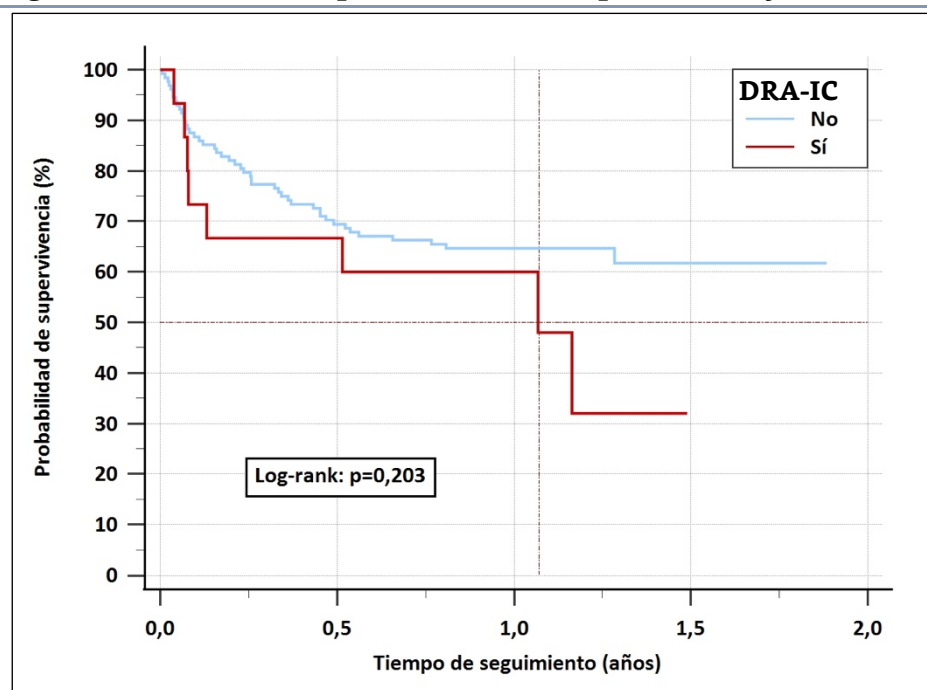
Los datos expresan número de casos y (%). Valor de p de la prueba exacta de Fisher de comparación de proporciones entre grupos. Abreviaturas como previas.

6.1. Análisis de supervivencia según DRA-IC en el ingreso.

La supervivencia libre de eventos global fue del 65,4%: 62,7% para los casos sin DRA-IC y 34,2% para aquéllos que lo desarrollaron. En estos últimos, la mediana de tiempo de supervivencia fue de 1,07 años (IC 95%: 0,40 - 1,74). Al final del seguimiento, los pacientes con DRA-IC presentaron una

tasa de eventos acumulados mayor, pero sin significación estadística, con HR: 1,797 (IC 95%: 0,723 – 4,431) (figura 30).

Figura 30. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y DRA-IC



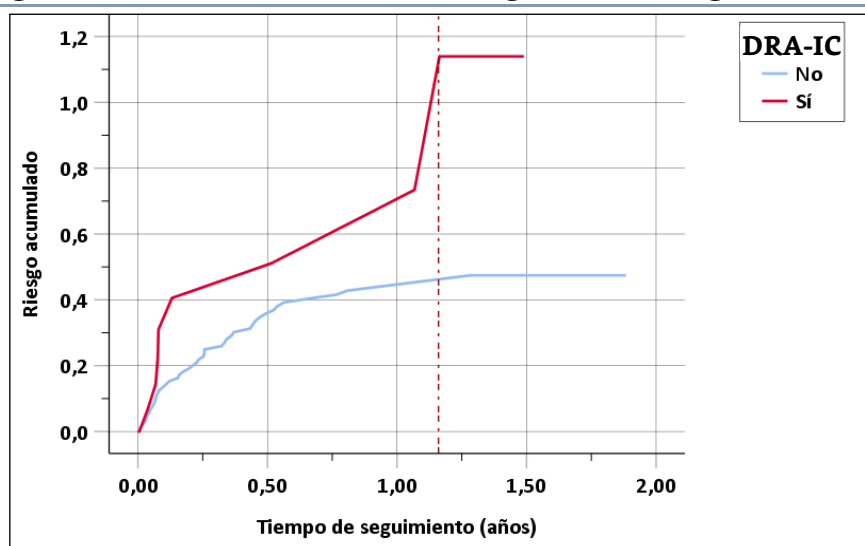
Comparación de la probabilidad de ocurrencia de EACV en los grupos con y sin DRA-IC. La línea de referencia vertical representa la mediana de tiempo de supervivencia en el grupo con DRA-IC. Abreviaturas como previas.

Las curvas de función de riesgo reflejan una evolución de las tasas de incidencia de eventos diferente en cada uno de los grupos. Se aprecia en ambos un aumento continuo durante el primer año —más lento en los casos sin DRA-IC—, momento a partir del cual las curvas se separan mostrando un

patrón en meseta en los casos sin DRA-IC, y un incremento rápido hasta alcanzar un máximo riesgo a los 1,16 años en los que sí lo sufrieron. En ese instante, las proporciones de casos libres de evento eran de 32,1% y 65,2% en los grupos con y sin DRA-IC, respectivamente y la HR: 1,896 (IC 95%: 0,772 – 4,065; $p=0,12$) (figura 31).

Como se muestra en la tabla 25 el tratamiento previo al cateterismo (NAC, TMZ) no modificó la relación del DRA-IC con el evento combinado en el seguimiento.

Figura 31. Curvas de función de riesgo de EACV según DRA-IC



Evolución de la tasa de incidencia de EACV en los pacientes con y sin NIC. La línea de referencia vertical representan el momento de mayor diferencia de riesgos entre grupos (1,16 años). Abreviaturas como previas.

Tabla 25. Efecto global y según DRA-IC del tratamiento sobre EACV

Tratamiento	SF vs. NAC	p interacción	SF vs. TMZ	p interacción
	HR (IC95%)		HR (IC95%)	
Efecto global	1,34 (0,64 - 2,80)	NA	1,21 (0,60 - 2,48)	NA
DRA-IC				
No	0,50 (0,08 - 3,0)	0,25	1,21 (0,2 - 7,32)	0,92
Sí	1,60 (0,71 - 3,64)		1,33 (0,60 - 2,94)	

Valor de la p de la prueba de interacción de comparar las razones de riesgo de EACV en los grupos de tratamiento según presencia de DRA-IC. Abrev: HR: hazard ratio.

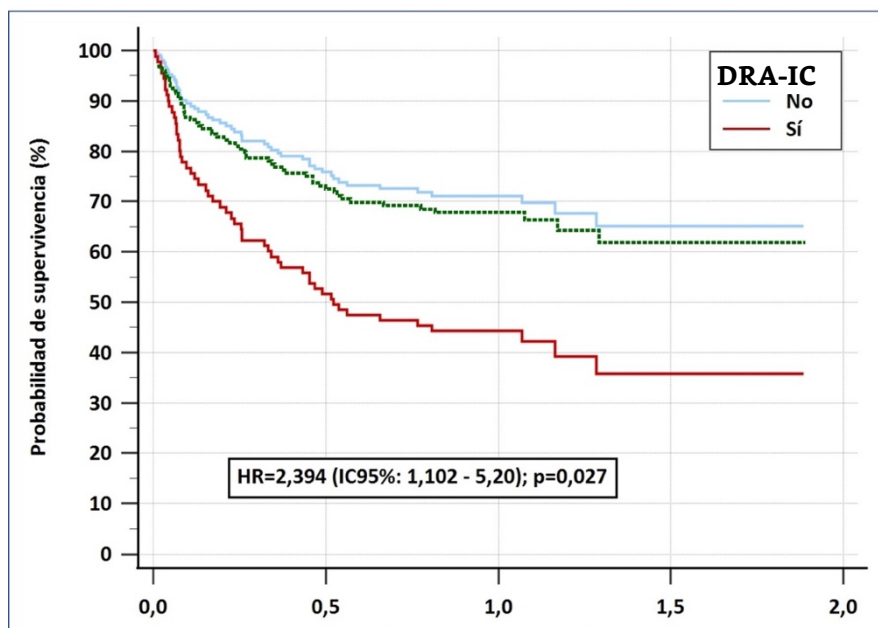
6.2. Efecto de los factores de riesgo en la ocurrencia de EACV.

Identificamos los predictores independientes de EACV mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. El modelo de referencia seleccionado por ser la estimación teórica menos sesgada incluyó: desarrollo de DRA-IC, anemia, antecedente de DM al ingreso, y edad (ésta incluida como covariable continua). El resultado confirmó al DRA-IC como predictor independiente de eventos graves en el seguimiento a largo plazo, con una razón de riesgos de 2,4 (IC 95%: 1,10 - 5,20; $p = 0,03$), que fue similar a las mostradas por el resto de las variables del modelo (tabla 26 y figura 32).

Tabla 26. Predictores de riesgo de EACV

Variable predictora	HR (IC 95%)	p
DRA-IC	2,39 (1,10 – 5,20)	0,03
Anemia	2,03 (1,02 – 4,01)	0,04
Diabetes Mellitus	2,17 (1,21 – 3,89)	0,01
Edad (años)*	1,93 (1,33 – 2,81)	0,001

(*) Tasa de riesgo para cada incremento de 10 años y para pacientes con el factor de riesgo presente. Valor de la p de las variables para predecir eventos adversos. Abreviaturas como previas.

Figura 32. Curvas de supervivencia según DRA-IC

Curvas de supervivencia de EACV para el DRA-IC y en la media de las covariables del modelo (línea discontinua verde). Abreviaturas como previas.

DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes de nuestro estudio son: (1) la incidencia de DRA-IC tras coronariografía electiva en pacientes con un riesgo previo alto es del 11,3%, (2) la adición de NAC o TMZ a la hidratación intravenosa estándar con SF no mejora la incidencia de DRA-IC y (3) la aparición de DRA-IC es un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares a largo plazo.

1. INCIDENCIA Y FACTORES RELACIONADOS CON EL DRA-IC

En la población con función renal normal, la incidencia de DRA-IC es baja —en torno al 2%—, pero en pacientes con ERC preexistente y factores de riesgo asociados como la DM, la edad avanzada y la exposición a fármacos nefrotóxicos puede alcanzar el 25%²⁴⁻²⁶. En nuestra cohorte, con un riesgo basal alto que incluía pacientes con una TFGe promedio < 40 ml/min/1,73 m², edad media de 74 años y prevalencia de DM del 57%, la incidencia de DRA-IC fue del 11,3%. Este dato se sitúa dentro del rango de riesgo estimado con modelos de predicción^{98,107} y coincide con el referido por otros estudios que aplicaron las estrategias de prevención actuales y que, por lo tanto, determinan con más precisión la tasas de

incidencia^{32,255-258}. En el ensayo POSEIDON¹³⁵ (media de la TFGe de 48 ml/min/1,73 m²) la incidencia global de DRA-IC fue del 11,4 % y en el estudio PRESERVE¹⁶⁵ (mediana de la TFGe de 50,2 ml/min/1,73 m²) próxima al 10 %. Asimismo, en un subestudio preespecificado del ensayo MATRIX¹⁰⁵ la frecuencia de DRA-IC con el acceso radial fue del 15,4% y con el femoral del 17,4%. Recientemente, McDonald et al²³ objetivaron un riesgo de DRA-IC del 13% en pacientes con ERC (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

Tanto los resultados de estas publicaciones como el obtenido en nuestro estudio subrayan que, incluso con las medidas de protección actuales, los procedimientos que necesitan MC todavía se asocian con un riesgo considerable de DRA en los pacientes con ERC subyacente.

Factores relacionados con el DRA-IC

Los predictores independientes para el DRA-IC identificados en nuestra serie fueron: las concentraciones basales de Crs, CisC y hemoglobina, y el IMC. Algunos factores hallados en otros estudios no fueron objetivados por el nuestro.

Discutimos a continuación las discordancias más relevantes.

➤ Género

En nuestro estudio, más hombres que mujeres desarrollaron DRA-IC: 13,8% vs. 2,9%, ($p=0,08$). Este hallazgo coincide parcialmente con el observado por Rudnick et al.⁵⁶ en su ECA de 1.196 pacientes en el que la incidencia en hombres fue también mayor, pero en el que, a diferencia del nuestro, el género masculino se relacionó de manera independiente con el riesgo de DRA-IC.

El género femenino se ha asociado con un mayor riesgo de DRA-IC, pero su impacto real es discutido. En este aspecto, nuestros resultados divergen con el obtenido en otros estudios. En un análisis retrospectivo de 8.628 pacientes a los que se había realizado ICP, la incidencia de DRA-IC en mujeres y hombres fue de 23,6% y 17,4% ($p < 0,001$), respectivamente, y el género femenino se identificó como un predictor de riesgo independiente [OR = 1,40 (IC 95%: 1,25 – 1,60; $p < 0,0001$)]²⁵⁹. Mueller et al.¹²³, en un ensayo aleatorizado que evaluaba dos estrategias de hidratación pericateterismo en 1.383 pacientes, detectaron una incidencia de DRA-IC significativamente mayor en las mujeres: 2,8% vs. 0,9% ($p=0,001$). En contraste con el estudio de Iakovou et al.²⁵⁹, tras ajustar por la comorbilidad previa, el género femenino no se confirmó como un predictor

independiente [OR = 2,2 (IC 95 %: 0,8 – 5,6; p=0,12)]. La principal diferencia de estos dos trabajos respecto al nuestro se encuentra en que la mayoría de sus participantes tenían una concentración basal de Crs normal.

El análisis *post hoc* del estudio prospectivo de Kiski et al.²⁶⁰ comparó diferentes pautas de prevención en 412 pacientes con ERC —Crs $\geq 1,3$ mg/dl y $\leq 3,5$ mg/dl como criterio principal de inclusión—, y encontró que las mujeres eran más propensas que los hombres a sufrir DRA-IC. Después de eliminar los factores de confusión, el análisis multivariado no seleccionó el sexo femenino como predictor independiente [(OR = 1,48 (IC 95%: 0,72 – 3,02); p=0,14)]. Recientemente, Barbieri et al.²⁶¹ exploraron la asociación entre el género y el DRA-IC después de una coronariografía/ICP en 2.851 pacientes consecutivos (730 mujeres), el 46,5% con ERC subyacente. La incidencia total de DRA-IC fue del 12,6%, mayor entre las mujeres: 15,6% vs. 11,4%, (p=0,004). Como en los anteriores, en este ensayo tampoco se identificó el género femenino como un factor de riesgo independiente de DRA-IC en el análisis multivariado ajustado [(OR = 1,14 (IC 95 %: 0,81-1,60); p=0,45)].

Varias causas pueden explicar la incidencia más alta de DRA-IC en mujeres, entre ellas, como indican estos estudios,

una distribución de la comorbilidad inicial más desfavorable que, en conjunto, actuarían como un factor de confusión del género femenino. Se ha sugerido como posible explicación una respuesta específica del género a los estímulos renales que provoca el MC. Gill et al.²⁶², comprobaron que en las mujeres la oxigenación de la médula renal se correlaciona inversamente con la edad. En esta línea, Sidhu et al.²⁶³ llevaron a cabo un análisis prospectivo en 13.127 pacientes para evaluar el impacto relativo del género y la edad en el desarrollo del DRA-IC tras una coronariografía, y observaron que a partir de los 65 años la incidencia es más alta en mujeres que en hombres (18% vs. 13%; $p < 0,001$). Los autores relacionaron el resultado con la peor función renal inicial de las mujeres en este grupo de edad: el 51,5% frente al 38,5% de los hombres ($p < 0,001$) tenían una TFGe previa < 60 ml/min/1,73 m². No objetivaron diferencias entre las cohortes más jóvenes. Generalmente, la superficie corporal, y por lo tanto el número de glomérulos, es menor en las mujeres que en los hombres, lo que conlleva que la reducción de la TFGe sea más precoz y pronunciada en ellas. De esta manera, la discrepancia entre la cantidad del volumen de contraste utilizado y el ASC podría ser la razón de la mayor incidencia de DRA-IC en las mujeres²⁶⁴. En nuestro estudio, las mujeres

presentaban significativamente una menor ASC que los hombres, pero la cantidad global de contraste utilizado en ambos géneros fue comparable. Además, después de corregir por el ASC, se evidenció que las mujeres no recibieron más contraste que los hombres.

Tomados en conjunto, nuestros resultados apoyan que es el perfil de riesgo basal, y no el género, el que en mayor medida contribuye a la incidencia del DRA-IC. Por un lado, que las prevalencias de HTA y tabaquismo, así como la concentración inicial de Crs, fueran más elevadas en hombres, explicaría la mayor incidencia en éstos (material suplementario). Por otro lado, que la comorbilidad inicial en varios factores que influyen en el desarrollo de DRA-IC fuera comparable, como la edad > 75 años, DM y TFG_e, justificaría que el análisis multivariado ajustado no confirmara el género masculino como predictor independiente [OR = 6,17 (IC 95%: 0,77 – 49,5); p=0,09].

Distintos factores intrínsecos del paciente se han relacionado con un aumento de la probabilidad de sufrir DRA-IC. Como sucede con el género, la disparidad entre los hallazgos de los estudios plantea la cuestión de cuáles de ellos son auténticos predictores independientes¹⁰⁹. En la actualidad, se discute si algunos de los factores comúnmente

asociados, como la edad avanzada o la DM, actúan como elementos de riesgo o de confusión, ya que los diabéticos y los ancianos tienen con frecuencia una función renal alterada³⁸.

➤ Edad

Varias son las causas que relacionan la edad (generalmente >70 años) con el deterioro de la función renal: el predominio de las acciones vasoconstrictoras sobre las vasodilatadoras; el acceso vascular más difícil por la tortuosidad de los vasos; la calcificación de los vasos que motiva la administración de un mayor volumen de contraste; el descenso de la prostaglandina E2 por la deficiencia de su síntesis y la enfermedad renovascular^{265,266}. Un estudio prospectivo en 183 pacientes mayores de 70 años a los que se practicó un cateterismo cardiaco demostró una incidencia de DRA-IC del 11%²⁶⁷. En el análisis retrospectivo del registro Mayo Clinic PCI llevado a cabo por Rihal et al.²⁷, la edad de los pacientes (media de ≈ 67 años) se asoció de manera independiente, pero muy leve, con el DRA-IC: OR = 1,02 (IC 95%: 1,01 - 1,03; p=0,002) por cada incremento de 1 año. Otro trabajo retrospectivo en una población de características parecidas a la de nuestra serie (promedio de edad: 70,1 años), investigó los factores de riesgo de DRA-IC en pacientes con ERC (n = 297) a los que se realizó una ICP. La incidencia total

de DRA-IC fue del 19% y la edad ≥ 70 años (dicotomizada) no fue una de las variables independientes para su desarrollo [HR = 0,57(IC95%: 0,28 - 1,20; $p=0.14$)]²⁶⁸. Nosotros detectamos una frecuencia más alta de DRA-IC en los pacientes ≥ 75 años respecto a los de <75 años (13,2% vs. 9,5%), con una OR = 1,39 (IC95%: 0,51 - 3,85; $p=0,52$) aunque, al igual que en el estudio de Kim et al.²⁶⁸, sin alcanzar significación estadística. Sidhu et al.²⁶³, evaluaron específicamente el impacto de la edad en el DRA-IC tras coronariografía; su incidencia global fue similar a la nuestra —11,2%—, y mostró una tendencia ascendente respecto a la edad. Si limitamos el examen de sus datos a los pacientes cuya edad era equivalente a la de nuestro trabajo, la incidencia entre los incluidos en el de rango de 65 – 79 años (ERC: 38,5%) fue de 12,3% y la de aquéllos ≥ 80 años (ERC: 51,5%) del 16,9%, OR = 1,4 (IC95%: 1,2 - 11,6; $p<0,001$). En el estudio de Kim et al.²⁶⁸ y en el nuestro, toda la población incluida tenía ERC, mientras que en el de Sidhu et al.²⁶³ la prevalencia en los casos de ≥ 65 años era sólo del 40%. Este dato sugiere que, en pacientes con función renal disminuida, la edad puede actuar más como elemento de confusión que de riesgo del DRA-IC.

➤ Diabetes Mellitus

La DM es otro factor que tradicionalmente se ha relacionado con una mayor probabilidad de DRA-IC^{2,12}. No hay pruebas concluyentes, sin embargo, de que los pacientes diabéticos con función renal normal tengan más riesgo de desarrollarlo^{19,38,270}.

En nuestro trabajo, el análisis multivariante, no demostró que la DM se relacionara de manera independiente con el desarrollo de DRA-IC. Una posible explicación de este resultado es que la influencia de la diabetes es variable según la función renal inicial y es menor en los pacientes con ERC avanzada como los nuestros. Estudios limitados a angiografía coronaria han demostrado que los pacientes con enfermedad renal previa, con y sin DM, tienen un riesgo similar de sufrir DRA-IC que se corresponde con el grado de deterioro de la función renal^{27,271}. En el registro Mayo Clinic PCI²⁷, cuando la Crs basal fue $\geq 2,0$ mg/dl, una alta proporción de los no diabéticos experimentó DRA-IC, del mismo modo que casi el 60% de nuestros pacientes sin DM lo desarrollaron. En un gran estudio observacional de cohortes con 16.700 participantes (9.417 con DM y 7.283 controles sin DM), el 37% de los no diabéticos con ERC desarrollaron DRA intrahospitalario [RR = 1 (IC95%: 33 - 40,5)]. La tasa ajustada

en personas sin ERC fue 3 veces mayor en el grupo con DM mientras que en pacientes con ERC previa fue “sólo” 1,8 veces. Es decir, una reducción del riesgo de DRA del 40% según la ausencia o presencia de ERC²⁷².

Al igual que en nuestra serie, el análisis multivariante de Kim et al.²⁶⁸, tampoco relacionó la DM con el desarrollo de DRA-IC. Por el contrario, Toprak et al.²⁷³, en un estudio de cohorte prospectivo en 421 pacientes con ERC remitidos para coronariografía electiva, objetivaron que la DM era predictor independiente de DRA-IC [RR = 2,34 (IC 95%: 1,05 – 5,17; p=0,04). Esta diferencia en los resultados podría deberse, en parte, al distinto grado de gravedad de la disfunción renal de los pacientes. Así, mientras que el promedio de la TFGe basal en la población del estudio de Kim et al. y en la nuestra fue similar —36,6 vs. 40 ml/min/1,73 m²—, el de los participantes en el ensayo de Toprak et al. fue de casi 10 ml mayor: 49,2 ml/min/1,73 m².

La reciente actualización de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) considera que el principal factor de riesgo del DRA-IC es la función renal alterada. La mayoría de los otros factores de riesgo publicados relacionados con el paciente lo son para la presencia de ERC o DRA y no son específicos para el DRA-IC.

➤ **Estatinas**

En nuestro estudio no objetivamos diferencias en relación al tratamiento con estatinas entre el grupo que desarrolló DRA-IC y el que no. Muchos de los estudios que analizan el efecto de estos fármacos en la prevención de la NIC incluyen pacientes con función renal normal. Dos ECA^{274,275} (n = 504 y n = 2.998) realizados en poblaciones similares a la nuestra, con riesgo alto de DRA-IC — SCASEST, DM y varios grados de ERC—, compararon rosuvastatina frente a no estatina. Sus resultados demostraron una reducción significativa en la incidencia de DRA-IC (6,1% vs. 15,1%; p=0,003 y 2,3% vs. 3,9%; p=0,01, respectivamente). No obstante, ambos trabajos seleccionaron a pacientes naïve para estatinas y/o que no las habían recibido en los días previos al procedimiento, a diferencia de nuestro estudio en el que gran parte de la población (77%) recibía tratamiento previamente. En el estudio de Leoncini et al.²⁷⁴ la rosuvastatina fue más efectiva en reducir el riesgo de DRA-IC en los casos con disfunción renal ligera-moderada, mientras que en el de Han et al.²⁷⁵ sólo los pacientes con ERC en estadio 2 se beneficiaron del tratamiento. Un metanálisis centrado específicamente en pacientes con ERC a los que se realiza cateterismo cardiaco y que incluyó 21 ECA (n = 6.385), halló

que la precarga con estatinas se asocia a una reducción significativa del riesgo de DRA-IC: OR = 0,46 (IC 95%: 0,37 - 0,56) y que las dosis intermedias-altas tienen un beneficio mayor. Concretamente, sus autores concluyen que las dosis altas de atorvastatina y rosuvastatina representan la estrategia de profilaxis más eficaz²⁷⁶. Acorde a lo referido previamente, dado que en nuestro trabajo la principal indicación del cateterismo cardiaco fue la cardiopatía isquémica (75%), la prescripción de estatina fue generalizada independientemente del posible beneficio renal.

A continuación abordamos el análisis de los predictores independientes para el DRA-IC identificados en nuestra serie.

➤ **Enfermedad renal crónica**

A pesar de esta confusión entre las comorbilidades relacionadas con el DRA-IC, existe "consenso" respecto a que la alteración previa de la función renal es el factor de riesgo más importante para su desarrollo; la mayoría de los otros marcadores relacionados con el paciente no son específicos, ni necesariamente causales, y su relevancia viene determinada por la presencia de ERC^{22,20,277}. Ésta conlleva la pérdida de nefronas, lo que implica una reducción de la TFGe,

un marcador indirecto de la función renal. Se ha demostrado que el riesgo de DRA-IC aumenta cuando la TFGe es < 60 ml/min/1,73 m^{2,278}.

En nuestro estudio, identificamos a los biomarcadores de función renal (CrS y CisC) como los principales predictores independientes de DRA-IC, de modo que cada incremento unitario en su concentración basal casi triplica el riesgo de desarrollarlo. Otros estudios han descrito esta relación directa entre la concentración de la CrS previa al cateterismo y la probabilidad de desarrollar DRA-IC: del 2% si es $\leq 1,2$ mg/dl y del 10,4% para el rango de 1,4-1,9 mg/dl^{279,280} (la mediana de nuestra población es de 1,6 mg/dl). Igualmente, la concentración de CrS se asocia de manera inversa con la TFGe. En el registro Cath-PCI³², las tasas de incidencia de DRA-IC fueron de 8%, 12,9% y 26,6% para un filtrado renal entre 45 – 60 ml/min/1,73m², 30 – 45 ml/min/1,73m² y < 30 ml/min/1,73m², respectivamente. En nuestra serie observamos una tendencia similar con porcentajes de DRA-IC de 7%, 12% y 17% en los mismos rangos de TFGe.

➤ **Índice de masa corporal**

Iseki et al.²⁸¹, establecieron que el IMC es un factor independiente para el desarrollo de ERC, con una OR ajustada de 1,27. En su estudio, según disminuyó el IMC también lo

hizo la incidencia de progresión de la ERC, sin embargo, ello no implica que un IMC bajo confiera un menor riesgo de DRA-IC. De hecho, Ramírez et al.²⁸² y Kuno et al.²⁸³ describen que la relación entre el IMC y la enfermedad renal muestra una morfología en curva J invertida. Druml et al.²⁸⁴, evaluaron específicamente el impacto del IMC en la incidencia de DRA. En el grupo de pacientes con $\text{IMC} \geq 25$ y $< 30 \text{ Kg/m}^2$ (en el que se incluye el promedio de nuestros pacientes), la OR fue 1,35 (IC 95%: 1,26 – 1,45; $p < 0,0001$), similar a la obtenida en nuestra serie, con OR: 1,13 (IC 95%: 1,00 – 1,27; $p = 0,045$).

➤ **Hemoglobina**

Por último, identificamos la asociación independiente entre los niveles basales de hemoglobina y el DRA-IC. El resultado agrupado de un reciente metanálisis sugiere que la anemia podría estar asociada con una mayor incidencia de DRA-IC en los pacientes a los que se realiza coronariografía. En el análisis de subgrupos, el resultado combinado de los ocho ensayos que definieron la anemia según la concentración de hemoglobina mostró un $\text{RR} = 2,20$ (IC 95%: 1,21 – 4,00)²⁸⁵. En el estudio retrospectivo de Sreenivasan et al.²⁵⁵, que incluyó a 2.055 pacientes, la anemia —definida por un valor de hemoglobina $< 13 \text{ g/dl}$ — fue predictora independiente del desarrollo de DRA-IC tras la

coronariografía. Un valor de hemoglobina entre 11,1 y 13 g/dl se asoció con una OR = 3,4 (IC 95%: 2,47 – 4,73; $p < 0.001$). En nuestro trabajo, por cada descenso de 1g/dl en la cifra de Hb basal, aumentó el riesgo de NIC 1,4 veces.

2. INCIDENCIA DE DRA-IC SEGÚN LA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN

2.1. Hidratación aislada con NaCl 0,9%.

Para los pacientes de alto riesgo hospitalizados, la estrategia de prevención del DRA-IC mediante la expansión del volumen intravascular con NaCl 0,9% es la que proporciona el mejor resultado y la única recomendada²⁸⁶.

El **A MA**astricht Contrast-Induced Nephropathy Guideline (AMACING)²⁸⁷, un ensayo controlado y aleatorizado (ECA), abierto, de no inferioridad y realizado en un solo centro, fue diseñado para examinar la eficacia de la hidratación intravenosa preventiva en pacientes expuestos a la administración intravascular de un MC durante procedimientos electivos. Un total de 660 pacientes con riesgo elevado de DRA-IC fueron aleatorizados (1:1) a hidratación profiláctica con NaCl 0,9% (n = 328) según protocolos estandarizados, frente a ninguna profilaxis

(n = 332). En 289 pacientes el MC se inyectó por vía intraarterial. Los resultados mostraron que la pauta de no hidratación no fue inferior en la prevención de la incidencia de DRA-IC (2,6% vs. 2,7%, respectivamente). Basándose en este dato y asumiendo una administración óptima del MC, los autores concluyen que la hidratación intravenosa profiláctica podría no ser necesaria en pacientes con una TFGe > 29 ml/min/1,73 m². Un estudio de seguimiento posterior del mismo grupo de pacientes confirmó que esta recomendación es segura, incluso, a largo plazo²⁸⁸. La diferencia con los resultados obtenidos en otros dos estudios en población con SCACEST^{129,130}, podría explicarse por factores como un mayor volumen de contraste empleado en éstos, inestabilidad hemodinámica y tratamientos nefrotóxicos. La principal fortaleza del estudio radica en su aplicabilidad clínica. Los pacientes incluidos eran similares a la población para la que se recomienda la pauta de hidratación: TFGe de 30 - 59 ml/min/1,73m², tres cuartas partes de la cohorte tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular y aproximadamente un tercio era diabética.

Dada la discrepancia de su resultado con los de estudios previos que mostraron el beneficio de la expansión de

volumen, señalamos algunas de sus limitaciones: se trata de un ensayo de centro único, los autores reclutaron <50% de los pacientes planificados, las tasas de eventos fueron bajas y la potencia insuficiente. Por otra parte, su diseño de análisis de no inferioridad unilateral ha motivado críticas. Brevemente, el método elegido para el enfoque estadístico estableció un margen predefinido del 2,1%, asumió que la tasa de DRA-IC en el grupo de solución salina normal sería del 2,4% y que en el grupo sin profilaxis podría alcanzar el 4,5%; por último, para cumplir con la no inferioridad, el RR debía ser menor de 1,88. Con estos datos, considerar la pauta de no profilaxis como no inferior y rechazar la expansión de volumen, significaría admitir en este grupo un riesgo de DRA-IC 4 a 5 veces mayor (el límite superior del IC 95% de la diferencia absoluta entre los grupos). Algunos autores afirman que hasta que no se disponga de una intervención de referencia comprobada, que pueda establecerse como la del grupo de control, y que se compare a un tratamiento o estrategia novedosa, este campo de estudio no está aún listo para los ensayos de no inferioridad¹¹⁷. Además, la elección de un MC de baja osmolaridad y no iónico y la reducción al mínimo de la cantidad utilizada probablemente contribuyeron a disminuir la relación beneficio/daño de la hidratación. Es

posible que en estas condiciones se pueda prescindir de la hidratación intravenosa periprocedimiento en la mayoría de los pacientes de riesgo bajo y medio de DRA-IC, pero no en aquéllos otros que precisan volúmenes de contraste mayores o que tienen un riesgo más alto¹³⁵.

La tasa de incidencia de DRA-IC en procedimientos no urgentes con la pauta estándar de profilaxis con NaCl 0,9% oscila entre 2% y 15% en función, principalmente, del perfil de riesgo previo de la población incluida y la necesidad o no de ICP^{134,135,287,289-291}. En el ensayo AMACING²⁸⁷, la frecuencia global detectada del 2,7% (6,1% en los casos que precisaron ICP) se encuentra en el límite inferior del intervalo. Por su parte, Kooiman et al.²⁸⁹, hallaron DRA-IC en el 7,5% (12/160) del grupo aleatorizado a la estrategia con hidratación salina. La menor frecuencia observada en ambos trabajos respecto al nuestro puede atribuirse al mejor perfil renal de los pacientes incluidos en ellos: en el AMACING, el porcentaje con TFGe < 45 ml/min/1,73m² fue del 35% (62% en nuestro estudio) y sólo el 9,7% de los seleccionados por Kooiman et al. tenían una TFGe < 30 ml/min/1,73m² (22,2% en nuestra serie). Por otro lado, únicamente el 7,3%²⁸⁹ y el 9%²⁸⁷ de los

procedimientos fueron realizados en enfermos ya hospitalizados, lo que confiere un menor riesgo global.

En estudios que incluyeron una población con características similares a la nuestra, los resultados son equivalentes. Así, Marenzi et al.¹³⁴, en pacientes con indicación electiva de coronariografía del grupo de control (TFGe: 41 ± 10 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) a los que se administró una infusión continua de NaCl 0,9%, la incidencia de DRA-IC fue del 10%. En el estudio PRESERVE²⁹⁰ fue del 8,40% en el brazo de NaCl 0,9% y placebo, pero un subanálisis reciente demuestra que en los casos a los que se realizó ICP aumentó hasta el 12% (71/593)²⁹¹.

La incidencia del 11,3% hallada en el grupo de hidratación intravenosa aislada de nuestro trabajo se encuentra dentro de los valores publicados y es cercana a la de estudios mayores que incluyeron a pacientes con un riesgo previo de DRA-IC similar. Este dato valida al grupo de control para la comparación con los de intervención.

2.2 Hidratación con NaCl 0,9% y N-Acetilcisteína.

A la hora de evaluar el potencial efecto beneficioso de la NAC, hay que considerar su escasa biodisponibilidad tras la

administración oral (<5%), y que su acción protectora se lleva a cabo a través de mecanismos indirectos^{292,293}.

La publicación de Tepel et al.¹⁵⁶ y de los primeros estudios que evaluaron la NAC en la prevención del DRA-IC fue seguida por ensayos clínicos con resultados contradictorios que motivaron varios metanálisis. El de Gonzales et al.²⁹⁴ de 2.007 incluyó inicialmente 22 ECA ampliados a 30 tras añadir nuevos estudios publicados después de la fecha de corte. El grupo completo presentaba una heterogeneidad elevada ($I^2 = 40,9\%$; $p=0,01$), que hacía poco fiable la estimación puntual del efecto. Para reducirla, utilizaron un enfoque estadístico de agrupamiento que distinguió dos poblaciones de ensayos diferentes (grupos 1 y 2). El análisis del grupo 1 (26 ECA y 3.268 pacientes), con una heterogeneidad baja ($I^2 = 8,3\%$; $p=0,34$), no mostró beneficio con la NAC: $RR = 0,90$ (IC 95%: 0,72–1,12; $p=0,35$). El estudio del grupo 2 (4 ECA y 301 pacientes), homogéneo ($I^2=0\%$; $p=0,99$), sin embargo, reveló que la NAC es muy beneficiosa para reducir el riesgo de DRA-IC: $RR = 0,15$ (IC 95%: 0,07 – 0,33; $p<0,0001$).

Para afrontar la falta de una evidencia clara acerca del beneficio de la NAC en la prevención del DRA-IC, Berwanger et al.²⁹⁵ realizaron en 2011 el ECA **Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT)**, multicéntrico, doble ciego, con asignación oculta, en pacientes con al menos un factor de riesgo de DRA-IC (edad >70 años, ERC, DM, IC o hipotensión) a los que se realizó angiografía. Los participantes (n = 2.308), fueron asignados a NAC (n = 1.172) o placebo (n = 1.136). Se administraron dos dosis de 1.200 mg de NAC o placebo por vía oral durante 2 días. El criterio principal de valoración, definido por el aumento de la Crs $\geq$ 25% a las 48 - 96 horas de la angiografía, se produjo en el 12,7% de los pacientes del brazo de NAC y en el 12,7% de los asignados al placebo. Estos resultados fueron consistentes entre todos los subgrupos evaluados, incluidos los pacientes con mayor riesgo —Crs $\geq$ 1,5 mg/dl (n = 367)—, DM y lo que recibieron más volumen del MC.

Además, los autores llevaron a cabo un metanálisis preespecificado para evaluar los resultados del ACT en el contexto de ensayos previos que compararon NAC con placebo (o sin NAC). Como en el referido de Gonzales et al.²⁹⁴ la heterogeneidad entre los estudios hizo que los resultados

no pudieran combinarse, por lo que los análisis se estratificaron según las características metodológicas de los ensayos. A partir de este metanálisis, concluyen que los ensayos con una metodología inadecuada tendían a sobrestimar los efectos del tratamiento: RR = 0,59 (IC 95%: 0,43 - 0,82), con una alta heterogeneidad entre los ensayos ($I^2 = 57\%$), mientras que los estudios de alta calidad que utilizaron ocultación de la asignación, doble ciego y análisis por intención de tratar, respaldaron los hallazgos del ACT: RR = 1,01 (IC 95%: 0,75 - 1,37), sin heterogeneidad ($I^2 = 0\%$), lo que sugiere una falta de efecto de la NAC para prevenir el DRA-IC.

El ACT tiene una serie de limitaciones: la media de la TFGe inicial de los participantes fue de ≈ 70 ml/min/1,73 m², por lo tanto, su riesgo global era probablemente bajo; la definición del DRA-IC utilizada puede tener una alta sensibilidad pero carecer de especificidad; la duración de la terapia podría haber sido insuficiente para igualar el tiempo en el que el MC está presente en las células tubulares renales y el espacio peritubular y, finalmente, la Crs inicial recogida para la evaluación del criterio de valoración principal fue la

más reciente dentro de los 3 meses anteriores a la angiografía, lo que dificultaría la estandarización en su medición.

La principal implicación de este ensayo clínico es que la NAC no previene pequeños incrementos en la Crs, o eventos adversos graves a los 30 días, en pacientes de bajo riesgo. Además, sugiere que debe abandonarse su uso rutinario a corto plazo para la prevención de la DRA-IC en la práctica clínica. No obstante, las limitaciones referidas dificultan poder extraer conclusiones definitivas sobre su valor preventivo en pacientes con riesgo alto de DRA-IC.

Los hallazgos contradictorios de los ensayos clínicos y metanálisis de NAC se reflejan en las guías de práctica clínica publicadas poco después del ensayo ACT^{13,89,296}. Revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes, siguen mostrando resultados contradictorios. Xu et al.²⁹⁷, analizaron 61 ECA que evaluaron la eficacia de la NAC en monoterapia, o combinada con NaCl 0,9% intravenosa, respecto a NaCl 0,9% intravenosa, con o sin placebo, para reducir el DRA-IC en pacientes remitidos para coronariografía, angiografía periférica o TC. Treinta estudios eran de alta calidad y 31 de baja. Realizaron análisis de subgrupos predefinidos para

identificar fuentes de heterogeneidad. Entre los pacientes con coronariografía (46 ECA), la incidencia de DRA-IC en el grupo de la NAC ($n = 4.709$) fue 13,7% y en el de control ($n = 4.690$) 17,2%, con $RR = 0,74$ (IC 95%: 0,63 - 0,87; $p=0,0002$), aunque con una heterogeneidad significativa ($I^2 = 47\%$, $p = 0,003$). De estos estudios, en los que utilizaron NaCl 0,9% intravenosa como grupo de control (32 ECA), la NAC fue más beneficiosa, $RR = 0,82$ (IC 95%: 0,74 - 0,91; $p=0,007$), pero también con una heterogeneidad muy alta ($I^2 = 47\%$, $p = 0,002$). En el subgrupo con ERC basal (29 ECA), la NAC redujo el DRA-IC, con un $RR = 0,80$ (IC 95%: 0,70 - 0,95; $p=0,006$), con una heterogeneidad menor y no significativa ($I^2 = 14\%$, $p = 0,25$). Los autores concluyen que la NAC se asocia a un riesgo significativamente menor de DRA-IC y plantean que es razonable administrarla por vía oral a los pacientes con ERC a los que se realiza coronariografía.

En el metanálisis de Loomba et al.²⁹⁸, con criterios de inclusión estrictos para minimizar la heterogeneidad, se agruparon 23 ECA ($n = 5.199$) que evalúan la eficacia de la NAC en el DRA-IC tras coronariografía. Los resultados mostraron una menor incidencia de DRA-IC en los pacientes tratados con NAC, $OR = 0,70$ (IC 95%: 0,51 - 0,95; $p=0,02$),

pero con heterogeneidad significativa ($I^2 = 41\%$, $p=0,02$). El análisis de subgrupos detectó diferencia en el resultado cuando se tomó en cuenta la dosis, pero no la vía de administración. Para los autores, la disminución del DRA-IC puede no ser clínicamente importante, a pesar de ser significativa, porque no hallaron diferencias en los criterios de valoración de necesidad de diálisis o de mortalidad.

Los metanálisis convencionales son susceptibles de presentar errores aleatorios de tipo I que conducen al rechazo de la hipótesis nula. El análisis secuencial de prueba (TSA por sus siglas en inglés) es una herramienta validada que puede utilizarse para explorar el riesgo de error aleatorio y aumentar la solidez de los metanálisis. Esta metodología permite distinguir entre el tamaño de la información acumulada —número total de participantes en el metanálisis— y el tamaño de la información necesaria —muestra que hace falta para que un ECA, con un poder estadístico adecuado, detecte un efecto de la intervención preespecificado—. Wang et al.¹⁵³, efectuaron un metanálisis y análisis secuencial de ensayos, para determinar el efecto de la NAC en la reducción de la incidencia de DRA-IC en pacientes a los que se realiza coronariografía. En general, el metanálisis

tradicional de 43 ECA demostró una reducción del 33 % en la probabilidad de DRA-IC en el grupo de la NAC en comparación con el de control: OR = 0,67 (IC 95%: 0,53 – 0,83); $p < 0,01$, con heterogeneidad alta ($I^2 = 40,1\%$; $p = 0,004$). La incidencia fue 10,9% (358/3.277) en el grupo de tratamiento y 15,1% (495/3.277) en el de control. El TSA indicó que no se necesitarían más ECA para investigar el beneficio de la NAC con una RRR del 15 % y que la evidencia no es concluyente para apoyar o rechazar el uso preventivo de la NAC vs. control cuando el RRR preespecificado es del 10 %.

En nuestra serie, la incidencia de DRA-IC en este grupo de tratamiento fue de 13,7%, la misma que obtuvieron Erturk et al.²⁹⁹ en los 102 sujetos con una TFGe < 60 ml/min/1,73m² aleatorizados a recibir NAC oral + NaCl 0,9% iv con misma pauta de NAC que en nuestra serie. En el estudio de Briguori et al.³⁰⁰, en pacientes con TFGe de 35 ± 8 ml/min/1,73 m² a los que se realizó coronariografía o arteriografía periférica, asignados a la estrategia de infusión de NaCl 0,9% iv y NAC oral ($n = 111$), el DRA-IC ocurrió en el 9,9%, de los mismos. Este valor fue menor al observado en nuestra serie, y a ello pudo contribuir el 12% de estudios de angiografía periférica, en los que la frecuencia documentada de DRA-IC es

aproximadamente la mitad que en la coronariografía¹⁶¹. La incidencia hallada por Chong et al.³⁰¹, sin embargo, fue bastante inferior (6,5%). La TFG_e en el grupo de la estrategia de prevención de acetilcisteína oral y solución salina isotónica iv. (n = 157) era de $48,3 \pm 12,3$ ml/min/ $1,73$ m², pero sólo el 52,9% de estos pacientes tenía el antecedente de ERC, lo que puede explicar, en parte, la diferencia de resultado. Estudios de tamaño grande como el de Maioli et al.³⁰² y el ACT²⁹⁵ obtuvieron una incidencia total de DRA-IC en el grupo de NAC de 12,1% y 12,7%, datos similares a los obtenidos por nosotros.

No observamos que la estrategia de prevención con NAC oral + NaCl 0,9% iv reduzca el riesgo de DRA-IC en comparación con la infusión de NaCl 0,9%, OR: 1,03 (IC 95%: 0,32 – 3,34). En el mencionado ECA multicéntrico ACT²⁹⁵, el riesgo global de DRA-IC del grupo de NAC en comparación con el de placebo fue RR: 1,00 (IC 95%: 0,81 – 1,25) y en los 823 pacientes con una TFG_e previa < 60 ml/kg/min/ $1,73$ m², fue RR: 1,11 (IC 95%: 0,67 – 1,84). Más recientemente, el estudio PRESERVE²⁹⁰, demostró que la acetilcisteína no reduce el riesgo de DRA-IC en comparación con placebo. La comparación entre los grupos NaCl 0,9% + NAC (n = 1.238) y

NaCl 0,9% + placebo (n = 1.244) obtuvo una OR: 0,98 (IC 95%: 0,74 – 1,31).

Los metanálisis que han evaluado el efecto de la NAC por vía oral añadida a fluidoterapia en la prevención del riesgo de DRA-IC en pacientes con ERC hallan resultados similares. En el metanálisis de Li et al.¹⁶⁰, que incluye 4.514 sujetos a los que se realiza ICP no urgente, la incidencia de DRA-IC fue de 10,9% en el grupo que recibió NAC (247/2.269) y de 12,4% en el grupo control (278/2.245), OR: 0,84 (IC95%: 0,65 -1,10). Por su parte, Kang et al.¹⁵⁹ en 3.581 pacientes objetivan una OR: 0,85 (IC95 %: 0,64 – 1,13) en la comparación del riesgo de DRA-IC con NAC o placebo. En el metanálisis de Xu et al.¹⁶¹, sin embargo, en los 24 ECA con ERC basal que utilizaron una definición de DRA-IC equivalente a la empleada por nosotros, la NAC redujo la incidencia de DRA-IC con un RR: 0,82 (IC 95%: 0,67 – 1,00; p=0,03). La incidencia global de DRA-IC en los grupos de NAC y control fueron 13,7% y 17,2%, respectivamente.

Una revisión actual de la evidencia de mejor calidad que evalúa la efectividad clínica de la NAC y/o los fluidos en adultos con riesgo elevado de DRA-IC, no detectó diferencias

al comparar el efecto de la NAC oral + NaCl 0,9% iv con el NaCl 0,9% iv con/sin placebo, RR = 0,99 (IC 95%: 0,85 - 1,14; p=0,56). Los ensayos ACT y PRESERVE, contribuyeron con el 70% de la información al resultado. Nuestros hallazgos son similares a los obtenidos en estos estudios grandes de alta calidad, y respalda la falta de efecto de la acetilcisteína para la prevención del DRA-IC en pacientes de alto riesgo a los que se realiza una coronariografía electiva.

2.3. Hidratación con NaCl 0,9% y trimetazidina.

La TMZ es un fármaco anti-isquémico que puede proteger contra el daño renal que provocan los radicales libres mediante la inhibición de la oxidación de ácido grasos³⁰³.

Varios ensayos experimentales han descrito el efecto preventivo que esta acción antioxidante tiene contra los cambios patológicos que induce la administración de un MC. La primera evidencia clínica la aportaron Onbasili et al.¹⁷² en un estudio de 82 pacientes con ERC —Crs 1,2 - 2,5 mg/dl y/o aclaramiento de Crs < 50 ml/min—, remitidos para ICP aleatorizados a TMZ (20 mg/3 veces al día durante 72 horas) o a placebo. Todos recibieron una pauta estándar de

hidratación con NaCl 0,9%. Los autores hallaron que, en comparación con el grupo control, la TMZ periprocedimiento reduce la incidencia de DRA-IC (2,5% vs. 16,6%; $p < 0,05$), aunque el intervalo de confianza de la OR sugiere que no existe ventaja de un grupo sobre otro, OR: 0,13 (IC 95%: 0,02 – 1,09; $p = 0,06$).

Varios trabajos han continuado esta línea de investigación, si bien, las diferencias en sus diseños dificultan tanto la comparación de los resultados como su aplicación en la población general. Los ensayos que emplearon la misma dosis y pauta de administración que la utilizada en nuestro trabajo muestran una incidencia de DRA-IC en el grupo de TMZ entre el 2,5% y el 9,3%³⁰⁴. La hallada en nuestro estudio (7,4%) se incluye dentro de este intervalo. Aunque fue menor a la que presentó el grupo control (13,3%), no se confirmó un efecto protector de la TMZ respecto a este, OR: 0,52 (IC 95%: 0,14 – 1,97). Estudios como el de Mirhosseini et al.³⁰⁵ ($n = 100$) y Ye et al.³⁰⁶ ($n = 106$), que también obtuvieron porcentajes menores de DRA-IC en el grupo aleatorizado a TMZ (8% vs. 20% y 9,3% vs. 16,7%, respectivamente), tampoco demostraron su beneficio en comparación a la hidratación con NaCl 0,9% sola [OR: 0,3 (IC 95%: 0,09 – 1,05)³⁰⁵ y OR: 0,48

(IC 95%: 0,15 - 1,57)³⁰⁶]. La menor incidencia de DRA-IC en el grupo TMZ en algunas de estas publicaciones se explica por el mejor perfil de riesgo global y renal de sus pacientes respecto a los de nuestra serie.

En un metanálisis basado sólo en estos tres estudios clínicos y también en el nuestro —con sus limitaciones inherentes—, obtuvimos un RR combinado de 0,44 (IC 95%: 0,24 – 0,81) (supl.), lo que nos hace pensar que la TMZ puede ser una terapia potencial para la prevención del DRA-IC en pacientes con enfermedad renal leve-moderada previa. Los resultados de otros 2 metanálisis recientes con valores RR: 0,40 (IC 95 %: 0,26 – 0,61)³⁰⁷ y OR: 0,30 (IC 95%: 0,21 -0,42)³⁰⁸ sugieren, en general, esta misma conclusión. Ambos incluyen, sin embargo, estudios con dosis total de TMZ distinta, pacientes con menor grado de ERC y/o utilización de un MC diferente a los de nuestro estudio.

Chen et al.³⁰⁹ llevaron a cabo un interesante ECA que investiga si la combinación de TMZ y Coenzima Q10 (CoQ10), un potente antioxidante, previene la aparición de DRA-IC. Incluyeron a 150 pacientes consecutivos con ERC moderada programados para coronariografía electiva a los que trataron

con una infusión intravenosa de NaCl 0,9% antes y después del procedimiento y aleatorizaron a recibir TMZ+CoQ10 (20 mg/8h durante 3 días) o placebo. La incidencia de DRA-IC fue significativamente menor en el grupo TMZ+CoQ10 (6,7%) que en el grupo placebo (21,3%) con OR: 0,26 (IC 95%: 0,09 – 0,76; $p = 0,01$). Además, la combinación TMZ+CoQ10 demostró ser un factor protector independiente contra el DRA-IC, OR: 0,25 (IC 95%: 0,08 – 0,77; $p = 0,016$). Aunque este estudio no evaluó los efectos preventivos de la CoQ10 y la TMZ por separado y, por lo tanto, no podemos extrapolar sus hallazgos a los nuestros, el resultado alcanzado aconseja potenciar el efecto antioxidante de la TMZ para reducir la incidencia de DRA-IC en pacientes con un riesgo renal similar a los de nuestro estudio e indicación electiva de la coronariografía.

Un reciente metanálisis (11 ECA y $n = 1.611$) revisa la evidencia de más calidad disponible³⁰⁸. Los criterios de elegibilidad fueron: grupo de observación que reciba TMZ además de la terapia de hidratación convencional y participantes con insuficiencia renal ($\text{TFGe} < 89 \text{ ml/minuto/1,73m}^2$) a los que se realiza cateterismo cardiaco. En todos se comparó a un grupo de control con hidratación

estándar aislada (NaCl 0,9% desde 3 a 12 horas antes y hasta 12 horas después del procedimiento, a razón de 1 - 1,5 ml/kg/h) frente a otro grupo con hidratación estándar + TMZ (dosis de 20 mg/3 veces al día o de 35 mg/dos veces al día durante 72 a 96 horas, desde 48 horas antes del cateterismo). La incidencia de DRA-IC en el grupo con TMZ fue del 6,6% y en el de control del 20%, sin heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $p = 0,84$). El análisis agrupado mostró que la suma de TMZ y NaCl 0,9%, comparada con NaCl 0,9% sola, reduce la incidencia de DRA-IC: OR = 0,30 (IC 95%: 0,21; 0,42; $p < 0,001$)^{172,251,305,306,309-315}.

No hemos evidenciado diferencias en la incidencia de DRA-IC que apoyen la asociación de NAC o de TMZ con la pauta estándar de hidratación con NaCl 0,9%. Observamos, no obstante, una tendencia hacia la protección en el grupo de TMZ que no se detectó en el grupo de NAC. Este dato hace que nos cuestionemos si con una muestra más grande y/o aumentando el efecto antioxidante de la TMZ —p. ej., con una dosis total mayor—, como indica el estudio de Chen et al.³⁰⁹, se hubiera confirmado el beneficio.

3. BIOMARCADORES DE FUNCIÓN RENAL EN LA PREVENCIÓN DEL DRA-IC

La identificación de los enfermos con mayor riesgo, la prevención y el diagnóstico precoz son elementos importantes para la reducción de DRA-IC. Distintos biomarcadores de función renal se han estudiado con el objetivo de mejorar la detección de aquellos casos con mayor probabilidad de sufrir DRA-IC^{108,192,193,316}. Nosotros analizamos la utilidad de la Crs, la CisC, y las TFG estimadas con ellas, en pacientes con ERC al menos moderada.

3.1. Creatinina sérica.

En el grupo de pacientes que desarrollaron DRA-IC, los valores de Crs de la primera semana fueron más altos cuando se compararon con el valor basal. La diferencia media entre la concentración previa y la del día 7 fue de 0,59 mg/dl (IC 95%: 0,23 – 0,94; $p=0,003$). El mayor aumento se produjo a las 48 horas, como es esperable por la propia definición de DRA-IC. A largo plazo, la concentración de Crs permanece más elevada cuando se compara con los pacientes sin DRA-IC. En estos, cabe señalar que los valores de Crs fueron, incluso, inferiores al basal en la primera semana, lo que puede interpretarse como una mejor respuesta de la función renal a la profilaxis en este grupo. Benini et al.³¹⁷, en un estudio retrospectivo de

731 pacientes a los que se realizó una coronariografía, con/sin ICP, también observaron que en los casos con DRA-IC el incremento mayor de la Crs se produce a las 48 – 72 horas. Maioli et al.³⁰², en un ensayo de referencia en una cohorte más grande (n = 3.986), hallaron que en el grupo de DRA-IC el pico de Crs se alcanza a los $3,5 \pm 2,4$ días. Al igual que nuestro trabajo, indica que la concentración de Crs en los pacientes con DRA-IC transitorio muestra una lenta disminución que comienza a los 3 días del procedimiento.

A pesar de sus conocidas limitaciones, la Crs permanece como el biomarcador renal de referencia para el diagnóstico del DRA-IC. El estudio prospectivo Ribichini et al. evaluó la capacidad diagnóstica de la Crs para la detección precoz del DRA-IC tras una coronariografía y/o ICP. Seleccionó a 166 pacientes, todos con valoración de la función renal basal y a las 12, 24 y 48 horas después de la exposición al MC. Para ser incluidos, debían tener al menos uno de los siguientes criterios de riesgo de DRA-IC: edad ≥ 75 años, DM o ERC leve o moderada conocida (TFGe: 60 – 89 ml/min/1,73 m² y evidencia de daño renal, principalmente proteinuria, o una TFGe: 30 - 59 ml/min/1,73 m²). En 30 pacientes (18%) se diagnosticó DRA-IC, entre los que un 5% de incremento relativo en la concentración de Crs a las 12 horas del

procedimiento respecto a la basal ofreció un VPn de 93%³¹⁸. En el trabajo de Benini et al.³¹⁷, este mismo aumento porcentual en la Crs a las 12-24 horas proporcionaba un VPn de 94,5%.

Un obstáculo de los estudios que evalúan la capacidad de la Crs para la detección precoz del DRA-IC es, precisamente, que utilizan los incrementos de ésta como el patrón de referencia para establecer el diagnóstico. Este inconveniente dificulta la interpretación de los resultados y resta valor a la información que proporcionan²⁵⁸. En nuestro trabajo, en lugar de aumentos relativos de la Crs, analizamos la utilidad de un valor fijo de corte previo al cateterismo para identificar a los pacientes con un riesgo más alto de sufrir DRA-IC. Para nuestra población y prevalencia de enfermedad, una concentración basal de Crs $\geq 1,62$ mg/dl obtuvo como resultado un VPn de 93,7%, similar al del incremento de un 5% en las 12–24 horas siguientes al procedimiento comunicado en los estudios anteriores. El rendimiento diagnóstico, sin embargo, fue regular e inferior al comunicado en estos otros trabajos: ABC ROC 0,69 y 0,80, respectivamente.

3.2. Cistatina C.

La CisC es un biomarcador de filtrado glomerular explorado como posible sustituto de la Crs por elevar sus niveles más precozmente que ésta. En el DRA-IC la elevación de la CisC es más precoz que la de la Crs por su vida media más corta y el menor volumen de distribución^{319,320}. En los casos sin disfunción renal subyacente que desarrollan DRA-IC el aumento de la CisC se inicia a las 8 horas³²¹. En una cohorte compuesta por pacientes con TFGe normal y reducida a los que se administró por vía intravenosa un MC, la CisC alcanzó el valor máximo a las 24 horas y retornó al nivel basal a las 48 horas³²².

En nuestro trabajo evaluamos la utilidad de la CisC en suero para la detección precoz (24 horas tras la intervención) del DRA-IC. Analizamos puntos de corte antes de la exposición al MC y a las 24 horas y el incremento relativo $\geq 10\%$ de su concentración basal a las 24 horas del procedimiento. Los valores basales de CisC diferenciaban a los pacientes que presentaron DRA-IC de los que no lo desarrollaron: 2,23 (0,7) mg/L y 1,80 (0,6) mg/L, $p = 0,04$. Las concentraciones a las 24 horas y los 7 días también fueron significativamente más

altas en los pacientes con DRA-IC que en los que no lo desarrollaron. Sólo en los primeros aumentaron los niveles, produciéndose el mayor ascenso a las 24 horas. El incremento relativo de su concentración basal $\geq 10\%$ mostró un VPn de 91,8% (IC 95%: 88,5 – 94,6). La efectividad diagnóstica que obtuvimos, tanto para este aumento porcentual como para los puntos de corte preprocedimiento y a las 24 horas, fue regular, con ABC ROC de 0,63, 0,65 y 0,67, respectivamente. Varios estudios han analizado la utilidad de diversos puntos de corte en su concentración previa a la exposición al MC. En el estudio de Kato et al.³²³, un valor de CisC $> 1,2$ mg/L antes del cateterismo cardíaco predijo el desarrollo de DRA-IC (20,7%) con una sensibilidad y especificidad de 94,7% y 84,8%, respectivamente. De los 87 pacientes incluidos el 35,7% presentaban ERC moderada. Un estudio más grande (n = 713) evaluó el rendimiento diagnóstico de una determinación aislada de CisC previa a la coronariografía. Sólo el 20% de los pacientes tenía una TFGe < 60 ml/min/1,73 m². En 47 casos (6,7%) se diagnosticó DRA-IC. Un valor basal de CisC $\geq 1,4$ mg/L demostró ser muy específico y capaz de descartarlo con un VPn de 97%³²⁴. Torregrosa et al.³²⁵, en una población con ERC leve e incidencia de DRA-IC del 13% (12/89) en el grupo de

coronariografía, obtuvieron un ABC ROC de 0,869 para el punto de corte de CisC de 0,8 mg/L. Por el contrario, Liu et al.³²⁶, en 311 pacientes consecutivos programados para cateterismo (TFGe global: $70,4 \pm 13$ ml/min/1,73 m²), encontraron que la medida única de CisC antes del procedimiento tenía un rendimiento diagnóstico bajo para detectar DRA-IC, con sensibilidad de 57,1%, especificidad de 80,1% y Vpn de 92,6% (punto de corte: 0,475 mg/L).

Así pues, los resultados en relación con su capacidad diagnóstica para predecir o descartar el DRA-IC, sin embargo, son variables y a menudo contradictorios¹⁹⁶. Nosotros tampoco hallamos que la determinación basal y la de las 24 horas aisladas fueran eficientes para detectar el DRA-IC, con ABC ROC de 0,630 y 0,628, respectivamente. En concreto, para el valor previo elegido de $\geq 1,8$ mg/L, la sensibilidad y especificidad diagnósticas fueron de 58,5% y 51,9%, y el VPn de 90,8%.

El valor a partir del cual la CisC determina disfunción renal no está establecido. En 127 pacientes consecutivos con indicación de cateterismo cardíaco, Artunc et al.²⁰⁶ encontraron que una concentración basal de CisC $> 1,3$ mg/L

era la que mostraba el mayor poder discriminatorio para identificar un aclaramiento de iopromida $< 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y, más importante, que un valor $> 1,5 \text{ mg/L}$ permitía detectar un aclaramiento $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con una sensibilidad de 90%, especificidad de 82% y VPn de 96%. Una limitación sustancial para establecer un punto de corte válido es el porcentaje de pacientes con una $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ que se incluye en los estudios, un dato relevante si tenemos en cuenta que la fiabilidad de la CisC es mayor cuanto peor es la función renal inicial. Por otra parte, existe una gran variabilidad en los valores de corte publicados ya que éstos dependen de las concentraciones de CisC en las poblaciones que se evalúan. Nuestro punto de corte basal $\geq 1,8 \text{ mg/L}$ es más alto que los referidos, muy probablemente debido a que la TFGe de nuestros pacientes era $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, como indica su proximidad al valor determinado para el aclaramiento de iopramida $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. El peor rendimiento diagnóstico alcanzado puede atribuirse a que el promedio de los valores de CisC previos al cateterismo era muy cercano al punto de corte que elegimos, lo que aumenta la probabilidad de errores en la clasificación.

En algunos trabajos, el aumento de CisC a las 24 horas del procedimiento ha demostrado un mayor porcentaje de diagnósticos correctos. Como sucede con los puntos de corte absolutos y fijos, los cambios relativos también varían en función del estudio. En el trabajo de Liu et al.³²⁶, el incremento porcentual del 25% en las primeras 24 horas mejoró la sensibilidad (76,9%) y aumentó el VPn (95,6%) respecto a los valores de corte de CisC basal y a las 24 horas. Briguori et al.³²⁷ en 410 pacientes con ERC moderada remitidos para angiografía coronaria o periférica, encontraron que el aumento relativo $\geq 10\%$ a las 24 horas del procedimiento era el mejor valor de corte de CisC para la identificación temprana de los pacientes que desarrollaron DRA-IC (VPn: 100%; VPp: 39,1%). En otro trabajo amplio (n = 1.701), aunque incluyó sólo un 6,5% de participantes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², el aumento de CisC $> 15\%$ fue el punto de corte óptimo para la detección de DRA-IC (17,4%), obteniendo una sensibilidad de 80%, especificidad de 83% y VPn de 99,4%³²⁸. En un reciente metanálisis³²⁹, la concentración de CisC en las 24 horas posteriores al procedimiento demostró tener mejor rendimiento que la determinación basal para predecir DRA-IC con ABC ROC de 0,93 y 0,75 respectivamente. La clasificación diagnóstica de nuestro punto de corte en la

determinación realizada a las 24 horas (≥ 2 mg/L) era más alta que la basal (sensibilidad: 64,7%, especificidad: 69,2%) y el VPn: 93,9%, aunque la diferencia respecto a la basal no alcanzó significación estadística. Además, el rendimiento que mostró el incremento $\geq 10\%$ de la CisC a las 24 horas del cateterismo fue regular, con baja sensibilidad (41,8%) y aceptable especificidad (84,2%), y VPn 91,8%.

El diagnóstico precoz es fundamental para prevenir y mejorar el pronóstico del DRA-IC. Cuando valoramos la capacidad de predicción precoz, obtuvimos una probabilidad del 70% ($p = 0,01$) de que una determinación de CisC a las 24 horas detectara DRA-IC más precozmente que con la Crs se cumplieran los criterios KDIGO. Este resultado es inferior al hallado por Shukla et al.³³⁰ en cuyo estudio todos los casos con DRA-IC fueron diagnosticados a las 24 horas con CisC, pero mejor que el de Ribichini et al.³¹⁸ en el que el aumento en la concentración de CisC a las 12 horas no fue predictor de DRA-IC (ABC ROC: 0,49; $p = 0,87$). Este resultado contradice al de varios estudios^{1,323,330} y puede explicarse por haberse obtenido mediante la comparación directa de los cambios absolutos de Crs y CisC. Además, sus hallazgos se aplican a pacientes con una función renal relativamente conservada

mientras que los referidos en nuestro estudio sirven para aquellos con ERC moderada.

Una limitación potencial de la CisC respecto a la Crs es la mayor variación biológica intraindividual (CV_I) detectada en estudios longitudinales. Delanaye et al.³³¹, compararon las CV_I de la Crs y de la CisC en una población adulta sana y sus resultados (5,8% y 4,5%, respectivamente) permiten concluir que es al menos tan buena como la Crs para el seguimiento longitudinal de la función renal en adultos sanos.

Por sus características, la CisC es un biomarcador ideal para evaluar la función renal en pacientes con ERC. Todavía se debate, sin embargo, si también lo es para predecir DRA-IC. Los resultados controvertidos de la literatura se ven influenciados por varios factores, entre los que destaca: el momento en el que se determina respecto a la exposición al MC, el valor de corte absoluto y/o el criterio de incremento relativo para establecer el diagnóstico y el método mediante el que se cuantifica ya que es posible que no sean del todo intercambiables para el uso clínico de rutina^{322,332}. Aunque el resultado de un metanálisis³³³ reciente demuestra una alta precisión diagnóstica combinada de la CisC, con ABC ROC de

0,90 (IC 95%: 0,88 – 0,93), la significativa heterogeneidad de los estudios que incluye (I^2 : 96%) apoya la necesidad de más ECA multicéntricos para investigar a fondo su utilidad real en el DRA-IC.

3.3. Otros biomarcadores.

3.3.1. Cociente albúmina/creatinina en orina.

La presencia de albúmina en orina es consecuencia y causa de daño glomerular y tubular. El efecto tóxico adicional que supone el MC justifica que se asocie al DRA-IC. El CAC en orina basal de nuestros pacientes con DRA-IC era más alto que el de los que no lo desarrollaron: 217,6 (901) mg/g vs. 36,6 (225) mg/g; $p=0,03$; además, observamos una tendencia creciente, aunque no significativa, entre la gravedad de la albuminuria y la incidencia de DRA-IC que fue de 7,5%, 10,9% y 18,9% para los grados A1, A2 y A3, respectivamente.

La utilidad del CAC en orina ha sido poco investigada en la predicción de DRA-IC tras coronariografía. Un estudio en 70 pacientes hospitalizados con ERC y/o proteinuria a los que se les administró un MC, objetivó que una proteinuria > 1 g se asociaba a mayor incidencia de DRA-IC³³⁴. Este dato también se ha observado en estudios más grandes y cuando la función renal está conservada^{335,336}. Tras añadirla a su escala, Mehran

et al.⁸ hallaron que aumentó el ABC ROC de 0,75 (IC 95%: 0,68 - 0,81) a 0,82 (IC 95%: 0,76 - 0,87). En nuestra serie la adición a la Cin-TFGe_{Crs} mejoró ligeramente la estratificación de riesgo con unas ABC ROC de 0,824 y 0,844 ($p < 0,001$ para ambas). Meng et al.³³⁶ encontraron que un punto de corte > 30 mg/g se asocia a una mayor probabilidad de DRA-IC (12,1% vs. 5 %; $p = 0,005$). En nuestro trabajo, en pacientes con ERC hallamos que el poder discriminatorio del CAC en orina era regular, con un ABC ROC de 0,657 (IC 95%: 0,575 – 0,733; $p < 0,035$), y un VPn del 93% para un punto de corte de 87 mg/g.

3.3.2. Cinética de la TFG.

Las ecuaciones de la TFG estiman la función renal cuando el biomarcador empleado —Crs, CisC—, se encuentra en situación de equilibrio, pero no son tan precisas cuando su valor cambia rápidamente²¹². La cinética de la TFGe (Cin-TFGe) es un método que se basa en los cambios dinámicos del biomarcador.

Evaluamos su utilidad para valorar las fluctuaciones de la función renal en el DRA-IC. Los resultados obtenidos sugieren que su uso podría tener interés en este entorno clínico, como indica el ABC ROC de 0,844 (IC95 %: 0,757 –

0,932; $p < 0,001$) y que la diferencia con el ABC ROC de la TFG_{CrS} basal aislada era de 0,214 (IC 95%: 0,102 – 0,325; $p < 0,001$). Para el punto de corte $\leq 22,5$ ml/min, el VPn alcanzó el 96,5% (IC95%: 91,3 – 98,6). La CisC, sin embargo, ofreció un rendimiento inferior, probablemente por la distinta cinética de ambos biomarcadores. Christiadi et al.³³⁷, en un estudio observacional retrospectivo, analizaron el ratio de la Cin-TFG_{CrS} y encontraron que su descenso absoluto y/o relativo predecía el DRA con una sensibilidad de 66%, especificidad de 77% y VPn de 80%. La Cin-TFG_{CrS} (un cálculo más simple que el de su ratio) mostró mejores resultados en nuestro trabajo.

A modo de resumen de este apartado y de acuerdo con los resultados publicados, podemos concluir que es posible identificar a algunos pacientes que desarrollarán DRA-IC en las 12 a 24 horas posteriores al procedimiento y que esto tiene implicaciones clínicas cuando se realiza una coronariografía electiva —que son la mayoría—, p. ej., en la reducción de estancias hospitalarias. Sin embargo, queda por demostrar aún si el diagnóstico precoz y la estratificación del riesgo pueden llegar a facilitar alguna intervención concreta capaz de mejorar el pronóstico.

4. MODELO DE RIESGO COMBINADO

Una vez determinadas las variables clínicas que se relacionaron con la aparición de DRA-IC, evaluamos si agregar marcadores biológicos de función renal mejoraba el rendimiento diagnóstico. El análisis demostró que la adición aislada de cualquiera de los cuatro biomarcadores mejoraba el modelo de predicción clínica, siendo la Cin-TFGe_{CrS} a las 48 horas la que más aumentó el ABC ROC: 0,842 (IC 95%: 0,75 - 0,93; $p < 0,0001$). Estos resultados evidencian la posibilidad de disponer de un modelo fiable en la predicción de DRA- IC, con un reducido número de datos clínicos previos fáciles de obtener: edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, anemia e IMC, un biomarcador económico y ampliamente familiar para todos como es la Crs, y el cálculo de una fórmula relativamente simple para conocer su Cin-TFGe_{CrS}.

5. EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Estudios observacionales y ECA muestran que el DRA-IC se asocia a una mayor probabilidad de eventos adversos graves, incluidos los cardiovasculares, a corto y largo plazo^{229-232,235}. Este riesgo, sin embargo, parece que se atenúa

cuando se ajusta por las enfermedades preexistentes de los pacientes³³⁸.

En el análisis retrospectivo del registro Mayo Clinic PCI (n = 7.586), Rihal et al.²⁷ identificaron varios factores de riesgo de DRA-IC que, por sí mismos, pueden ocasionar más morbimortalidad: edad avanzada, antecedente de insuficiencia cardiaca, IAM periprocedimiento, DM y nivel de Crs previo más alto. Otros estudios retrospectivos también han hallado en la población que desarrolla DRA-IC una prevalencia más alta de enfermedades preexistentes que son predictoras independientes de lesión renal^{230,232}. Que la tasa de incidencia de DRA-IC sea alta en los casos sin ERC sugiere que no solo está relacionada con la nefrotoxicidad del MC.

En este trabajo encontramos que, tras el alta, la supervivencia global libre de eventos en los casos sin DRA-IC era de 62,7%, y de 34,2% en los que lo desarrollaron. Al final del seguimiento —mediana 0,94 (0,78) años—, estos últimos tuvieron una tasa de eventos acumulados más alta, HR: 1,80 (IC 95%: 0,72 – 4,43; p=0,20). Las curvas de función de riesgo a partir del primer año muestran patrones claramente diferentes en ambos grupos, con una morfología en meseta en

los pacientes sin DRA-IC y en pendiente pronunciada en los que sufrieron DRA-IC; en ese instante, la razón de tasas de eventos era de 1,90 (IC 95%: 0,77 – 4,06; $p=0,12$). La peor evolución tardía en los casos con DRA-IC puede ser debida al grado de disfunción renal y/o a su evolución en el tiempo. Estos pacientes tenían una menor TFGe (35,5 ml/min/1,73 m² vs. 40,3 ml/min/1,73 m²), y el 23,5% no recuperaron los niveles basales. Se ha comprobado que el daño renal adicional que causa la exposición al MC tiene mayor impacto cuanto peor es la función renal previa⁴.

El análisis retrospectivo de 7.230 pacientes de la base de datos de angioplastia de la Cardiovascular Research Foundation (CRF) realizado por Dangas et al.²³⁰, mostró una incidencia de DRA-IC del 19,2% en los pacientes con ERC previa y del 13,1% en los que no la presentaban. El DRA-IC fue predictor de EACV a 1 año tanto en los casos con ERC basal, OR = 2,37 (IC 95%: 1,63 – 3,44), como en los que tenían una función renal conservada, OR = 1,78 (IC 95%: 1,22 - 2,60), pero sólo en los primeros se correlacionó con el empeoramiento de la TFGe. Abe et al.³³⁹, llevaron a cabo un estudio con inclusión retrospectiva en 4.371 pacientes a los que se había realizado una primera ICP. El análisis ajustado demostró una asociación significativa entre el DRA-IC y la

mortalidad a largo plazo — mediana de seguimiento de 3,5 años — en toda la cohorte, HR = 2,26 (IC95%: 1,62 - 2,29; $p < 0,0001$) y en los casos con ERC previa, HR = 2,62 (IC95%: 1,91 - 3,57; $p < 0,0001$), pero no así en los que no la tenían, HR = 1,23 (IC 95%: 0,47 - 2,62; $p = 0,6$).

La ausencia de significación en la incidencia de eventos cardiovasculares importantes durante el seguimiento la atribuimos al tamaño muestral, y a que el trabajo no fue específicamente diseñado con este objetivo. Teniendo presente esta importante limitación, el riesgo que detectamos es similar al publicado por otros autores. Así, en un gran estudio de cohortes retrospectivo ($n = 34.576$) el riesgo ajustado de presentar un primer EACV a largo plazo fue significativamente más alto para los pacientes que desarrollaron DRA-IC: HR = 1,46 (IC95%: 1,38 - 1,54; $p < 0,001$), y aumentaba un 36% por cada incremento en el estadio de gravedad del DRA-IC²³². Igualmente, en el metanálisis de Odutayo et al.³⁴⁰ que evalúa el pronóstico a largo plazo de los pacientes con DRA-IC (55.150 casos con DRA incluidos), éste se asoció con un aumento del 69% en el riesgo de ICC y del 43% en el de infarto agudo de miocardio.

El tratamiento previo al cateterismo (NAC, TMZ) no modificó la relación del DRA-IC con el evento combinado en el seguimiento, lo que podría explicarse porque no redujeron significativamente la incidencia de DRA-IC. No obstante, los resultados del metanálisis de Coca et al.³⁴¹, que evaluó si las terapias que cambian significativamente el nivel de la Crs producen una disminución o un aumento proporcional en el riesgo de ERC y muerte, mostraron que las intervenciones que redujeron la incidencia de DRA en un 43% (RR = 0,57; IC95%: 0,44 – 0,74) no lograron disminuir los riesgos combinados posteriores de ERC y mortalidad a largo plazo (RR = 0,97; IC95%: 0,82 - 1,16). Esta observación plantea dudas sobre la causalidad entre la elevación aguda del nivel de Crs después de la administración de un MC y eventos adversos graves posteriores.

Predictores independientes de EACV

El análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox reveló que el DRA-IC, la anemia, la DM y la edad eran predictores independientes de EACV en el seguimiento. De manera similar, Sato et al.²³⁶ en un estudio multicéntrico y prospectivo en 837 pacientes remitidos para coronariografía

hallaron que la edad [HR: 1,03 (IC 95%: 1,00 – 1,07; p=0,042)], la anemia [HR: 1,94 (IC95%: 1,08 – 3,61); p=0,026], y la diabetes mellitus, [HR: 1,86 (IC95%: 1,10 – 3,21); p=0,012], eran predictores independientes de eventos adversos cardiovasculares, pero, a diferencia de lo observado por nosotros, no el DRA-IC. Es probable que su baja incidencia de DRA-IC (5,2%) sea una de las causas del resultado. Por su parte, la evaluación combinada de dos grandes ensayos aleatorizados, con 9.512 pacientes, mostró que el DRA-IC se asocia de forma independiente con un aumento de 1,5 veces en el riesgo de EACV en el primer año²³⁵.

Un buen número de los estudios que analizan la evolución de los pacientes que desarrollan DRA-IC incluyen un porcentaje bajo de casos con ERC. Este dato influye decisivamente en los resultados, ya que la disfunción renal se ha mostrado como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad, y su progresión se asocia con un peor pronóstico a largo plazo tras un procedimiento coronario^{4,342}. En nuestro estudio, el DRA-IC se comporta como un factor adicional que incrementa el impacto de la ERC en el riesgo de EACV y lo equipara al de la DM o la anemia, con OR de 2,39, 2,17 y 2,03, respectivamente. La proporción del total de pacientes que presentó DRA-IC y EACV fue de 5,3%.

No obstante, la influencia del DRA-IC podría volverse menos significativa cuando la disfunción renal basal es grave. Negishi et al.³⁴³, llevaron a cabo un estudio retrospectivo, observacional, en 323 pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m² a los que se había realizado ICP. En el 53,3% el procedimiento fue urgente/emergente. En el 9,7% (31/323) se diagnosticó DRA-IC. No se demostró que éste estuviera asociado con la incidencia de muerte por todas las causas o el inicio de diálisis permanente ni que afectara el pronóstico a largo plazo. Este trabajo no es comparable al nuestro en muchos aspectos, pero sus resultados plantean que es posible que los criterios actuales para establecer el DRA-IC no valoran con precisión la extensión del daño renal en pacientes con ERC grave, lo que dificulta la evaluación del pronóstico.

Estos estudios y el nuestro, sólo demuestran una asociación entre el DRA-IC y eventos cardiovasculares que no puede considerarse de naturaleza causal. En concreto, podría ocurrir que los pacientes que desarrollan DRA-IC tengan condiciones —p.ej., ERC—, que los pongan en mayor riesgo de eventos cardiovasculares, en lugar de tener un mayor riesgo debido al DRA en sí mismo. En su análisis secundario del ECA PRESERVE, Weisbord et al.³⁴⁴, evalúan el riesgo de eventos

adversos graves asociado con el desarrollo de DRA-IC, y si éste actúa de mediador entre la TFGe previa al procedimiento y los resultados clínicos en el seguimiento. Para ello, realizaron un análisis secundario de los datos recopilados en los 4.418 pacientes con ERC del estudio PRESERVE. El resultado primario fue el criterio de valoración compuesto por muerte, necesidad de diálisis y/o insuficiencia renal persistente a los 90 días. El DRA-IC se asoció con un mayor riesgo relativo de resultados adversos graves a los 90 días, OR = 3,93 (IC95%: 2,82 - 5,49; $p < 0,0001$), pero la incidencia clínicamente significativa (proporción de toda la población del estudio que presentó DRA-IC y el resultado primario) fue muy baja 1,2%. El análisis de mediación sugirió que el DRA-IC es más un “marcador” de riesgo de eventos adversos graves en el seguimiento que un “mediador” de tales eventos.

6. LIMITACIONES.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que tenemos en cuenta.

1. Utilizamos como referencia para medir el daño renal la concentración de la creatinina sérica, un parámetro que puede estimar de forma imprecisa la tasa de filtración glomerular. A pesar de sus limitaciones, todavía se mantiene como el estándar para evaluar cambios agudos en la función renal y su uso puede considerarse razonable. Por otra parte, también medimos y analizamos otros parámetros sustitutos del filtrado glomerular, entre ellos la cistatina C.
2. El número de pacientes incluidos es posible que sea pequeño, si bien, el cálculo del tamaño muestral se realizó en base a los datos publicados en la literatura y, de hecho, los resultados obtenidos confirman en gran parte las premisas que asumimos para estimarlo: incidencia global de DRA-IC de 12% (11,3% detectada) y RR de añadir NAC o TMZ a la hidratación con SF de 0,80 (RR grupo de expuestos vs. grupo de control: 0,79 (IC 95%: 0,31 – 1,99). A la vista del resultado en el grupo de TMZ, no obstante, puede que una muestra mayor

proporcionara conclusiones distintas.

3. El total de casos con DRA-IC limita la capacidad de asignar puntos de corte y/o para seleccionar un parámetro óptimo. Pese a esto, los modelos estadísticos mostraron un ajuste aceptable con los datos.
4. Por último, el trabajo fue diseñado para detectar una reducción significativa en la incidencia de DRA-IC, pero no diferencias en los resultados secundarios de eventos cardiovasculares adversos importantes durante el seguimiento a largo plazo. Teniendo en cuenta esta limitación, la intervención no modificó los riesgos de muerte total y cardiovascular y de síndrome coronario agudo o insuficiencia cardíaca recurrente.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

1. El resultado obtenido con la TMZ motiva reevaluar su papel en la prevención del DRA-IC en pacientes con ERC. La incidencia demostrada en este grupo sugiere un posible efecto beneficioso de este fármaco asociado a la expansión de volumen y un estudio con mayor número de pacientes podría confirmar o rechazar esta hipótesis.
2. Validar el rendimiento en nuestro medio del modelo combinado de marcadores biológicos de función renal y variables clínicas obtenido para predecir el DRA-IC en pacientes con riesgo elevado de desarrollarlo.
3. Ampliar la investigación de la cinética de la TFGe al DRA-IC, un entorno clínico idóneo debido a las variaciones agudas de los biomarcadores de filtrado glomerular que provoca la exposición al medio de contraste.
4. Por último, es conveniente dilucidar la relación entre el DRA-IC y la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Esto exige un estudio de gran tamaño y diseño específico que sirva para aclarar el papel del DRA-IC como mediador o marcador de estos eventos.

CONCLUSIONES

1. La incidencia global de daño renal agudo inducido por contraste en pacientes con enfermedad renal crónica a los que se realiza una coronariografía fue del 11,3%.
2. La adición de N-acetilcisteína o Trimetazidina a la hidratación intravenosa estándar con suero fisiológico no redujo significativamente la incidencia de daño renal agudo inducido por contraste, si bien, la trimetazidina mostró una tendencia hacia un efecto beneficioso que no hallamos con la N-acetilcisteína.
3. El perfil de riesgo clínico de los pacientes que desarrollaron daño renal agudo inducido por contraste no era diferente al de los que no lo sufrieron.
4. Las concentraciones basales de creatinina sérica, cistatina C y el cociente albúmina creatinina en orina fueron más elevadas en los pacientes que desarrollaron daño renal agudo inducido por contraste.
5. Las variables precaterismo que en el análisis multivariado se asociaron al daño renal agudo inducido por contraste fueron las concentraciones basales de creatinina sérica, cistatina C y hemoglobina, y el índice de masa corporal, siendo esta la única clínica.

6. La probabilidad de que la determinación de cistatina C a las 24 horas del procedimiento detectara el daño renal agudo inducido por contraste fue del 70%, con alta especificidad, pero baja sensibilidad diagnóstica.
7. Los puntos de corte basales de los biomarcadores de función renal elegidos, mostraron un rendimiento diagnóstico regular, pero proporcionaron muy buenos valores predictivos para el resultado negativo.
8. El modelo combinado de predicción del daño renal agudo inducido por contraste compuesto por cuatro variables clínicas —edad > 75 años, diabetes mellitus, anemia e índice de masa corporal— y la cinética de la tasa de filtrado glomerular con creatinina sérica, fue el que obtuvo un mejor rendimiento diagnóstico.
9. La supervivencia libre de eventos adversos cardiovasculares mayores en el seguimiento no fue diferente entre los pacientes que desarrollaron daño renal agudo inducido por contraste y los que no lo sufrieron.
10. El daño renal agudo inducido por contraste, junto a la edad, la diabetes mellitus y la anemia, fue predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares mayores en el seguimiento, con una razón de riesgos similar al de las otras variables.

Este estudio proporciona una visión general del daño renal agudo inducido por contraste tras una coronariografía en pacientes con riesgo previo alto y hace hincapié en los principales puntos de controversia que aún suscita. Determinamos su incidencia en nuestro medio; el efecto de intensificar la prevención estándar con agentes farmacológicos que, por sus mecanismos de acción, mejorarían los resultados; la capacidad que tienen los biomarcadores de función renal empleados en la práctica clínica habitual de realizar un diagnóstico precoz; la utilidad en este entorno clínico de la cinética de la tasa de filtrado glomerular; y, finalmente, su impacto en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores a largo plazo. Los resultados que obtuvimos destacan que, a pesar de la prevención, se trata de una complicación frecuente y que, a pesar de la mejora en la estratificación del riesgo y la posibilidad de alcanzar antes el diagnóstico, queda por demostrar si esto implica la aplicación de alguna intervención concreta que sea capaz de mejorar el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kellum JA. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? *Curr Opin Crit Care*. 2016; 22(6): 513-519.
2. Mehta R, Cerdá J, Burdmann E, Lancet MTT, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015; 385: 2616-2643.
3. Sinert R, Brandler E, Subramanian RA, et al. Does the Current Definition of Contrast-induced Acute Kidney Injury Reflect a True Clinical Entity? *Acad Emerg Med*. 2012; 19(11): 1261-1267.
4. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al. Associations of Increases in Serum Creatinine with Mortality and Length of Hospital Stay after Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2871-2877.
5. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Short-term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Acute Kidney Injury: A Report from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2012; 125(3): 497-504.
6. *ACR Manual on Contrast Media Version 10 ACR Committee on Drugs and Contrast Media*; 2015.
7. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast

- Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol.* 1999; 9(8): 1602-1613.
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, 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(7): 1393-1399.
 9. Seijas M, Baccino C, Nin N, et al. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva.* 2014; 38(6): 376-385.
 10. Regueira T, Andresen M, Mercado M, et al. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Med Intensiva.* 2011; 35(7): 424-432.
 11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8(4): R204-212.
 12. Mehta RL, Kellum J, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2): R31.
 13. Kellum J, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*

Suppl. 2012; 2(1): 1-138.

14. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020; 97(6): 1117-1129.
15. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerdà J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1482-1493.
16. Martin- Cleary, C, Molinero- Casares, LM, Ortiz, A, et al. Development and internal validation of a prediction model for hospital-acquired acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2021; 14: 309-316.
17. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(10): 607-625.
18. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, et al. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954; 150: 297-302.
19. Bastida-Alquicira J, Motta-Ramírez GA, Amezquita-Pérez S, et al. Where art and science join: Contrast media induced nephropathy and its risk factors | Donde el arte y la ciencia se unen: la nefropatía inducida por medio de contraste y sus factores de riesgo asociados. *Med Interna Mex.* 2015; 31(1): 64-76.

20. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2013; 267(1): 119-128.
21. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, E. The Challenges in Assessing Contrast-Induced Nephropathy: Where Are We Now? *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 202(4): 784-789.
22. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors. *Eur Radiol*. 2018; 28(7): 2845-2855.
23. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, et al. Acute kidney injury after intravenous versus intra-arterial contrast material administration in a paired cohort. *Invest Radiol*. 2016; 51(12): 804-809.
24. Baumgarten DA, Ellis JH. Contrast-induced nephropathy: Contrast material not required? *Am J Roentgenol*. 2008; 191(2): 383-386.
25. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Am Hear Assoc*. 2007;115(9): 1164- 1169.
26. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, et al. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardiaco urgente: Incidencia, factores de riesgo y pronóstico. *Rev Esp*

- Cardiol.* 2007; 60(10): 1026-1034.
27. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002; 105(19): 2259-2264.
 28. Chang TI, Leong TK, Boothroyd DB, et al. Acute kidney injury after CABG versus PCI: An observational study using 2 cohorts. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(10): 985-994.
 29. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(5): 930-936.
 30. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004; 93(12): 1515-1519.
 31. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2012; 172(3): 246-253.
 32. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the NCDR cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(1): 1-9.

33. Roy P, Raya V, Okabe T, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Post-Percutaneous Coronary Intervention Nephropathy in Patients With Diabetes Mellitus and Normal Baseline Serum Creatinine Levels. *Am J Cardiol.* 2008; 101(11): 1544-1549.
34. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014; 113(9): 1487-1493.
35. Ohno Y, Maekawa Y, Miyata H, et al. Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast-induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(14): 1260-1266.
36. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, et al. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk? *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(1): 105-113.
37. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989; 86(6): 649-652.
38. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011; 21(12):

2527-2541.

39. Watabe H, Sato A, Hoshi T, et al. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2014; 174(1): 57-63.
40. Valdez Díaz R, Wong Estrello R, Flores Ydrack E, et al. Nefropatía por medio de contraste en angiografía cardiaca. *Med Interna Mex.* 2010; 26(3): 226-236.
41. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Hear J.* 2012; 33(16): 2007-2015.
42. Morcos R, Kucharik M, Bansal P, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Review and Practical Update. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019; 13(1): 1-9.
43. Ramírez Ribelles C, Sánchez Fuster MA, Pamies Guilabert J. Contrastes yodados de utilización en radiología. *Radiología.* 2014; 56(S1): 12-20.
44. Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38(5): 292-299.
45. Singh J, Daftary A. Iodinated Contrast Media and Their Adverse Reactions. *J Nucl Med Technol.* 2008; 36(2): 69-

74.

46. Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clin Mater.* 1991; 7(2): 89-197.
47. Martí-Bonmatí L, Calatayud YP. Medios de Contraste En Radiología. *Monografía Seram.* 2008. ISBN: ISBN 978-84-7903-899-1.
48. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017; 180: 99-112.
49. Jost G, Lengsfeld P, Lenhard D, et al. Viscosity of iodinated contrast agents during renal excretion. *Eur J Radiol.* 2011; 80: 373-377.
50. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 14-22.
51. Persson P, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int.* 2006; 69: S8-S10.
52. Dorval JF, Dixon SR, Zelman RB, et al. Feasibility study of the RenalGuard™ balanced hydration system: A novel strategy for the prevention of contrast-induced

- nephropathy in high risk patients. *Int J Cardiol.* 2013; 166(2): 482-486.
53. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast Medium Use. *Am J Cardiol.* 2006; 98(6 SUPPL. 1): 42-58.
 54. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: Pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; 65(3): 386-393.
 55. Lenhard D, Pietsch H, Sieber M. The osmolality of nonionic, iodinated contrast agents as an important factor for renal safety. *Invest Radiol.* 2012; 47: 503-510.
 56. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995; 47(1): 254-261.
 57. Klow NE, Levorstad K, Berg KJ, et al. Iodixanol in Cardioangiography in Patients with Coronary Artery Disease: Tolerability, Cardiac and Renal Effects. *Acta radiol.* 1993; 34(1): 72-77.
 58. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, et al. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2001; 280(1): 61-70.
 59. Andersen KJ, Vik H, Eikesdal HP, et al. Effects of

- Contrast Media on Renal Epithelial Cells in Culture. *Acta radiol.* 1995; 36(399): 213-218.
60. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, et al. Cytotoxic Effects of Ionic High-osmolar, Nonionic Monomeric, and Nonionic Iso-osmolar Dimeric Iodinated Contrast Media on Renal Tubular Cells in Vitro. *Radiology.* 2005; 235(3): 843-849.
 61. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, et al. Role of Adenosine in Contrast Media — Induced Acute Renal Failure in Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75(12): 1275-1283.
 62. Zhang G, Gurtu V, Kain SR, et al. Early detection of apoptosis using a fluorescent conjugate of annexin V. *Biotechniques.* 1997; 23(3): 525-531.
 63. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282: R335-R342.
 64. Heyman S, Rosen S, Khamaisi M. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol.* 2010; 45(4): 188-195.
 65. Pisani A, Riccio E, Andreucci M, et al. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Biomed Res Int.* Volume 2013, Article ID 868321.

66. Wong PCY, Li Z, Guo J, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2012; 158(2): 186-192.
67. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol.* 2002; 37: 428-434.
68. Katholi RE, Woods WT, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 64-71.
69. Wang A, Holcslaw T, Bashore T et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;57: 1675-1680.
70. Chou S, Porush J, PF Faubert P, et al. Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney Int.* 1990; 37: 1-13.
71. Epstein FH, Brezis M, Rosen S et al. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. *N Engl J Med.* 1995; 332(10): 647-655.
72. Barrett B. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5: 125-137.
73. Brezis M, Rosen S. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest.* 1984; 73: 182-190.

74. Hofmann L, Simon-Zoula S, Nowak A. BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effect of nephrotoxic xenobiotics. *Kidney Int.* 2006; 70: 144-150.
75. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. *N Engl J Med.* 1995; 332(10): 647-655.
76. Heyman S, Brezis M, Epstein F, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int.* 1991; 40: 632-642.
77. Liss P, Nygren A, Erikson U. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int.* 1998; 53: 698-702.
78. Heyman S, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 288-296.
79. Workman R, Shaff M, Jackson R, et al. Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular contrast to the renin-angiotensin system and renal prostacyclin in the dog. *Invest Radiol.* 1983; 18: 160-166.
80. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, et al. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol.* 1977;

12(5): 381-388.

81. Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 1985; 27(2): 465-468.
82. Heyman SN, Reichman J BM. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role of medullary hypoxia. *Invest Radiol.* 1999; 346: 85-91.
83. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity: Which pathway? *Radiology.* 2005; 235(3): 752-755.
84. Liss P, Nygren A, Olsson U, et al. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int.* 1996; 49: 1268-1275.
85. Liss P, Aukland K, Carlsson P. Influence of iothalamate on renal medullary perfusion and oxygenation in the rat. *Acta Radiol.* 2005; 46(8): 823-829.
86. Schiantarelli P, Peroni F, Tirone P, et al. Effects of iodinated contrast media on erythrocytes. Effects of canine erythrocytes on morphology. *Invest Radiol.* 1973; 8(4): 199-204.
87. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.*

- 1995; 6(5): 1451-1458.
88. Ostermann M, Forni LG. Measuring biomarkers of acute kidney injury during renal replacement therapy: wisdom or folly? *Crit Care*. 2014; 18:155.
 89. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124: 574–651.
 90. Gara PTO, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. 2013; 61(4): 485-510.
 91. Liu Y, Liu Y, Tan N, et al. Novel risk scoring for pre-procedural prediction of contrast-induced nephropathy and poor long-term outcomes among patients with chronic total occlusion undergoing percutaneous coronary intervention. 2015; 17: 34-41.
 92. Ji L, Su X, Qin WEI, et al. Novel risk score of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Nephrology*. 2015; 20: 544-551.
 93. Joslin J, Wilson H, Zubli D, et al. Recognition and management of acute kidney injury in hospitalised

- patients can be partially improved with the use of a care bundle. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(5): 431-436.
94. Silver SA, Shah PM, Chertow GM, et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2015; 351.
 95. Capodanno D, Ministeri M, Dipasqua F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy by ACEF score in patients undergoing coronary catheterization. *J Cardiovasc Med*. 2016; 17(7): 524-529.
 96. Koyner J, Adhikari R. Development of a multicenter ward-based AKI prediction model. *Am Soc Nephrol*. 2016; 11(11): 1935-1943.
 97. Ostermann M, Zarbock A. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw Open* 3. 2020;3.
 98. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI registry. *J Am Hear Assoc*. 2014; 3(6).
 99. Yin WJ, Yi YH, Guan XF, et al. Preprocedural Prediction Model for Contrast-Induced Nephropathy Patients. *J Am Hear Assoc*. 2017; 6(2).

100. Allen DW, Ma B, Leung KC, et al. Risk Prediction Models for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Accompanying Cardiac Catheterization: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017; 33(6): 724-736.
101. Maioli M, Toso A, Gallopin M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med.* 2010; 11(6): 444-449.
102. Inohara T, Kohsaka S, Abe T, et al. Development and Validation of a Pre-Percutaneous Coronary Intervention Risk Model of Contrast-Induced Acute Kidney Injury With an Integer Scoring System. *Am J Cardiol.* 2015; 115(12): 1636-1642.
103. Chen YL, Fu NK, Xu J, et al. A simple preprocedural score for risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 83(1).
104. Duan C, Cao Y, Liu Y, et al. A New Preprocedure Risk Score for Predicting Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Can J Cardiol.* 2017; 33(6): 714-723.
105. Ando G, Morabito G, De Gregorio C, et al. Age, glomerular filtration rate, ejection fraction, and the AGEF score predict contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction undergoing. *Catheter*

Cardiovasc Interv. 2013; 82(6): 878-885.

106. Liu Y, Liu Y, Chen J et al. A simple pre-procedural risk score for contrast-induced nephropathy among patients with chronic total occlusion undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2015; 180: 69-71.
107. Gurm HS, Seth M, Kooiman J, et al. A novel tool for reliable and accurate prediction of renal complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(22): 2242-2248.
108. Mehran R, Owen R, Chiarito M, et al. A contemporary simple risk score for prediction of contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: derivation and validation from an observational registry. *Lancet.* 2021; 398(10315): 1974-1983.
109. Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: An Update. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30(2): 215-228.
110. Wang Y, Zhao HW, Zhang XJ, et al. CHA2DS2-VASC score as a preprocedural predictor of contrast-induced nephropathy among patients with chronic total occlusion undergoing percutaneous coronary intervention: A single-center experience. *BMC*

Cardiovasc Disord. 2019; 19(1): 1-7.

111. Çınar T, Tanık VO, Aruğaslan E, et al. The association of PRECISE-DAPT score with development of contrast-induced nephropathy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2019; 34(3): 207-215.
112. Kaya A, Karataş A, Kaya Y, et al. A New and Simple Risk Predictor of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: TIMI Risk Index. *Cardiol Res Pract.* 2018; 2018.
113. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care.* 2006; 10(3).
114. Mohamadlou H, Lynn-Palevsky A, Barton C, et al. Prediction of Acute Kidney Injury With a Machine Learning Algorithm Using Electronic Health Record Data. *Can J Kidney Heal Dis.* 2018; 5.
115. Churpek MM, Carey KA, Edelson DP, et al. Internal and external validation of a machine learning risk score for acute kidney injury. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(8).
116. Goldstein BA, Bedoya AD. Guiding Clinical Decisions Through Predictive Risk Rules. *JAMA Netw open.* 2020;

3(8): e2013101.

117. McCullough PA, Zhang J, Ronco C. Volume expansion and contrast-induced acute kidney injury. *Lancet*. 2017; 389:1277-1278.
118. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Education in Heart Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016; 102: 638-648.
119. Khan MZ, Faruqi R. Contrast-induced nephropathy. *J Med Sci*. 2018; 26(1): 79-84.
120. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transpl*. 1999; 14: 1064-1066.
121. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Education in Heart Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016; 102: 638-648.
122. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165.
123. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002; 162(3): 329-336.

124. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2010; 74(4): 288-296.
125. Meier P, Ko DT, Tamura A, et al. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009; 7(23): 1-11.
126. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium Bicarbonate is Associated with an Increased Incidence of Contrast Nephropathy: A Retrospective Cohort Study of 7977 Patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 10-18.
127. Föhling M, Seeliger E, Patzak A, et al. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(3).
128. Roffi M, Patrono C, Collet J. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Hear J*. 2016; 37: 267-315.
129. Luo Y, Wang X, Ye Z, et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Intern Med*. 2014; 53: 2265-2272.

130. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2015; 115: 1174-1178.
131. Wang Z, Song Y, Geru A, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention a meta-analysis of randomized trials. *Int Heart J.* 2019; 60(5): 1077-1082.
132. Kooiman J, De Vries JPP, Van Der Heyden J, et al. Randomized trial of 1-hour sodium bicarbonate vs. standard saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing intra-arterial contrast administration. *Circ Conf Am Hear Assoc.* 2014; 130: 1-15.
133. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, 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(11): 1260-1269.
134. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, 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(1): 90-97.

135. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 383: 1814- 1823.
136. Marashizadeh A, Sanati HR, Sadeghipour P, et al. Left ventricular end-diastolic pressure-guided hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with stable ischemic heart disease: the LAKESIDE trial. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(10): 1815-1822.
137. Dugbartey GJ, Redington AN. Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: Underlying mechanisms and clinical effects. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2018; 314(3): 319-328.
138. Moretti C, Cerrato E, Cavallero E, et al. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2018;257:1-6.
139. Pranata R, Tondas AE, Vania R, et al. Remote ischemic preconditioning reduces the incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography/intervention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; 96: 1200-1212.

140. Zhan B, Zhu B, Hu J, et al. The efficacy of remote ischemic conditioning in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing coronary angiography or intervention: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020; 25(2): 1-11.
141. Minsinger K, Kassis H, Block C. Meta-analysis of the effect of automated contrast injection devices versus manual injection and contrast volume on risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 49-53.
142. Stacul F, Adam A, Becker C. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006; 18; 98(6A): 59-77.
143. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(11): 2747-2753.
144. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004; 109(23): 39-43.
145. Isaka Y, Hayashi H, Aonuma K, et al. Guideline on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2018. *Circ J.* 2019; 83(12): 2572-2607.
146. Alpert MA. Do statins reduce the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing

- coronary angiography or percutaneous coronary interventions? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(1): 80-82.
147. Subramaniam RM, Suárez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164(6): 406-416.
 148. Sharp AJ, Patel N, Reeves BC, et al. Pharmacological interventions for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in high-risk adult patients undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Open Hear*. 2019; 6(1): 1-11.
 149. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM, et al. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug. *N Engl J Med*. 2000; 343(3): 210-211.
 150. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs. double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J*. 2004; 25(3): 206-211.
 151. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2773-2782.
 152. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal

- renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(8): 1383-1388.
153. Wang N, Qian P, Kumar S, et al. The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 209: 319-327.
 154. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J.* 2008; 29(20): 2569-2576.
 155. Efrati S, Berman S, Ilgiyeav I, et al. Differential effects of N-acetylcysteine, theophylline or bicarbonate on contrast-induced rat renal vasoconstriction. *Am J Nephrol.* 2009; 29(3): 181-191.
 156. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000; 343(3): 180-184.
 157. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002; 89(3): 356-358.
 158. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 2003; 64(6): 2182-2187.

159. Kang X, Hu DY, Li C Bin, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2015; 37(10): 297-303.
160. Li JX, Jin EZ, Yu LH, et al. Oral N-acetylcysteine for prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients following coronary angioplasty: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2017; 14(2): 1568-1576.
161. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Hear Assoc.* Published online 2016; 5: 1-15.
162. Barrett T, Khwaja A, Carmona C, et al. Acute kidney injury: prevention, detection, and management. Summary of updated NICE guidance for adults receiving iodine-based contrast media. *Clin Radiol.* 2021; 76(3): 193-199.
163. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: A case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med.* 2006; 166(2): 161-166.
164. Agency for Healthcare Research and Quality. Contrast-

- induced nephropathy: comparative effectiveness of preventive measures. *Comp Eff Rev Number 156 AHRQ*. 2016; 15 (16)-EH.
165. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 603-614.
 166. Evidence review for preventing contrast-induced acute kidney injury. *NICE guideline NG148. December 2019*.
 167. Dézsi CA. Trimetazidine in practice: Review of the clinical and experimental evidence. *Am J Ther*. 2016; 23(3): 871-879.
 168. Iskesen I, Saribulbul O, Cerrahoglu M, et al. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Circ J*. 2006; 70(9): 1169-1173.
 169. Ozbay L, Unal DO, Erol D. Food effect on bioavailability of modified-release trimetazidine tablets. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52(10): 1535-1539.
 170. Wu Q, Qi B, Liu Y, et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H₂O₂-induced injury: Involvement of antioxidation and Akt / eNOS signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2013; 707(1-3): 87-94.
 171. Ruixing YIN, Wenwu L, Al-ghazali R. Trimetazidine

- inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res.* 2007; 149: 152-160.
172. Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart.* 2007; 93(6): 698-702.
 173. Ye Z, Lu H, Su Q, et al. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96:9.
 174. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers Endpoints , and other Tools) Resource. *Silver Spring Food Drug Adm (US) Co-published by Natl Institutes Heal (US), Bethesda (MD).* Published online 2021.
 175. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015; 438(1): 350-357.
 176. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Prim.* 2021; 7(1).
 177. Singh R, Dodkins J, Doyle JF, et al. Acute Kidney Injury Biomarkers: What Do They Tell Us? *Contrib Nephrol.* 2018; 193: 21-34.
 178. Ingelfinger JR, Marsden PA. Estimated GFR and Risk of

- Death — Is Cystatin C Useful? *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 974-975.
179. Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(3): 411-424.
 180. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. *Clin Chem.* 1992; 38(10): 1933-1953.
 181. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J.* 1926; 20(3): 447-460.
 182. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre J V. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11): 3263-3265.
 183. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6): 461.
 184. Bleiler, R. E. & Schedl HP. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med.* 1962; 59: 945-955.
 185. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *NEJM.* 2006; 354(23): 2473-2483.

186. Levey AS, Inker LA. GFR as the “gold Standard”: Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(1): 9-12.
187. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(3): 177-190.
188. Diskin CJ. Creatinine and glomerular filtration rate: Evolution of an accommodation. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44(1): 16-19.
189. Chandiramani R, Cao D, Nicolas J, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020; 35: 209-217.
190. Section 4: Contrast-induced AKI. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1): 69-88.
191. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2019; 380(22): 2146-2155.
192. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021; 58(5): 354-368.
193. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(5): 810-820.

194. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med.* 2006; 25(1): 127-141.
195. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 293-307.
196. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin.* 2020; 9(3): 335-344.
197. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990; 268(2): 287-294.
198. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39(2): 89-104.
199. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28(5): 830-838.
200. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65(4): 1416-1421.
201. Odutayo A, Cherney D. Cystatin C and acute changes in glomerular: Filtration rate. *Clin Nephrol.* 2012; 78(1): 64-75.

202. De Vries APJ, Rabelink TJ. A possible role of cystatin C in adipose tissue homeostasis may impact kidney function estimation in metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(7): 1628-1630.
203. Kaseda R, Iino N, Hosojima M, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 357: 1130-1134.
204. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40(2): 221-226.
205. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR - History, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005; 38(1): 1-8.
206. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, et al. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol*. 2005; 102(2): 173-178.
207. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *N Engl J Med*. 2013; 369(10): 932-943.
208. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of aki after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(7):

1079-1088.

209. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol.* 2021; 231(1): 1-12.
210. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007; 40(3-4): 153-161.
211. Amsellem S, Gburek J, Hamard G, et al. Cubilin Is Essential for Albumin Reabsorption in the Renal Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1859-1867.
212. Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 672-679.
213. Andrew S, Levey M, Lesley A, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate Andrew. *Ann Intern Med* 2009. 150(9): 604-612.
214. Anne G, Gruberg L, Huber A, et al. Traditional versus automated injection contrast system in diagnostic and percutaneous coronary interventional procedures: comparison of the contrast volume delivered. *J Invasive Cardiol.* 2004; 16(7): 360-362.
215. Yoshida T, Matsuura R, Komaru Y, et al. Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy

- discontinuation. *Nephrology*. 2019; 24(3): 287-293.
216. Pianta TJ, Endre ZH, Pickering JW, et al. Kinetic estimation of GFR improves prediction of dialysis and recovery after kidney transplantation. *PLoS One*. 2015; 10(5): 1-15.
 217. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018; 243(3): 213-221.
 218. Albert C, Haase M, Albert A, et al. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med*. 2020; 41(1): 1-15.
 219. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: A review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(1).
 220. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013; 17(1): 1-12.
 221. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, et al. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int*. 2016; 89(6): 1372-1379.
 222. Cho E, Ko GJ. The Pathophysiology and the Management of Radiocontrast-Induced Nephropathy. *Diagnostics*. 2022; 12(1).

223. Parikh CR, Liu C, Mor MK, et al. Kidney Biomarkers of Injury and Repair as Predictors of Contrast-Associated AKI: A Substudy of the PRESERVE Trial. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2): 187-194.
224. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6): 1012-1024.
225. Liu Y, Guo W, Zhang J, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(6): 1058-1067.
226. Lin X, Yuan J, Zhao Y, et al. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015; 28(1): 7-16.
227. Kane-Gill SL, Meersch M, Bell M. Biomarker-guided management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2020; 26(6): 556-562.
228. Zdziechowska M, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, et al. Biochemical Markers in the Prediction of Contrast-induced Acute Kidney Injury. *Curr Med Chem.* 2020; 28(6): 1234-1250.
229. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in

patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(5): 1542-1548.

230. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005; 95(1): 13-19.
231. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: What are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 263-272.
232. Ng AKY, Ng PY, Ip A, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury on long-term major adverse cardiovascular events and kidney function after percutaneous coronary intervention: insights from a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Clin Kidney J*. 2022; 15(2): 338-346.
233. James MT, Samuel SM, Manning MA, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013; 6(1): 37-43.
234. Boccalandro F, Shreyder K, Harmon L, et al. Five-Year Follow-Up of Patients With Radio-Contrast-Induced Acute Renal Injury: Can Intravenous Sodium Bicarbonate Improve Long-Term Outcomes?

Cardiovasc Revascularization Med. 2021; 31: 61-68.

235. Giacoppo D, Madhavan M V, Baber U, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention on short- and long-term outcomes: Pooled analysis from the HORIZONS-AMI and ACUITY trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(8): 1-9.
236. Sato A, Aonuma K, Watanabe M, et al. Association of contrast-induced nephropathy with risk of adverse clinical outcomes in patients with cardiac catheterization: From the CINC-J study. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 424-429.
237. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: A randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007; 115(25): 3189-3196.
238. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, et al. Contrast-Induced Nephropathy and Long Term Adverse Events: Cause and Effect? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(7): 1162-1169.
239. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 67(3): 335-343.

240. Reddan DN, Klassen PS. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Time to focus on therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(9): 2415-2416.
241. Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, et al. Contrast-Induced Nephropathy: Identifying the Risks, Choosing the Right Agent, and Reviewing Effective Prevention and Management Methods. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015; 44(6): 501-504.
242. Valero MO. Nefropatía inducida por medio de contraste endovenoso yodado. *An Radiol Mex*. 2011; 10: 21-26.
243. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007; 4(10): 1623-1627.
244. Acute kidney injury: prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. *NICE Guidelines*. Published 2013.
245. Domenech J. Macro!RNDSEQ forr SPSS Statistics. Generation of Random Sequences V.2011.09.09. Bellaterra: Universitat de Aùtonoma de Barcelona; 2011. Published online 2011.
246. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if

- height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916; XVII(6_2): 863-871.
247. Williams B, Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021-3104.
248. WHO Scientific Group. *Nutritional Anaemias. Report of a WHO Group of Experts.* Vol 503; 1972.
249. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011; 123(23): 2736-2747.
250. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367(1).
251. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(6): 877-888.
252. Rodrigo Calabia E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal.

Nefrologia. 2004; 24(SUPPL.6): 35-46.

253. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(4): 403-469.
254. Domenech J, Granero R. Macro!NSize for SPSS Statistics. Sample Size and Power: Comparisons and estimations for independent proportions, means, correlations, risks and rates. V.2012.02.10. Bellaterra: Universitat de Àutonomia de Barcelona; 2012. <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>. Published online 2012.
255. Sreenivasan J, Zhuo M, Khan MS, et al. Anemia (Hemoglobin $\leq$ 13 g/dL) as a Risk Factor for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Following Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2018; 122(6): 961-965.
256. He H, Chen XR, Chen YQ, et al. Prevalence and Predictors of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Meta-Analysis. *J Interv Cardiol*. 2019;
257. Yuan Y, Qiu H, Hu XY, et al. Risk Factors of Contrast-

- induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Chin Med J*. 2017; 130(1): 45.
258. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol*. 2016; 32(2): 247-255.
 259. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2003; 15(1): 18-22.
 260. Kiski D, Stepper W, Breithardt G, et al. Impact of female gender on frequency of contrast medium-induced nephropathy: Post hoc analysis of dialysis versus diuresis trial. *J Women's Heal*. 2010; 19(7): 1363-1368.
 261. Barbieri L, Verdoia M, Nardin M, et al. Gender Difference in the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography or Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2017; 68(6): 542-546.
 262. Gill NK, Piccione EA, Vido DA, et al. Gender as a risk factor for contrast nephropathy: Effects of hydration and N-acetylcysteine. *Clin Cardiol*. 2004; 27(10): 554-558.
 263. Sidhu RB, Brown JR, Robb JF, et al. Interaction of Gender and Age on Post Cardiac Catheterization Contrast-

- Induced Acute Kidney Injury. *Am J Cardiol.* 2008; 102(11): 1482-1486.
264. Madershahian N, Scherner M, Rudolph T, et al. Impact of Sex on the Risk to Develop Contrast-Induced Nephropathy after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg.* 2014; 9(2): 87-92.
 265. Toprak O, Cirit M. Risk Factors and Therapy Strategies for Contrast-Induced Nephropathy. *Ren Fail.* 2006; 28(5): 365-381.
 266. Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transpl.* 2005; 20: 1542-1550.
 267. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, Risk Factors, and Clinical Course of Acute Renal Insufficiency After Cardiac Catheterization in Patients 70 Years of Age or Older: A Prospective Study. *Arch Intern Med.* 1990; 150(6): 1237-1242.
 268. Kim JH, Yang JH, Choi SH, et al. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2014; 114(12): 1830-1835.
 269. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to Reduce

- the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006; 98(6 SUPPL. 1): 59-77.
270. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast Material-Induced Renal Failure in Patients with Diabetes Mellitus, Renal Insufficiency, or Both. *N Engl J Med.* 1989; 320(3): 143-149.
 271. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1994; 45(1): 259-265.
 272. Hapca S, Siddiqui MK, Kwan RSY, et al. The relationship between AKI and CKD in patients with type 2 diabetes: An observational cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(1): 138-150.
 273. Toprak O, Cirit M, Yesil M, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(3): 819-826.
 274. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome. Results from Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acu. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(1): 71-79.

275. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(1): 62-70.
276. Zhou X, Dai J, Xu X, et al. Comparative Efficacy of Statins for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease: A Network Meta-Analysis. *Angiology*. 2019; 70(4): 305-316.
277. Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. High-Risk Situations and Procedures. *Am J Cardiol*. 2006; 98(6 SUPPL. 1): 37-41.
278. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006; 98(6 SUPPL. 1): 27-36.
279. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res*. 1992; 53(4): 317-320.
280. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int*. 2006; 69(100): S11-S15.
281. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney International*. 2004; 65(5): 1870-1876.

282. Ramirez SPB, McClellan W, Port FK, et al. Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast Asian population. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(7): 1907-1917.
283. Kuno T, Numasawa Y, Sawano M, et al. Effects of body habitus on contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018; 13(9): 1-17.
284. Druml W, Metnitz B, Schaden E, et al. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2010; 36(7): 1221-1228.
285. Liang W, Yu CJ, Wang QY, et al. Anemia is associated with increased risk of contrast-induced acute kidney injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Bioengineered*. 2021; 12(1): 648-661.
286. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289-1367.
287. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389: 1312-

1322.

288. Nijssen EC, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, et al. Prophylactic Intravenous Hydration to Protect Renal Function From Intravascular Iodinated Contrast Material (AMACING): Long-term Results of a Prospective, Randomised, Controlled Trial. *E Clinical Medicine*. 2018; 4-5: 109-116.
289. Kooiman J, De Vries JPPPM, Der Heyden J Van, et al. Randomized trial of one-hour sodium bicarbonate vs. standard periprocedural saline hydration in chronic kidney disease patients undergoing cardiovascular contrast procedures. *PLoS One*. 2018; 13(2).
290. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 603-614.
291. Garcia S, Bhatt DL, Gallagher M, et al. Strategies to Reduce Acute Kidney Injury and Improve Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the PRESERVE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(22): 2254-2261.
292. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int*. 2003; 64(6): 2182-2187.
293. Fishbane S. N-Acetylcysteine in the Prevention of

- Contrast-Induced Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 281-287.
294. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: Unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med*. 2007; 5: 1-13.
 295. Berwanger O. 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): 1250-1259.
 296. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: A review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(9): 1618-1631.
 297. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003968.
 298. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S, et al. Role of N-Acetylcysteine to Prevent Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-analysis. *Am J Ther*. 2016; 23(1):

172-183.

299. Erturk M, Uslu N, Gorgulu S, et al. Does intravenous or oral high-dose N-acetylcysteine in addition to saline prevent contrast-induced nephropathy assessed by cystatin C? *Coron Artery Dis.* 2014; 25(2): 111-117.
300. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007; 115(10): 1211-1217.
301. Chong E, Poh KK, Lu Q, et al. Comparison of combination therapy of high-dose oral N-acetylcysteine and intravenous sodium bicarbonate hydration with individual therapies in the reduction of Contrast-induced Nephropathy during Cardiac Catheterisation and Percutaneous Coronary Intervent. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 237-242.
302. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: Incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation.* 2012; 125(25): 3099-3107.
303. Fragasso G, Rosano G, Hong S, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort

- study. *Int J Cardiol.* 2013; 163(3): 320-325.
304. Gupta K, Pandey S, Bagang N, et al. Trimetazidine an emerging paradigm in renal therapeutics: Preclinical and clinical insights. *Eur J Pharmacol.* 2021; 913: 174624.
 305. Mirhosseini A, Farahani B, Gandomi-Mohammadabadi A, et al. Preventive effect of trimetazidine on contrast-induced acute kidney injury in CKD patients based on urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL): A randomized clinical trial. *Iran J Kidney Dis.* 2019; 13(3): 191-197.
 306. Ye Z, Lu H, Su Q, et al. Effect of trimetazidine on preventing contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal insufficiency. *Oncotarget.* 2017; 8(60): 102521-102530.
 307. Martha JW, Pranata R, Wibowo A, et al. The effect of trimetazidine on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention – A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(7): 3045-3053.
 308. Behzadi AH, Amoozgar B, Jain S, et al. Trimetazidine reduces contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography and angioplasty: A systematic review and meta-

analysis (PRISMA). *Medicine*. 2021; 100: 10.

309. Chen F, Liu F, Lu J, et al. Coenzyme Q10 combined with trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease complicated with renal dysfunction undergoing elective cardiac catheterization: A randomized control study and in vivo study. *Eur J Med Res*. 2018; 23: 1-10.
310. Wang Y ZM. Sibutramine trimetazidine in PCI contrast-induced nephropathy in prevention of. *J Cardiovasc Pulmon Dis*. 2010; 18: 1589-90.
311. Rahman MM, Haque SS, Rokeya B, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast induced nephropathy after coronary angiogram. *Mymensingh Med J*. 2012; 21(2): 292-299.
312. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014; 114(3): 389-394.
313. Huaizhou F XZ. Clinical study of trimetazidine Sibutramine in prevention of nephropathy in patients with renal insufficiency of the contrast agent of South of the Five Ridges. *Med J* 2014; 2014: 445-6.
314. Liu W, Ming Q, Shen J, et al. Trimetazidine Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Coronary

- Angiography. *Am J Med Sci*. 2015; 350(5): 398-402.
315. Ibrahim TA, El-Mawardy RH, El-Serafy AS, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2017; 18(5): 315-319.
 316. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Network Open*. 2020; 3.
 317. Benini A, Scarsini R, Pesarini G, et al. Early Small Creatinine Shift Predicts Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Persistent Renal Damage after Percutaneous Coronary Procedures: Early creatinine shift predicts CI-AKI. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2020; 21(3): 305-311.
 318. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, et al. Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin Chem*. 2012; 58(2): 458-464.
 319. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004; 66(3): 1115-1122.
 320. Sjöström P, Tidman M, Jones I. The shorter T1/2 of

- cystatin C explains the earlier change of its serum level compared to serum creatinine. *Clin Nephrol.* 2004; 62(3): 241-242.
321. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, et al. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009; 31(10): 910-919.
 322. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol.* 2004; 61(2): 98-102.
 323. Kato K, Sato N, Yamamoto T, et al. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J.* 2008; 72(9): 1499-1505.
 324. Budano C, Andreis A, De Filippo O, et al. A single cystatin C determination before coronary angiography can predict short and long-term adverse events. *Int J Cardiol.* 2020; 300: 73-79.
 325. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, et al. Biomarcadores precoces de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria o cirugía cardíaca en pacientes con síndrome coronario o fallo cardíaco agudos. *Nefrología.* 2012; 32(1): 44-52.
 326. Liu XL, Wang Z jian, Yang Q, et al. Plasma neutrophil-

- gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J*. 2012; 125(6): 1051-1056.
327. Briguori C, Visconti G, Rivera N V, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 121(19): 2117-2122.
 328. Zhang WF, Zhang T, Ding D, et al. Use of both serum cystatin C and creatinine as diagnostic criteria for contrast-induced acute kidney injury and its clinical implications. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e004747
 329. He Y, Deng Y, Zhuang K, et al. Predictive value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(4): 1-21.
 330. Shukla AN, Juneja M, Patel H, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of contrast induced nephropathy in Western Indians undergoing cardiac catheterization. *Indian Heart J*. 2017; 69(3): 311-315.
 331. Delanaye P, Cavalier E, Depas G, et al. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron - Clin Pract*. 2008; 108(4): 2007-2009.
 332. Hossain MA, Emara M, El Moselhi H, et al. Comparing

Measures of Cystatin C in Human Sera by Three Methods. *Am J Nephrol*. 2009; 29: 381-391.

333. Yong Z, Pei X, Zhu B, et al. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: A meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep*. 2017; 7.
334. Piskinpasa S, Altun B, Akoglu H, et al. An Uninvestigated Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy in Chronic Kidney Disease: Proteinuria. *Ren Fail*. 2013; 35(1): 62-65.
335. Korolov Y, Nogués I, Jimena Gambarte M, et al. Microalbuminuria predicts contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome. *REC Interv Cardiol*. 2021; 3(1): 21-25
336. Meng H, Wu P, Zhao Y, et al. Microalbuminuria in patients with preserved renal function as a risk factor for contrast-Induced acute kidney injury following invasive coronary angiography. *Eur J Radiol*. 2016; 85(6): 1063-1067.
337. Christiadi D, Erlich J, Levy M, et al. The kinetic estimated glomerular filtration rate ratio predicts acute kidney injury. *Nephrology*. 2021; 26(10): 782-789.
338. James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int*. 2010; 78(8): 803-809.

339. Abe M, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Impact of Transient or Persistent Contrast-induced Nephropathy on Long-term Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2017; 120(12): 2146-2153.
340. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(1): 377-387.
341. Coca SG, Zabetian A, Ferket BS, et al. Evaluation of short-term changes in serum creatinine level as a meaningful end point in randomized clinical trials. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(8): 2529-2542.
342. Roldán I, Salvador I, Cabadés C, et al. Long-term prognosis of chronic kidney disease in non-ST elevation acute coronary syndrome treated with invasive strategy. *Nefrología.* 2017; 37(3): 276-284.
343. Negishi Y, Tanaka A, Ishii H, et al. Contrast-Induced Nephropathy and Long-Term Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Advanced Renal Dysfunction (Estimated Glomerular Filtration Rate <30 ml/min/1.73 m²). *Am J Cardiol.* 2019; 123(3): 361-367.
344. Weisbord SD, Palevsky PM, Kaufman JS, et al. Contrast-Associated Acute Kidney Injury and Serious Adverse Outcomes Following Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11): 1311-1320.

ANEXOS

ANEXO I. Autorización del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos.

ANEXO II. Renovación de la aprobación del CEIm.

ANEXO III. Documento de información para el paciente y consentimiento informado.

ANEXO IV. Formulario de recogida de datos.

ANEXO I. Autorización del CEIm

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

 **AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**
Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

A/A Dra. Claudia Cabadés Rumbeu
Servicio de Cardiología

Vicent Valentín Segura presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 30 de Julio de 2008 ha evaluado y ha aprobado las aclaraciones solicitadas del estudio titulado: Estudio sobre la utilidad de la N-Acetilcisteína y trimetazidina en la prevención de la nefropatía por contraste en pacientes sometidos a coronariografía

Proyecto de investigación. Tesis Doctoral
Código CEIC: 29/08

Valencia 4 de Agosto de 2008



Fdo.: **Vicent Valentín Segura**
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

CS 9/1

Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia - Tel.:96 162 23 00 - Fax 96 162 25 01

ANEXO II. Renovación de la aprobación del CEIm.

A/A.: Dra. Claudia Cabadés Rumbau
Servicio de Cardiología

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 21 de Diciembre de 2016 ha evaluado y ha aprobado la enmienda relevante del estudio titulado: Estudio sobre la utilidad de la N-Acetilcisteína y trimetazidina en la prevención de la nefropatía por contraste en pacientes sometidos a coronariografía.

Proyecto de investigación. Tesis Doctoral

Código Ceic: 29/08

Valencia 23 de Diciembre de 2016

Fdo.: Pilar Codoñer Franch

ANEXO III. Documento de información para el paciente y consentimiento informado.

La nefropatía inducida por contraste es una reducción aguda de la función renal tras la administración de un medio de contraste, en ausencia de otra causa alternativa. Es más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en aquellos con diabetes mellitus, deshidratación y/o insuficiencia cardiaca congestiva y se asocia con las dosis más altas de medio de contraste.

La alteración previa de la función renal es la principal causa del daño renal agudo inducido por el contraste. Es **habitualmente transitorio**, detectándose el máximo deterioro renal a los 3 días de la administración del contraste y retornando al valor basal en los primeros 10 días. Con el fin de prevenirlo se han utilizado varias pautas profilácticas. En el momento actual, solo la hidratación con suero fisiológico ha demostrado ser más eficaz que el control en reducir el riesgo.

La N-acetilcisteína (NAC) puede reducirlo evitando el daño celular que provoca el contraste y mejorando la circulación sanguínea en el riñón. En la mayoría de las series

reportadas en la literatura no se han descrito efectos adversos. Por otra parte, la Trimetazidina (TMZ), un agente antianginoso, también puede ser beneficiosa atenuando las lesiones en el riñón inducidas por tóxicos. Su administración combinada con suero salino se ha mostrado eficaz para prevenir el daño renal transitorio causado por agentes de contraste en pacientes con insuficiencia renal crónica a los que se realiza un cateterismo cardiaco. Hasta la fecha no han surgido contraindicaciones para su uso.

Como ha podido leer en párrafos anteriores la administración de contraste en pacientes con distinto grado de insuficiencia renal, ocasionalmente, puede empeorarla. Actualmente, la administración de un tratamiento de hidratación estándar con suero salino es el único acreditado como preventivo y usted lo va a recibir. Además existen datos sobre otras sustancias que administradas por vía oral pueden prevenir el deterioro de la función renal en personas sometidas a coronariografía. Estos fármacos son la **Trimetazidina** y la **N-acetilcisteína**, utilizadas en otras enfermedades con beneficios contrastados, incluso en pacientes con insuficiencia renal.

El proyecto de este estudio clínico en el que se propone su participación ha sido aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Dr. Peset. Al participar en este estudio, además de la administración de hidratación estándar con suero salino, puede ser asignado a recibir tratamiento con Trimetazidina o con N-acetilcisteína, con el fin de comprobar en un futuro cuál es el mejor régimen terapéutico en pacientes que como usted tienen cierto grado de insuficiencia renal. En cualquier momento puede renunciar a su participación.

La hipótesis de trabajo inicial parte con la esperanza de lograr resultados satisfactorios con la introducción de estas sustancias, o en todo caso un resultado neutro. La probabilidad de que empeoren los parámetros de función renal respecto al tratamiento único con hidratación intravenosa es muy baja dado los efectos beneficiosos obtenidos en otros órganos.

Los efectos adversos documentados son muy pocos y de grado menor. Si aparecieran, el personal médico y de enfermería que le atiende está capacitado y dispone de los medios para tratar de resolverlas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos:

Historia Clínica:

SIP:

Fecha de Nacimiento:

DNI o pasaporte:

Domicilio:

Teléfono:

Información proporcionada por el Dr/Dra.....
D....., habiendo sido informado del método, objetivo, riesgos, ventajas y fines, así como de los beneficios esperables que además figuran en el documento informativo que se me entrega junto a la presente hoja de consentimiento informado, acepto la participación en el estudio “ Estudio de la utilidad de la Trimetazidina y N-acetilcisteína en la prevención de la Nefropatía Inducida por Contraste en pacientes sometidos a Coronariografía”.

DECLARO QUE, estoy satisfecho/a con la información recibida y soy consciente de que puedo revocar esta autorización, con carácter previo a la inclusión o duración del estudio.

Valencia, a de 20

Firma del interesado

Firma del médico

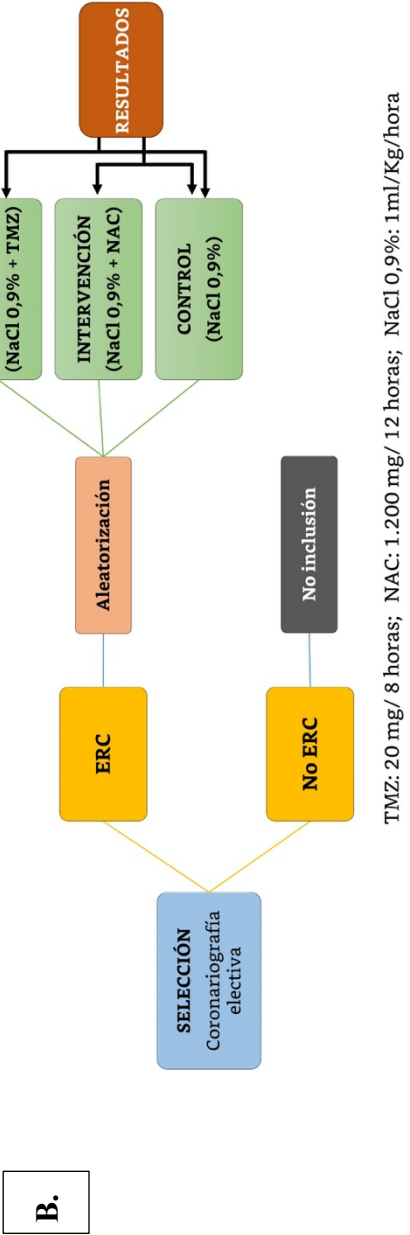
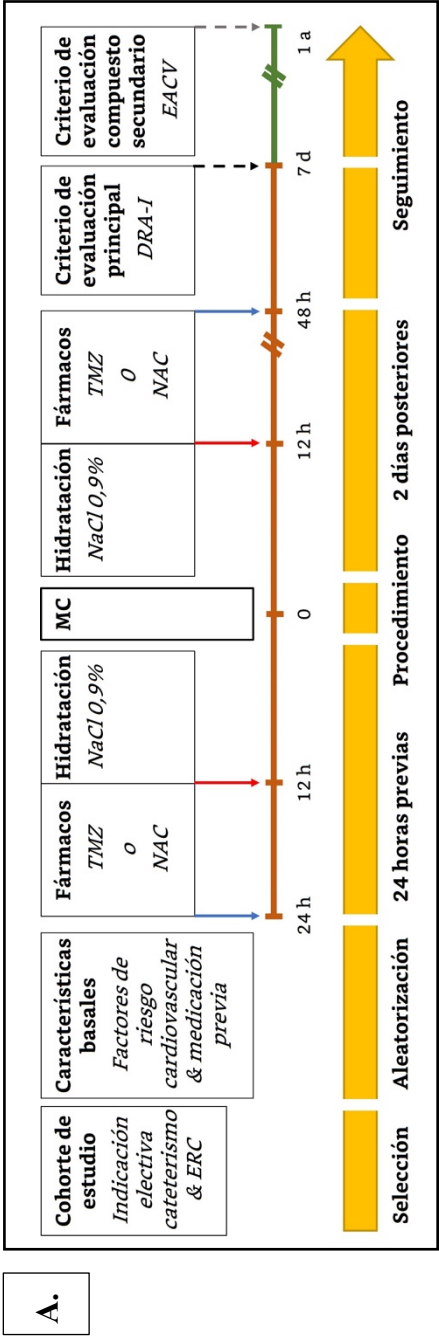
REVOCACIÓN

D....., en calidad de revoco la autorización arriba indicada.

Fecha

Firma del interesado

ANEXO IV. (A) Cronograma y (B) protocolo de asignación del estudio.



ANEXO V. Formulario de recogida de datos.

DATOS DEMOGR.	ANTEC.	CATE	ALTA	ANALITICA	7 DIAS	1 MES	3MES	6MES	1 año
---------------	--------	------	------	-----------	--------	-------	------	------	-------

GRUPO

FECHA INCLUSIÓN

Identificación del caso

NHC

SIP

Fecha nacimiento

Telefon1

Telefon2

Fecha ingreso

Fecha alta

Edad

Sexo

Peso

Altura

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla S1: Variables clínicas y relacionadas con el procedimiento según el género.

Tabla S2: Asociación entre edad y DRA-IC.

Tabla S3: Incidencia de DRA-IC en función de la edad y la TFGe basal $< y \geq 40$ ml/min/1,73 m².

Tabla S4: Variables clínicas y relacionadas con el procedimiento según el antecedente de diabetes mellitus.

Figura S1. Incidencia de DRA-IC en pacientes con y sin diabetes mellitus y su relación con la TFGe basal (<45 y ≥ 45 ml/min/1,73 m²).

Figura S2. Tendencia de la incidencia de DRA-IC según la TFGe al ingreso.

Figura S3. Metanálisis con 3 estudios clínicos y nuestros datos que analiza la utilidad de la TMZ para prevenir el DRA-IC en pacientes con ERC.

Tabla S1. Variables clínicas/procedimiento según género

Variables basales y del procedimiento	Hombres (n=116)		Mujeres (n=34)		p ^a
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	73,08	9,28	76,08	6,83	0,08
IMC (kg/m ²)	28,68	4,61	29,73	3,95	0,23
ASC (m ²)	1,90	0,17	1,69	0,13	<0,000
Creatinina (mg/dl)	1,79	0,55	1,46	0,36	0,001
TFGe basal (ml/min/1,73 m ²)	40,56	12,10	36,79	8,90	0,09
CAC orina (mg/g)	447,5	966,9	163,6	482,7	0,10
Hemoglobina (g/dl)	12,24	1,71	11,86	1,69	0,26
Glucemia (mg/dl)	114,4	48,0	110,5	40,6	0,67
LDL (mg/dl)	90,53	33,35	99,82	26,16	0,14
Urea (mg/dl)	81,51	36,43	77,29	27,88	0,53
FEVI (%)	52,21	12,85	53,12	11,37	0,71
Volumen MC/ASC (ml/m ²)	78,39	47,66	69,50	40,21	0,32
Antecedentes (%)	Hombres		Mujeres		p ^b
Diabetes mellitus	56		58,8		0,77
Hipertensión	94		82,4		0,034
Tabaquismo	18,1		2,9		0,03
Dislipemia	81		85,3		0,57
Anemia	66,4		67,8		0,89
Cardiopatía isquémica	53,4		55,9		0,80

^aPrueba T y ^bPrueba de Chi cuadrado

Tabla S2. Asociación entre edad y DRA-IC

Edad (años)	Odds Ratio	IC del 95%	p
<74 vs. ≥74	1,45	0,52 – 4,64	0,48
<70 vs. ≥80	0,66	0,20 – 2,26	0,51

Tabla S3. Incidencia de DRA-IC en función de la edad y la TFGe basal < y ≥ 40 ml/min/1,73 m²

Edad (años)	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	n	DRA-IC (%)	p ^a
<70	≥40	18	16,7	0,79
	<40	29	13,8	
≥80	≥40	26	15,4	0,22
	<40	22	4,5	
Edad (años)	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	n	DRA-IC (%)	p ^a
<70	≥40	18	16,7	0,58
≥80		26	15,4	
<70	<40	29	13,8	0,27
≥80		22	4,5	

^aPrueba de Chi cuadrado

Tabla S4. Variables clínicas/procedimiento según DM

Variables basales y del procedimiento	Diabetes Mellitus (n=85)		No diabetes Mellitus (n=65)		p ^a
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	73,25	8,86	74,44	8,86	0,21
TFGe basal (ml/min/1,73 m ²)	39,73	11,07	39,92	12,53	0,46
Creatinina (mg/dl)	1,70	0,49	1,74	0,58	0,35
CAC orina (mg/g)	515,83	1084,2	209,7	485,8	0,01
Hemoglobina (g/dl)	11,86	1,56	12,54	1,83	0,01
Volumen MC/ASC (ml/m ²)	77,03	50,09	75,52	40,66	0,22
IMC (kg/m ²)	29,20	4,96	28,55	3,55	0,18
FEVI (%)	50,59	13,17	54,80	11,23	0,02
Colesterol total (mg/dl)	150,47	39,23	160,14	41,72	0,07
Urea (mg/dl)	81,04	37,29	74,69	30,11	0,03
Género y Antecedentes (%)	Diabetes Mellitus		No diabetes Mellitus		p ^b
Mujeres	21,5		23,5		0,77
Hipertensión	91,8		90,8		0,83
Dislipemia	90,6		70,8		0,001
Anemia	56,5		43,1		0,10
Cardiopatía isquémica	53,4		55,9		0,80
Arteriopatía periférica	30,6		10,8		0,004

^aPrueba T y ^bPrueba de Chi cuadrado.

Figura S1. Incidencia de DRA-IC en pacientes con/sin DM y su relación con la TFGe basal (<45 y ≥ 45 ml/min/1,73 m²)

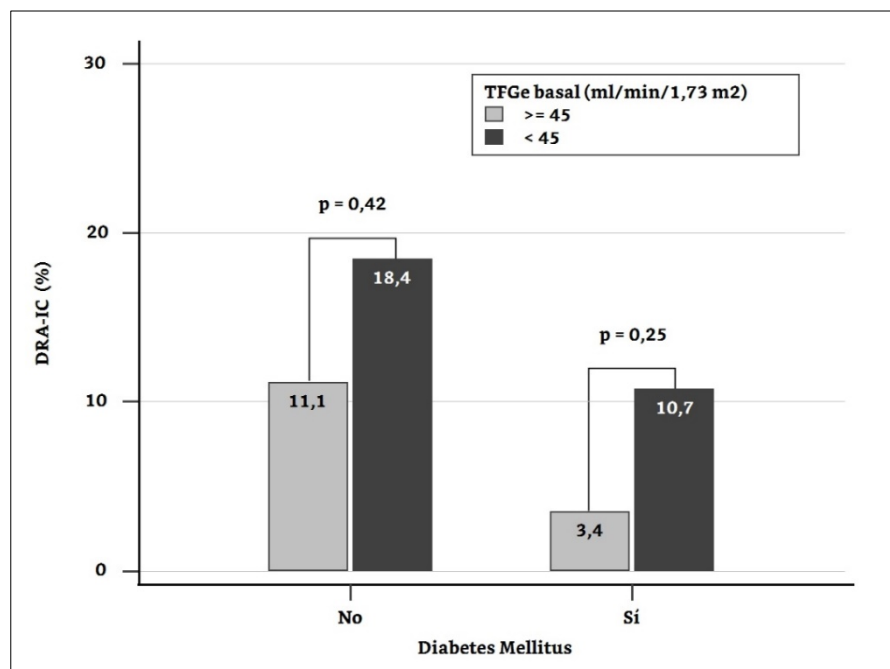


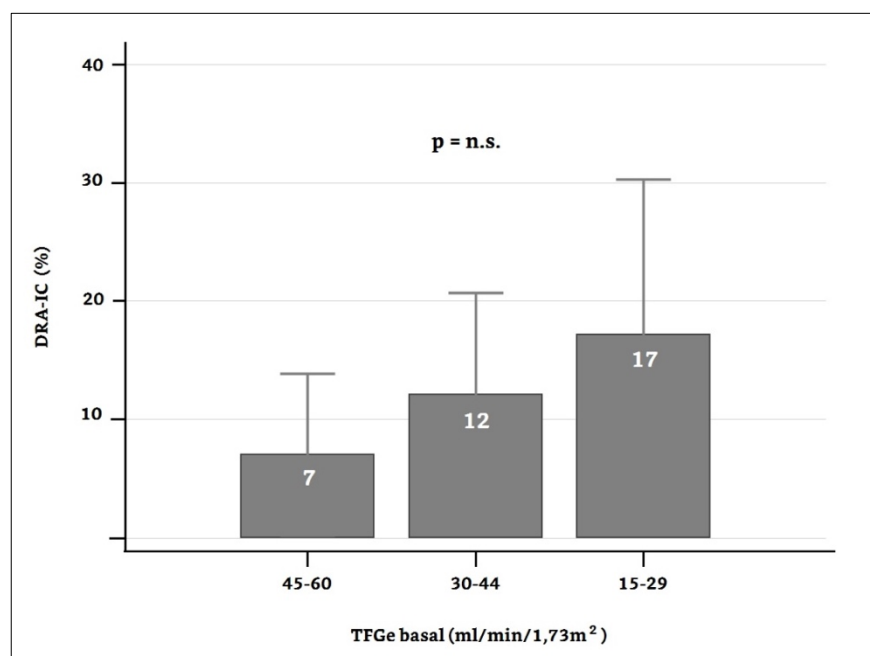
Figura S2. Tendencia de la incidencia de DRA-IC según TFGe

Figura S3. Metanálisis con 3 estudios clínicos y nuestros datos que analiza la utilidad de la TMZ para prevenir el DRA-IC en pacientes con ERC

