



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE CLORURO
SODICO ORAL E INTRAVENOSO EN LA PROFILAXIS DE
LA NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE YODADO
EN PACIENTES AMBULANTES.**

Tesis Doctoral presentada por

CECILIA SUÁREZ CARANTOÑA

Año 2023

Programa de Doctorado en

Ciencias de la salud

**EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN
DE CLORURO SODICO ORAL E
INTRAVENOSO EN LA PROFILAXIS
DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR
CONTRASTE YODADO EN
PACIENTES AMBULANTES.**

Tesis doctoral presentada por

CECILIA SUÁREZ CARANTOÑA

Director/a: PROFESOR DR. LUIS MANZANO ESPINOSA

Y

DRA. MÓNICA ANGÉLICA LÓPEZ RODRÍGUEZ

Alcalá de Henares, 06 de Abril de 2023

A Luis y Ana

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Manzano Espinosa, Director de esta Tesis Doctoral, por su fe y entusiasmo demostrados en este proyecto desde el principio. Sus brillantes aportaciones e ideas han resultado de gran utilidad en la elaboración de esta Tesis.

A la Dra. Mónica López, Directora de esta Tesis Doctoral, por su gran apoyo en la realización de este proyecto, y por el privilegio que supone trabajar con la supervisión de maestros a los que admirar.

Al Dr. Vicente Gómez del Olmo y al Dr. Fernando Hidalgo, porque me han inculcado el interés por la ciencia, la medicina basada en la evidencia y han fomentado siempre, la investigación como elemento en mi trabajo.

A Martín Fabregate, Nuria Bara, Judith Jiménez y Javier Soto, del Departamento de Investigación del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Ramón y Cajal, por su valiosa ayuda e inestimable tiempo compartido con los datos y el análisis estadístico de los resultados, y en las clases “colaterales” que recibí de Bioestadística.

A Noelia Álvarez de la Biblioteca del hospital, por las facilidades que me ha dado en la búsqueda y actualización bibliográfica.

A Raúl Ruiz, Genoveva López, Myriam Moralejo, María Morales, y a todos los médicos que han tenido pacientes incluidos en este trabajo, por su colaboración desinteresada al permitir conocer al detalle todos los datos de sus pacientes.

A Borja Merino que me ha ayudado de forma inestimable en la creación y diseño de las figuras que aparecen a lo largo de la introducción.

A mis padres, Luis y Ana, porque siempre han estado a mi lado apoyándome y animándome. Ellos me han enseñado que, con interés, dedicación y alegría en el trabajo, uno no solo puede llegar a donde quiere sino que también disfruta y es feliz.

A todos los miembros de mi familia y a mis amigos, por confiar en mí y enseñarme que con valentía y esfuerzo se consiguen los objetivos y se superan los retos.

Y por supuesto, a todos los pacientes porque ellos son la auténtica realidad de este trabajo. Si la aportación de esta Tesis supone algún beneficio en su futuro, será mi mayor recompensa. Ellos son un estímulo permanente y constante en mi labor clínica diaria e investigadora.

“Todos los triunfos nacen cuando nos atrevemos a comenzar”.

Eugene Ware

V

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 EL RIÑÓN.....	3
1.1.1 Anatomía y fisiología renal.....	3
1.1.2 Exploración funcional.....	9
Filtración glomerular.....	9
Pruebas de aclaramiento.....	9
Determinación de productos metabólicos en sangre y orina.....	11
Estimación de la filtración glomerular.....	13
Concentración, dilución y acidificación.....	14
1.2 FRACASO RENAL AGUDO.....	14
1.2.1 Prerrenal.....	15
1.2.2 Renal o parenquimatoso.....	16
1.2.3 Postrenal u obstructivo.....	16
1.2.4 Evolución en la definición.....	17
1.3 CONTRASTE YODADO INTRAVENOSO.....	20
1.4 NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE.....	22
1.4.1 Concepto y definición.....	22
1.4.2 Antecedentes históricos.....	23
1.4.3 Fisiopatología.....	24
1.4.4 Factores de riesgo e incidencia de CA-AKI.....	33
1.4.5 Prevención.....	37
2 HIPÓTESIS GENERAL Y OBJETIVOS	47
2.1 HIPÓTESIS.....	49
2.2 OBJETIVO PRINCIPAL.....	49
2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	49
3 MÉTODOS	51
3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO.....	53
3.2 RECLUTAMIENTO Y SELECCIÓN.....	54
3.2.1 Participantes.....	54
3.2.2 Aleatorización y enmascaramiento.....	56
3.3 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....	56
3.3.1 Administración del fármaco del estudio.....	56
3.3.2 Desarrollo del estudio.....	57
3.3.3 Contabilidad del producto en investigación.....	60
3.3.4 Tratamiento previo y concomitante.....	60
3.3.5 Variables y recogida de muestras.....	61
3.4 EVALUACIONES.....	64
3.4.1 Evaluaciones de eficacia.....	64
3.4.2 Evaluaciones de seguridad.....	64
3.4.3 Discontinuación de sujetos y finalización del estudio.....	67
3.4.4 Gestión de datos.....	67
3.5 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	68
3.5.1 Determinación del tamaño de la muestra.....	68

3.5.2	Análisis estadísticos.....	68
4	RESULTADOS	73
4.1	Eficacia y seguridad de la hidratación oral.....	76
4.1.1	Selección de la población del estudio.....	76
4.1.2	Eficacia de hidratación con cloruro sódico en la prevención de CA-AKI. ..	78
4.1.2.1	Descripción de la población por protocolo.....	78
4.1.2.2	Análisis de no inferioridad (oral <i>vs.</i> intravenoso).	82
4.1.2.3	Comparación de la evolución de variables continuas de eficacia según rama de tratamiento.	87
4.1.3	Seguridad de la hidratación con cloruro sódico oral en la prevención de CA- AKI.....	88
4.1.3.1	Descripción de la población por intención de tratar.	89
4.1.3.2	Características basales de laboratorio de la población por ITT.....	90
4.1.3.3	Análisis de seguridad.	92
4.2	Asociación entre variables clínicas y biomarcadores con CA-AKI.	93
4.2.1	Análisis univariante.....	94
4.2.1.1	Asociación entre variables clínicas basales y CA-AKI.	94
4.2.1.2	Asociación entre biomarcadores basales de función renal y CA-AKI.	96
4.2.2	Análisis multivariante.....	97
4.2.2.1	Relación entre parámetros bioquímicos basales y CA-AKI, ajustado por factores de riesgo.....	98
4.2.2.2	Modelo predictivo de CA-AKI.....	101
4.2.3	Asociación entre la evolución de parámetros bioquímicos y desarrollo de CA-AKI.....	102
5	DISCUSIÓN	105
5.1	Población del estudio.	107
5.2	Eficacia de la hidratación oral en la prevención de CA-AKI.....	110
5.2.1	Incidencia de CA-AKI en nuestra población.	110
5.2.1.1	La ERC como factor de riesgo de CA-AKI.	112
5.2.1.2	La edad como factor de riesgo de CA-AKI.....	114
5.2.1.3	Insuficiencia cardíaca como factor de riesgo de CA-AKI.....	115
5.2.1.4	Diabetes como factor de riesgo de CA-AKI.....	117
5.2.1.5	Antecedentes oncológicos como factor de riesgo de CA-AKI.....	118
5.2.2	Evaluación de la no inferioridad de la hidratación oral frente a la intravenosa.	119
5.3	Seguridad de la hidratación oral en la prevención de CA-AKI.....	123
5.4	Asociación entre variables clínicas y biomarcadores basales con la incidencia de CA-AKI.....	124
5.4.1	Asociación entre la evolución de parámetros bioquímicos y desarrollo de CA-AKI.....	127
5.5	Limitaciones	131
6	CONCLUSIONES	133
7	BIBLIOGRAFÍA	137

LISTA DE ABREVIATURAS

μmol/l: micromol/litro

A: años

ACr: Aclaramiento de Creatinina.

ADQI: *Acute Dialysis Quality Initiative.*

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

AKIN: *Acute Kidney Injury Network.*

Alb/Cr: albumina/creatinina.

BNP: *Brain Natriuretic Peptide:* péptido natrurético cerebral.

CA-AKI: *Contrast Associated Acute Kidney Injury:* fracaso renal agudo asociado a contraste.

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.*

CI: contraste iodado.

CI-AKI: *Contrast Induced Acute Kidney Injury:* fracaso renal agudo inducido por contraste.

CIN: *Contrast Induced Nephropathy:* nefropatía inducida por contraste.

Cr: Creatinina sérica.

CrO: Creatinina en Orina.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

DM: Diabetes Mellitus.

EA: Evento Adverso.

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ESUR: *European Society of Urogenital Radiology.*

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FG: filtración glomerular.

FGF-23: *Fibroblast Growth Factor-23.*

GI: Gastrointestinal.

H: Hora.

HCI: Hoja de Consentimiento Informado.

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Intervalo de Confianza.

ICC: Insuficiencia Cardíaca.

IL-18: Interleucina-18

ITT: Intención de tratar.

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes.*

KIM-1: *Kidney Injury Molecule-1.*

Kg: kilogramo

L-FABP: *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein.*

mEq/L: miliEquivalentes/litro.

mg/dL: miligramos/decilitro.

mL/kg/h: mililitro/kilogramo/hora.

mL/s: mililitro/segundo.

mL/min: mililitro minuto.

mmHg: milímetros de mercurio.

mOsm/kg: miliosmol/kilogramo.

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease.*

NaCl: cloruro de sodio.

NAG: N-acetil-β-D-glucosamina.

NGAL: *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin.*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

Ng/mL: nanogramos/mililitro.

NO: Óxido Nítrico.

NYHA: *New York Heart Association.*

OR: *Odds Ratio.*

PAS: presión arterial sistólica.

PC-AKI: *Post Contrast Acute Kidney Injury,* fracaso renal agudo post-contraste.

PP: Por Protocolo.

RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss, End.*

ROS: *Reactive Oxygen Species,* especies reactivas de oxígeno.

Sc: superficie corporal.

SSF: Suero Salino Fisiológico.

TC: Tomografía axial Computarizada.

TFG: Tasa de Filtración Glomerular.

TFGe: Tasa de Filtración Glomerular estimada.

UICEC: Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos.

V: Volumen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía renal.	4
Figura 2. Anatomía de la vascularización renal arterial.	5
Figura 3. Representación de una nefrona.	7
Figura 4. Aclaramiento de creatinina en 24 horas.	10
Figura 5. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular.	13
Figura 6. Criterios RIFLE.	17
Figura 7. Criterios AKIN.	19
Figura 8. Fisiopatología de la nefropatía por contraste.	26
Figura 9. Representación de la nefrona y los biomarcadores de función renal.	27
Figura 10. Diagrama de flujo del estudio.	76
Figura 11. Principales comorbilidades y su distribución entre los grupos oral e intravenoso en la población por protocolo.	80
Figura 12. Representación gráfica del tratamiento crónico de la población por protocolo.	81
Figura 13. Diagrama de efectos (forest plot) del resultado primario (análisis principal y análisis de sensibilidad).	83
Figura 14. Representación de las comorbilidades según los subgrupos y desarrollo de CA-AKI.	96
Figura 15. Evolución de la creatinina sérica y la TFG durante las 48h tras el contraste, según el desarrollo de evento.	103
Figura 16. Evolución de cistatina C y urea durante las 48h tras el contraste, según el desarrollo de evento.	103
Figura 17. Evolución de L-FABP y KIM-1 durante las 48h tras el contraste según el desarrollo de evento.	104

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escala de riesgo de fracaso renal agudo postexposición a contraste yodado.....	35
Tabla 2. Escala de riesgo de fracaso renal agudo preexposición a contraste yodado.....	35
Tabla 3. Resumen del programa de actividades del estudio.	59
Tabla 4. Definiciones de seguridad.....	66
Tabla 5. Características basales de la población por protocolo según rama de tratamiento.	79
Tabla 6. Parámetros antropométricos y signos vitales basales de la población por protocolo según rama de tratamiento.....	81
Tabla 7. Análisis de subgrupos para el resultado principal del ensayo clínico (población por protocolo).....	85
Tabla 8. Análisis de subgrupos para el resultado principal empleando la definición de AKI propuesta por la KDIGO (población por protocolo).	86
Tabla 9. Diferencias en las variables continuas de eficacia durante las 24-48 horas post- contraste entre los grupos de hidratación oral e intravenosa para la población por protocolo (PP).....	88
Tabla 10. Características clínicas y demográficas basales según rama de tratamiento en la población por intención de tratar.	90
Tabla 11. Parámetros bioquímicos basales y comparación según rama de tratamiento en la población por intención de tratar.....	91
Tabla 12. Análisis de seguridad. Eventos adversos.....	93
Tabla 13. Asociación entre variables clínicas basales y CA-AKI.....	95
Tabla 14. Asociación entre biomarcadores basales y CA-AKI.....	97
Tabla 15. Asociación entre Creatinina y CA-AKI.....	98
Tabla 16. Asociación entre Cistatina C y CA-AKI.....	99
Tabla 17. Asociación entre Urea y CA-AKI.....	100
Tabla 18. Asociación entre L-FABP y CA-AKI.....	101

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 EL RIÑÓN.

1.1.1 Anatomía y fisiología renal.

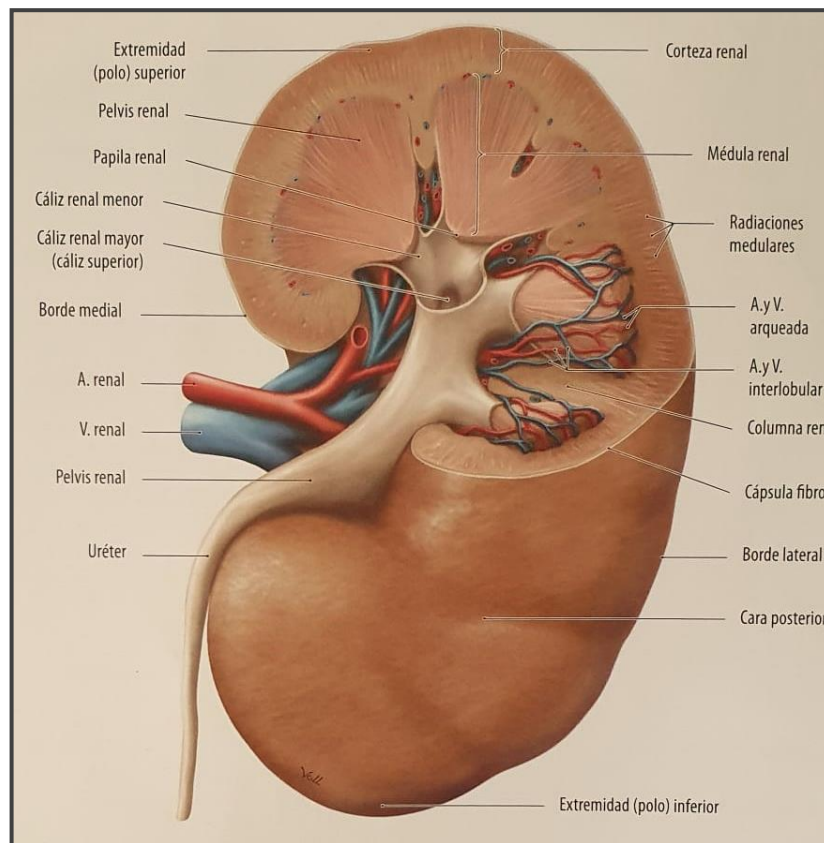
Los riñones son dos órganos encapsulados que se sitúan por debajo del diafragma a la altura de las vértebras decimoprimera dorsal y tercera lumbar, en la región retroperitoneal del abdomen.¹ El derecho ocupa una posición más baja que el izquierdo. Habitualmente, cada uno pesa unos 150 g y mide 16 cm de alto, 6 cm de largo y 3 cm de ancho.¹

Las relaciones con otros órganos y estructuras son las siguientes: en la cara posterior con la musculatura diafragmática y de la fosa lumbar; cara anterior, el derecho con la segunda porción del duodeno, asas intestinales y el hígado; el izquierdo con el cuerpo y cola del páncreas, el estómago, el bazo y asas intestinales.² En el polo superior se encuentran las glándulas suprarrenales.

Si realizásemos un corte longitudinal sobre el riñón, se observarían dos áreas: la corteza, bajo la cápsula y la médula, en la región más interna. Esta última está formada por varias pirámides cuyos vértices desembocan en los cálices renales y estos, a su vez, en la pelvis renal que se prolonga hasta el uréter.¹

Los uréteres transportan la orina hasta la vejiga donde queda almacenada hasta que se vacía. El uréter, los vasos linfáticos, la inervación, la vena y la arteria renal salen y penetran respectivamente por el borde renal medial constituyendo el hilio.¹ La anatomía renal descrita, se presenta en la **Figura 1**;Error! No se encuentra el origen de la referencia.²

Figura 1. Anatomía renal.

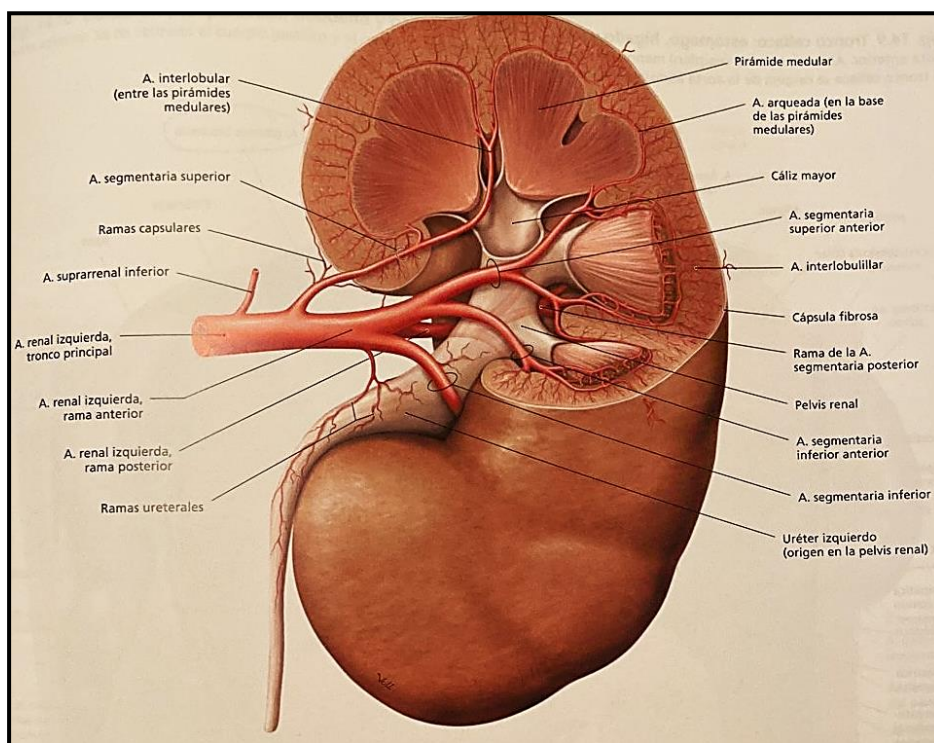


Tomada del atlas de anatomía, Prometheus.²

La arteria renal se divide en arterias segmentarias que dividen al riñón en cinco segmentos, y estas a su vez en interlobulares, las cuales en las bases de las pirámides se convierten en arterias arciformes que emiten arterias

interlobulillares hacia la corteza y vasos rectos hacia la médula. Las arterias interlobulillares dan lugar a una arteriola aferente para cada glomérulo que tras capilarizarse en él se vuelve a juntar formando la arteria eferente que vasculariza el resto de elementos de la nefrona y posteriormente se continúa en vénulas y venas. Los vasos rectos continúan hasta el asa de Henle (Figura 2).²

Figura 2. Anatomía de la vascularización renal arterial.



Tomada del atlas de anatomía, Prometheus.²

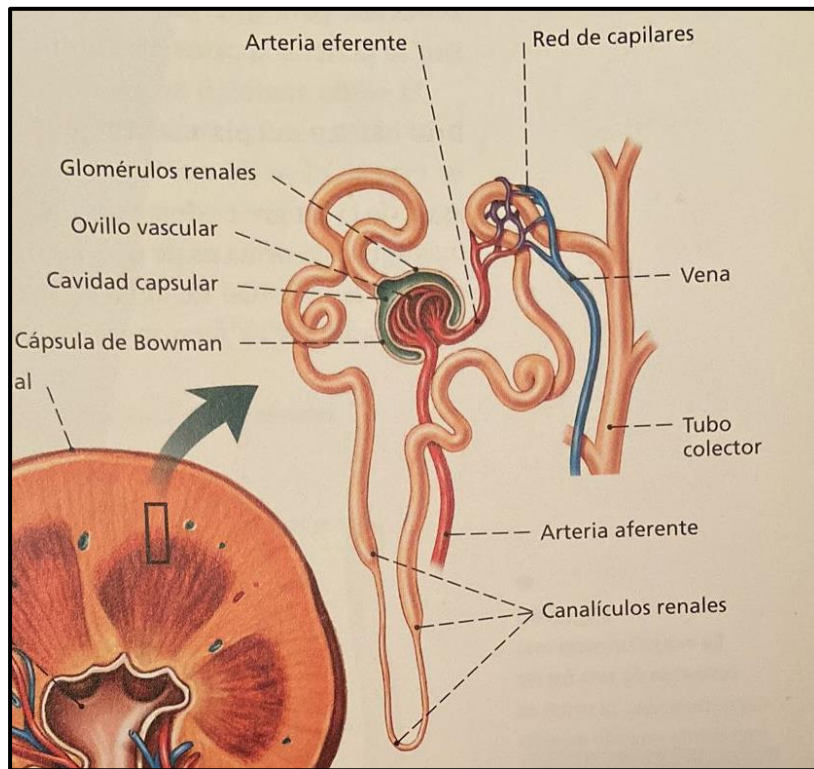
La inervación renal es fundamentalmente vegetativa, la parasimpática procede del nervio vago y la simpática de los nervios espláncnicos torácicos.²

El riñón está formado por más de un millón de unidades funcionales, llamadas nefronas, que se encuentran embebidas en tejido conjuntivo y son capaces de formar orina individualmente. Las células que las componen no se pueden generar de nuevo por lo que, con el envejecimiento y la lesión o enfermedad renal hay una pérdida progresiva e irreversible del número de nefronas.³

La estructura de la nefrona explica por qué podemos concentrar la orina. Cada una de ellas está formada por un corpúsculo renal y un sistema tubular. El corpúsculo consta de una red de capilares, el glomérulo, que filtran grandes cantidades de sangre y una envoltura epitelial llamada cápsula de Bowman. Consta de un polo vascular y un polo urinario, por donde sale la orina hacia el sistema tubular que procesa el líquido filtrado y lo convierte en orina.³ El sistema tubular se puede dividir en túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector. Los glomérulos y los túbulos contorneados se encuentran en la corteza mientras que el asa de Henle y los túbulos colectores forman parte de la médula renal. Cabe destacar el aparato yuxtglomerular que es una estructura formada por una parte del túbulo contorneado distal, conocida como mácula densa, capaz de detectar cambios en el flujo y la concentración de la orina; una arteriola aferente con baroreceptores, células mesangiales extraglomerulares y el sistema nervioso

simpático renal lo que permite el ajuste de la composición de la orina y el mantenimiento de la homeostasis (Figura 3).³

Figura 3. Representación de una nefrona.



Tomada del atlas de anatomía, Prometheus.²

La función principal del riñón es mantener la homeostasis del medio interno y la eliminación de productos tóxicos mediante la formación y modificación de la orina. Además, también participa en los sistemas endocrino y metabólico, así como en la regulación de la presión arterial.³

La formación de la orina comienza con el paso de fluido desde el capilar vascular hacia el espacio urinario en el glomérulo (filtrado glomerular). Este mecanismo depende de la presión hidrostática capilar (favorece que el plasma

atraviase la membrana basal glomerular), la presión oncótica capilar (se opone al filtrado del plasma) y presión del espacio urinario (se produce en los túbulos, al aumentar, disminuye el filtrado).³

El riñón mantiene constante el filtrado glomerular siempre que la presión arterial sistólica sea superior a 80 mmHg. El mecanismo de autorregulación consiste en la vasoconstricción o vasodilatación de la arteriola aferente, la vasoconstricción de la arteriola eferente y un mecanismo de regulación del aparato yuxtaglomerular en función de la composición iónica de la orina.³

La **función tubular** depende de tres segmentos: en primer lugar, el túbulo proximal donde se reabsorbe la mayor parte del agua, iones, glucosa, bicarbonato y proteínas filtradas. En segundo lugar, el asa de Henle que reabsorbe agua en su rama descendente y cloro, sodio y magnesio en la ascendente; y por último el túbulo distal y colector donde se produce un ajuste de los elementos finales de la orina.³

Las **funciones endocrinas** más características son la activación de la vitamina D, la producción de eritropoyetina y una pequeña parte de la gluconeogénesis. Además, sintetiza hormonas como la aldosterona o la renina y regula la vasopresina, los péptidos natriuréticos y la angiotensina.³ Así, cuando cae la presión arterial, el aparato yuxtaglomerular libera renina que cataliza la angiotensina I, que a su vez, se convierte en angiotensina II. Ésta

última produce retención de sodio y agua para aumentar la volemia, libera aldosterona que permite la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio y activa el sistema nervioso simpático que produce vasoconstricción de la arteriola eferente y vasodilatación de la aferente.³

1.1.2 Exploración funcional.

Filtración glomerular.

El filtrado glomerular es el parámetro que se ha acordado como indicador de la función renal. Se puede determinar mediante el estudio del aclaramiento de diferentes sustancias o midiendo en sangre diferentes productos de desecho, que habitualmente son eliminados por filtración como la creatinina, la urea o la cistatina C.³

Pruebas de aclaramiento.

El aclaramiento de una sustancia es el volumen de plasma que queda libre de dicha sustancia por unidad de tiempo (mL/min) tras el paso por el riñón.¹ La cantidad eliminada de la sustancia es el producto de su concentración por el volumen de orina en la unidad de tiempo.¹ La filtración glomerular se puede obtener si estudiamos el aclaramiento de una sustancia no reabsorbida, no segregada o no metabolizada.¹

Se puede realizar una medida más exacta empleando técnicas de evaluación con sustancias exógenas (inulina o yotalamato y ácido dietilentriaminopentaacético) que cumplen estas condiciones.¹ Sin embargo, la complejidad de estas técnicas impide su uso en la práctica clínica diaria.³

Habitualmente, la filtración glomerular se estima mediante el aclaramiento de creatinina. Para ello, se emplea una fórmula matemática (**Figura 4**) que incluye el volumen urinario y la creatinina en suero y en orina. El aclaramiento de creatinina se expresa en mililitros por minuto ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) y sus valores normales son de $120 \pm 20 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ en el hombre y de $95 \pm 20 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ en la mujer.³ La enfermedad renal crónica y una recogida inadecuada de la orina pueden alterar esta estimación.

Figura 4. Aclaramiento de creatinina en 24 horas.

$$\text{ACr (mL/min)} = \frac{\text{CrO (mg/dL)} \times V (\text{mL/min} \times 1.73)}{\text{Cr (mg/dL)} \times 1440 \times \text{Sc}}$$

ACr: Aclaramiento de creatinina, CrO: creatinuria, V: volumen de orina en 24h, Cr: creatinina sérica, Sc: superficie corporal.

Determinación de productos metabólicos en sangre y orina.

La urea y la creatinina son productos del metabolismo proteico eliminados por filtración glomerular. Por ello, su elevación en el suero sugiere una disminución de la función renal.

La **urea** se sintetiza en los hepatocitos a partir del amoniaco de las proteínas degradadas y se elimina por el riñón. Los valores normales de urea en sangre son de 20-40 mg/dL.¹

La **creatinina sérica** (Cr) es un producto de degradación de la fosfocreatina muscular con liberación constante a la sangre. Los valores normales oscilan entre 0,8 y 1,1 mg/dL.¹ La relación entre los niveles de creatinina y la filtración glomerular es inversa, a mayor creatinina, menor filtración. Sin embargo, el aumento de Cr no sólo depende de una reducción de la filtración glomerular, sino también de la acumulación sistémica de Cr generada por los músculos esqueléticos, de la edad, el sexo, y el estado de hidratación. Por este motivo el aumento de los valores de Cr no es específico de la etiología y no permite determinar la causa de la nefropatía.³ Además, el aumento de Cr se produce 24 a 72 horas tras el daño renal lo que limita su utilidad para el diagnóstico precoz.³ Por ello, es necesario conocer los valores previos del paciente y realizar determinaciones cada 24 horas si el contexto clínico es compatible con insuficiencia renal aguda.^{4,5}

En definitiva, el principal inconveniente del empleo de la creatinina es el retraso diagnóstico de la alteración renal aguda, ya que cuando esta se detecta nos encontramos en una fase de daño establecido.⁵

Otro marcador utilizado para la detección del daño renal es la **cistatina C**. Se trata de una proteína de bajo peso molecular filtrada libremente en el glomérulo, reabsorbida en el túbulo proximal y no secretada ni metabolizada posteriormente.¹ Su medida en sangre es útil en la evaluación de la filtración glomerular, ya que no se modifica por la ingesta, el sexo, la edad o la masa muscular, constituyendo un potencial biomarcador de daño renal tanto agudo como crónico. Algunos estudios han demostrado que la cistatina C es mejor indicador de la función renal que la creatinina debido a su ritmo de producción constante y su vida media más corta, lo que refleja más rápido los cambios en la tasa de filtración.^{6,7} Además, se trata de un marcador pronóstico ya que el aumento de los niveles de cistatina C se asoció con mayor mortalidad y necesidad de diálisis en pacientes con insuficiencia renal aguda.⁸

Debido a la dificultad en la detección precoz del daño renal agudo, han surgido otros biomarcadores complementarios: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo (NGAL por sus siglas en inglés *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), molécula de daño renal (KIM-1, *kidney injury molecule-1*), proteína de unión a ácidos grasos del hígado (L-FABP, *liver-type fatty acid-*

binding protein). N-acetil-β-D-glucosamina (NAG), Interleucina-18 urinaria (IL-18), factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23, *fibroblast grow factor 23*), proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP7, *insulin-like growth factor-binding protein 7*), inhibidor tisular de las metaloproteinasas 2 (TIMP-2, *tissue inhibitor of metalloproteinase 2*) y calprotectina.

Estimación de la filtración glomerular.

Como hemos mencionado anteriormente, determinar la filtración glomerular no es sencillo, bien por la costosa determinación de algunas moléculas o por la alta variabilidad de otras. En este contexto, se han propuesto diversas ecuaciones que estiman el filtrado glomerular empleando determinaciones plasmáticas de creatinina, características antropométricas, de género y, ocasionalmente, otros parámetros sanguíneos como se muestra en la

Figura 5.

Figura 5. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular.

$$\text{Cockcroft-Gault ACr (mL/min)} = \{ (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \} (0,85 \text{ si mujer}) / \text{Cr (mg/dL)} \times 72$$

$$\text{MDRD abreviada FG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 0,742(\text{si mujer}) \times 1,21(\text{si raza negra})$$

$$\text{EPI CKD (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} \times 1,018 [\text{mujer}] \times 1,159 [\text{raza}]$$

ACr: aclaramiento de creatinina, Cr: creatinina sérica, FG: filtración glomerular.

La más sencilla es la ecuación de Cockcroft-Gault, ajustada a la superficie corporal pero sobreestima la filtración glomerular.¹ La ecuación MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) es más compleja, incluye seis variables: creatinina sérica, edad, sexo, raza, albúmina y urea; es la más útil en insuficiencia renal, aunque infraestima la filtración glomerular en poblaciones con función renal poco alterada.¹ Por último, la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration*) es la de elección en personas con una filtración glomerular superior a 60 mL/min/1,73 m².¹

Concentración, dilución y acidificación.

El examen de la orina comprende el estudio del sedimento, pruebas bioquímicas y el análisis microbiológico. El estudio macroscópico del sedimento incluye la cantidad, el ritmo de emisión, color, olor y transparencia. El microscópico permite observar componentes como hematíes, que pueden aparecer en el daño glomerular o cilindros en las alteraciones tubulares. La evaluación bioquímica de la orina incluye pruebas rápidas y la medida de componentes como la urea, creatinina, iones, proteínas, etc.

1.2 FRACASO RENAL AGUDO.

El fracaso renal agudo se define como una disminución brusca, en el transcurso de horas o días, de la función renal.⁹ Como consecuencia de esto se produce la disminución del filtrado glomerular, el aumento de productos

nitrogenados y tóxicos, la alteración de la homeostasis y la disminución de la diuresis.¹ Es un síndrome clínico ocasionado por diversas etiologías: azotemia prerrenal, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, enfermedades glomerulares y vasculíticas agudas y la nefropatía obstructiva aguda.⁹ Generalmente se clasifica en:

1.2.1 Prerrenal.

Es el más frecuente, agrupa más del 50% de los casos de fracaso renal agudo, es reversible, se produce por una disminución de la presión capilar glomerular secundaria a hipovolemia, hipoperfusión renal, isquemia arterial selectiva o fármacos que anulen la respuesta adaptativa.¹ Cuando no se corrige este daño se produce un fallo parenquimatoso.

Las manifestaciones clínicas comunes serán aumento de la creatinina y de los productos nitrogenados, así como oliguria. Sin embargo, habrá otros signos y síntomas que dependerán de la etiología. En caso de hipovolemia el paciente tendrá sed, hipotensión arterial y sequedad mucosa mientras que los pacientes con volumen ineficaz presentarán edema, ascitis y datos de insuficiencia cardiaca.

1.2.2 Renal o parenquimatoso.

Se produce si hay necrosis tubular, vasculitis, afectación glomerular o afectación intersticial.¹

La necrosis tubular aguda es la causa más frecuente de fracaso renal parenquimatoso.¹ Como la médula renal presenta una circulación más lenta que la corteza, existe más riesgo de necrosis tubular si se mantiene la presión arterial baja de forma sostenida.³ En este contexto habrá apoptosis celular con acumulación de detritus en los túbulos, vasoconstricción de la arteriola aferente y descenso de la permeabilidad glomerular que producirá oliguria y un síndrome urémico.³ La situación suele durar una o dos semanas hasta la regeneración tubular aunque puede permanecer y no producirse la recuperación.¹

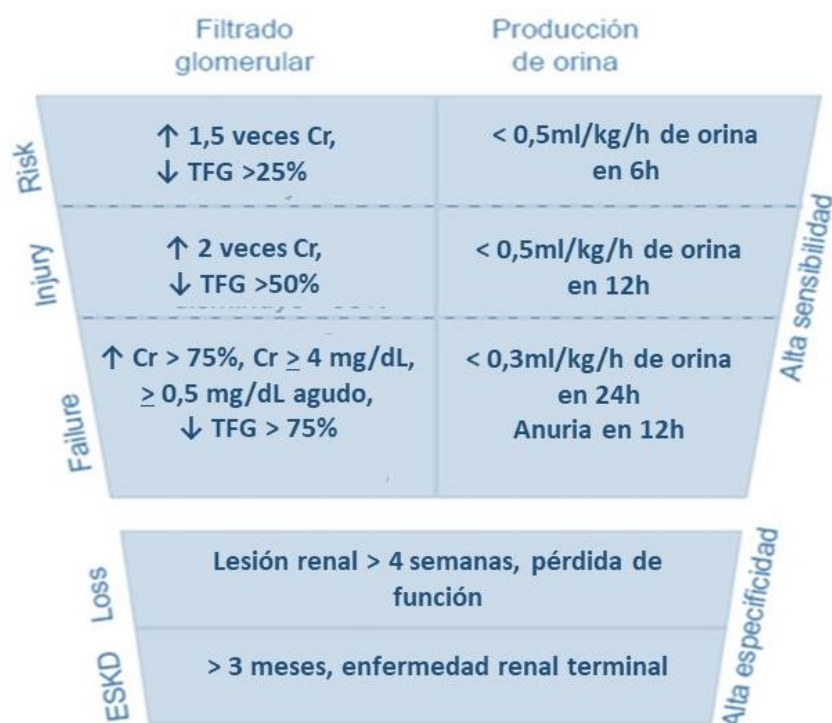
1.2.3 Postrenal u obstructivo.

En este caso, existe una obstrucción en el sistema excretor posterior al riñón que impide la eliminación de la orina. Las etiologías pueden ser, una retención de orina vesical, un cálculo ureteral, una compresión extrínseca del uréter, etc.

1.2.4 Evolución en la definición.

El fracaso renal agudo en muchas ocasiones es multifactorial ya que las condiciones previamente mencionadas no son excluyentes y pueden coexistir en un mismo paciente. Además, se trata de un proceso dinámico que puede evolucionar hacia la resolución o el empeoramiento en horas.⁵

Figura 6. Criterios RIFLE.



Adaptada de Acute Dialysis Quality Initiative workgroup.¹⁰ ESKD: End Stage Kidney Disease, Cr: creatinina sérica, TFG: Tasa de Filtración Glomerular.

Hasta 2004, no había consenso sobre la definición y estadificación del fracaso renal agudo, existiendo más de treinta definiciones en la literatura. Fue el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) quien estableció los criterios denominados RIFLE, [acrónimo en inglés de: riesgo (*Risk*), daño (*Injury*), fallo (*Failure*), pérdida (*Loss*), y estado final (*End*)] de la enfermedad renal, tras un

consenso de expertos celebrado ese mismo año.¹⁰ Las características de este sistema se representan en la **Figura 6**.¹⁰

El periodo de tiempo para clasificar a un paciente son siete días. A la hora de emplear estos criterios, se debe utilizar el criterio (creatinina, tasa de filtración glomerular o diuresis) que clasifique al paciente como más grave.¹⁰

La adecuación y la validez de los criterios RIFLE fueron probadas por estudios realizados en un gran número de pacientes de diferentes poblaciones. Sin embargo, algunos investigadores han señalado el uso de la tasa de filtración glomerular como limitación de esta clasificación.^{11,12}

Por ello, en 2007, la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) actualizó las recomendaciones RIFLE y estableció nuevos criterios diagnósticos con tres estadios de gravedad representados en la **Figura 7**.¹³

Uno de los cambios más destacados es que se consideró suficiente para definir fracaso renal agudo un aumento absoluto mayor o igual a 0,3 mg/dL en la creatinina sérica. Además, recomendaron la evaluación de los cambios de la creatinina sérica durante un período de 48 horas, en lugar de comparar el valor actual con la creatinina basal.¹³ Se excluyeron de la definición los criterios RIFLE y el uso de la tasa de filtración glomerular.

Figura 7. Criterios AKIN.¹³

AKIN I	AKIN II	AKIN III
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Cr ≥ 0,3 mg/dL • ↑ Cr x 1,5 - 1,9 veces respecto a la basal. • Diuresis < 0,5 mL/kg/h durante 6-12 h 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Cr x 2,0 - 2,9 veces respecto a la basal. • Diuresis < 0,5 mL/kg/h durante 12 h 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Cr >3,0 veces respecto a la basal. • Valor de Cr ≥ 4 mg/dL • Necesidad de terapia de reemplazo renal. • Diuresis < 0,3 mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h

AKIN Acute Kidney Injury Network, Cr: Creatinina sérica.

Finalmente, en 2012, la organización *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) combinó estas dos clasificaciones y estableció nuevos criterios: aumento de la creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5 μmol/L) en un plazo de 48 horas; o un aumento de la creatinina sérica hasta ≥ 1,5 veces el valor basal, que se sabe o se presume que ha ocurrido en los siete días anteriores; o un volumen de orina < 0,5 mL/kg/h durante seis horas.⁴

La incidencia global de fracaso renal agudo varía según las distintas poblaciones, criterios utilizados para el diagnóstico y etiología. Se han realizado estudios intrahospitalarios donde se recoge una incidencia global

entre el 3,2 % y el 21% de todos los pacientes hospitalizados y hasta el 25% de los pacientes al ingreso en la unidad de cuidados intensivos.^{4,14}

1.3 CONTRASTE YODADO INTRAVENOSO.

La disponibilidad y el empleo cada vez más frecuente de técnicas intervencionistas, tomografía computarizada y nuevas técnicas de reconstrucción tridimensional han supuesto un aumento del uso de medios de contraste yodado intravascular en las últimas décadas. Aunque existen otras técnicas como la resonancia magnética y los ultrasonidos, la mayoría de las exploraciones y procedimientos intervencionistas requieren el empleo de medios de contraste yodado para un mejor diagnóstico, mayor precisión y seguridad.¹⁵ Esto se debe a que el contraste permite definir los límites anatómicos, valorar la función de algunos órganos, el comportamiento de diferentes patologías y evaluar, de forma no invasiva, el sistema vascular.¹⁵

El contraste yodado, habitualmente, se administra por vía intravenosa o intraarterial, aunque también es posible emplear la vía entérica, intratecal o la inyección directa.^{16,17}

Los distintos tipos de contraste yodado tienen en común que son sustancias hidrofílicas con baja unión a proteínas plasmáticas, tienen un

tiempo medio de distribución de tres a diez minutos y su eliminación es fundamentalmente renal con una semivida de dos horas.^{18,19}

Las primeras aplicaciones de contraste yodado se registraron en la década de 1920 para realizar angiografías y pielografías.¹⁷ Estos primeros contrastes yodados derivaban de un precursor del ácido triyodobenzoico y eran compuestos iónicos de alta osmolaridad (aproximadamente seis veces la del plasma).¹⁵ Sin embargo, a medida que se fueron estudiando las propiedades, la toxicidad y el riesgo de reacciones adversas asociadas a estos contrastes yodados iónicos de alta osmolaridad se fue relegando su uso en favor de aquellos no iónicos y de menor osmolaridad.^{15,16}

En la actualidad, sólo están comercializados los medios de contraste de baja osmolaridad (que siguen teniendo una osmolaridad mayor a la del plasma) y los medios de contraste iso-osmolares.^{15,17-19} Los tipos más comunes de contraste utilizados hoy en día para la inyección intravascular son el iodixanol isoosmolar (aproximadamente 290 mOsm/kg), o los monómeros no iónicos de baja osmolaridad (700 a 850 mOsm/kg) (iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, ioversol, ioxilan).²⁰ Cuanto mayor es la osmolaridad, mayores son los síntomas vasculares de calor y dolor durante la inyección, así como la toxicidad renal.¹⁵

1.4 NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE.

1.4.1 Concepto y definición.

Como se ha mencionado anteriormente, el aumento de disponibilidad de técnicas de tomografía computarizada ha extendido el uso de medios de contraste yodado intravenoso para el diagnóstico y el seguimiento de diferentes patologías. El medio de contraste yodado es nefrotóxico y puede provocar un empeoramiento de la enfermedad renal crónica o una lesión renal aguda.²¹

El fracaso renal agudo asociado a contraste (CA-AKI por sus siglas en inglés), antes conocido como fracaso renal agudo post-contraste (PC-AKI), se define como una disminución de la función renal que se produce en las 48 horas posteriores a la administración de contraste yodado intravenoso pero sin poder demostrar que haya sido el contraste el único factor implicado.¹⁹ La Sociedad Americana de Radiología recomienda distinguir este término del fracaso renal agudo inducido por contraste (CI-AKI, antiguo CIN, nefropatía inducida por contraste), que implica que el deterioro de la función renal es causado por el medio de contraste per se, en ausencia de otras causas que lo justifiquen (cirugía, enfermedad ateroembólica, fármacos nefrotóxicos, compromiso hemodinámico o hipovolemia sintomática).¹⁹ Dado que es muy

difícil establecer si el contraste es la única causa de disminución de la tasa de filtración, a lo largo de este documento nos referiremos siempre a CA-AKI.

En las últimas guías clínicas de la KDIGO se define el fracaso renal agudo asociado a contraste yodado como un aumento de la creatinina sérica $> 0,5$ mg/dL con respecto al valor inicial, o la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (MDRD-4) $> 25\%$ con respecto al valor inicial.⁴ Las diferentes sociedades adoptan la definición de fracaso renal agudo de la KDIGO para considerar CA-AKI.^{18,19,22}

El CA-AKI es la tercera causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados.²¹ A pesar de que suele ser transitorio, el paciente puede desarrollar insuficiencia renal establecida, desarrollar complicaciones por una estancia hospitalaria prolongada e incluso, puede aumentar la mortalidad.^{15,23,24}

1.4.2 Antecedentes históricos.

En 1939, Holman describió un paciente con mieloma múltiple en el que se produjo una insuficiencia renal tras una pielografía; no queda claro si el contraste de la pielografía fue de tipo retrógrado o intravenoso, produciéndose la insuficiencia renal hasta 8 o 12 días después del estudio.²⁵ Aunque el caso pudo no haber sido una nefropatía por contraste, ha servido para alertar a

observadores posteriores sobre los riesgos potenciales de estos procedimientos.

El que parece ser el primer caso de insuficiencia renal aguda tras una pielografía con contraste yodado intravenoso en un paciente con mieloma múltiple fue registrado en 1954 por Bartels.²⁵

1.4.3 Fisiopatología.

La nefropatía inducida por contraste, ahora fracaso renal agudo asociado a contraste yodado, se fundamenta en los cambios hemodinámicos renales que tienen lugar tras su infusión y la toxicidad celular directa del contraste.²⁰ Se han propuesto varios mecanismos que contribuyen al desarrollo de CA-AKI, como el aumento de la viscosidad del plasma, la hipoxia local, el estrés oxidativo o la activación de la respuesta de retroalimentación túbulo-glomerular entre otros.^{20,21} Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar completamente la fisiopatología subyacente.¹⁵

El contraste yodado, en el torrente sanguíneo, ocasiona vasodilatación arterial sistémica seguida de vasoconstricción arteriolar transitoria de segundos o minutos de duración debido a su elevada viscosidad.^{20,26-28} En pacientes que presentan insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus, con reservas menores de parénquima renal, la reducción de flujo sanguíneo,

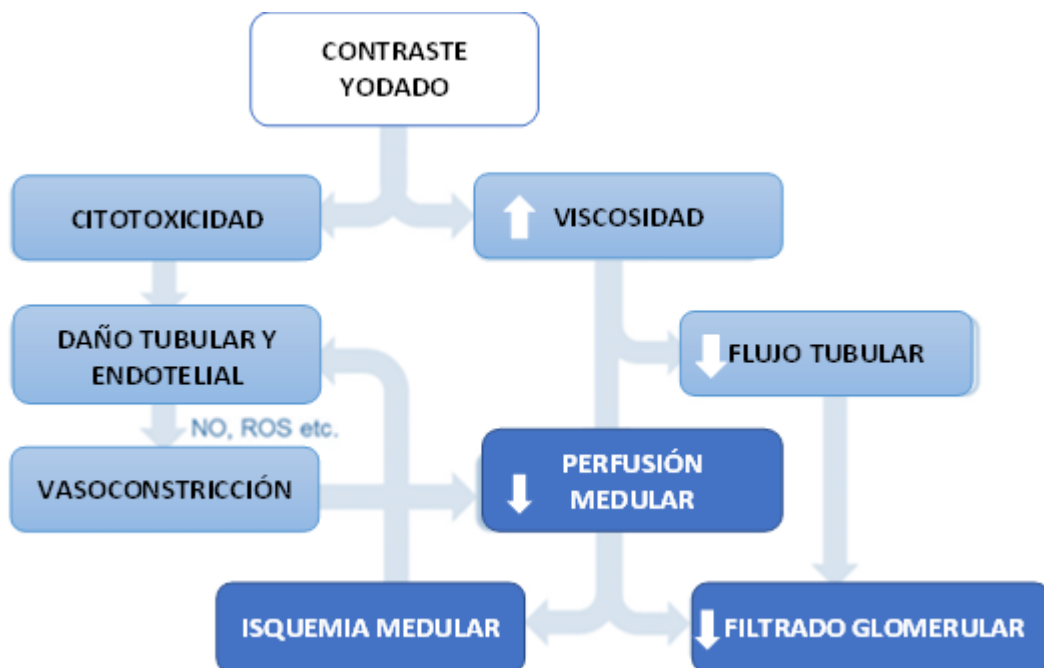
aunque transitoria, podría ocasionar isquemia tubular.²⁶ Además, según algunos autores, el contraste es captado por la superficie de las células tubulares proximales, produciendo apoptosis celular y ralentización en la eliminación del mismo.¹⁵ En este sentido, se ha publicado un estudio en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes a los que se les realizaban nefrogramas consecutivos en los que se observaban restos de contraste hasta ocho días después de su administración.²⁹

Cabe destacar que la apoptosis celular activa la cadena inflamatoria dando lugar a productos de estrés oxidativo que son tóxicos para las células disminuyendo su viabilidad y perpetuando el daño.^{15,27,30}

Otro punto a tener en cuenta es el aumento de la reabsorción tubular de sodio y el consumo de energía que ocasiona la elevada osmolaridad del contraste, que causa hipoxia sobre la médula renal.³⁰ Asimismo, se considera que existe un componente prerrenal ya que la excreción fraccional de sodio en estos pacientes suele ser menor de uno.¹⁵

En definitiva, la toxicidad renal del contraste yodado intravenoso es consecuencia de un efecto citotóxico directo sobre las células del túbulo renal y de una alteración de la hemodinámica intrarrenal.^{15,21,31} La osmolaridad elevada, la viscosidad, el volumen y la vía de administración aumentan la toxicidad generada.³¹ La combinación de estos mecanismos desencadena un proceso denominado retroalimentación tubuloglomerular con reducción de la filtración glomerular y aumento de la concentración plasmática de creatinina tras 24 o 48 horas.¹⁵ El conjunto de estos mecanismos se representan en la **Figura 8**.

Figura 8. Fisiopatología de la nefropatía por contraste.



Adaptado de Rear et al.³¹ CA-AKI: fracaso renal agudo asociado a contraste yodado, NO: óxido nítrico ROS: especies reactivas de oxígeno.

Cabe destacar que los valores de Cr sérica permanecen dentro del intervalo de referencia hasta que hay una pérdida del 50% de la función renal.³¹ Por tanto, existe un interés creciente en identificar marcadores de daño renal que permitieran la detección precoz del CA-AKI.^{4,5,30}

En esta dirección, se han estudiado distintos productos metabólicos relacionados con cambios en la función renal y el daño estructural que tienen lugar en la CA-AKI. Algunos de los marcadores estudiados, como ya se ha comentado previamente, son NGAL, KIM-1, L-FABP, NAG, IL-18, FGF-23, IGFBP-7, o calprotectina. En la **Figura 9** podemos ver una nefrona y dónde se secreta cada marcador.

Figura 9. Representación de la nefrona y los biomarcadores de función renal.

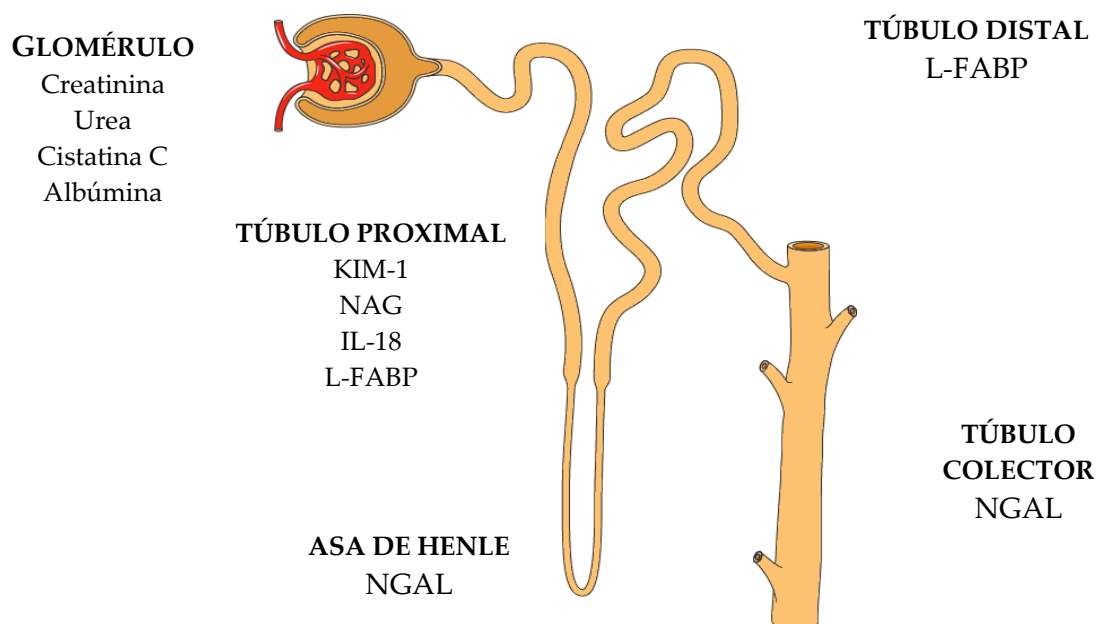


Figura propia de la autora de este trabajo. L-FABP: Liver-type fatty Acid-Binding Protein; KIM-1: Kidney Injury Molecule-1; NAG: N-acetil-β-D-glucosamina; IL-18: interleucina 18; NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin.

El marcador más estudiado es **NGAL**, se trata de una proteína secretada en la orina tras el daño de las células epiteliales del asa de Henle y del túbulo colector.³² Se puede detectar a partir de las 3 horas y alcanza su punto máximo entre las 6 y las 12 horas tras la lesión.³³ Diferentes estudios clínicos proponen a NGAL como biomarcador diagnóstico y pronóstico de fracaso renal agudo, ya que sus niveles en suero y orina aumentan más rápido que la creatinina y muestran una mayor sensibilidad; además, parece que NGAL no aumenta ante depleción de volumen rápidamente reversible.³³⁻³⁴ Se han realizado estudios en ratones que muestran cómo se eleva este marcador cuando se produce toxicidad aguda farmacológica o isquemia renal, posteriormente se han repetido en humanos obteniendo las mismas conclusiones aunque en tamaños muestrales pequeños.³³

Por otra parte, es un marcador que también se eleva en la enfermedad renal crónica secundaria a diversas causas (glomerulonefritis, poliquistosis, etc.) y en infecciones sistémicas y del tracto urinario ya que una de las funciones de NGAL es la defensa celular ante la presencia de bacterias.³²

Ante la pregunta de si es mejor utilizar la combinación de NGAL y Cr como factores pronósticos, se realizó un estudio en el que la elevación aislada de NGAL o de Cr se asoció con una incidencia del 5% de complicaciones

graves: muerte o diálisis, mientras que el uso combinado de NGAL y Cr (puntos de corte: NGAL >104 ng/mL; Cr >1,4 mg/dL) se asoció con un 15%.³⁵

En este sentido, Haase y colaboradores han observado que, en ausencia de la alteración de la creatinina, los pacientes con valores elevados de NGAL presentaban insuficiencia renal aguda subclínica y peor pronóstico que los pacientes con valores de NGAL no alterados.³⁶ Por lo tanto, NGAL y Cr podrían ser marcadores complementarios de daño y disfunción renal. En base a ello, se ha desarrollado la siguiente clasificación:³⁵

Normal → NGAL (-) y Cr (-)
Daño < 50% de la masa renal o detección precoz de enfermedad grave →
NGAL (+) y Cr (-)
Daño > 50% de la masa renal → NGAL (+) y Cr (+)
Deterioro funcional prerrenal → NGAL (-) y Cr (+)

Otro potencial biomarcador es **KIM-1**, una glicoproteína transmembrana que se expresa en otros órganos. El principal es el riñón, (en las células epiteliales del túbulo proximal) aunque se ha detectado también en endotelio, leucocitos, epitelio bronquial y biliar, etc.³⁷ Se han descrito funciones inmunomoduladoras y de defensa, parece que es la diana que utilizan algunos virus para establecer daño renal y algunos tumores agresivos para su progresión.³⁷

KIM-1 media la fagocitosis de cuerpos apoptóticos y restos celulares evitando el deterioro de función renal que se produciría si los restos celulares

permaneciesen en el lumen tubular.³⁷ Por tanto, se detecta en orina tras un detrimento renal agudo, tanto tóxico como isquémico, y desempeña un papel en la recuperación y regeneración tubular.^{30,38} En cuanto al CA-AKI, se observó que los niveles de KIM-1 a las 6 y 48 horas tras la administración de contraste, aumentaban significativamente con respecto a su nivel basal en los pacientes con fracaso renal agudo pero no en el grupo de control.³⁹ Así, la presencia de KIM-1 en orina, es un marcador temprano de CA-AKI en pacientes que se realizan un estudio con contraste y puede servir como marcador pronóstico para el desarrollo de enfermedad renal crónica posterior.³⁰ Sin embargo, en la enfermedad renal crónica, el estímulo de reparación perpetuado sobre KIM-1 ocasiona inflamación y fibrosis progresiva.⁴⁰

La **L-FABP** es una proteína que regula el metabolismo intracelular de los ácidos grasos, actuando como mediadora en el transporte a las mitocondrias y peroxisomas en las células tubulares renales.³⁰ Se ha descrito la elevación de L-FABP en orina en diferentes contextos: isquemia reperusión, nefropatía inducida por contraste, nefropatía diabética o la enfermedad renal crónica.⁴¹ Se ha documentado que la disminución del flujo sanguíneo peritubular se asocia con mayor concentración urinaria de L-FABP, y, dado que estos cambios suceden tras la administración de contraste yodado, se ha investigado sobre su papel como biomarcador de CA-AKI.³⁰ En esta dirección se realizó un estudio prospectivo en pacientes que se realizaron una coronariografía donde

se observó que los niveles de L-FABP basales eran mayores en aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron CA-AKI.⁴² Por ello, podría utilizarse para identificar a los pacientes con susceptibilidad al daño renal.⁴²

Sin embargo, en un metanálisis reciente, refieren que los estudios son muy heterogéneos y que no hay datos suficientes para establecer si es un buen marcador en el caso de CA-AKI.⁴³ Simultáneamente a esta publicación, se realizó un estudio en coronariografía, donde evaluaron tres tiempos de medida de L-FABP; se observó que los valores elevados antes del procedimiento, eran predictores de mayor riesgo de CA-AKI y esto permitía una optimización del tratamiento concomitante.⁴⁴ Las determinaciones de L-FABP posteriores a la administración de contraste no predijeron CA-AKI ni permitieron su prevención.⁴⁴ No hay datos concluyentes sobre la predicción de mortalidad o progresión a ERC de este marcador.⁴¹

La **NAG** es un enzima lisosomal localizado en el túbulo proximal.³⁰. Como el contraste yodado produce daño tubular, se han realizado diversos estudios en los que se observa que NAG se eleva de forma temprana en el desarrollo de CA-AKI.^{45,46} Parece que es un marcador predictor de síndrome cardio-renal;⁴⁶ dado que muchos estudios se realizan tras coronariografía sería interesante analizar su comportamiento en pacientes sin alteraciones

cardiacas. Además, se está estudiando su elevación en la nefropatía diabética y como predictor de las complicaciones vasculares de esta.⁴⁷

La **interleucina-18** (IL-18) es una citoquina proinflamatoria que pertenece a la familia de las interleucinas inflamatorias siendo un importante regulador de las respuestas inmunes adquiridas e innatas.⁴⁸ Esta proteína, se activa en las células del túbulo proximal y se excreta en la orina tras una lesión isquémica o necrosis tubular aguda,³⁰ mientras que no se ve afectada por la insuficiencia renal prerrenal revertida, la ERC o las infecciones del tracto urinario.⁴⁹ Sin embargo, en 2013 se publicó un metanálisis que describía una escasa especificidad de este marcador en casos de sepsis e inflamación ya que se trata de una citoquina proinflamatoria que se eleva en múltiples situaciones; de hecho, plantean mayor utilidad en niños por la ausencia de comorbilidades.⁵⁰ Sus valores empiezan a aumentar 6 horas después de la lesión y alcanzan el máximo 12 horas más tarde.⁴⁸

FGF-23 es una hormona reguladora del metabolismo del calcio y del fósforo que se eleva a medida que la enfermedad renal crónica progresa.⁵¹ Algunos estudios sugieren una elevación rápida de los niveles de FGF-23 ante un daño renal agudo.⁵²⁻⁵⁴ Solamente un estudio relaciona la elevación de FGF-23 tras 24 horas de la administración de contraste yodado con el fracaso renal agudo.⁵⁵

A pesar del creciente número de publicaciones que evalúan la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores para detectar el daño renal, aún no hay suficiente evidencia sobre su utilidad. Probablemente su empleo será asociándolos a los marcadores tradicionales para aumentar la precisión y la rapidez en el diagnóstico.

Se debe tener en cuenta que el contraste yodado ocasiona daño tubular sin lesionar el glomérulo, por lo tanto, no se observa hematuria.¹ La historia natural de la lesión tubular aguda sigue un curso de ocho a diez días, con recuperación y regeneración de las células tubulares.^{1,3} Sin embargo, cuando se destruyen las nefronas, es la fibrosis quien las sustituye ocasionando enfermedad renal crónica.¹

Dado que el contraste yodado es soluble en agua, es susceptible de estrategias de prevención que amplíen el volumen intravascular y aumenten la filtración renal y el flujo tubular, como veremos más adelante.

1.4.4 Factores de riesgo e incidencia de CA-AKI.

La definición del diagnóstico de CA-AKI empleada y las características clínicas del paciente antes de la administración del contraste yodado son factores clave para determinar la incidencia de fracaso renal asociado al mismo. Por este motivo, los datos de los diferentes estudios realizados son

muy diversos. Desde 1999 hasta 2007 se consideraba diagnóstico de fracaso renal agudo un aumento en los niveles de creatinina sérica $> 0,5$ mg/dL o $> 25\%$ respecto al nivel basal dentro de las primeras 72 horas.⁵⁶ Como se ha comentado previamente, según las directrices KDIGO, los criterios diagnósticos de fracaso renal agudo actualmente son: un aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dL o 1,5 veces su valor basal en 48 horas o una reducción del volumen de orina $< 0,5$ mL/kg/h durante seis horas.⁴

Los factores de riesgo más consensuados hasta la fecha son el deterioro previo de la función renal y la diabetes mellitus,⁵⁷ pero también hay que tener en cuenta la insuficiencia cardiaca, la deshidratación, la hiponatremia, el uso previo de diuréticos y nefrotóxicos, la hipoalbuminemia, la edad avanzada; y, el tipo y volumen de contraste administrado.^{21,58} El efecto de los factores de riesgo es sumatorio, y la probabilidad de daño renal se incrementa según aumenta el número de factores de riesgo.^{59,60}

Ante la dificultad para predecir el impacto del contraste yodado en la función renal de los pacientes, los equipos de Mehran y Maioli han desarrollado una herramienta de puntuación post y pre-exposición que se representan en las **Tablas 1 y 2** respectivamente.^{60,61} Sin embargo, estas escalas se han diseñado para angiografía coronaria y no se han validado en el caso de otros procedimientos como la tomografía computarizada (TC).

Tabla 1. Escala de riesgo de fracaso renal agudo postexposición a contraste yodado.

FACTORES DE RIESGO PREPROCEDIMIENTO	PUNTOS
PAS < 80 mmHg más de 1h	5
Soporte drogas vasoactivas	5
Balón de contrapulsación	5
Edema agudo de pulmón	5
ICC con clase funcional NYHA avanzada	5
Hematocrito < 39% en ♂, < 36% en ♀	3
Diabetes Mellitus	3
TFGe > 60 mL/min/1,73 m ²	0
60 – 40 mL/min/1,73 m ²	2
20 - 40 mL/min/1,73 m ²	4
< 20 mL/min/1,73 m ²	6
Edad > 75 años	4
Volumen de contraste	1 cada 100 mL

Adaptada de Mehran et al.⁶⁰ PAS: presión arterial sistólica, ICC: insuficiencia cardiaca, NYHA: New York Heart Association, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada. < 5 puntos: 7,5%, 6-10 puntos: 14%, 11-16 puntos: 26,1%, > 16 puntos: 57,3%.

Tabla 2. Escala de riesgo de fracaso renal agudo preexposición a contraste yodado.

FR preprocedimiento	Puntos
Exposición a CI en las 72 h previas	3
FEVI < 45%	2
Cr preprocedimiento > Cr basal	2
Cr basal > 1,5 mg/dL	2
Diabetes Mellitus	2
TFGe < 44 mL/min/1,73 m ²	2
Edad > 73 años	1

Adaptada de Maioli et al.⁶¹ FR: factores de riesgo; CI: contraste yodado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Cr: creatinina sérica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada. 0-3: riesgo bajo (1,1%), 4-6 riesgo moderado (7,5%), 7-8 riesgo alto (22,3%), > 9 riesgo muy alto (52,1%).

En la población general, la incidencia de CA-AKI tras una TC electiva no urgente con contraste es baja, entre un 0,6 y un 2,3%,^{24,62} pero aumenta en ancianos, en presencia de diabetes e insuficiencia renal, con rangos de incidencia muy variables.^{21,58} En urgencias se ha descrito una incidencia de CA-AKI tras la realización de TC del 12%,⁶³ mientras que en pacientes ambulantes sin daño renal previo se observó una incidencia de CA-AKI entre el 5 y el 13%.⁶³ Un grupo particular de pacientes a los que se les realizan TC periódicas para el seguimiento de su enfermedad son los oncológicos. En esta población también se han realizado estudios prospectivos para describir la incidencia de fracaso renal postcontraste con variación de las cifras de incidencia: 4,6%, 7,4% y 16,7% según tuviesen una TFG de 60-45 mL/min/min/1,73m², 30-45 mL/min/min/1,73m² y < 30 mL/min/min/1,73m² respectivamente.⁶⁵

En contra de estos datos, existe una corriente de autores que considera que la nefropatía por contraste es menos importante o incluso no se produce, en pacientes sin enfermedad renal crónica.^{66,67} En esta misma dirección hay autores que defienden que el deterioro renal, en pacientes ingresados, es multifactorial y no únicamente debido al contraste administrado, lo que disminuiría la incidencia.⁶⁸⁻⁷¹

En los últimos años, basándose en esta corriente, se han publicado estudios que proponen no realizar medidas de prevención en pacientes ambulantes que vayan a recibir contraste yodado intravenoso.⁷²⁻⁷⁴

Por lo tanto, durante los últimos 10 años, muchas publicaciones han puesto en duda si la nefropatía tras la administración intravenosa de contraste yodado ha sido sobreestimada, es clínicamente relevante o incluso si existe.^{73,74}

1.4.5 Prevención.

En la prevención del fracaso renal agudo postcontraste yodado se han empleado y estudiado múltiples estrategias, tanto de administración oral como intravenosa.

Antioxidantes en monoterapia o asociación.

Dado que una de las explicaciones para el deterioro renal es la oxidación, se han realizado estudios con antioxidantes como la vitamina C y E, sobre todo en la prevención del CA-AKI en cateterismos cardíacos. Aunque algunos autores apuntan que podrían ser beneficiosos,^{75,76} no ha habido resultados concluyentes.^{77,78} Basándose en esta propiedad antioxidante, a principios de los años 2000, hubo un gran número de publicaciones proponiendo N-acetilcisteína oral o intravenosa como tratamiento en la prevención de la nefropatía por contraste.⁷⁹⁻⁸² En los años posteriores se realizaron varios metanálisis, con

elevada heterogeneidad entre los estudios, en los que no se objetivó significación estadística en la prevención con N-acetilcisteína y solicitaban trabajos de mayor calidad científica.⁸³⁻⁸⁶ Con el paso del tiempo se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados con resultados negativos para este fármaco.⁸⁷⁻⁸⁹ Sin embargo, el tema aún no se ha cerrado y hay publicaciones recientes en las que se defiende su utilidad en la angiografía.⁹⁰

Además, se han realizado análisis con combinaciones variadas de suero salino o bicarbonato sódico y N-acetilcisteína, vitamina C u otros antioxidantes que algunos autores consideran beneficiosos en determinados subgrupos de pacientes.⁹¹ Las guías europeas, ante esta diferencia de opiniones, sostienen que se puede emplear la N-acetilcisteína oral, asociada a una adecuada hidratación, puesto que su coste es bajo y no produce daño.⁹²

Tratamiento diurético.

Otra familia de fármacos empleados en la prevención del CA-AKI han sido los diuréticos, como único fármaco o asociados a hidratación intravenosa. La mayoría de los estudios se realizaron en coronariografía y arrojaron resultados negativos para los diuréticos como prevención de CA-AKI ya que describen empeoramiento de la función renal.⁹³⁻⁹⁶ Sin embargo, algunos autores defienden el empleo de furosemida asociada a sueroterapia para evitar

la sobrecarga de volumen en la coronariografía, ya que suele tratarse de pacientes con fallo de bomba.⁹⁷⁻⁹⁸

Otras combinaciones de fármacos.

También se han realizado estudios con teofilina, estatinas, antagonistas del receptor de la endotelina, calcioantagonistas e inhibidores de los receptores de angiotensina, ninguno de ellos ha mostrado claros beneficios hasta el momento e incluso se han encontrado datos en contra de antagonistas del receptor de la endotelina.⁹⁹⁻¹⁰²

Expansión de volemia con cristaloides.

A pesar de la prolija actividad científica, la expansión de volumen intravenoso con cristaloides se ha mantenido como estrategia de primera elección para la prevención del CA-AKI. El objetivo de la hidratación con cristaloides es aumentar el flujo tubular y así, la filtración glomerular, minimizando el período de contacto entre el contraste yodado y el epitelio tubular.¹⁰³ Además, pretende evitar la deshidratación y, con ello, el componente prerrenal descrito previamente. El cristaloides más utilizado es el suero salino 0,9%, seguido de bicarbonato sódico.²¹

Existe controversia sobre la superioridad del bicarbonato sódico como nefroprotector frente al suero salino 0,9%.¹⁰⁴ A favor, se han publicado diversos trabajos y metanálisis que muestran disminución de la nefropatía por

contraste en comparación con suero salino.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ Sin embargo, la mayoría destaca que existe mucha heterogeneidad entre las características de los estudios, la dosis y la velocidad de administración de la solución empleada.^{105,107,109} En contra, otros autores defienden que no se halló diferencia significativa ni en mortalidad ni en necesidad de diálisis entre la hidratación con bicarbonato sódico o con solución salina convencional¹¹⁰⁻¹¹⁴. No sólo hay estudios que consideran que son equiparables las dos soluciones, sino que incluso, algunos autores, postulan que el bicarbonato es perjudicial por las alteraciones ácido-base que puede producir.¹¹⁵⁻¹¹⁷

El suero salino 0,9% es la solución más empleada y con mayor soporte científico en los últimos años. Se han realizado múltiples estudios con distintas dosis y velocidades sin datos concluyentes hacia cuál es la mejor pauta.^{118,119} En pacientes de riesgo lo óptimo sería emplear el mínimo volumen de contraste yodado posible, combinándolo con hidratación mediante suero salino intravenoso.¹²⁰

Hasta ahora, la mayoría de sociedades científicas recomiendan realizar prevención previo a la administración de contraste yodado en personas que tengan tasas de filtración glomerular menores de 60 mL/min/1,73 m², en el caso de la KDIGO,¹²⁰ menores de 45 mL/min/1,73 m² en el caso de la *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR),²² y menores de 30 mL/min/1,73 m² en el caso del

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹²¹ y el *American College of Radiology*, aunque este último recomienda hidratación en pacientes con factores de riesgo y $\text{TFG} < 45\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$.¹⁹

Al igual que existe controversia sobre el tipo de solución intravenosa, cada grupo de trabajo defiende el empleo de una dosis y una velocidad diferente. La KDIGO recomienda en su última publicación de 2012 la expansión de volumen con bicarbonato sódico o con suero salino 0,9% en pacientes de alto riesgo con una evidencia 1A.¹²⁰ Aunque no establecen una pauta concreta, refieren que se debe iniciar una hora antes de la administración del contraste y entre tres y seis horas después. En cuanto a la hidratación oral, refieren que no debe realizarse como única medida preventiva en pacientes de riesgo (con un nivel de evidencia 1C) y consideran que se puede asociar a la intravenosa con nivel de evidencia 2D. En pacientes de bajo y moderado riesgo recomiendan la hidratación oral siempre que se asegure una ingesta adecuada de líquidos y sal, con nivel de evidencia 2C.¹²⁰

Las últimas guías clínicas de la ESUR recomiendan prevención con hidratación intravenosa, sin decantarse por un protocolo u otro, y desaconsejan la hidratación oral aislada en pacientes de alto riesgo ($\text{TFG} < 45\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) porque consideran que no hay suficiente evidencia.²²

El *American College of Radiology* ha publicado en 2021 un manual sobre el contraste yodado donde indica que solamente debe realizarse hidratación con suero salino 0,9%, sin especificar la pauta más adecuada, y, exclusivamente, en pacientes con una TFG < 30 mL/min/1,73 m².¹⁹ En caso de TFG entre 30 y 44 mL/min/1,73 m² recomiendan individualizar según otros factores de riesgo.¹⁹

Por último, las guías NICE, actualizadas en 2019, recomiendan hidratación intravenosa en pacientes con TFG < de 30 mL/min/1,73 m², y también recomiendan la hidratación oral pre y post procedimiento en el resto de pacientes de riesgo.¹²¹ Además, añaden que se debe investigar sobre los beneficios de la hidratación oral.¹²¹

Este cambio de paradigma se basa en las nuevas publicaciones que comentaremos más adelante donde se sugiere que la verdadera incidencia de CA-AKI es menor que la descrita clásicamente.¹²²

Ningún tratamiento.

De hecho, en la última década se ha planteado la duda de si realmente la hidratación con suero salino tiene alguna utilidad. Como se menciona en el apartado 1.4.4 (pág. 33), existe una corriente de autores que considera que esta entidad ha sido sobreestimada y se han publicado estudios que proponen no realizar medidas de prevención en pacientes ambulatorios de bajo riesgo que van a recibir contraste yodado intravenoso.⁷²⁻⁷⁴

En línea con este concepto, se planteó un ensayo clínico en pacientes que tenían enfermedad renal crónica estadio III, en el que no se objetivaron diferencias significativas en el desarrollo de CA-AKI entre un grupo con hidratación con bicarbonato y otro sin tratamiento.⁷² A los pocos meses se publicó otro ensayo en que se comparaban dos grupos a los que se iba a realizar un cateterismo cardiaco, uno de ellos no recibió hidratación y el otro recibió suero salino intravenoso. El ensayo tuvo que suspenderse por objetivar una incidencia de insuficiencia renal diez veces superior en el brazo sin profilaxis.¹²³ Desde entonces, pasaron años hasta que se volvieron plantear estudios con placebo en pacientes de alto riesgo que se iban a realizar una coronariografía o un TC con contraste.

Hidratación oral.

Hasta el momento, los pacientes ambulantes de alto riesgo debían acudir al hospital un día o unas horas antes de la prueba con contraste para recibir tratamiento intravenoso. Esto suponía un detrimento en su calidad de vida ya que, por sus comorbilidades, suelen precisar de mayor número de hospitalizaciones que la población general. Por este motivo se han planteado estrategias de hidratación oral ambulante.

Ya en 2006 se publicó un ensayo con cuatro brazos de tratamiento, uno de ellos con hidratación oral con NaCl, que incluyó a pacientes con ERC III

sometidos a diversos procedimientos radiológicos con contraste yodado.¹²⁴ Aunque en este brazo había pocos pacientes, los resultados sugerían que la hidratación oral con NaCl podía ser tan eficaz como la hidratación salina intravenosa en la prevención de CA-AKI.¹²⁴ En 2010, se publicó un ensayo clínico en pacientes con TFG ≤ 60 mL/min/1,73m² que se iban a realizar un cateterismo cardiaco de forma electiva en el que se observaba que no hubo diferencias significativas entre la hidratación oral (agua sola o agua + bicarbonato oral) e intravenosa.¹²⁵ En 2014, surgió otro ensayo clínico que comparaba hidratación oral e intravenosa, en pacientes con función renal normal o con ERC estadio I o II y al menos otro factor de riesgo para CA-AKI que se iban a realizar una coronariografía en el que no se observaron diferencias significativas entre ambas pautas.¹²⁶

Con estos tres ensayos mencionados y otros dos de menor potencia, en 2015 se realizó un metanálisis que incluía cinco estudios muy heterogéneos con distintas pautas de hidratación oral, intravenosa y combinada en pacientes con bajo riesgo de CA-AKI sometidos a pruebas electivas con contraste que sugiere que no hay mayor riesgo con hidratación oral.¹²⁷ En 2015 se publica otro ensayo clínico que compara hidratación oral con citrato sódico e hidratación intravenosa con suero salino fisiológico (SSF) 0,9% en pacientes de bajo riesgo, no diabéticos y con función renal conservada; observan que el

riesgo de CA-AKI no varía entre los grupos y apuntan que, además, se trata de una pauta barata con menores efectos adversos.¹²⁸

Siguiendo esta línea, en 2018, se realiza otro metanálisis sobre pacientes sin enfermedad renal crónica o con deterioro leve de la función renal que iban a realizarse una coronariografía y comparan hidratación oral e intravenosa.¹²⁹ No describen diferencias estadísticamente significativas, aunque los autores, concluyen que es mejor combinar la hidratación oral e intravenosa.¹²⁹ Del mismo modo, en 2020 se publica otro metanálisis que incluye 60 estudios, de los cuales en seis se administra hidratación oral, y concluye que la hidratación oral e intravenosa no fueron inferiores a la no hidratación y recomiendan el uso de monitorización hemodinámica en pacientes de alto riesgo, especialmente en aquellos con enfermedad renal crónica o disfunción cardíaca.¹³⁰

Posteriormente, en 2021, también se publicó un ensayo clínico que compara la hidratación oral e intravenosa con bicarbonato en pacientes ambulantes con ERC estadio IIIb a los que se va a realizar una TC electiva en el que tampoco se encuentran diferencias entre ambas pautas.¹³¹

Considerando todo lo expuesto previamente, la necesidad de hidratación antes de la realización de una TC con contraste yodado intravenoso es una pregunta abierta. Por ello, planteamos el siguiente estudio de no-inferioridad.

2 HIPÓTESIS GENERAL Y OBJETIVOS.

Capítulo 2. Hipótesis general y objetivos.

2.1 HIPÓTESIS.

La hidratación oral con cloruro sódico y agua es no inferior a la hidratación intravenosa con suero salino al 0,9% como prevención del fracaso renal agudo asociado a contraste yodado (CA-AKI) en pacientes mayores de 65 años ambulantes con enfermedad renal crónica estadio III o diabetes o insuficiencia cardiaca que se van a realizar una tomografía computarizada con contraste yodado.

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL.

El objetivo principal del estudio es demostrar la no inferioridad de la hidratación oral con cloruro de sodio comparada con la hidratación intravenosa con suero salino fisiológico al 0,9% en la incidencia de CA-AKI después de una TC con contraste.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Los objetivos secundarios son exploratorios e incluyen:

- Estimar la incidencia de CA-AKI en nuestra población y compararla con estudios previos.
- Definir en esta población aquellos factores de riesgo que se relacionan con el CA-AKI y nos pudieran permitir predecir su desarrollo.
- Evaluar la utilidad clínica de varios biomarcadores de daño renal en suero y orina para la detección de CA-AKI.

Capítulo 2. Hipótesis general y objetivos.

3 MÉTODOS.

3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO.

PNIC-Na ([NCT03476460](#)) es un ensayo clínico de no inferioridad, fase 2, unicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado. El objetivo principal es comparar la incidencia de fracaso renal agudo asociado a contraste yodado (CA-AKI, por sus siglas en inglés) en pacientes de riesgo sometidos a una TC con contraste en las 48 horas posteriores a la administración de este. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 a hidratación oral con cápsulas de cloruro de sodio e ingesta de agua libre, o bien hidratación intravenosa con suero salino fisiológico al 0,9%.

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con todas las regulaciones locales y nacionales vigentes. El protocolo del estudio y la hoja de consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (referencia del protocolo: 124-13). La hoja de consentimiento informado y el documento de aprobación se pueden consultar en los **anexos 1 y 2** respectivamente.

Antes de participar, todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. Además, el ensayo fue monitorizado de forma independiente por la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICEC) del Hospital Ramón y Cajal.

El ensayo clínico PNIC-Na fue financiado por el Ministerio de Sanidad de España a través de las Ayudas para el Fomento de la Investigación Clínica Independiente, gestionadas por el Instituto de Salud Carlos III, Madrid (proyecto nº EC11-132; 2012/0019). El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recogida, el análisis o la interpretación de los datos.

3.2 RECLUTAMIENTO Y SELECCIÓN.

Los pacientes fueron reclutados en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Medicina Interna del Hospital Ramón y Cajal y en el Servicio de Radiodiagnóstico del mismo centro.

3.2.1 Participantes.

Entre abril de 2014 y noviembre de 2019 fueron evaluados pacientes en régimen ambulatorio, mayores de 65 años, sometidos a una TC con contraste yodado, que tenían riesgo de desarrollar fracaso renal asociado a contraste.

Los criterios de inclusión fueron:

- i. Pacientes ambulantes.
- ii. Mayores de 65 años.
- iii. Capaces de dar su consentimiento informado.
- iv. Que se iban a realizar una TC con contraste.

- v. Debían presentar, al menos, uno de los siguientes factores de riesgo para desarrollar nefropatía por contraste yodado: diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca estable o enfermedad renal crónica (MDRD-4 entre 30 y 60 mL/min/1,73m²).

Los criterios de exclusión fueron:

- i. Tasa de filtración glomerular (MDRD-4) < 30 mL/min/1,73m².
- ii. Presencia de hipopotasemia (potasio sérico < 3,5 mg/dL).
- iii. Realización de otros procedimientos con contraste intravenoso en los 15 días anteriores al cribado.
- iv. Haber recibido fármacos nefrotóxicos (AINE, aminoglucósidos y/o quimioterápicos potencialmente nefrotóxicos) en las últimas 72 horas, o inmediatamente después del procedimiento.
- v. Patología crónica descompensada (insuficiencia cardíaca aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o hipertensión arterial mal controlada).
- vi. Alergia al contraste yodado.
- vii. Presencia de hipercloremia o hipernatremia.

3.2.2 Aleatorización y enmascaramiento.

Tras la inclusión, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 mediante una secuencia informática generada por bloques para garantizar equilibrio entre los brazos del estudio. Se utilizó un sistema de asignación automatizado, de modo que la secuencia fue desconocida para los investigadores. La asignación del tratamiento se realizó mediante la apertura de sobres numerados, sellados y opacos. Una vez aleatorizado el paciente, el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal suministró el tratamiento correspondiente del estudio.

3.3 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

3.3.1 Administración del fármaco del estudio.

El tratamiento intravenoso consistió en la administración de 11 mL/kg de suero salino fisiológico al 0,9% según las recomendaciones actuales. La administración se realizó en el hospital durante la hora anterior a la TC (ritmo de infusión 3 mL/kg/h) y durante las cuatro horas posteriores al procedimiento (ritmo de infusión 2 mL/kg/h).

A los sujetos del brazo de hidratación oral se les programó la toma de cápsulas de cloruro sódico (500 mg) y la ingesta de agua libre (250 mL de agua con cada dosis) cada ocho horas dentro de las 48 horas previas a la exposición

al contraste y una dosis adicional 12 horas después del procedimiento. La dosis de cloruro sódico oral se calculó en función del peso corporal del participante (100 mg/kg), de forma que la cantidad administrada fuera equivalente a la de la pauta intravenosa.

El contraste utilizado para la TC fue iodixanol (320 mg de yodo/mL) con un volumen aproximado de 100 mL, infundido a una velocidad de 2-5 mL/s.

3.3.2 Desarrollo del estudio.

Éste es el programa de actividades que siguieron los participantes durante el estudio. El resumen se representa en la *Tabla 3*.

Visita de cribado

Realizada entre dos meses y 48 horas antes del procedimiento. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Todos los candidatos firmaron una hoja de consentimiento informado (HCI) antes de cualquier procedimiento relacionado con el protocolo. Tras firmar la HCI, se asignó a cada sujeto un número de identificación único. La visita de cribado podía tener lugar el mismo día que la aleatorización (visita 1).

Visita 1. Aleatorización.

Realizada entre dos meses y 48 horas antes del procedimiento. En ella se revisaron los criterios de inclusión y exclusión. Se registraron los datos demográficos y clínicos (creatinina sérica, sodio, potasio y TFGe en ese día). El paciente fue aleatorizado y recibió información terapéutica para el grupo asignado. En el caso del brazo de cloruro sódico oral, se proporcionaron las cápsulas.

Visita 2.

El día del procedimiento. Antes de la administración de contraste, el investigador se aseguraba de que el paciente hubiera tomado la medicación del estudio (brazo de hidratación con cloruro sódico oral) y no hubiera recibido medicación prohibida. Se realizaba una exploración física. Además, se recogían muestras de sangre y orina para las determinaciones analíticas específicas y los biomarcadores (los resultados de estas determinaciones se consideraron como niveles base a lo largo del análisis de datos). A continuación, se administraba el contraste. En el brazo intravenoso, previo al contraste se administró el suero salino al 0,9%. En ambos grupos se informó de los posibles eventos adversos.

Visita 3.

Realizada 24 horas después de la administración de contraste. El investigador realizaba un examen físico, se aseguraba del cumplimiento de la medicación del estudio (brazo de cloruro de sodio oral), y notificaba los eventos adversos. Además, se recogieron muestras de sangre y orina.

Visita 4.

Realizada 48 horas después de la administración de contraste. Se realizaba la misma evaluación que la visita 3, excluyendo la evaluación del cumplimiento.

Tabla 3. Resumen del programa de actividades del estudio.

	CRIBADO	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
Criterios de inclusión y exclusión	X	X			
Consentimiento informado	X				
Aleatorización		X			
Historia clínica		X			
Variables clínicas		X	X	X	X
Administración de contraste yodado			X		
Tratamiento del estudio		X*	X		
Adherencia terapéutica				X*	
Analíticas de sangre y orina	X	X	X	X	X
Biomarcadores			X	X	X
Evaluación de EA		X	X	X	X

*Pacientes del brazo con hidratación oral. EA: evento adverso.

3.3.3 Contabilidad del producto en investigación.

El investigador principal registraba la medicación utilizada y no utilizada para cada paciente del ensayo en una hoja de registro de medicación. Con el objetivo de asegurar la trazabilidad de la medicación del estudio, se adjuntó: nombre comercial, cantidad y número de lote dispensado en cada visita.

En el caso de la hidratación oral, se llevó un registro de las cápsulas entregadas al paciente y de los blísteres devueltos a las 24 horas después del contraste (visita 3). De este modo, se evaluaba la adherencia al tratamiento.

3.3.4 Tratamiento previo y concomitante.

Toda la medicación concomitante hasta la última visita del participante se registró en el cuaderno de recogida de datos. Las terapias concomitantes no permitidas durante los 10 días anteriores y las 48 horas posteriores al procedimiento fueron: cualquier agente nefrotóxico como AINEs, quimioterápicos o inmunosupresores, antibióticos nefrotóxicos, etc.

La dosis de medicación diurética y antihipertensiva se mantuvo sin cambios desde diez días antes hasta 48 horas después de la TC. La metformina se suspendía desde 48 horas antes hasta 24 horas después de la intervención,

mientras que el ajuste de otros agentes hipoglucemiantes fue permitido en este período. No se limitó la ingesta de agua y sal.

3.3.5 Variables y recogida de muestras.

Como hemos comentado previamente, el programa de actividades, recogida de variables y muestras, se detalla en la **Tabla 3**, pág 59.

La información demográfica registrada incluye el sexo, el año de nacimiento, los antecedentes médicos y la medicación concomitante de cada participante. Se registró una exploración física completa que engloba las constantes vitales, la altura y el peso. Además, se realizó e interpretó un electrocardiograma.

En cuanto a las variables de laboratorio, se obtuvieron muestras de sangre y orina para realizar un hemograma, bioquímica y análisis de orina. Se obtuvieron muestras biológicas de todos los participantes en todas las visitas, aleatorización, el día de la TC previa administración de contraste y tras 24 y 48 horas (**Tabla 3**, pág. 59). Las muestras fueron enviadas al Laboratorio Central de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, que cuenta con la certificación de calidad ISO 9001:2015. En este laboratorio se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos clínicos: hemograma (hemoglobina en g/dL, recuento de plaquetas $\times 10^3$ y glóbulos blancos $10^3/\mu\text{L}$),

bioquímica sérica (incluyendo creatinina en mg/dL, cistatina C mg/dL, péptido natriurético cerebral (BNP) en pg/mL, sodio en mg/dL, potasio en mg/dL y transaminasas hepáticas en UI/L y análisis de orina (albúmina/creatinina, en mg/g).

Además, se almacenaron muestras adicionales de suero y orina para la determinación en el Laboratorio de Medicina Interna de los siguientes biomarcadores: el factor de crecimiento fibroblástico 23 medido en ng/mL (FGF-23, por sus siglas en inglés *Fibroblast Growth Factor*) y la proteína de unión a ácidos grasos del hígado en pg/mL (L-FABP, *Liver type Fatty Acid Binding Protein*) en suero, y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo en pg/mL (NGAL, *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*), la N-acetil-β-D-glucosamina en mUI/mL (NAG), la molécula de daño renal en pg/mL (KIM-1, *Kidney Injury Molecule-1*) y la Interleucina-18 en pg/mL (IL-18) determinadas en orina.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3500 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante fue recogido en criotubos y almacenado a -80 °C. Las muestras de orina fueron alicuotadas y almacenadas a -80 °C.

Una vez completada la recogida de todas las muestras del estudio se procedió a la determinación de los biomarcadores mediante la técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), que se fundamenta en la interacción

antígeno-anticuerpo para cuantificar la concentración de un determinado sustrato. En particular, se utilizó la técnica ELISA tipo “sándwich”, en la que las microplacas están recubiertas por anticuerpos específicos para los biomarcadores. Tras pipetear las muestras, el biomarcador es reconocido por los anticuerpos que recubren la placa. Se lleva a cabo un primer lavado para eliminar el exceso de muestra, manteniéndose el complejo antígeno-anticuerpo fijo en el fondo de la placa. Tras ello, se aplica una solución con un segundo anticuerpo marcado que provoca un cambio de color asociado a la concentración del biomarcador. Este tipo de inmunoensayo tiene una gran especificidad y sensibilidad debido a la amplificación de señal que permite el segundo anticuerpo.

Para este proceso se utilizaron los siguientes kits comerciales: en suero (*Elabscience Human FGF23 ELISA Kit* para el FGF-23 y *Elabscience Human NGAL ELISA Kit* para NGAL) y en orina (*Enzo LifeSciences Ultrasensitive Human KIM-1 ELISA Kit* para KIM-1, *Cusabio Human NAG ELISA Kit* para NGA, *Elabscience Human IL-18 ELISA Kit* para IL-18 y *Elabscience Human L-FABP1 ELISA Kit* para L-FABP).

3.4 EVALUACIONES.

3.4.1 Evaluaciones de eficacia.

El principal criterio para el desarrollo de CA-AKI del protocolo del estudio se define como un aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL o una reducción $> 25\%$ de la tasa de filtración glomerular estimada (MDRD-4), en un plazo de 48 horas. Adicionalmente, se evaluó la incidencia de CA-AKI utilizando la definición de fracaso renal agudo propuesta en las guías KDIGO:⁴ aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dL o aumento de 1,5 veces el valor basal de Cr.

Como variables secundarias de eficacia se evaluó el cambio a las 24 y 48 horas tras la administración de contraste en los siguientes parámetros: urea, cistatina C, creatinina, TFGe, cociente albúmina/creatinina, sodio y potasio sérico.

3.4.2 Evaluaciones de seguridad.

El equipo investigador registró todos los eventos adversos (EA) que ocurrieron durante el estudio, que fueron documentados y clasificados de acuerdo a las definiciones incluidas en la **Tabla 4**.

Para cada EA, el investigador evaluó e informó sobre el inicio, gravedad, causalidad, acción tomada, resolución, resultado (si procedía), y si dio lugar o no a la discontinuación del sujeto en el estudio.

Los parámetros analíticos de seguridad se determinaron según el calendario de evaluaciones y procedimientos en todas las visitas del estudio. Se vigilaron especialmente los cambios en la tasa de filtración glomerular estimada (MDRD-4), que es la principal variable de desenlace. Para tener en cuenta la afectación de la función renal, se tomaron las siguientes medidas:

- Disminución del MDRD-4 $\leq 10\%$, ninguna acción.
- Disminución $> 10\%$ y $\leq 25\%$, descartar la toma de medicación nefrotóxica adicional y repetir las pruebas de laboratorio una semana después.
- Disminución $> 25\%$ y $\leq 35\%$, descartar el consumo de medicación nefrotóxica adicional, ajustar la medicación concomitante, recomendar hidratación oral y repetir las pruebas de laboratorio entre las 24 y 72 h posteriores.
- Disminución $> 35\%$, además de las medidas anteriores, el paciente debía acudir al hospital para valoración urgente.

Tabla 4. Definiciones de seguridad.

TERMINO	DEFINICIÓN
Evento adverso (EA)	Un EA es cualquier acontecimiento médico adverso asociado al uso de una intervención en humanos, se considere o no relacionado con la intervención.
Evento adverso grave	EA que provoque la muerte, ponga en peligro la vida, provoque una hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, incapacidad persistente o significativa, anomalía congénita/defecto de nacimiento o evento médico importante que requiera una intervención médica o quirúrgica para prevenir lo anterior.
Causalidad	EA relacionado con el fármaco del estudio: el EA está asociado con el uso del fármaco, lo que significa que hay hechos, pruebas o argumentos que sugieren una posible causalidad. EA no relacionado con el fármaco del estudio: existe una relación temporal poco razonable, una inverosimilitud biológica o una explicación más probable entre la administración del fármaco y la aparición del evento.
Reacción adversa	Un EA causado por un fármaco.
Reacción adversa posible	Un EA que puede estar causado por el fármaco.
Reacción adversa rara	Un EA que no se encuentra en la ficha técnica del fármaco.
Gravedad	Leve: transitorio, que sólo requiere un tratamiento o intervención terapéutica mínima y que no interfiere en las actividades habituales de la vida diaria. Moderado: suele aliviarse con una intervención terapéutica específica, e interfiere en las actividades habituales de la vida diaria, no causando un riesgo significativo o permanente de daño al sujeto. Grave: que requiere una intervención terapéutica intensiva, que interrumpe las actividades habituales de la vida diaria o que afecta significativamente al estado clínico del sujeto.

3.4.3 Discontinuación de sujetos y finalización del estudio.

Se consideraron las siguientes razones para la discontinuación de la participación de los sujetos en el estudio: retirada voluntaria del participante en cualquier momento a petición propia; razones de seguridad, a criterio del investigador; incumplimiento de los procedimientos del estudio; o completar todas las visitas del protocolo. El estudio finalizó tras la última visita del último paciente incluido, una vez alcanzado el tamaño muestral previsto.

3.4.4 Gestión de datos.

Todos los datos recogidos para el estudio se conservan en las historias clínicas, de acuerdo con la normativa vigente y los procedimientos del centro. Los datos del estudio se registraron en papel y en formato electrónico. Se utilizó un cuaderno de recogida de datos (CRD) que cumple con la normativa local de protección de datos para la recogida y la gestión de consultas. El investigador se aseguró de que los datos se registrasen en el CRD, como se especifica en el protocolo del estudio, de acuerdo con las directrices de cumplimentación. Los datos recogidos se identificaron mediante un código que sólo el investigador principal conoce y puede relacionarlos con la historia clínica del participante. El investigador principal es el responsable de garantizar la confidencialidad. El acceso a esta información está restringida al

promotor, al equipo de investigación, a las autoridades sanitarias locales cuando sea necesario, para comprobar los datos y procedimientos del estudio.

3.5 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.

3.5.1 Determinación del tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra del ensayo se calculó para evaluar la no inferioridad de la hidratación oral en comparación con la intravenosa. Se esperaba una tasa de evento primario del 7% en el brazo intravenoso, basándose en la evidencia disponible en el momento del diseño del estudio para los pacientes ancianos con diabetes, insuficiencia cardíaca o ERC.¹³² Se consideró *a priori* aceptable una diferencia no superior al 5% en la incidencia de CA-AKI en el brazo oral en comparación con el intravenoso (margen de no inferioridad). En consecuencia, considerando una potencia del 80% y un valor p unilateral de 0,025, el tamaño de la muestra necesario fue estimado en 266 pacientes, 133 por rama de tratamiento.

3.5.2 Análisis estadísticos.

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico], según corresponda; mientras que las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Para abordar el objetivo principal, se presentó la diferencia absoluta entre las tasas

(%) de incidencia de CA-AKI entre ambos grupos, con un intervalo de confianza (IC) del 95% calculado mediante el método de Wilson. Se consideró la no inferioridad si el límite superior del IC del 95% de la diferencia absoluta en las tasas de CA-AKI era $< 5\%$ (el margen de no inferioridad).

El análisis principal del estudio, que contemplaba la evaluación de la no inferioridad de la hidratación oral con NaCl frente a la intravenosa en la incidencia de CA-AKI, se realizó en la población por protocolo, ya que esta aproximación es la recomendada para ensayos clínicos de no inferioridad.¹³³ La población por protocolo (PP) incluye sólo a los pacientes que completaron el tratamiento y siguieron adecuadamente el protocolo.

El impacto de los datos perdidos en el resultado principal se analizó mediante un análisis de sensibilidad. Para los análisis de sensibilidad, el análisis principal se repitió en la población por intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento del estudio. En este análisis de sensibilidad se completó con la evaluación de los escenarios de peor caso y mejor caso. Para ello se asumió que los participantes cuya variable principal no estuviese disponible tuvieron un evento de CA-AKI (peor caso), o permanecieron libres de eventos (mejor caso). Finalmente, dado que la definición de CA-AKI empleada en el protocolo del ensayo clínico PNIC-Na es ligeramente diferente a la propuesta por la

KDIGO,⁴ se repitió el análisis de no inferioridad utilizando como variable principal esta última definición: aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dL o aumento de 1,5 veces el valor basal de Cr. En el estudio de seguridad se incluyeron los participantes que habían recibido al menos una dosis de tratamiento (ITT).

Todas las demás comparaciones fueron de carácter exploratorio, y se empleó, cuando fue necesario, la definición de CA-AKI propuesta en las guías KDIGO.⁴ Para comparar variables categóricas entre los grupos de tratamiento se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado de Pearson y exacta de Fisher. Para variables continuas se utilizaron las pruebas t de Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney, de acuerdo a si las variables presentaban o no una distribución normal. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante análisis de la representación gráfica (histograma) y prueba de Shapiro–Wilk. Se incluyeron todos los datos disponibles, sin imputación de valores perdidos ni ajustes por multiplicidad de contrastes.

Se realizó análisis de subgrupos para los factores de riesgo definidos como criterios de inclusión: edad, edad mayor o igual a 80 años, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca estable, TFGe < 60 mL/min/1,73m². Aunque no hay un valor de corte consensuado para definir a los pacientes ancianos, se empleó la edad mayor de 80 años para definir este grupo.

Con el fin de estudiar la asociación entre las variables basales (antes del contraste) y la ocurrencia del evento primario (CA-AKI), se evaluaron en primer lugar las asociaciones univariantes mediante regresión logística, calculando la OR con IC 95% y la significación estadística (p). Posteriormente se realizó un análisis multivariante, en el que se analizaron las relaciones entre los parámetros bioquímicos y el desarrollo de CA-AKI que habían mostrado significación en el análisis univariante, ajustadas por factores de riesgo (edad, diabetes, ERC, insuficiencia cardiaca). Finalmente, se planteó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron en el modelo máximo todas las variables basales que presentaron una asociación univariante con la ocurrencia del evento (CA-AKI) con $p < 0,1$. A continuación se empleó un método de eliminación secuencial de variables (*Backward stepwise selection*) para la obtención del modelo final, hasta que todas las variables tuvieran una $p < 0,05$.

Además, con carácter exploratorio, se comparó la evolución de los biomarcadores de función renal entre los casos con y sin evento (de acuerdo a la definición de KDIGO⁴), en las 48 horas tras la realización de la TC con contraste yodado. Para ello se empleó la prueba de Mann-Whitney, y se realizó una representación gráfica de cajas de aquellos marcadores que mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Para el resultado primario, se consideró un nivel de significación de 0,025 para el contraste unilateral. Todas las demás comparaciones se consideraron estadísticamente significativas cuando los valores p de dos colas eran inferiores a 0,05. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics para Windows versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.) y R versión 4.1.2 (The R Foundation).

4 RESULTADOS.

En primer lugar intentaremos responder a la hipótesis del estudio y al objetivo principal: la hidratación oral con cloruro sódico y agua es no inferior a la hidratación intravenosa con suero salino al 0,9% como prevención de CA-AKI en pacientes mayores de 65 años ambulantes con ERC estadio III o DM o insuficiencia cardiaca que se van a realizar una TC con contraste yodado. Para ello describiremos la población del ensayo clínico, realizaremos el análisis principal (no inferioridad sobre la población por protocolo) y el análisis de seguridad (sobre la población por intención de tratar). Se empleará por tanto la definición de CA-AKI del protocolo del ensayo clínico: $Cr \geq 0.3\text{mg/dL}$ o $> 25\%$ en la TFGe basal.

En segundo lugar, presentaremos los resultados referentes a los objetivos secundarios, de carácter exploratorio. Como se ha mencionado en el apartado **2.2 Objetivos secundarios** (pág. 49) estos son: evaluar la utilidad clínica de los biomarcadores y definir los factores de riesgo que se relacionan con el CA-AKI, de acuerdo a la definición de AKI propuesta por la KDIGO.⁴ El análisis se realizará sobre la población de la que dispongamos información completa sobre el desenlace principal, desarrollo de fracaso renal agudo, sin distinguir entre hidratación oral o intravenosa.

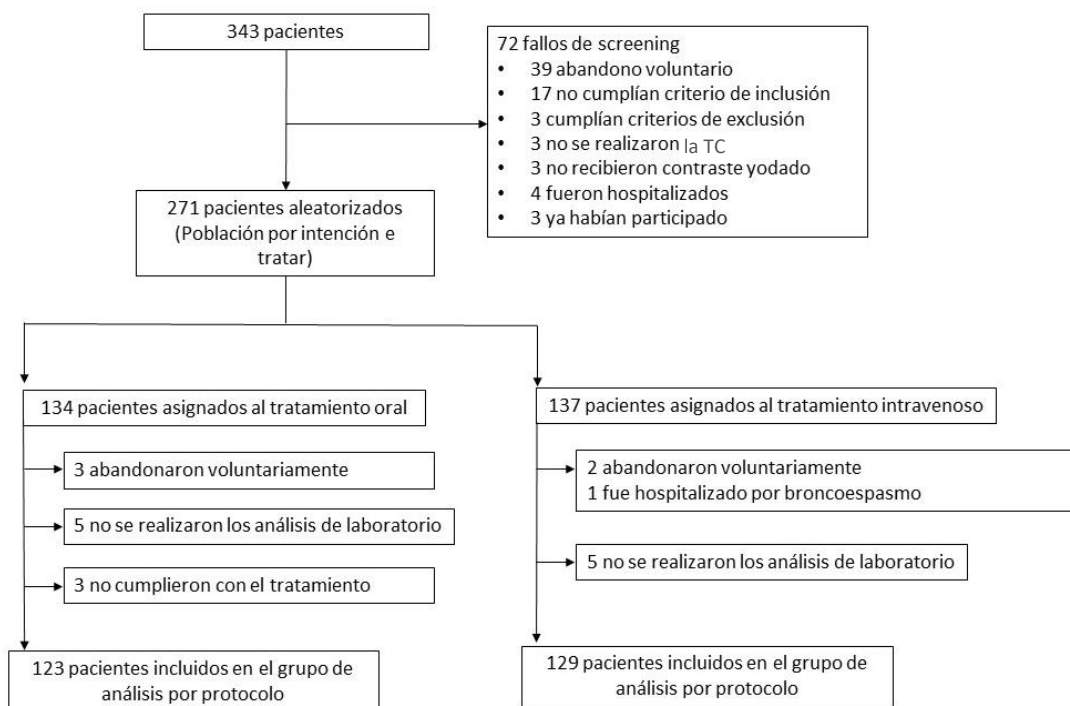
4.1 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA HIDRATACIÓN ORAL.

4.1.1 Selección de la población del estudio.

Entre abril de 2014 y noviembre de 2019 fueron evaluados 343 pacientes en régimen ambulatorio, mayores de 65 años, sometidos a una TC con contraste yodado, que tenían riesgo de desarrollar fracaso renal asociado a contraste. Todos ellos fueron informados y firmaron un consentimiento antes de participar.

Un total de 72 sujetos no completaron el periodo de cribado, y en consecuencia no fueron aleatorizados (**Figura 10**).

Figura 10. Diagrama de flujo del estudio.



TC: Tomografía axial computarizada.

Las razones fueron las siguientes: 39 sujetos solicitaron la retirada voluntaria, 17 no cumplían los criterios de inclusión, tres presentaban criterios de exclusión, tres no acudieron a la TC, tres no recibieron contraste en la TC, cuatro presentaron ingreso hospitalario y tres ya habían participado previamente en el estudio.

Para evaluar el objetivo principal de no inferioridad se consideraron los participantes que cumplieron los criterios para el análisis por protocolo (población por protocolo, PP). Así, de los 271 sujetos que recibieron la intervención, se excluyeron 19 (7,0%) pacientes. Seis pacientes perdieron el seguimiento, cinco por retirada voluntaria (tres en el brazo oral y dos en el intravenoso) y un sujeto debido a una hospitalización por broncoespasmo, no relacionado con la intervención del estudio (brazo intravenoso). Además, en 10 sujetos (cinco en cada grupo) no se pudo realizar el análisis principal debido a la falta de datos en las pruebas de laboratorio y fueron excluidos del análisis PP. Por último, tres pacientes fueron excluidos por falta de adherencia al tratamiento oral.

Por lo tanto, la población del análisis por protocolo estaba formada por 252 pacientes (93,0% de los pacientes aleatorizados), de los cuales 123 (48,8%) recibieron hidratación oral y 129 (51,2%) intravenosa.

4.1.2 Eficacia de hidratación con cloruro sódico en la prevención de CA-AKI.

Para el análisis principal, evaluación de la no inferioridad de la hidratación oral frente a la intravenosa en la incidencia de CA-AKI, se incluyeron los 252 pacientes que completaron el tratamiento y siguieron adecuadamente el protocolo (población por protocolo), 123 en la rama oral y 129 en la intravenosa.

4.1.2.1 Descripción de la población por protocolo.

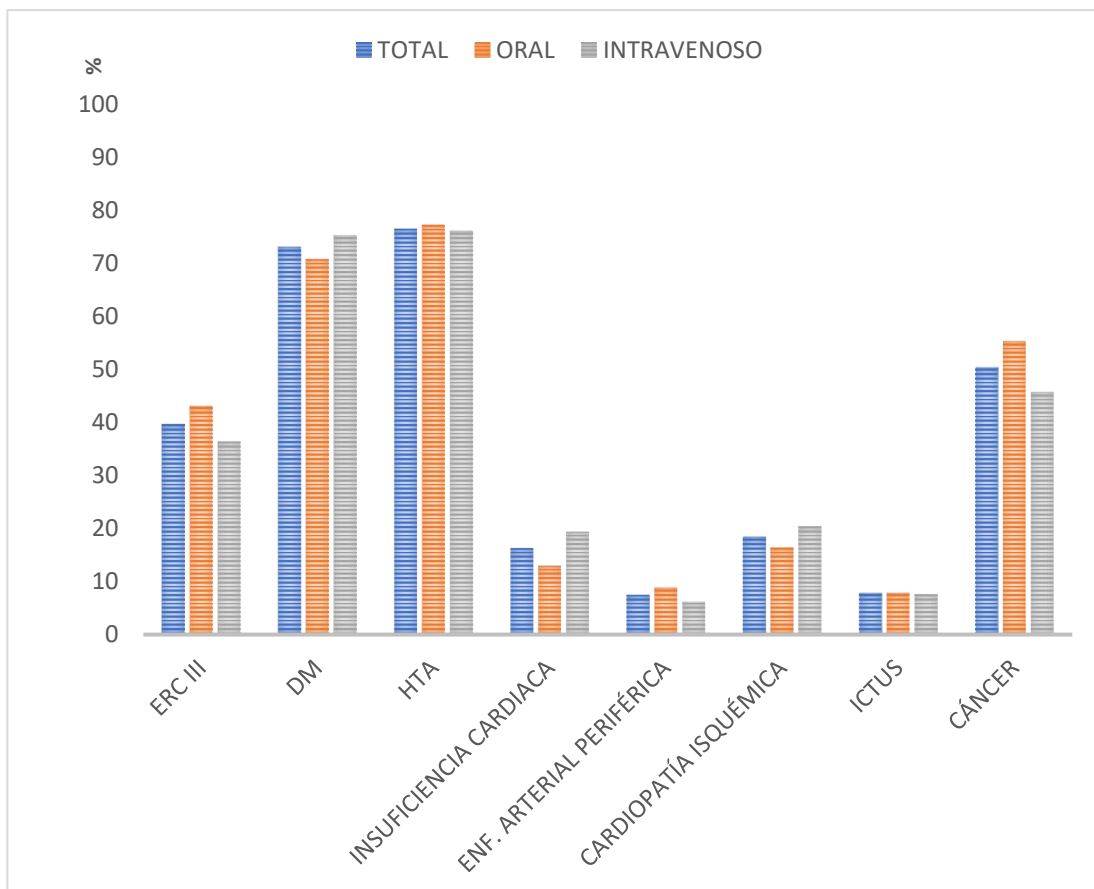
La edad media de la población por protocolo fue de $74,4 \pm 6,4$ años con un 66,7% de varones. Las principales comorbilidades y los parámetros bioquímicos basales y biomarcadores renales se representan en la **Tabla 5** y **Figura 11**, sin que existan diferencias significativas entre ambas ramas. La media de contraste administrado fue de $99,6 \pm 1,9$ mL (rango 90,0-117,0 mL).

Tabla 5. Características basales de la población por protocolo según rama de tratamiento.

	Población por protocolo		
	Total (n=252)	Hidratación oral (n=123)	Hidratación intravenosa (n=129)
Datos demográficos			
Edad, años	74,4 ± 6,4	74,1 ± 6,1	74,6 ± 6,8
Sexo, hombres	168 (66,7%)	89 (72,4%)	79 (61,2%)
Comorbilidades			
Enf. renal crónica ^a	100 (39,7%)	53 (43,1%)	47 (36,4%)
Diabetes	184 (73,0%)	87 (70,7%)	97 (75,2%)
Hipertensión arterial	195 (76,5%)	95 (77,2%)	98 (76,0%)
Insuficiencia cardiaca	41 (16,3%)	16 (13,0%)	25 (19,4%)
Enf. arterial periférica	19 (7,5%)	11 (8,9%)	8 (6,2%)
Cardiopatía isquémica	47 (18,7%)	21 (17,1%)	26 (20,2%)
Ictus	20 (7,9%)	10 (7,9%)	10 (7,6%)
Cáncer	127 (50,4%)	68 (55,3%)	59 (45,7%)
Parámetros bioquímicos			
TFGe, mL/min/1,73 m ²	67,8 ± 19,5	66,6 ± 19,4	69,0 ± 19,6
Creatinina sérica, mg/dL	1,06 ± 0,30	1,09 ± 0,31	1,02 ± 0,29
Cistatina C, mg/dL	1,38 ± 0,43	1,36 ± 0,39	1,41 ± 0,46
Albúmina/creatinina, mg/g	19,0 [57,5]	17,4 [71,8]	19,4 [52,7]
Urea, mg/dL	47,8 ± 17,6	49,1 ± 16,2	46,7 ± 18,8
Sodio sérico, mg/dL	139,4 ± 2,9	139,2 ± 2,6	139,6 ± 3,1
Potasio sérico, mg/dL	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,5
HbA1c, %	6,7 ± 1,3	6,6 ± 1,0	6,7 ± 1,5
BNP, pg/mg	55,9 [92,0]	56,6 [129,1]	54,0 [70,7]
Hemoglobina, g/dL	13,6 ± 1,8	13,6 ± 1,8	13,7 ± 1,7
Biomarcadores			
KIM-1, pg/mL (n=229)	1010,7 [1524,3]	877,7 [1304,2]	1092,5 [1900,9]
IL-18, pg/mL (n=233)	11,9 [24,5]	11,2 [20,6]	15,8 [31,3]
NGAL, pg/mL (n=238)	28,0 [23,4]	27,8 [23,5]	28,2 [23,3]
FGF, ng/mL (n=228)	37,4 [43,2]	34,6 [37,1]	39,0 [47,7]
NAG, mUI/mL (n=240)	12,9 [14,7]	13,2 [9,5]	12,4 [19,6]
L-FABP, pg/mL (n=235)	138,9 [94,3]	132,0 [95,2]	147,2 [106,5]

Los datos se representan como frecuencia absoluta y relativa (%) o media ± desviación estándar. ^aEnfermedad renal crónica definida como TFGe (MDRD-4) < 60 mL/min/1,73 m². TFGe: tasa de filtración glomerular estimado; BNP: brain natriuretic peptide; KIM-1: Kidney Injury Molecule-1; IL-18: interleukina-18; NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; FGF: Fibroblast growth factor, NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase; L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein. Todos los datos derivados de 252 pacientes excepto cuando se indique (n=).

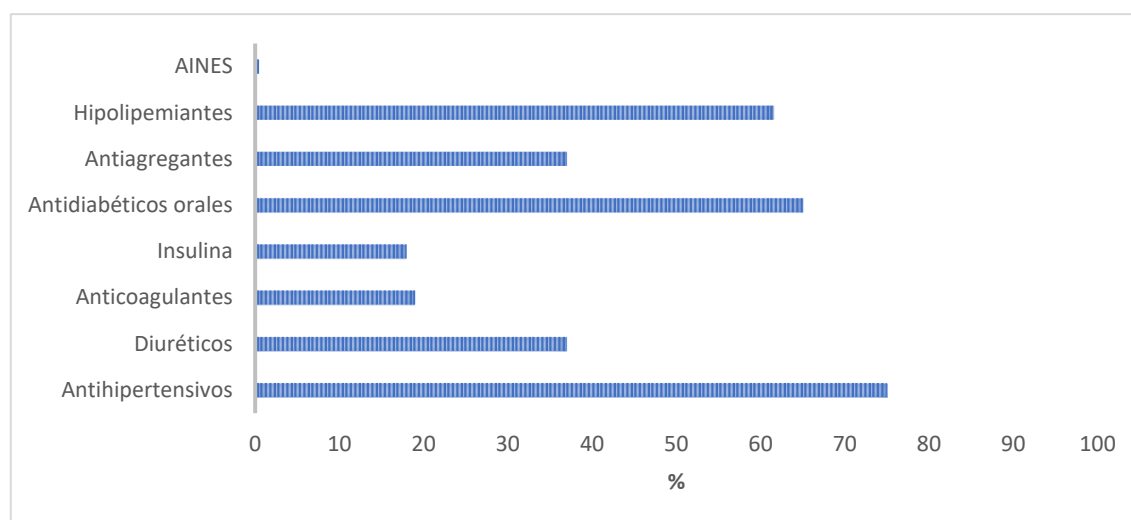
Figura 11. Principales comorbilidades y su distribución entre los grupos oral e intravenoso en la población por protocolo.



ERC: enfermedad renal crónica estadio III; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El tratamiento más habitual de los participantes en el estudio fue los antihipertensivos (75%), seguidos de los antidiabéticos orales y de los hipolipemiantes como se puede ver en la siguiente **Figura 12**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos crónicos que recibía el grupo oral frente al intravenoso.

Figura 12. Representación gráfica del tratamiento crónico de la población por protocolo.



AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

Tampoco se observaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos ni signos vitales entre ambos grupos como se representa en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Parámetros antropométricos y signos vitales basales de la población por protocolo según rama de tratamiento.

	Población por protocolo		
	Población total (n=252)	Hidratación oral (n=123)	Hidratación intravenosa (n=129)
Índice de masa corporal, Kg/m ²	23,0 ± 3,8	23,0 ± 3,9	23,0 ± 3,7
Presión arterial sistólica, mmHg	141,7 ± 20,0	140,2 ± 19,8	143,1 ± 20,2
Presión arterial diastólica, mmHg	77,8 ± 10,5	77,2 ± 10,7	78,4 ± 10,2
Frecuencia cardiaca, latidos/min	71,0 ± 12,6	71,1 ± 13,9	70,9 ± 11,1
Saturación periférica de oxígeno, %	95,6 ± 2,7	95,8 ± 2,4	95,4 ± 3,0

Los datos se representan como media ± desviación estándar.

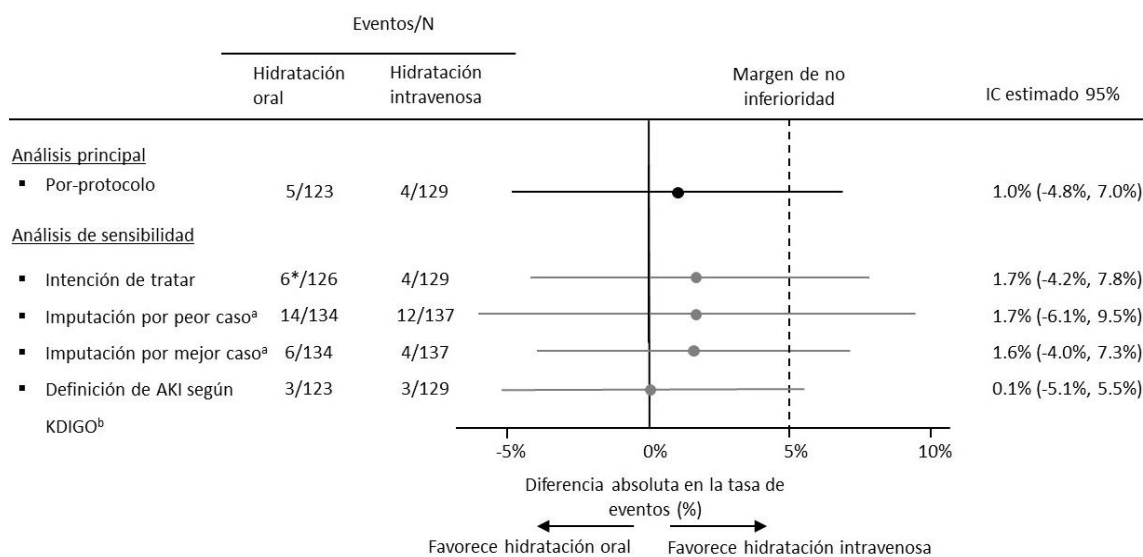
4.1.2.2 Análisis de no inferioridad (oral vs. intravenoso).

A. *Análisis principal.*

En la población PP la incidencia de CA-AKI, definido, según el protocolo del ensayo clínico, como descenso de la tasa de filtrado glomerular estimada >25% o elevación de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dL en las 48 horas post-contraste, fue de 9/252 (3,6%). En el grupo de hidratación oral se observaron 5/123 (4,1%) eventos, frente a 4/129 (3,1%) en el grupo de hidratación intravenosa.

La diferencia absoluta de incidencia de CA-AKI fue del 1,0%, con un IC del 95%: -4,8% a 7,0% (**Figura 13**). Como el límite superior del IC del 95% de la diferencia de riesgo absoluto entre los grupos (7%) fue superior al margen de no inferioridad definido *a priori* (5%), no se pudo demostrar la no inferioridad de la rama oral frente a la intravenosa.

Figura 13. Diagrama de efectos (*forest plot*) del resultado primario (análisis principal y análisis de sensibilidad).



Los resultados se presentan como diferencias de riesgo absoluto (puntos negros) con un intervalo de confianza del 95% (línea negra) para el resultado principal. La no inferioridad de la profilaxis oral se demostraría si el límite superior del IC del 95% de la diferencia de riesgo absoluto entre los grupos fuera inferior al 5% (margen de no inferioridad, indicado por la línea negra discontinua). *Un evento tuvo lugar en un sujeto excluido del análisis por protocolo por falta de adherencia al tratamiento oral. ^aLos análisis de sensibilidad se realizaron sobre la población por intención de tratar, imputando los datos de los resultados que faltaban como si todos (peor caso) o ninguno (mejor caso) tuvieran un resultado principal. ^bSe repitió el análisis de no inferioridad considerando como resultado principal la definición de fracaso renal agudo (AKI) propuesta por el Grupo de Trabajo de la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes): un aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL o 1,5 veces el valor basal, en las 48 horas siguientes al contraste yodado.^{4,9}

B. Análisis de sensibilidad.

El análisis de no inferioridad (oral *vs.* intravenoso) se repitió en la población por ITT. En esta población se incluyó un evento adicional, CA-AKI, en el grupo de hidratación oral, que había sido excluido del análisis PP debido a la falta de adherencia al tratamiento. En 16 (5,9%) de los 271 pacientes de la población por ITT faltaba información sobre la variable principal, deterioro de

función renal. En la población por ITT, la diferencia absoluta de riesgo de CA-AKI mostró resultados similares a los obtenidos en el análisis de la población PP. Así mismo, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad evaluando el mejor y peor escenario, que de nuevo mostraron diferencias en el riesgo de CA-AKI entre ambos grupos que sobrepasaban el margen prefijado de no inferioridad como se representa en la **Figura 13**. Diagrama de efectos (forest plot) del resultado primario (análisis principal y análisis de sensibilidad).

Finalmente, se repitió el análisis de no inferioridad utilizando como variable principal la definición de AKI propuesta por las guías KDIGO.⁴ En el brazo de hidratación oral con NaCl se observó una incidencia de 2,4% (3/123), mientras que en el brazo intravenoso fue de 2,3% (3/129). Así, la diferencia de incidencia (IC 95%) entre ambas ramas de hidratación fue de 0,1% (-5,1%; 5,5%). Como el límite superior del intervalo de confianza superó el margen de no inferioridad preestablecido (5%), tampoco se pudo demostrar la no inferioridad usando esta definición (**Figura 13**).

Análisis de subgrupos.

Adicionalmente, se evaluó la no inferioridad de la hidratación oral con NaCl frente a la intravenosa en los subgrupos de riesgo (edad avanzada, diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica) de la población por protocolo.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de CA-AKI entre hidratación oral e intravenosa en los diferentes subgrupos de riesgo. Así mismo, los intervalos de confianza superaron el margen de no inferioridad (Tabla 7). Como la mitad de los pacientes tenían algún proceso oncológico realizamos un subgrupo para ver si había más casos de CA-AKI sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, cuatro casos en el grupo sin cáncer y seis en el otro.

Tabla 7. Análisis de subgrupos para el resultado principal del ensayo clínico (población por protocolo).

	Hidratación oral Eventos/N (%)	Hidratación intravenosa Eventos/N (%)	Diferencia de riesgo (95%IC)*
Edad			
≥ 80 años	3/23 (13,0%)	2/30 (6,7%)	6,4% (-13,0%; 28,7%)
< 80 años	2/100 (2,0%)	2/99 (2,0%)	0,0% (-6,0%; 6,0%)
Diabetes mellitus			
Sí	4/87 (4,6%)	4/97 (4,1%)	0,5% (-6,9%; 8,4%)
No	1/36 (2,8%)	0/32 (0,0%)	2,8% (-10,8%; 16,2%)
Insuficiencia cardiaca			
Sí	2/16 (12,5%)	2/25 (8,0%)	4,5% (-17,6%; 32,4%)
No	3/107 (2,8%)	2/104 (1,9%)	0,9% (-5,0%; 6,9%)
TFGe (MDRD-4)			
30 a 59 mL/min/1,73 m ²	2/53 (3,8%)	1/47 (2,1%)	1,7% (-9,4%; 12,2%)
≥ 60 mL/min/1,73 m ²	3/70 (4,3%)	3/82 (3,7%)	0,6% (-7,4%; 9,6%)

*La no inferioridad de la hidratación oral se demostraría si el límite superior del IC 95% de la diferencia de riesgo absoluto entre grupos fuera inferior al 5% (margen de no inferioridad). Intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre dos proporciones independientes calculado según el método de Wilson con corrección de continuidad. La definición de CA-AKI empleada es la del protocolo del ensayo clínico: Cr ≥0,3 mg/dL o >25% del TFGe en las 48 horas tras la administración de contraste.

Se repitió el análisis de subgrupos empleando la definición de AKI propuesta en las guías KDIGO. En la **Tabla 8** se muestra la distribución de eventos según esta definición en función de la rama de tratamiento y el subgrupo.

Tabla 8. Análisis de subgrupos para el resultado principal empleando la definición de AKI propuesta por la KDIGO (población por protocolo).

	Hidratación oral Eventos/N (%)	Hidratación intravenosa Eventos/N (%)	Diferencia de riesgo (95%IC)*
Edad			
≥ 80 años	2/23 (8,7%)	2/30 (6,7%)	2,0% (-16,3%; 23,6%)
< 80 años	1/100 (1,0%)	1/99 (1,0%)	0,0% (-5,3%; 5,4%)
Diabetes mellitus			
Sí	2/87 (2,3%)	3/97 (3,1%)	-0,8% (-7,4%; 6,1%)
No	1/36 (2,8%)	0/32 (0,0%)	2,8% (-10,8%; 16,2%)
Insuficiencia cardiaca			
Sí	2/16 (12,5%)	1/25 (4,0%)	8,5% (-12,5%; 35,9%)
No	1/107 (0,9%)	2/104 (1,9%)	-1,0% (-6,6%; 4,2%)
TFGe (MDRD-4)			
30 a 59 mL/min/1,73 m ²	2/53 (3,8%)	1/47 (2,1%)	1,7% (-9,4%; 12,2%)
≥ 60 mL/min/1,73 m ²	1/70 (1,4%)	2/82 (2,4%)	-1,0% (-8,1%; 6,6%)

**La no inferioridad de la hidratación oral se demostraría si el límite superior del IC 95% de la diferencia de riesgo absoluto entre grupos fuera inferior al 5% (margen de no inferioridad). Intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre dos proporciones independientes calculado según el método de Wilson con corrección de continuidad. La definición de CA-AKI empleada es la propuesta por la KDIGO: Cr ≥0,3 mg/dL o aumento de Cr basal 1,5 veces en las 48 horas tras la administración de contraste.*

4.1.2.3 Comparación de la evolución de variables continuas de eficacia según rama de tratamiento.

Se comparó la evolución de las variables continuas en las 24 y 48 horas posteriores a la realización del TC con contraste yodado en la población por protocolo (**Tabla 9**).

Los valores de creatinina sérica fueron mayores en el grupo de hidratación oral a las 24 horas, $1,10 \pm 0,33$ frente a $1,02 \pm 0,28$ mg/dL; $p=0,027$. Sin embargo, a las 48 horas, los valores de creatinina sérica, no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos.

La tasa de filtración glomerular estimada, la urea, la cistatina C, la relación albúmina/creatinina y los niveles séricos de sodio y potasio no cambiaron entre la hidratación oral y la intravenosa en el período de seguimiento de 48 horas. Se obtuvieron resultados similares cuando se repitió este análisis en la población por ITT.

Tabla 9. Diferencias en las variables continuas de eficacia durante las 24-48 horas post-contraste entre los grupos de hidratación oral e intravenosa para la población por protocolo (PP).

	Población por protocolo		
	Hidratación oral (n=123)	Hidratación intravenosa (n=129)	p
TFGe, mL/min/1,73 m²			
24 horas	66,4 ± 18,9	68,8 ± 18,9	0,299
48 horas	66,1 ± 19,7	67,9 ± 19,6	0,477
Creatinina sérica, mg/dL			
24 horas	1,10 ± 0,33	1,02 ± 0,29	0,042
48 horas	1,10 ± 0,36	1,04 ± 0,31	0,121
Cistatina C, mg/dL			
24 horas	1,38 ± 0,44	1,33 ± 0,46	0,418
48 horas	1,36 ± 0,43	1,36 ± 0,46	0,901
Cociente albúmina-creatinina, mg/g			
24 horas	17,2 [63,7]	17,0 [56,2]	0,720
48 horas	17,6 [60,2]	18,2 [41,0]	0,688
Urea, mg/dL			
24 horas	43,7 ± 18,7	42,2 ± 18,2	0,535
48 horas	46,0 ± 19,5	43,5 ± 20,1	0,338
Sodio sérico, mg/dL			
24 horas	139,4 ± 2,6	139,3 ± 2,6	0,764
48 horas	139,2 ± 2,7	139,4 ± 2,6	0,458
Potasio sérico, mg/dL			
24 horas	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,5	0,893
48 horas	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,5	0,645

Los datos se expresan mediante media ± desviación típica, o mediana [rango intercuartílico]. TFGe: tasa de filtración glomerular estimado.

4.1.3 Seguridad de la hidratación con cloruro sódico oral en la prevención de CA-AKI.

Para evaluar la seguridad se empleó la población por intención de tratar (ITT), es decir, todos aquellos participantes que recibieron uno de los dos

tratamientos: hidratación oral con NaCl o hidratación intravenosa con suero salino al 0,9%.

4.1.3.1 Descripción de la población por intención de tratar.

La población por ITT la conformaron 271 sujetos; de ellos, 134 (49,5%) fueron asignados aleatoriamente a la hidratación oral y 137 (50,5%) a la intravenosa. La edad media de esta población fue de $74,2 \pm 6,2$ años en el grupo de hidratación oral frente a $74,5 \pm 6,7$ años en el grupo intravenoso. Hubo mayoría de varones en ambos grupos, 71,6% en el oral y 61,3% en el intravenoso. Las características basales de la población PP y de cada rama de tratamiento se representan en la **Tabla 5**, pág. 79.

En cuanto a las comorbilidades más importantes, no hubo diferencias significativas entre los grupos. El 41,3% del total de la población presentaba una TFGe entre 30-59 mL/min/1,73 m², el 75,6% tenía diagnóstico de hipertensión arterial, el 73,1% diabetes mellitus, el 16,9% insuficiencia cardiaca y el 51,3% tenía antecedentes oncológicos. El resto de las patologías registradas y la frecuencia de cada grupo se puede observar en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Características clínicas y demográficas basales según rama de tratamiento en la población por intención de tratar.

	Población por intención de tratar		
	Población total (n=271)	Hidratación oral (n=134)	Hidratación intravenosa (n=137)
Datos demográficos			
Edad, años	74,4 ± 6,4	74,2 ± 6,2	74,5 ± 6,7
Sexo, hombres	180 (66,4%)	96 (71,6%)	84 (61,3%)
Comorbilidades y hábitos tóxicos			
Enfermedad renal crónica ^a	112 (41,3%)	60 (44,8%)	52 (38,0%)
Diabetes	198 (73,1%)	95 (70,9%)	103 (75,2%)
Insuficiencia cardíaca	46 (17,0%)	19 (14,2%)	27 (19,7%)
Cardiopatía isquémica	50 (18,5%)	22 (16,4%)	28 (20,4%)
Ictus	22 (8,1%)	10 (7,5%)	12 (8,8%)
Enfermedad arterial periférica	19 (7,0%)	11 (8,2%)	8 (5,8%)
Hipertensión arterial	205 (75,6%)	102 (76,1%)	103 (75,2%)
Cáncer	139 (51,3%)	76 (56,7%)	63 (46,0%)
Enfermedad pulmonar ^b	56 (20,7%)	33 (24,6%)	23 (16,8%)
Tabaco			
Exfumador	148 (54,6%)	79 (59,0%)	69 (50,4%)
Fumador activo	17 (6,3%)	7 (5,2%)	10 (7,3%)

Los datos se representan como frecuencia absoluta y relativa (%) o media ± desviación estándar. ^aEnfermedad renal crónica definida como TFGe (MDRD-4) < 60 mL/min/1.73m². ^bLas enfermedades pulmonares incluían antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoventilación o asma.

4.1.3.2 Características basales de laboratorio de la población por ITT.

Los parámetros analíticos basales determinados se representan en la

Tabla 11. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 11. Parámetros bioquímicos basales y comparación según rama de tratamiento en la población por intención de tratar.

	Población por intención de tratar		
	Población total (n=271)	Hidratación oral (n=134)	Hidratación intravenosa (n=137)
TFGe, mL/min/1.73 m ²	67,3 ± 19,6	65,7 ± 19,5	68,8 ± 19,5
Creatinina sérica, mg/dL	1,06 ± 0,31	1,10 ± 0,32	1,02 ± 0,29
Cistatina C, mg/dL	1,39 ± 0,43	1,37 ± 0,39	1,41 ± 0,46
Ratio albumina-creatinina, mg/g	19,1 [53,0]	17,4 [71,8]	19,5 [48,5]
Urea, mg/dL	48,1 ± 17,9	49,7 ± 17,0	46,6 ± 18,6
Sodio sérico, mg/dL	139,5 ± 2,8	139,3 ± 2,6	139,7 ± 3,1
Potasio sérico, mg/dL	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,5
HbA1c, %	6,7 ± 1,3	6,6 ± 1,0	6,7 ± 1,5
BNP, pg/mg	55,9 [93,0]	56,6 [126,6]	54,8 [70,7]
Hemoglobina, g/dL	13,6 ± 1,8	13,6 ± 1,9	13,6 ± 1,7
Colesterol total, mg/dL	162,8 ± 37,6	161,6 ± 37,4	164,0 ± 38,0
Triglicéridos, mg/dL	134,1 ± 71,3	134,5 ± 72,5	133,7 ± 70,5
KIM-1, pg/mL (n=241)	1006,4 [1569,6]	877,7 [1349,9]	1081,7 [1895,8]
IL-18, pg/mL (n=246)	12,5 [24,0]	11,5 [21,9]	15,5 [27,2]
NGAL, pg/mL (n=251)	28,2 [24,6]	27,6 [25,6]	28,3 [24,2]
FGF, ng/mL (n=241)	37,5 [44,3]	35,3 [37,9]	39,0 [50,2]
NAG, mUI/mL (n=253)	13,2 [14,7]	13,6 [9,9]	12,4 [19,8]
L-FABP, pg/mL (n=248)	140,9 [95,5]	135,2 [95,5]	147,2 [105,1]

Los datos se representan como media ± desviación estándar, o mediana [rango intercuartílico] en caso de distribución no normal. TFGe: tasa de filtración glomerular estimado; BNP: brain natriuretic peptide; KIM-1: Kidney Injury Molecule-1; IL-18: interleukina-18; NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; FGF: Fibroblast growth factor, NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase; L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein. Todos los datos derivados de 252 pacientes excepto cuando se indique (n=).

4.1.3.3 Análisis de seguridad.

De acuerdo con el protocolo, se han registrado y revisado los eventos adversos. Hubo 31 acontecimientos en el grupo de hidratación oral, 27 de los cuales se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio (a criterio de los investigadores) aunque ninguno se consideró grave. En la **Tabla 12** se presenta una descripción de los eventos adversos notificados en la población por ITT.

Los síntomas gastrointestinales (GI), incluyendo náuseas, vómitos y malestar abdominal, fueron los eventos adversos más comunes en el brazo oral (26/134; 19,4%). No se encontró una asociación significativa entre los síntomas GI y la incidencia de CA-AKI en el brazo oral (5,3% para GI *vs.* 3,8% para no GI; $p=0,574$). Tampoco entre los pacientes mayores de 80 años con efecto adverso gastrointestinal y CA-AKI. En el grupo de hidratación intravenosa, se notificaron seis eventos adversos, dos de ellos relacionados con el tratamiento del estudio. Dos pacientes que recibieron hidratación intravenosa presentaron eventos adversos graves (broncoespasmo e infección), ninguno de ellos relacionado con el tratamiento del estudio.

Tabla 12. Análisis de seguridad. Eventos adversos.

	Población por intención de tratar	
	Hidratación oral (n=134)	Hidratación intravenosa (n=137)
Total de eventos adversos	31 (23,1%)	6 (4,4%)
Total de eventos adversos relacionados con el tratamiento del estudio	27 (20,1%)	2 (1,5%)
Nauseas	13 (9,7%)*	0
Vómitos	10 (7,5%)*	0
Dolor abdominal	3 (2,2%)*	0
Disnea	0	2 (1,5%)†
Malestar general	1 (0,7%)*	0
Cefalea	1 (0,7%)	0
Calambres en miembros inferiores	1 (0,7%)	0
Prurito	1 (0,7%)	0
Reacción alérgica al contraste	1 (0,7%)	0
Astenia	0	1 (0,7%)*
Broncoespasmo	0	1 (0,7%)‡
Dolor torácico	0	1 (0,7%)
Infección	0	1 (0,7%)‡

Los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio se incluyeron en el conjunto de datos del análisis de seguridad (población por intención de tratar). Los datos se expresan como n (%). *Eventos adversos relacionados con el tratamiento del estudio según los criterios del investigador (reacciones adversas). †Uno de los dos casos de disnea estaba relacionado con el tratamiento del estudio (reacción adversa). ‡Eventos adversos graves que requirieron hospitalización, no relacionados con el tratamiento del estudio.

4.2 ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y BIOMARCADORES CON LA INCIDENCIA DE CA-AKI.

Se consideraron para este análisis todos los casos con seguimiento registrado a las 24-48 horas tras la TC con contraste. Así, de los 271 pacientes

incluidos (población por ITT), se incluyeron n=255 casos con datos de seguimiento suficientes para evaluar la ocurrencia del evento (CA-AKI).

4.2.1 Análisis univariante.

Se separó la población entre los sujetos que habían presentado CA-AKI, según la definición propuesta por la KDIGO⁴ (n=7) y aquellos que no desarrollaron evento (n=248).

4.2.1.1 Asociación entre variables clínicas basales y CA-AKI.

Se observó que los pacientes de mayor edad tenían mayor incidencia de CA-AKI con una mediana de edad de 86,0 [19,0] en el grupo de evento vs. 73,0 [9,0] años en el grupo sin evento; p=0,087. En particular, la incidencia de CA-AKI entre pacientes muy ancianos (≥ 80 años) fue del 7,4% (4/54), mientras que entre los menores de esa edad fue del 1,5% (3/201), p=0,038.

Además, en el grupo de eventos, los pacientes que tenían insuficiencia cardíaca eran un 42,9% vs. 16,1% en el grupo sin evento, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (p=0,096). Estos resultados se representan en la **Tabla 13**.

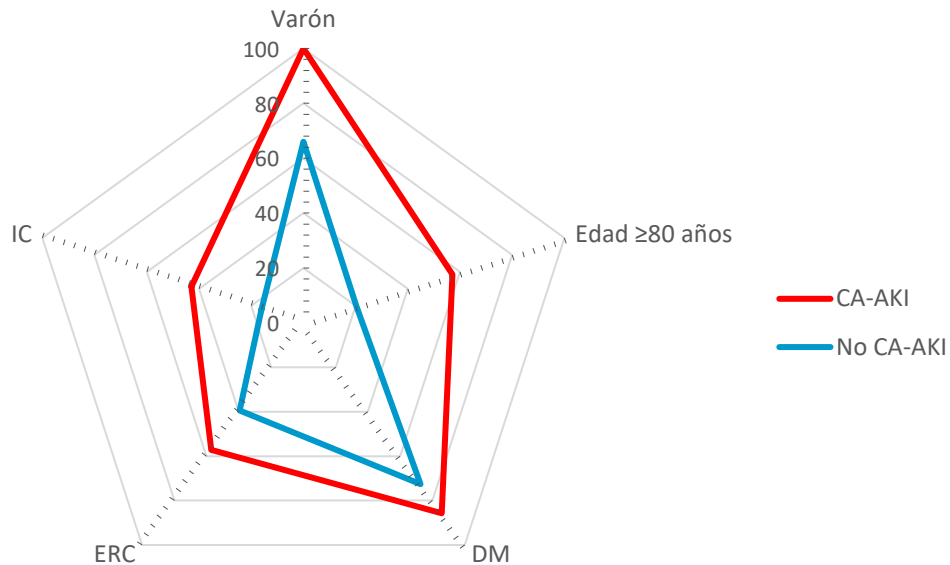
Tabla 13. Asociación entre variables clínicas basales y CA-AKI.

	Población total n=255 (100%)	Evento CA-AKI n=7 (2,7%)	No evento n=248 (97,3%)	Análisis univariante OR [IC 95%]	p
Datos demográficos					
Sexo (varones)	171 (67,1%)	7 (100,0%)	164 (66,1%)	-	0,099
Edad ≥ 80 años	54 (21,2%)	4 (57,1%)	50 (20,2%)	5,28 [1,15; 24,35]	0,038
Comorbilidades					
DM	186 (72,9%)	6 (85,7%)	180 (72,6%)	2,27 [0,27; 19,18]	0,678
ERC	102 (40,0%)	4 (57,1%)	98 (39,5%)	2,04 [0,45; 9,32]	0,442
ICC	43 (16,9%)	3 (42,9%)	40 (16,1%)	3,90 [0,84; 18,10]	0,096

Los datos se representan como frecuencia absoluta y relativa (%) o mediana [rango intercuartílico]. OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza, CA-AKI: fracaso renal agudo asociado a contraste yodado, DM: diabetes mellitus, ERC: Enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca.

En la **Figura 14** se representan las comorbilidades que presenta cada uno de los subgrupos definidos previamente en relación con el desarrollo de CA-AKI: pacientes mayores de 80 años, con diagnóstico de diabetes, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca. Observamos que los pacientes que desarrollan CA-AKI son varones, mayores de 80 años y con alguna comorbilidad: insuficiencia cardiaca, diabetes o enfermedad renal crónica.

Figura 14. Representación de las comorbilidades según los subgrupos y desarrollo de CA-AKI.



CA-AKI: fracaso renal agudo asociado a contraste yodado, ERC: enfermedad renal crónica, IC: insuficiencia cardiaca, DM: diabetes mellitus.

4.2.1.2 Asociación entre biomarcadores basales de función renal y CA-AKI.

Niveles basales más elevados de creatinina sérica medida en mg/dL (OR: 12,42 [1,75; 87,98]; p= 0,012), cistatina C en mg/L (OR: 7,20 [2,17; 23,90]; p= 0,001), urea en mg/dL (OR: 1,037 [1,014; 1,060]; p= 0,001) y L-FABP en pg/mL (OR: 1,006 [1,001; 1,012]; p= 0,049) se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo de CA-AKI en el análisis univariante (**Tabla 14**).

Tabla 14. Asociación entre biomarcadores basales y CA-AKI

Variables basales	Población total n=255 (100%)	Evento CA-AKI n=7 (2,7%)	No evento n=248 (97,3%)	Análisis univariante OR [IC 95%]	p
Creatinina sérica, mg/dL	0,99 [0,42]	1,52 [1,09]	0,98 [0,44]	12,42 [1,75; 87,98]	0,012
TFGe, mL/min/1,73 m ²	65,9 [32,0]	44,9 [59,1]	68,2 [30,8]	1,002 [0,967; 1,039]	0,908
Cistatina C, mg/L (n=242)	1,31 [0,49]	1,39 [1,76]	1,30 [0,49]	7,20 [2,17; 23,90]	0,001
Ratio Alb/Cr, mg/g (n=249)	19,0 [55,2]	61,6 [333,3]	18,8 [52,6]	1,001 [0,999; 1,004]	0,196
Urea, mg/dL (n=242)	44,5 [21,0]	47,0 [89,0]	42,0 [19,0]	1,037 [1,014; 1,060]	0,001
Sodio sérico, mg/dL	140,0 [3,0]	140,0 [6,0]	140,0 [3,0]	0,963 [0,719; 1,289]	0,799
Potasio sérico, mg/dL	4,5 [0,6]	4,4 [0,8]	4,4 [0,5]	1,271 [0,259; 6,240]	0,768
KIM-1, pg/mL (n=232)	1012,4 [1580,9]	1973,5 [3969,5]	1010,7 [1515,0]	1,000 [1,000; 1,001]	0,362
IL-18, pg/mL (n=234)	11,9 [24,5]	24,1 [47,2]	11,9 [25,6]	1,000 [0,987; 1,013]	0,988
NGAL, pg/mL (n=239)	27,8 [23,3]	30,5 [32,7]	28,0 [23,9]	0,990 [0,954; 1,027]	0,936
FGF, ng/mL (n=231)	38,2 [43,7]	48,9 [71,0]	37,5 [43,5]	0,999 [0,982; 1,016]	0,896
NAG, mUI/mL (n=242)	13,1 [14,6]	24,9 [49,5]	13,1 [14,4]	1,001 [1,000; 1,002]	0,104
L-FABP, pg/mL (n=238)	138,9 [95,2]	199,1 [117,6]	138,8 [92,8]	1,006 [1,001; 1,012]	0,049

Los datos se representan como mediana [rango intercuartílico]. OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza, CA-AKI: fracaso renal agudo asociado a contraste yodado, TFGe: tasa de filtración glomerular estimado; Alb/Cr: albumina/creatinina; KIM-1: Kidney Injury Molecule-1; IL-18: interleukina-18; NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; FGF: Fibroblast growth factor, NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase; L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein. Todos los datos derivados de 255 pacientes excepto cuando se indique (n=).

4.2.2 Análisis multivariante

En primer lugar analizamos las relaciones entre los parámetros bioquímicos y el desarrollo de CA-AKI que habían mostrado significación en el análisis univariante, ajustadas por factores de riesgo. A continuación

planteamos un modelo multivariante predictivo de la ocurrencia de CA-AKI a partir de las variables basales.

4.2.2.1 Relación entre parámetros bioquímicos basales y CA-AKI, ajustado por factores de riesgo.

Niveles más altos de creatinina se asociaron a mayor riesgo de CA-AKI, ajustado individualmente por la presencia de diabetes, ERC, insuficiencia cardiaca o pertenecer al grupo de mayores de 80 años, como se puede observar en la **Tabla 15**. Si ajustamos la creatinina por todos los factores de riesgo la OR [IC 95%] es de 16,039 [0,087; 293,396]; p=0,061.

Tabla 15. Asociación entre Creatinina y CA-AKI.

Factores de riesgo	Creatinina, mg/dL (n=255)				
	Población	CA-AKI n=7	No evento n=248	OR [IC 95%]*	p
Edad ≥80 a (n=54)	1,05 [0,51]	1,80 [0,71]	1,01 [0,49]	8,653 [1,168; 64,094]	0,035
Edad <80 a (n=201)	0,97 [0,40]	1,03 [1,05]	0,97 [0,40]		
Diabetes (n=186)	0,89 [0,32]	1,28 [0,94]	0,89 [0,32]	18,646 [2,598; 133,839]	0,004
No diabetes (n=69)	1,26 [0,38]	-	1,26 [0,37]		
ERC (n=102)	1,29 [0,35]	1,80 [0,44]	1,28 [0,33]	32,680 [2,080; 513,413]	0,013
No ERC (n=153)	0,84 [0,22]	0,78 [0,56]	0,85 [0,22]		
ICC (n=43)	0,98 [0,42]	1,87 [0,33]	0,98 [0,40]	9,411 [1,308; 67,694]	0,026
No ICC (n=212)	0,98 [0,42]	0,91 [0,65]	0,98 [0,42]		

*Asociación creatinina sérica y CA-AKI, ajustada por cada factor de riesgo. Los datos se representan como mediana [rango intercuartílico]. OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza, CA-AKI: contrast associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado), A: años, ERC: Enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca. Todos los datos derivados de 255 pacientes excepto cuando se indique (n=). Solamente hay un paciente con evento no diabético por lo que no se incluye el valor numérico.

Niveles más altos de cistatina C se asociaron a mayor riesgo de CA-AKI de manera independiente de la presencia de diabetes, ERC o IC. Lo mismo sucede al ajustar el efecto por edad avanzada (≥ 80 años) como refleja la **Tabla 16**. Si ajustamos la cistatina C por todos los factores de riesgo la OR [IC 95%] es de 8,506 [1,259; 57,459]; $p=0,028$.

Tabla 16. Asociación entre Cistatina C y CA-AKI.

Factores de riesgo	Cistatina C, mg/L (n=242)				
	Población	CA-AKI n=7	No evento n=235	OR [IC 95%]*	p
Edad ≥ 80 a (n=52)	1,63 [0,77]	2,49 [1,65]	1,61 [0,71]	5,533 [1,430; 21,407]	0,013
Edad <80 a (n=190)	1,28 [0,41]	1,35 [0,06]	1,27 [0,43]		
Diabetes (n=175)	1,25 [0,41]	1,38 [0,51]	1,24 [0,41]	11,565 [2,759; 48,480]	0,001
No diabetes (n=67)	1,60 [0,53]	-	1,60 [0,45]		
ERC (n=99)	1,58 [0,44]	2,49 [1,66]	1,57 [0,43]	10,386 [2,343; 46,031]	0,002
No ERC (n=143)	1,16 [0,36]	1,35 [0,04]	1,16 [0,35]		
ICC (n=41)	1,28 [0,44]	2,48 [1,98]	1,46 [0,66]	6,068 [1,652; 22,282]	0,007
No ICC (n=201)	1,48 [0,67]	1,36 [0,04]	1,28 [0,45]		

*Asociación cistatina C y CA-AKI, ajustada por cada factor de riesgo. Los datos se representan como mediana [rango intercuartílico]. OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza, CA-AKI: contrast associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado), A: años, ERC: Enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca. Todos los datos derivados de 255 pacientes excepto cuando se indique (n=). Solamente hay un paciente con evento no diabético por lo que no se incluye el valor numérico.

Los niveles más elevados de urea basal se asocian a mayor riesgo de CA-AKI independientemente de la edad, el diagnóstico de diabetes, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca. Estos datos se representan en la

Tabla 17. Si ajustamos la urea por todos los factores de riesgo la OR [IC 95%] es de 1,029 [0,998; 1,061]; p=0,072.

Tabla 17. Asociación entre Urea y CA-AKI.

Factores de riesgo	Urea, mg/dL (n=255)				
	Población	CA-AKI n=7	No evento n=248	OR [IC 95%]*	p
Edad ≥80 a (n=54)	53,0 [20,0]	97,0 [100,0]	52,0 [19,0]	1,031 [1,006; 1,056]	0,013
Edad <80 a (n=201)	41,0 [16,0]	42,0 [21,0]	41,0 [17,0]		
Diabetes (n=186)	39,0 [16,0]	47,0 [20,0]	39,0 [17,0]	1,039 [1,015; 1,065]	0,002
No diabetes (n=69)	51,0 [19,0]	-	51,0 [17,0]		
ERC (n=102)	51,5 [18,0]	96,5 [117,0]	51,0 [17,0]	1,040 [1,01; 1,067]	0,004
No ERC (n=153)	36,0 [14,0]	42,0 [22,0]	36,0 [14,0]		
ICC (n=43)	53,0 [24,0]	131,0 [117,0]	51,0 [25,0]	1,034 [1,007; 1,062]	0,014
No ICC (n=212)	42,0 [17,0]	44,0 [13,0]	42,5 [17,0]		

*Asociación Urea y CA-AKI, ajustada por cada factor de riesgo. Los datos se representan como mediana [rango intercuartílico]. OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza, CA-AKI: contrast associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado), A: años, ERC: Enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca. Todos los datos derivados de 255 pacientes excepto cuando se indique (n=). Solamente hay un paciente con evento no diabético por lo que no se incluye el valor numérico.

Niveles basales más elevados de L-FABP se asocian a mayor riesgo de desarrollar CA-AKI independientemente de la edad y la enfermedad renal crónica. Sin embargo, si corregimos el efecto por diabetes e insuficiencia cardiaca no se alcanza la significación estadística como se representa en la

Tabla 18. Si ajustamos la creatinina por todos los factores de riesgo la OR [IC 95%] es de 1,006 [0,999; 1,013]; p=0,112.

Tabla 18. Asociación entre L-FABP y CA-AKI.

Factores de riesgo	L-FABP, pg/mL (n=238)				p
	Población	CA-AKI n=7	No evento n=231	OR [IC 95%]*	
Edad ≥80 a (n=52)	153,1 [86,6]	199,1 [183,9]	139,4 [85,2]	1,007 [1,001; 1,013]	0,042
Edad <80 a (n=186)	136,2 [98,9]	106,8 [275,7]	136,6 [97,9]		
Diabetes (n=175)	139,4 [93,8]	199,1 [230,6]	136,7 [91,9]	1,006 [1,000; 1,012]	0,056
No diabetes (n=63)	138,9 [101,7]	-	138,8 [104,2]		
ERC (n=93)	138,8 [91,53]	184,6 [296,0]	135,7 [89,2]	1,006 [1,000; 1,013]	0,047
No ERC (n=145)	143,0 [98,6]	187,6 [197,9]	139,4 [97,8]		
ICC (n=42)	160,6 [96,2]	331,8 [304,4]	156,4 [93,4]	1,006 [0,999; 1,012]	0,076
No ICC (n=196)	135,5 [92,3]	141,7 [123,2]	135,5 [92,5]		

*Asociación L-FABP y CA-AKI, ajustada por cada factor de riesgo. Los datos se representan como mediana [rango intercuartílico]. OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza, L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein, CA-AKI: contrast associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado), A: años, ERC: Enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca. Todos los datos derivados de 255 pacientes excepto cuando se indique (n=). Solamente hay un paciente con evento no diabético por lo que no se incluye el valor numérico.

4.2.2.2 Modelo predictivo de CA-AKI

Se incluyeron en el modelo máximo las variables que presentaron una asociación univariante con la ocurrencia del evento (CA-AKI) con $p < 0,1$: edad, insuficiencia cardiaca, creatinina sérica, cistatina C, urea y L-FABP. En el modelo final, obtenido a partir de este modelo máximo mediante la eliminación secuencial de variables (*Backward stepwise selection*), la creatinina basal fue la única variable que mostró una asociación significativa ($p < 0,05$) con la ocurrencia de CA-AKI.

4.2.3 Asociación entre la evolución de parámetros bioquímicos y desarrollo de CA-AKI.

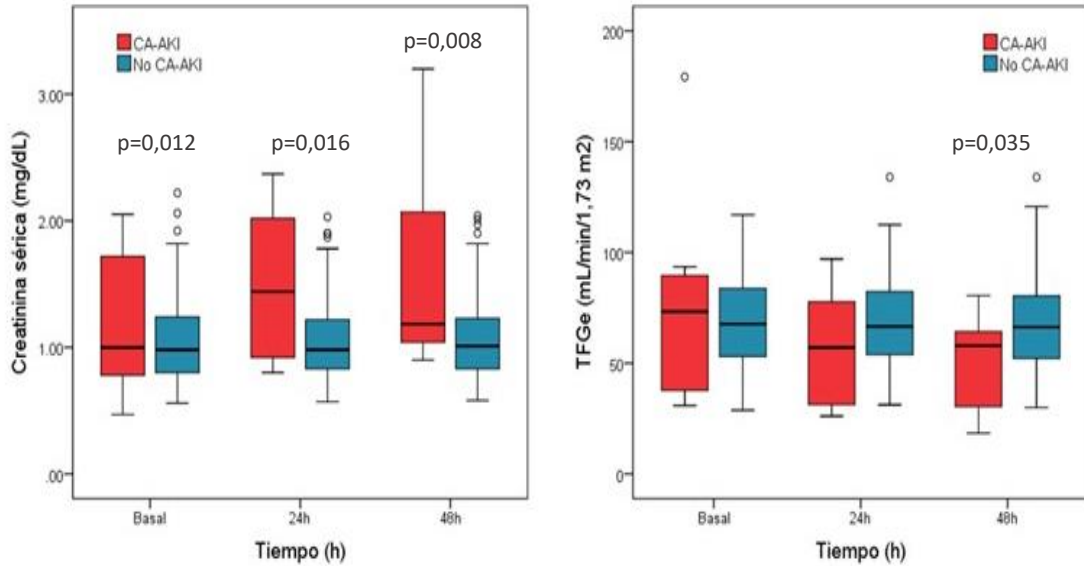
Se comparó la evolución de los biomarcadores de función renal, durante las 48 horas tras la administración de contraste yodado, entre los casos con CA-AKI y los libres de evento (**Figuras 15-17**).

Como se refleja en el apartado anterior, en situación basal no hubo diferencias significativas en los niveles de biomarcadores de función renal entre los pacientes con y sin evento, excepto en L-FABP.

A las 24 horas tras la administración de contraste yodado se encontraron diferencias significativas en los niveles de creatinina sérica (1,64 [1,28] *vs.* 0,98 [0,40] mg/dL; $p=0,016$), cistatina C (1,85 [2,12] *vs.* 1,28 [0,47] mg/L; $p=0,004$), KIM-1 (3506,8 [2423,2] *vs.* 996,9 [1187,6] pg/mL; $p=0,001$) y L-FABP (228,8 [85,4] *vs.* 137,5 [85,9] pg/mL; $p=0,009$).

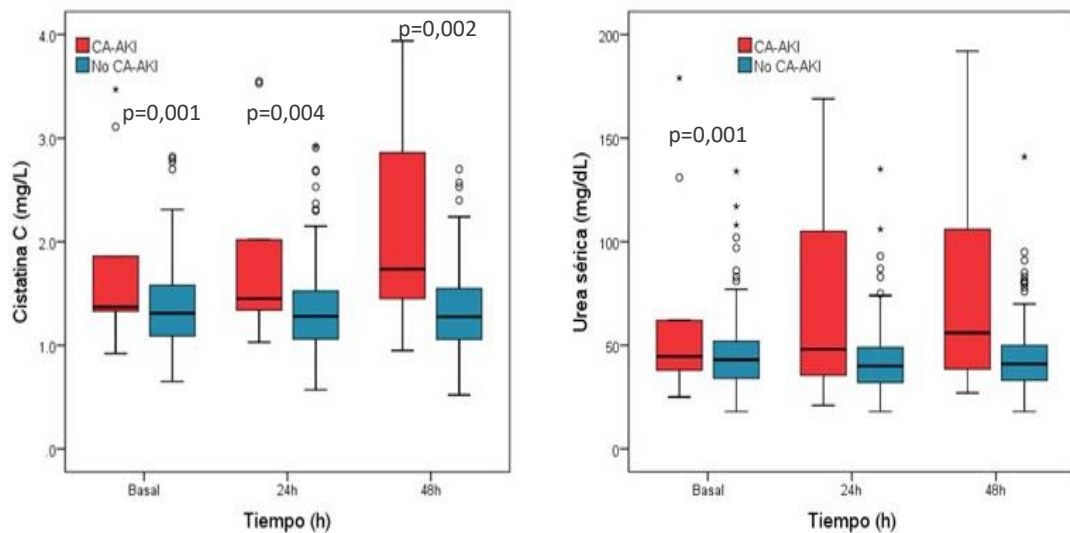
A las 48 horas se encontraron diferencias significativas en los niveles de creatinina (1,83 [1,42] *vs.* 1,01 [0,41] mg/dL; $p=0,008$), TFGe (36,26 [45,5] *vs.* 65,8 [28,3] mL/min/1,73 m²; $p=0,035$), cistatina C (1,94 [2,21] *vs.* 1,28 [0,50] mg/L; $p=0,002$) y KIM-1 (3745,4 [4288,7] *vs.* 951,5 [1251,2] pg/mL; $p=0,028$).

Figura 15. Evolución de la creatinina sérica y la TFG durante las 48h tras el contraste, según el desarrollo de evento.



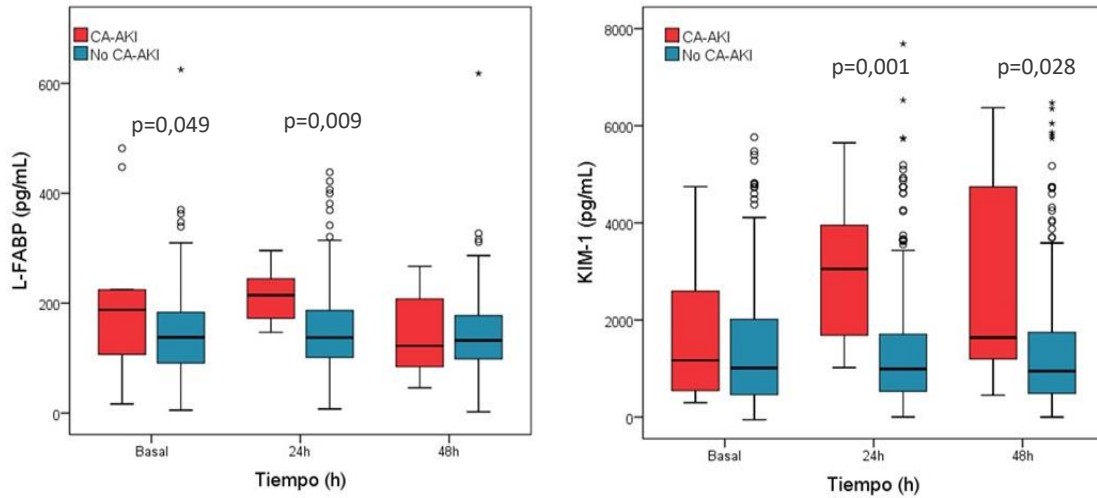
TFGe: tasa de filtración glomerular estimado, h: horas, CA-AKI: contrast-associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado). La definición de CA-AKI empleada es la propuesta por la KDIGO: $Cr \geq 0,3$ mg/dL o aumento de Cr basal 1,5 veces en las 48 horas tras la administración de contraste.

Figura 16. Evolución de cistatina C y urea durante las 48h tras el contraste, según el desarrollo de evento.



H: horas, CA-AKI: contrast-associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado). La definición de CA-AKI empleada es la propuesta por la KDIGO: $Cr \geq 0,3$ mg/dL o aumento de Cr basal 1,5 veces en las 48 horas tras la administración de contraste.

Figura 17. Evolución de L-FABP y KIM-1 durante las 48h tras el contraste según el desarrollo de evento.



L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein, KIM-1: Kidney Injury Molecule-1, h: horas, CA-AKI: contrast-associated acute kidney injury (fracaso renal agudo asociado a contraste yodado). La definición de CA-AKI empleada es la propuesta por la KDIGO: Cr \geq 0,3 mg/dL o aumento de Cr basal 1,5 veces en las 48 horas tras la administración de contraste.

5 DISCUSIÓN.

La incidencia y prevención del fracaso renal agudo asociado a contraste yodado (CA-AKI, por sus siglas en inglés) es un tema controvertido que ha sido motivo de múltiples estudios y publicaciones a lo largo de las últimas décadas. Con el paso del tiempo se han empleado diferentes términos para referirse a esta entidad. Cuando la causa del deterioro renal solo se atribuye al contraste se emplean el término de fracaso renal agudo inducido por contraste.¹⁹ Sin embargo, cuando no se puede asegurar que la única causa sea la exposición a contraste yodado, se emplea fracaso renal agudo asociado a contraste (CA-AKI).¹⁹ Éste último, es el más aceptado en la actualidad y el que empleamos durante todo el texto.

En este trabajo determinamos la incidencia de CA-AKI en los participantes del estudio, que fueron pacientes ambulantes mayores de 65 años con alguno de los siguientes factores de riesgo: diabetes, ERC III o insuficiencia cardíaca; y evaluamos la no inferioridad de la hidratación con NaCl oral frente a la intravenosa con suero salino al 0,9%. Además, evaluamos los factores de riesgo asociados al desarrollo de fracaso renal agudo asociado a contraste y la utilidad clínica de varios biomarcadores de función renal.

5.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Dado que muchos de los pacientes seguidos en las consultas de Medicina Interna tienen más de 65 años, consideramos que este trabajo puede aportar

información relevante de cara al manejo futuro de estos pacientes y aproxima los resultados del estudio al panorama habitual de la práctica clínica. Muchos estudios no ofrecen datos, o los que hay son escasos, sobre el comportamiento y manejo de diferentes patologías en pacientes añosos. Por tanto, inferimos el tratamiento más adecuado a partir de publicaciones donde no están representados los pacientes mayores con comorbilidades, que son la mayoría de los valorados en nuestro servicio.

Centrándonos en el ensayo clínico, todos los participantes tenían más de 65 años con una edad media de 74 años. Como hemos visto previamente, la edad avanzada se relaciona con mayor riesgo de desarrollo de CA-AKI cuando se asocia a otras patologías, sobre todo, la diabetes o la enfermedad renal crónica.^{21,58,60} La edad es similar en ambos brazos de tratamiento (hidratación oral con cápsulas de NaCl e intravenosa con suero salino al 0,9%).

Una de las comorbilidades que presenta mayor riesgo de CA-AKI descrita en la literatura, es la diabetes mellitus,⁵⁷ en la población del estudio hasta el 73% de los participantes tenía este diagnóstico, el porcentaje era ligeramente superior en el brazo de hidratación intravenosa, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas.

Otro factor de riesgo ampliamente descrito es la presencia de ERC,⁵⁷ un 40% de los participantes tenía TFG entre 30 y 60 mL/min/1,73m² siendo mayor

el porcentaje en los participantes del grupo oral pero sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La prevalencia de enfermedad renal crónica fue menor de la esperada en el diseño del estudio (7%) debido a la dificultad en el reclutamiento y a las recomendaciones de hidratación que había en el momento de diseño del ensayo.

En cuanto a la presencia de enfermedad cardiovascular los grupos fueron similares: dos tercios de la población presentaba HTA, 18% cardiopatía isquémica, 17% insuficiencia cardiaca, 8% ictus y 7% enfermedad arterial periférica. Cabe destacar la importante representación de pacientes con antecedentes oncológicos, la mitad de la población del estudio. Esto se debe a que son pacientes a los que se les realizan múltiples TCs con contraste para valorar la actividad de la enfermedad oncológica.

En relación con los parámetros bioquímicos basales registrados, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de hidratación. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en los biomarcadores basales de función renal.

De acuerdo con los antecedentes personales de los participantes, los fármacos más empleados fueron los antihipertensivos seguidos de los antidiabéticos orales, sin diferencias entre ambos grupos de hidratación. El empleo de diuréticos también se ha relacionado con el desarrollo de CA-AKI,⁵⁸

en la población del estudio, cerca del 40% de los participantes los tenía prescritos.

Por tanto, se trata de una población mayor con factores de riesgo para el desarrollo de deterioro de función renal asociado a contraste yodado.

5.2 EFICACIA DE LA HIDRATACIÓN ORAL EN LA PREVENCIÓN DE CA-AKI.

5.2.1 Incidencia de CA-AKI en nuestra población.

La definición de fracaso renal agudo ha ido cambiando en las últimas décadas. A lo largo del estudio, hemos empleado la definición descrita en el protocolo del ensayo clínico, recogida en el correspondiente capítulo de métodos, apartado **3.4.1 Evaluaciones de eficacia**, pág. 64. Dado que en la definición de CA-AKI del protocolo del ensayo se incluye el aumento de la TFGe y en las guías de la KDIGO⁴ se recomienda una definición ligeramente más restrictiva, que incluye el aumento de creatinina y la disminución de la diuresis pero no la disminución en la TFGe, hemos empleado esta última en todos los casos. Sin embargo, el análisis de no inferioridad se ha realizado en base a la definición del protocolo y se ha completado en el análisis de sensibilidad con la definición propuesta por la KDIGO.

Los participantes de nuestro estudio fueron pacientes mayores de 65 años con algún factor de riesgo asociado (DM, ERC estadio III o insuficiencia cardiaca). La incidencia de CA-AKI observada, empleando la definición del ensayo clínico, fue de 3,6% en la población global. Separando la población según brazo de tratamiento del ensayo, la incidencia en el grupo de hidratación oral fue de 4,1% y de 3,1% en el de hidratación intravenosa, sin diferencia estadísticamente significativa. Si empleamos la definición vigente de CA-AKI la incidencia global es de 2,4% y por brazo de tratamiento: 2,4% en el brazo oral y 2,3% en el intravenoso. Estos datos están en consonancia con la literatura más reciente en pacientes de riesgo con TFG > 30mL/min/1,73m².^{74,131}

Si revisamos la incidencia de CA-AKI descrita hace 15-20 años (12%), nada tiene que ver con la referida en las últimas publicaciones.^{63,132} En 2012 y 2013 ya se publicaron dos metanálisis donde la incidencia de CA-AKI fue de 6,4%¹³⁴ y 5,0%¹³⁵ en más de 18.000 pacientes estudiados que habían recibido contraste intravenoso, significativamente más baja de lo que se pensaba en ese momento.⁶³ Como hemos visto en la introducción de este trabajo, la incidencia ha disminuido debido a diversos factores como el empleo de productos de contraste yodado iso o hipoosmolares y el menor volumen administrado.²¹ Actualmente, la incidencia de CA-AKI descrita en la población general que se somete a una TC electiva no urgente con contraste es baja, entre un 0,6 y un 2,3%.^{24,57,62} Incluso se ha publicado una incidencia de 0,2% en un estudio

prospectivo realizado en pacientes entre 50 y 65 años con una TFGe > 50 mL/min/1,73m².¹³⁶ Estos pacientes tenían muy escasa comorbilidad, había un 30% de personas con HTA y 7,8% con diabetes.¹³⁶ Además, emplearon como criterio de fracaso renal agudo un empeoramiento del 50% de la TFGe basal (el doble de lo establecido en la mayoría de las definiciones que incluyen TFGe). Cuando aplican los criterios AKIN la incidencia es de 1,2 %; igual a la ya descrita previamente en personas sin factores de riesgo.^{24,57,62}

A continuación, evaluaremos cada uno de los factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de CA-AKI.

5.2.1.1 La ERC como factor de riesgo de CA-AKI.

La incidencia global de CA-AKI en el subgrupo de participantes de nuestro estudio con TFGe entre 30 y 59 mL/min/1,73m² fue de 3,9%, y 2,4% si empleamos la definición de la KDIGO. No se encontraron diferencias significativas según hidratación oral o intravenosa. Esta incidencia es menor a la descrita en la literatura probablemente porque nuestros pacientes tienen enfermedad renal crónica más leve. En este sentido, el grupo de Werner *et al.* realizó un estudio en pacientes oncológicos donde estratifica la incidencia de CA-AKI según el estadio de la ERC, del participante observando una incidencia de 4,6% en pacientes con ERC IIIa que serían los más representados en nuestro estudio.⁶⁵ En 2021 Sebastia *et al.*, publicaron un estudio de no

inferioridad comparando hidratación oral frente a intravenosa en pacientes con ERC IIIb, y observaron una incidencia global de CA-AKI del 5,0 %; 4,4% en el brazo oral y 5,3% en el intravenoso.¹³¹ La población de este estudio fue similar a la nuestra en cuanto a presencia de HTA (73,2% frente a 76,5% en nuestra población), sin embargo, solamente había 41,7% de pacientes con diabetes frente a nuestros datos de 73%.¹³¹ Además, en este estudio la historia oncológica estaba presente hasta en un 76,3% frente a 50,4% en nuestros sujetos.¹³¹

Sin embargo, en 2017 se publicó un ensayo clínico en pacientes con ERC estadio III que compara la no inferioridad de no realizar profilaxis frente a hidratación intravenosa y observaron una incidencia global de CA-AKI de 2,6% sin diferencias entre ambos grupos.⁷⁴ Esta es la incidencia más baja publicada en pacientes de riesgo que ha dado lugar a cuestionar si el CA-AKI es una entidad poco frecuente y a proponer no realizar hidratación en pacientes con ERC estadio III.^{69,74} Si comparamos los participantes de este estudio, AMACING, con los nuestros, los primeros tienen menos comorbilidades: HTA no se describe, diabetes 32% frente al 73% en nuestro caso. Los criterios de inclusión para ERC fueron los mismos y la edad mayor a 75 años fue muy similar entre ambos estudios, aunque en este estudio no se planteó un subanálisis para pacientes mayores de 80 años.⁷⁴ Por tanto, es una población bastante similar a la nuestra, aunque en nuestro caso hay más

diabetes que puede conferir mayor riesgo para el desarrollo de CA-AKI. En este estudio no realizan un análisis de la incidencia por subgrupos por lo que no podemos comparar nuestro resultado.

5.2.1.2 La edad como factor de riesgo de CA-AKI.

Cabe destacar que en el análisis de subgrupos realizado (**Tabla 7**, pág.85), aunque con carácter exploratorio por el escaso número de eventos, la incidencia en los pacientes mayores de 80 años fue de 9,4% (13% en el brazo oral y 6,7% en el intravenoso) lo que puede indicar que estos pacientes tienen un riesgo incrementado por su edad y habría que tenerlos en cuenta a la hora de valorar si necesitan hidratación previa o no. Si tenemos en cuenta la definición de AKI de la KDIGO, los resultados son consistentes ya que observamos una incidencia mayor en los participantes mayores de 80 años (incidencia global de 9,4%; en la rama oral 8,7% y en la intravenosa 6,7%). En el estudio NICIR, la edad media fue de 75 años con un rango muy amplio, entre 35 y 96 años, a diferencia de nuestro trabajo y en este caso no hicieron análisis de subgrupos.¹³¹ Recientemente se ha publicado un trabajo en pacientes mayores de 75 años que relaciona el estado nutricional con el mayor riesgo de CA-AKI.¹³⁷ En esta cohorte de 1308 pacientes, 508 no tenían desnutrición y la incidencia que presentaron, a pesar de hidratación intravenosa, fue de 10,8%, similar a la que obtuvimos nosotros en el subgrupo de mayores de 80 años.¹³⁷ En la misma línea, un estudio realizado tras

coronariografía electiva comparaba la incidencia de CA-AKI entre mayores de 75 años, 9,4% y menores, 6,4%.¹³⁸ Por tanto, parece relevante que uno de cada diez pacientes añosos a los que se les realiza una TC con contraste desarrolle CA-AKI. Además, a medida que avanza la edad, las comorbilidades son mayores y los motivos de consulta que llevan al médico a solicitar una TC también van en aumento. Se trata de un factor de riesgo poco estudiado para el que deberían plantearse buenos diseños futuros con intención de alimentar el conocimiento, ya que hoy en día la población tiene una esperanza de vida muy superior a la de décadas previas. En este sentido, en la literatura se emplean diversas definiciones relativas a la edad. En nuestro caso hemos empleado la definición de la organización mundial de la salud que realiza un punto de corte a los mayores de 65 años y otro a los mayores de 80 años.¹³⁹

5.2.1.3 Insuficiencia cardiaca como factor de riesgo de CA-AKI.

Los participantes con insuficiencia cardiaca presentaron una incidencia mayor que la global del estudio, 12,5% en el grupo oral y 8,0% en el intravenoso. Cuando empleamos la definición de la KDIGO, en el brazo intravenoso hay un caso menos, por lo que la incidencia en el grupo intravenoso disminuye a la mitad. Dado que hay muy pocos eventos, este estudio de subgrupos debe considerarse como exploratorio y dar lugar a nuevos estudios más robustos centrados en evaluar la insuficiencia cardiaca estable como factor de riesgo. Es muy difícil comparar nuestros resultados con

los de la literatura porque en la mayoría de las publicaciones se estudia la insuficiencia cardiaca tras coronariografía en el contexto de un infarto agudo de miocardio. Si comparamos el análisis de subgrupos de otros estudios similares al nuestro, pacientes que se realizan una TC, no incluyen la insuficiencia cardiaca como uno de los grupos particulares de riesgo.

En 2019 se publicó un estudio retrospectivo unicéntrico en pacientes que se realizaron una TC con contraste donde se observó que la disfunción diastólica era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CA-AKI.¹⁴⁰ En este trabajo la incidencia de CA-AKI fue de 9,8%, similar a la de los pacientes con insuficiencia cardiaca de nuestro estudio en la rama oral.¹⁴⁰ Previamente, en 2013 se había publicado un trabajo, también retrospectivo pero en coronariografía en vez de TC, en el que la disfunción diastólica parece añadir riesgo de desarrollo de CA-AKI.¹⁴¹ En nuestro caso, los participantes que tienen insuficiencia cardiaca; es en su mayoría diastólica, pero el diseño de nuestro estudio no incluye ecocardiograma ni permite establecer una relación entre CA-AKI y disfunción diastólica. Aun así, es una línea de investigación que puede ser interesante para futuros trabajos.¹⁴¹

Como hemos comentado, en aquellos pacientes en los que se realiza una coronariografía, la insuficiencia cardiaca se postula como factor de riesgo elevado. Estos trabajos no son comparables al nuestro ya que suelen estar en

el contexto de un infarto agudo de miocardio, el volumen de contraste varía y se administra a través de una arteria y no una vena.⁹⁴⁻⁹⁹ Además, influyen muchos otros factores que no se dan en nuestro caso porque se trata de contextos donde el paciente permanece inestable, ajustar la volemia es fundamental debido al síndrome cardiorrenal y, en muchas ocasiones, influyen las medidas instauradas en una unidad coronaria o una unidad de cuidados intensivos.^{98,142-144}

5.2.1.4 Diabetes como factor de riesgo de CA-AKI.

Los pacientes con diabetes tuvieron una incidencia similar a la de la población global del estudio. Lo mismo sucedió en el ensayo AMACING donde el riesgo de desarrollar CA-AKI era ligeramente superior en pacientes con diabetes sin hidratación, pero sin diferencias significativas.⁷⁴ A lo largo de los años se ha cuestionado si la diabetes era o no un factor de riesgo para el deterioro renal tras la administración de contraste yodado.^{145,146}

Sin embargo, en contra de nuestros resultados, recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metanálisis que incluye 84 estudios con más de un millón de pacientes con intención de resolver este aspecto.¹⁴⁶ Un total de 409.801 pacientes tenían diabetes, lo que supone un 36% de la muestra y describen una incidencia de CA-AKI del 7,33% con un riesgo aumentado frente a los pacientes no diabéticos (OR 1,58 [1,48; 1,70]).¹⁴⁶ Por tanto, concluyen

que la diabetes es un factor de riesgo independiente para desarrollo de CA-AKI. Como limitaciones de este metanálisis, destaca la heterogeneidad de los estudios incluidos tanto a nivel del procedimiento realizado como de comorbilidades asociadas. Los mismos autores apuntan que la diabetes hay que tenerla en cuenta a la hora de intensificar la hidratación, sobre todo, cuando el paciente asocia enfermedad renal crónica.¹⁴⁶

5.2.1.5 Antecedentes oncológicos como factor de riesgo de CA-AKI.

Dado que en nuestra población había un porcentaje importante de participantes con neoplasias asociadas, nos preguntamos si esta comorbilidad podría influir sobre el deterioro de función renal. Sin embargo, los pacientes oncológicos no tuvieron mayor incidencia de CA-AKI que la población global del estudio. Estos datos coinciden con el subanálisis recientemente publicado del estudio NICIR que hemos mencionado previamente donde observan una incidencia de 4,6% en estos pacientes, similar a la de la población sin este antecedente.¹³¹ También muestra resultados similares un estudio realizado en 198 pacientes oncológicos que se iban a realizar una TC, teniendo en cuenta que el número de eventos fue muy bajo.⁶⁵ Este trabajo incluyó pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y algunos TC tienen indicación urgente y no programada como en nuestro estudio, pero dividen la incidencia según

filtrado glomerular habitual siendo 3,8% en pacientes con TFGe >45 mL/min/1,73m² y 4,2% si la TFGe estaba entre 30-45 mL/min/1,73m².⁶⁵

Es importante destacar que los pacientes incluidos en nuestro trabajo no estaban en tratamiento activo con fármacos nefrotóxicos ni hospitalizados o inestables. Está bien demostrado que en estas circunstancias se incrementa el riesgo de deterioro renal, pero no por la enfermedad en sí, sino por la situación clínica, las complicaciones tumorales, el tipo de neoplasia o los fármacos empleados.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰

5.2.2 Evaluación de la no inferioridad de la hidratación oral frente a la intravenosa.

Nuestro ensayo, aleatorio, abierto, realizado en pacientes ambulatorios de edad avanzada con algún factor de riesgo sometidos a una TC pretendía establecer la no inferioridad de la hidratación oral en comparación con la intravenosa.

El estudio se planteó en un contexto donde los pacientes con factores de riesgo y, en general añosos, tenían que acudir al hospital durante horas para recibir la hidratación recomendada (suero salino intravenoso). La introducción de un régimen oral en pacientes ambulatorios, en lugar de intravenoso,

supondría una mejora en la calidad de vida percibida por el paciente y una posible reducción de los costes sanitarios.¹²⁸

Aunque este ensayo mostró una ligera diferencia absoluta en el riesgo de CA-AKI entre la hidratación oral e intravenosa (1,0%), el límite superior del intervalo de confianza del 95% (7,0%) superó el margen predefinido del 5% y, por consiguiente, no se pudo demostrar la no inferioridad. El resultado principal se analizó en la población por protocolo siguiendo las recomendaciones CONSORT para los ensayos de no-inferioridad.¹⁵¹ No obstante, tampoco se pudo demostrar en la población por ITT y en los análisis de sensibilidad, lo que proporciona evidencia en contra de la aleatoriedad de este hallazgo. El margen de no inferioridad predefinido del 5% se estableció de forma arbitraria cuando se diseñó el estudio basándose en la bibliografía que había disponible hasta ese momento, con incidencias descritas de CA-AKI superiores al 6% como hemos reflejado previamente.⁶³ Por tanto, la incidencia global esperada era mayor que la finalmente encontrada.

Aunque el ensayo PNIC-Na no demostró la no inferioridad del NaCl oral en comparación con el suero salino intravenoso en la prevención del CA-AKI, estudios anteriores habían demostrado que la hidratación oral no se asocia a un mayor riesgo de CA-AKI en pacientes que se realizan una TC con contraste yodado.^{127,131,137} En particular, el estudio NICIR demostró la no inferioridad de

la hidratación oral en comparación con la intravenosa en la prevención del CA-AKI en pacientes con ERC en estadio IIIb remitidos para una TC electiva, con un diseño y una población muy parecidos al nuestro salvo porque en el PNIC-Na había menos presencia de ERC.¹³¹ En esta población, la incidencia de CA-AKI fue del 4,4% en el brazo de hidratación oral y del 5,3% en el de hidratación intravenosa,¹³¹ ligeramente superiores a las observadas en nuestro estudio al emplear la definición propuesta por la KDIGO (2,4% y 2,3%, respectivamente), probablemente debido a las diferencias en la función renal basal entre ambas poblaciones. Cabe destacar que cada estudio emplea una pauta de hidratación oral diferente, sólo con agua libre u otras sustancias asociadas. Solamente hay un estudio previo con hidratación oral con NaCl a las mismas dosis que empleamos (100 mg/kg) que sugiere que esta pauta es similar a la hidratación intravenosa.¹²⁴

Teniendo en cuenta que los factores de riesgo más comúnmente aceptados para el CA-AKI son la ERC, la insuficiencia cardiaca y la diabetes mellitus,^{57,58} realizamos un análisis de subgrupos explorando específicamente estas condiciones. Este análisis mostró un riesgo ligeramente mayor de CA-AKI en el brazo de hidratación oral, y sin poder demostrar la no inferioridad en ninguno de ellos. Sin embargo, como hemos visto en el apartado anterior, la incidencia de fracaso renal agudo en pacientes mayores de 80 años en el grupo oral es llamativamente más elevada, que la del grupo intravenoso, por

lo que habría que valorar si realmente se debería dejar de administrar hidratación intravenosa a estos pacientes. Si bien, es necesario realizar más estudios en esta dirección porque el número de eventos de nuestro estudio es muy bajo.

Estos hallazgos sugieren que la administración de cloruro sódico por vía oral o intravenosa es similar en la prevención de la CA-AKI en pacientes con una TFGe superior a 30 mL/min/1,73 m² menores de 80 años. Es más, según los últimos estudios, podría incluso considerarse que no es necesario realizar hidratación previa en estos grupos de pacientes.^{74,136} En este sentido, las sociedades científicas recomiendan hidratar a los pacientes con filtrado glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² excepto el *American College of Radiology* que recomienda hidratación en pacientes con factores de riesgo y TFG < 45 mL/min/1,73m², la sociedad europea de radiología urogenital que se suma a los TFG < 45 mL/min/1,73m² y la KDIGO que es la más conservadora y cuyas guías son las más antiguas, de 2012; esta última recomienda hidratar si el TFG es < 60 mL/min/1,73m.^{19,22,120} Cabe destacar que ninguna de ellas hace mención a la edad.

A pesar de la existencia de las guías, es un tema que aún no está cerrado y sigue dando lugar a debate y publicaciones al respecto, como el trabajo de Lee *et al.* en el que se exponen datos a favor y en contra a la hora de realizar

una prueba de imagen con contraste en un paciente con alto riesgo para desarrollar CA-AKI.¹⁵²

5.3 SEGURIDAD DE LA HIDRATACIÓN ORAL EN LA PREVENCIÓN DE CA-AKI.

El análisis de seguridad del estudio se realizó en todos aquellos participantes que recibieron algún tratamiento, es decir, la población por intención de tratar. No se registró ningún evento adverso grave relacionado con el tratamiento en este estudio. Los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentemente notificados, hasta el 19,4 % de los participantes del brazo oral. Dado que una persona con síntomas digestivos puede presentar deshidratación (en el contexto de vómitos) o disminución de la ingesta hídrica, analizamos si había más casos de CA-AKI en los participantes que habían desarrollado estos eventos adversos, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de CA-AKI.

Si revisamos el subgrupo de pacientes mayores de 80 años, parece reseñable que el grupo oral presente una mayor incidencia que el intravenoso. Por tanto, hemos revisado y analizado si habían presentado más efectos adversos gastrointestinales, sin encontrar diferencias con los que no presentaron CA-AKI ni con los menores de 80 años, si bien, no podemos controlar si bebieron menos agua que los menores de esa edad.

5.4 ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y BIOMARCADORES BASALES CON LA INCIDENCIA DE CA-AKI.

Con intención de determinar si había relación entre las variables clínicas y biomarcadores basales de los participantes con el desarrollo de CA-AKI, se dividió a la población en dos grupos: los que desarrollaron fracaso renal agudo y los que no. Para definir el fracaso renal agudo, evento, empleamos la definición vigente de la KDIGO.⁴ Es decir, se tuvieron en cuenta todos los sujetos de los que disponíamos datos sobre la presencia o ausencia del evento.

De acuerdo con la bibliografía previa, los pacientes que habían desarrollado CA-AKI eran más mayores, poniendo de manifiesto que la edad es un factor de riesgo.^{21,58} Concretamente, se confirmó una mayor incidencia de CA-AKI en los pacientes mayores de 80 años: 7,4% frente a 1,5 % siendo una diferencia estadísticamente significativa. Parece, por tanto, que la edad es un factor de riesgo independientemente de la rama de hidratación en que hayan caído los participantes. En nuestra población hay 54 personas de 80 años o mayores, lo que supone un 21%. Dado que es una muestra pequeña, habría que realizar más estudios en esta franja de edad para poder comprobar esta elevada incidencia. Este hallazgo es muy llamativo y habría que tenerlo en cuenta a la hora de realizar TCs en esta población y plantear si realmente no es necesario realizar hidratación intravenosa previa. Por tanto, habría que

confirmarlo para poder precisar, en las guías clínicas, qué pauta seguir en pacientes mayores.

En este trabajo, no pudimos observar en el análisis univariante, un riesgo aumentado estadísticamente significativo en pacientes con diabetes, ERC o insuficiencia cardiaca, probablemente por el escaso número de CA-AKI que hubo en la población; aunque la insuficiencia cardiaca mostró una tendencia hacia la presencia de mayor número de eventos. Sin embargo, observamos que hay predominio de varones, mayores de 80 años con alguna comorbilidad (IC, ERC o DM) en mayor proporción que en los que no tienen el evento.

Como era de esperar, en el análisis univariante, los niveles basales más elevados de creatinina sérica, cistatina C y urea se asociaron con mayor desarrollo de fracaso renal agudo puesto que la enfermedad renal crónica es un factor de riesgo bien conocido.⁵⁷ Cabe destacar que los valores basales más elevados de L-FABP en orina también se asociaron a un mayor riesgo de CA-AKI. Esto se explicaría fisiopatológicamente porque L-FABP aumenta en respuesta a la isquemia renal y la oxidación celular ya que debe transportar los ácidos grasos libres del túbulo renal a las mitocondrias.¹⁵² En 2006 se publicó un trabajo pequeño con 66 pacientes que se iban a realizar una coronariografía donde se observó, al igual que en nuestro estudio, que L-FABP basal estaba más elevado en aquellos pacientes que desarrollaron

posteriormente CA-AKI.¹⁵³ Años más tarde, un grupo japonés también describió la relación entre niveles basales más elevados de L-FABP y el desarrollo de CA-AKI en un estudio prospectivo de 220 pacientes que se iban a realizar una coronariografía.⁴² Recientemente se ha publicado un metanálisis en el que no se puede concluir la utilidad de L-FABP como predictor de CA-AKI porque tiene baja sensibilidad, 68%; sin embargo, refieren que tiene una alta especificidad, 84%.⁴³ En esta línea, se acaba de publicar otro metanálisis que mostró en el análisis de subgrupos que los niveles de L-FABP en pacientes con ERC, tuvieron un alto valor predictivo para CA-AKI.¹⁵⁴ En el año 2022, se publicaron los resultados de un ensayo clínico en el que se valoraba la utilidad clínica de conocer el valor de L-FABP antes de realizar una coronariografía.¹⁵⁵ Se observó que los cardiólogos que disponían de este parámetro hidrataban a los pacientes de riesgo y mejoraba su práctica clínica.¹⁵⁵ El resto de biomarcadores basales de función renal (KIM-1, NGAL, NAG, FGF, IL-18), no mostraron significación estadística como predictores de evento. Por tanto, podríamos presuponer que la determinación de L-FABP en nuestros pacientes de riesgo y con edad avanzada (80 años o más) puede ayudar a predecir quiénes serán más susceptibles de desarrollar CA-AKI al ser sometidos a una TC con contraste.

La cistatina C sérica basal fue el único de los biomarcadores de función renal que se asoció de manera independiente de los principales factores de

riesgo (enfermedad renal crónica, diabetes, edad avanzada e insuficiencia cardiaca), con el desarrollo de CA-AKI. Otros parámetros analíticos basales estudiados como la creatinina o la urea mostraron asociaciones cercanas a la significación. En el modelo multivariante pronóstico, únicamente la creatinina basal mostró una asociación significativa independiente con la ocurrencia de CA-AKI en las 48 horas postcontraste. Estas ligeras diferencias en el análisis estadístico podrían deberse al escaso número de eventos que tenemos en el estudio, que conlleva una inestabilidad en los resultados obtenidos. Por tanto, deberían ser confirmados en estudios que incluyeran un mayor tamaño muestral.

5.4.1 Asociación entre la evolución de parámetros bioquímicos y desarrollo de CA-AKI.

La creatinina sérica puede no ser el mejor marcador para el diagnóstico del CA-AKI porque se eleva cuando la insuficiencia renal ya está establecida y sus valores muestran variabilidad según las características del paciente.^{6,7} Así, si previamente hemos comparado los biomarcadores renales según rama de hidratación (oral e intravenosa), parece más interesante comparar la evolución según desarrollo de evento (CA-AKI).

Como hemos visto, en situación basal, de los nuevos biomarcadores, solamente L-FABP mostró diferencias significativas entre los pacientes que

posteriormente desarrollaron deterioro de la función renal y los que no. Por lo tanto, podría considerarse un factor a tener en cuenta a la hora de valorar el riesgo de CA-AKI. En este sentido, se publicó un estudio prospectivo que incluyó 25 pacientes en el que observan que los niveles basales de L-FABP están significativamente más elevados en los pacientes que presentan deterioro renal asociado a contraste yodado.¹⁵⁶ Resultados similares se observaron en un trabajo prospectivo con una población total de 220 participantes con ERC III-IV que se iban a realizar una coronariografía electiva en el que L-FABP fue un predictor de CA-AKI independiente.⁴² Asimismo, otro estudio reveló que los valores elevados de L-FABP antes de una coronariografía, eran predictores de CA-AKI.⁴⁴ Sin duda, son necesarias más propuestas que incluyan este marcador y que determinen un punto de corte de acuerdo con el metanálisis de 2022.⁴³

Como era de esperar, la creatinina sérica y la TFGe se elevaron a las 24 y 48 horas tras la TC en los pacientes que desarrollaron el evento, ya que fueron criterios diagnósticos de CA-AKI. Lo mismo ocurrió con la cistatina C, en consonancia con la literatura, pues es un marcador validado de fracaso renal agudo.⁶⁻⁸ Sin embargo, observamos que L-FABP se elevó a las 24 horas tras la TC, pero llama la atención que no hay diferencias significativas a las 48 horas entre los grupos, lo que podría indicar que es un marcador muy precoz de deterioro de función renal. De hecho, previamente habíamos observado que

podía ser un marcador basal de riesgo de CA-AKI. En 2014 se publicó un estudio observacional en pacientes de cuidados intensivos a los que se realizaba una coronariografía por insuficiencia cardiaca grave, secundaria a fallo valvular o síndrome coronario agudo, en el que se observa que L-FABP tiene menos sensibilidad que otros biomarcadores (KIM-1 y NGAL) en los pacientes que desarrollan CA-AKI.¹⁵⁷ Lo mismo sucedió en el reciente estudio de Peabody *et al*, también realizado en coronariografía.¹⁵⁸ Sin embargo, estos resultados no son comparables con los de nuestra población que se encuentra en situación estable y sin fallos cardiacos agudos. Es más, previamente, ya se había descrito que L-FABP era un marcador independiente de síndrome coronario agudo por lo que estos resultados podrían verse influidos por el diagnóstico cardiológico.¹⁵⁹ Hasta la fecha no hay publicaciones acerca del comportamiento de L-FABP a las 24 y 48 horas tras la administración de contraste yodado en pacientes que se realizan una TC.

Por otra parte, en consonancia con los resultados de Akdeniz *et al.*, hemos encontrado que el biomarcador KIM-1 mostró una elevación estadísticamente significativa a las 24 y 48 horas tras la administración de contraste entre los paciente con CA-AKI.³⁹ Estos mismos resultados se observaron posteriormente en varios estudios prospectivos tras la realización de coronariografía.^{158,160,161} Además, se ha realizado un metanálisis, que incluye trabajos muy heterogéneos, que destaca la utilidad de KIM-1 como predictor precoz de

fracaso renal agudo sin especificar la etiología.¹⁶² Por tanto, parece que la elevación de KIM-1 en orina es un marcador temprano de CA-AKI y nuestros datos concuerdan con la literatura disponible hasta el momento. Sería interesante profundizar en esta línea de investigación para futuros estudios.

El resto de biomarcadores analizados (NGAL, NAG, FGF-23, IL-18) no han mostrado diferencias entre los participantes que desarrollaron CA-AKI y los que no tuvieron el evento, por lo que no parecen de utilidad en cuanto a marcadores de riesgo o de detección precoz del fracaso renal agudo asociado a contraste yodado. En noviembre de 2022 se ha publicado otro metanálisis sobre biomarcadores renales y fracaso renal agudo de cualquier etiología. Éste destaca que la mayoría de estudios incluidos se han realizado con NGAL y solamente incluyen cinco de 110 cuyo desenlace sea CA-AKI.¹⁶³ Por tanto, a pesar del gran número de estudios publicados en los últimos años, la utilidad real de los diferentes biomarcadores sigue sin estar clara.

Aún quedan por resolver varias cuestiones: el biomarcador más adecuado para cada etiología y situación clínica, el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad, etc. Por consiguiente, se trata de un área de interés que aún tiene mucho recorrido por delante y varios autores recomiendan seguir investigando si hay marcadores precoces que nos permitan anticipar el desarrollo de CA-AKI.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

5.5 LIMITACIONES

Nuestros resultados deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones.

En primer lugar, la incidencia de CA-AKI fue mucho menor de lo esperado en el momento del diseño del estudio. Un número limitado de eventos en la muestra puede haber influido en que no se haya podido demostrar la no inferioridad de la hidratación oral. Así, un mayor tamaño de la muestra podría haber reducido el IC del 95%.

En segundo lugar, la ausencia de un grupo de placebo no permite comparar la incidencia inicial de CA-AKI con los dos grupos de intervención del estudio. Sin embargo, la inclusión de un brazo de placebo no se consideró por razones éticas y de seguridad del paciente, según las guías clínicas del momento en el que se diseñó el estudio.

Cabe puntualizar que la definición de CA-AKI aprobada en el protocolo del ensayo clínico incluye el aumento en el filtrado renal, lo cual no contempla la definición más actual de la KDIGO. Por ello, hemos realizado un análisis de sensibilidad empleando esta definición sin observar cambios en el análisis de no inferioridad aunque sí en la incidencia de CA-AKI que es ligeramente menor. Todos los análisis exploratorios los hemos realizado empleando la

definición vigente de la KDIGO para que nuestros resultados sean comparables con los de otros grupos de trabajo.

Además, la ingesta de agua fue libre tanto en los pacientes con NaCl oral como intravenoso y no se controló de forma exhaustiva el volumen de ingesta ni la diuresis por lo que desconocemos el efecto producido tanto en un brazo como en el otro. En este sentido, no disponemos de la osmolaridad plasmática ni urinaria aunque sí de la natremia y natriuria que no fue diferente entre los grupos ni antes ni después de la administración de contraste yodado intravenoso.

Por último, el PNIC-Na fue un estudio unicéntrico, lo que podría limitar su validez externa y su reproducibilidad.

6 CONCLUSIONES.

1. No se ha podido demostrar la no inferioridad de la hidratación oral con cloruro de sodio frente a la intravenosa en las tomografías computarizadas con contraste yodado.
2. La incidencia de fracaso renal agudo asociado a contraste en pacientes menores de 80 años es menor que la esperada, y se asemeja a la recogida en la literatura más reciente, por lo que se podría plantear la no hidratación en estos pacientes.
3. La edad mayor de 80 años es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de fracaso renal agudo asociado a contraste yodado tras una tomografía computarizada.
4. La insuficiencia cardíaca crónica puede ser un factor de riesgo para desarrollar fracaso renal agudo asociado a contraste.
5. La enfermedad renal crónica estadio III, la diabetes mellitus tipo 2 y los antecedentes oncológicos no se asocian a un mayor riesgo de fracaso renal agudo asociado a contraste en pacientes que se van a realizar una tomografía computarizada de forma programada.
6. Niveles basales elevados de L-FABP en orina pueden predecir mayor riesgo de desarrollar fracaso renal agudo asociado a contraste yodado.
7. El biomarcador KIM-1 se eleva de forma precoz en los pacientes que desarrollan fracaso renal agudo asociado a contraste yodado.

7 BIBLIOGRAFÍA.

1. Pérez-Arellano JL. Sisinio de Castro. Manual de Patología general. 8ª edición. Madrid: Elsevier; 2019.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2011.
3. Guyton AC, Hall JE. Formación de la orina por los riñones: Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control. En: Guyton AC, editor. Tratado de fisiología médica. 9ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 303-322.
4. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;(2):19-36. Doi:10.1038/kisup.2012.2. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>.
5. Tenorio MT, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología.* 2010;(3):16-32. Doi: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10548.
6. 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):221–226. Doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
7. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007;(40):383–391. Doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026.
8. Feng Y, Zhang Y, Li G, Wang L. Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury: a meta-analysis. *Nephrology.* 2014;(19):679–684. Doi: 10.1111/nep.12312
9. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204. Doi: 10.1186/s40635-016-0098-x.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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;(4):204-12. Doi: 10.1186/cc2872.
11. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;(16):3365-70. Doi: 10.1681/ASN.2004090740.
12. Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;(14):265-70. Doi: 10.1097/01.mnh.0000165894.90748.72.
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care.* 2007; (11):R31. Doi: 10.1186/cc5713.
14. Yavuzer K. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *Journal of injury & violence research.* 2016;(8): 58-62. Doi:10.5249/jivr.v8i1.610.
15. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International.* 2005;(68):14-22. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.

16. Singh J, Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. *J Nucl Med Technol.* 2008;(36):69-74. Doi: 10.2967/jnmt.107.047621.
17. Spampinato MV, Abid A, Matheus MG. Current Radiographic Iodinated Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;(25):697-704. Doi:10.1016/j.mric.2017.06.003.
18. Royal College of Radiology. Standards for intravascular contrast administration to adult patients. [Internet]. Londres: The Royal College of Radiologists. Febrero 2015 [12 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/Intravasc_contrast_web.
19. American College of Radiology. Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. [Internet]. Estados Unidos: American College of Radiology. 2022 [15 mayo 2022]. Disponible en: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.
20. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, *et al.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;(68):1465-73. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.099
21. Faucon A-L, Bobrie G, Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol.* 2019;(116):231-41. Doi: 10.1016/j.ejrad.2019.03.008.
22. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Malyszko J. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;(28):2856-2869. Doi: 10.1007/s00330-017-5247-4.
23. McCullough PA, Christoph R, Becker CD, Lameire N, Stacul F, TumLin J. Epidemiology and Prognostic Implications of Contrast-Induced Nephropathy. *American Journal of Cardiology.* 2006;(98):5-13. Doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.019.
24. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, *et al.* Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors. *Eur Radiol.* 2018;(28):2845-55. Doi: 10.1007/s00330-017-5246-5.
25. Lasser EC, Lang JH, Zawadzki ZA. Contrast media. Myeloma protein precipitates in urography. *JAMA.* 1966;(198):945-7. Doi: 10.1001/jama.198.8.945.
26. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, *et al.* Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2020;(294):660-668. Doi: 10.1148/radiol.2019192094.
27. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;(20):1542-50. Doi: 10.1093/ndt/gfh868.
28. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, Lai EY, Persson PB, Patzak A, *et al.* Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate. *Radiology.* 2012;(265):762-71. Doi: 10.1148/radiol.12120044.

29. Koneth I, Weishaupt D, Bachli EB. Persistent nephrogram after administration of an isoosmolar contrast medium. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;(19):1654-5. Doi: 10.1093/ndt/gfh157.
30. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin*. 2020;(9):335-344. Doi: 10.1016/j.iccl.2020.02.004.
31. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016;(102):638-48. Doi: 10.1136/heartjnl-2014-306962.
32. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*. 2008 (52):595-605. Doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020.
33. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;(365):1231-8. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
34. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;(207):663-72. Doi: 10.1111/apha.12054.
35. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;(219):554-572. Doi: 10.1111/apha.12764.
36. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, *et al*. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;(57):1752-61. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051.
37. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;(13):64-78. Doi: 10.17691/stm 2021.13.3.08.
38. Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;(118):1657-1668. Doi: 10.1172/JCI34487.
39. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F, Yilmaz H, Yalcin S, Bilgic MA, *et al*. Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *J Investig Med*. 2015;(63):930-4. Doi: 10.1097/JIM.00000000000000243.
40. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Movahedi Naini S, *et al*. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;(123):4023-35. Doi: 10.1172/JCI45361.
41. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;(445):85-90. Doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017.
42. Manabe K, Kamihata H, Motohiro M, Senoo T, Yoshida S, Iwasaka T. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(5):557-63. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02620.x.

43. Chiang TH, Yo CH, Lee GH, Mathew A, Sugaya T, Li WY, *et al.* Accuracy of Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Predicting Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *J Appl Lab Med.* 2022;(7):421-436. Doi: 10.1093/jalm/jfab092.
44. Peabody J, Paculdo D, Valdenor C, McCullough PA, Noiri E, Sugaya T, *et al.* Clinical Utility of a Biomarker to Detect Contrast-Induced Acute Kidney Injury during Percutaneous Cardiovascular Procedures. *Cardiorenal Med.* 2022;(12):11-19. Doi: 10.1159/000520820.
45. Ren L, Ji J, Fang Y, Jiang SH, Lin YM, Bo J, *et al.* Assessment of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy. *J Int Med Res.* 2011;(39):647-53. Doi: 10.1177/147323001103900234.
46. Schlossbauer MH, Hubauer U, Stadler S, Hupf J, Sag S, Birner C, *et al.* The role of the tubular biomarkers NAG, kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with chest pain before contrast media exposition. *Biomark Med.* 2019;(13):379-392. Doi: 10.2217/bmm-2018-0275.
47. Kim SR, Lee YH, Lee SG, Kang ES, Cha BS, Lee BW. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;(16):16. Doi: 10.1186/s12933-017-0497-7.
48. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, *et al.* Biochemical Markers of Renal Function. *Curr Med Chem.* 2016;(23):2018-40. Doi: 10.2174/0929867323666160115130241.
49. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;(43):405-14. Doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.040.
50. Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, Mao Z, *et al.* Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;(62):1058-67. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014.
51. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol.* 2021;(66):R23-R32. Doi: 10.1530/JME-20-0178.
52. Zhang M, Hsu R, Hsu CY, Kordesch K, Nicasio E, Cortez A, *et al.* FGF-23 and PTH levels in patients with acute kidney injury: A cross-sectional case series study. *Ann Intensive Care.* 2011;(1):21. Doi: 10.1186/2110-5820-1-21.
53. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, Havasi A, Leaf DE, Goltzman D, *et al.* Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int.* 2013;(84):776-85. Doi: 10.1038/ki.2013.150.
54. Leaf DE, Wolf M, Waikar SS, Chase H, Christov M, Cremers S, *et al.* FGF-23 levels in patients with AKI and risk of adverse outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;(7):1217-23. Doi: 10.2215/CJN.00550112.
55. Li H, Yu Z, Gan L, Peng L, Zhou Q. Serum NGAL and FGF23 may have certain value in early diagnosis of CIN. *Ren Fail.* 2018;(40):547-553. Doi: 10.1080/0886022X.2018.1487860.
56. 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):1602-1613. Doi: 10.1007/s003300050894.

57. Barrios López A, García Martínez F, Rodríguez JI, Montero-San-Martín B, Gómez Rioja R, Diez J, *et al.* Incidence of contrast-induced nephropathy after a computed tomography scan. *Radiologia (Engl Ed)* 2021;(63):307-313. doi: 10.1016/j.rxeng.2020.02.005.
58. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):653-659. Doi: 10.1681/ASN.2016010021.
59. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;(103):368-75. Doi: 10.1016/s0002-9343(97)00150-2.
60. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;(44):1393-9. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
61. Maioli M, Toso A, Gallopin M, Leoncini M, Tedeschi D, Micheletti C, *et al.* Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;(11):444-9. Doi: 10.2459/JCM.0b013e328335227c.
62. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;(3):1274-81. Doi: 10.2215/CJN.01260308.
63. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost.* 2007;(5):50-4. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02251.x.
64. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;(5):4-9. Doi: 10.2215/CJN.05200709.
65. Werner S, Bez C, Hinterleitner C, Horger M. Incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in high-risk oncology patients undergoing contrast-enhanced CT with a reduced dose of the iso-osmolar iodinated contrast medium iodixanol. *PLoS One.* 2020;(15):e0233433. Doi: 10.1371/journal.pone.0233433.
66. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2013;(268):719-28. Doi: 10.1148/radiol.13122276.
67. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, *et al.* Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* 2013;(267):106-18. Doi: 10.1148/radiol.12121823.
68. Moore A, Dickerson E, Dillman JR, Vummidi D, Kershaw DB, Khalatbari S, *et al.* Incidence of nonconfounded post-computed tomography acute kidney injury in hospitalized patients with stable renal function receiving intravenous iodinated contrast material. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2014;(43):237-41. Doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.05.001.

69. Hiremath S, Velez JCQ. Preventing a nonexistent entity: the curious case of contrast and acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;(29):152-160. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000562.
70. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology.* 2013;(267):94-105. Doi: 10.1148/radiol.12121394.
71. Coser TA, Leitão JSV, Beltrame BM, Selistre LS, Tasso L. Intravenous contrast use and acute kidney injury: a retrospective study of 1,238 inpatients undergoing computed tomography. *Radiol Bras.* 2021;(54):77-82. Doi: 10.1590/0100-3984.2020.0018.
72. Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, de Vries J-PPM, Verberk-Jonkers IJAM, Brulez HFH, *et al.* Effect of No Prehydration vs Sodium Bicarbonate Prehydration Prior to Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Prevention of Postcontrast Acute Kidney Injury in Adults With Chronic Kidney Disease: The Kompas Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020;(180):533-41. Doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7428.
73. Chomiccka I, Kwiatkowska M, Lesniak A, Malyszko J. Post-Contrast Acute Kidney Injury in Patients with Various Stages of Chronic Kidney Disease-Is Fear Justified? *Toxins.* 2021;(13):395. Doi: 10.3390/toxins13060395.
74. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. 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 Apr 1;389(10076):1312-1322. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30057-0.
75. Rezaei Y, Khademvatani K, Rahimi B, Khoshfetrat M, Arjmand N, Seyyed-Mohammadzad M-H. Short-Term High-Dose Vitamin E to Prevent Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Elective Coronary Angiography: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;(5):e002919. Doi: 10.1161/JAHA.115.002919.
76. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Iacovis P, Greenwood DC, *et al.* Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2004;(110):2837-42. Doi: 10.1161/01.CIR.0000146396.19081.73.
77. Oh HJ, Oh H, Nam BY, You JS, Ryu D-R, Kang S-W, *et al.* The protective effect of klotho against contrast-associated acute kidney injury via the antioxidative effect. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;(317):881-9. Doi: 10.1152/ajprenal.00297.2018.
78. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;(343):180-4. Doi: 10.1056/NEJM200007203430304.
79. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LRI, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;(41):2114-8. Doi: 10.1016/s0735-1097(03)00487-x.

80. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, *et al.* Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;(289):553-8. Doi: 10.1001/jama.289.5.553.
81. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004;(43):1-9. Doi: 10.1053/j.ajkd.2003.09.009.
82. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, *et al.* N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):761-9. Doi: 10.1097/01.asn.0000116241.47678.49.
83. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):251-60. Doi: 10.1097/01.asn.0000107562.68920.92.
84. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, *et al.* Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med*. 2004;(117):938-47. Doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.046.
85. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2013;(8):e55124. Doi: 10.1371/journal.pone.0055124.
86. Coyle LC, Rodriguez A, Jeschke RE, Simon-Lee A, Abbott KC, Taylor AJ. Acetylcysteine In Diabetes (AID): A randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *American Heart Journal*. 2006;(151):1032.e9-12. Doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.002.
87. Solomon R. Acute kidney injury: Antioxidants do not PRESERVE kidney function after contrast exposure. *Nat Rev Nephrol*. 2018;(14):148-9. Doi: 10.1038/nrneph.2017.185.
88. Khatami MR, Nikravan N, Salarifar M, Poorhosseini HR, Sadeghian S, Haj-Zeinali AM, *et al.* Comparison of Oral and Intravenous N-acetyl Cysteine in Preventing Contrast Nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2020;(30):403-8. Doi: 10.4103/ijn.IJN_260_19.
89. Guo Z, Liu J, Lei L, Xue Y, Liu L, Huang H, *et al.* Effect of N-acetylcysteine on prevention of contrast-associated acute kidney injury in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2020;(10):e039009. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-039009.
90. Xie W, Liang X, Lin Z, Liu M, Ling Z. Latest Clinical Evidence About Effect of Acetylcysteine on Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Angiography: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2021;(72):105-21. Doi: 10.1177/0003319720950162.
91. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, *et al.* Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;(115):1211-7. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687152.
92. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, *et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving

- Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;(12):4263-72. Doi: 10.1093/ndt/gfs375.
93. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;(331):1416-20. Doi: 10.1056/NEJM199411243312104.
 94. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;(21):2120-6. Doi: 10.1093/ndt/gfl133.
 95. Duan N, Zhao J, Li Z, Dong P, Wang S, Zhao Y, *et al.* Furosemide with saline hydration for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit.* 2015;(21):292-7. Doi: 10.12659/MSM.892446.
 96. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;(54):602-9. Doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.024.
 97. Shah R, Wood SJ, Khan SA, Chaudhry A, Rehan Khan M, Morsy MS. High-volume forced diuresis with matched hydration using the RenalGuard System to prevent contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol.* 2017;(40):1242-6. Doi: 10.1002/clc.22817.
 98. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, *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):90-7. Doi: 10.1016/j.jcin.2011.08.017.
 99. Bilasy MEM, Oraby MA, Ismail HM, Maklady FA. Effectiveness of theophylline in preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiographic procedures. *J Interv Cardiol.* 2012;(25):404-10. Doi: 10.1111/j.1540-8183.2012.00730.x.
 100. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, *et al.* Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;(164):406-16. Doi: 10.7326/M15-1456.
 101. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, *et al.* Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;(57):1675-80. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00012.x
 102. Oguzhan N, Cilan H, Sipahioglu M, Unal A, Kocyigit I, Kavuncuoglu F, *et al.* The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;(35):434-9. Doi: 10.3109/0886022X.2013.766566.
 103. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol.* 6 de mayo de 2017;(6):86-99. Doi: 10.5527/wjn.v6.i3.86.

104. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamotheu BK, Duvernoy C, *et al.* Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;(156):414-21.
105. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rahimizadeh E, Ghodratipour Z, Sarrafan-Chaharsoughi Z, *et al.* Current status of sodium bicarbonate in coronary angiography: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review. *Cardiol Res Pract.* 2015;(2015):690308. Doi: doi: 10.1155/2015/690308.
106. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qiu W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol.* 2011;(79):48-55. Doi: 10.1016/j.ejrad.2009.12.015.
107. Jang J-S, Jin H-Y, Seo J-S, Yang T-H, Kim D-K, Kim TH, *et al.* Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. *Circ J.* 2012;(76):2255-65. Doi: 10.1253/circj.cj-12-0096.
108. 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):288-96. Doi: 10.5414/cnp74288.
109. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;(53):617-27. Doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.033.
110. Hoste EAJ, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;(25):747-58. Doi: 10.1093/ndt/gfp389.
111. Kooiman J, de Vries J-PPM, Van der Heyden J, Sijpkens YWJ, van Dijkman PRM, Wever JJ, *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):e0189372. Doi: 10.1371/journal.pone.0189372.
112. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, *et al.* Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis.* 2008;(19):413-9. Doi: 10.1097/MCA.0b013e3283021ac6.
113. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1584-92. Doi: 10.2215/CJN.03120509.
114. Gomes VO, Lasevitch R, Lima VC, Brito FSJ, Perez-Alva JC, Moulin B, *et al.* Hydration with sodium bicarbonate does not prevent contrast nephropathy: a multicenter clinical trial. *Arq Bras Cardiol.* 2012;(99):1129-34. Doi: 10.1590/s0066-782x2012005000108.
115. Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, Abbott JD, Kereiakes DJ, Jeremias A, *et al.* Randomized Trial of Bicarbonate or Saline Study for the Prevention of

- Contrast-Induced Nephropathy in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;(10):1519-24. Doi: 10.2215/CJN.05370514.
116. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, *et al*. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;(33):2071-9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr501.
 117. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;(3):273-80. Doi: 10.2215/CJN.02580607.
 118. Liu Y, Li H, Chen S, Chen J, Tan N, Zhou Y, *et al*. Excessively High Hydration Volume May Not Be Associated With Decreased Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Renal Insufficiency. *J Am Heart Assoc*. 2016;(5):e003171. Doi: 10.1161/JAHA.115.003171.
 119. Muñoz de Bustillo Llorente E, de Miguel Balsa E. Radiological iodinated contrast-induced nephropathy. *Rev Clin Esp*. 2019;(219):403-410. Doi: 10.1016/j.rce.2018.09.004.
 120. Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care*. 2013;(17):205. Doi: 10.1186/cc11455.
 121. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute kidney injury: prevention, detection and management (NG148). 2019; London, UK. PMID: 31909927.
 122. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2019;(380):2146-2155. Doi: 10.1056/NEJMra1805256.
 123. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, *et al*. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003;(93):C29-34. Doi: 10.1159/000066641.
 124. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 ;(8):2120-6. Doi: 10.1093/ndt/gfl133.
 125. Cho R, Javed N, Traub D, Kodali S, Atem F, Srinivasan V. Oral hydration and alkalinization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *J Interv Cardiol*. 2010;(23):460-6. Doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00585.x.
 126. Akyuz S, Karaca M, Kemaloglu Oz T, Altay S, Gungor B, Yaylak B, Yazici S, Ozden K, Karakus G, Cam N. Efficacy of oral hydration in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention. *Nephron Clin Pract*. 2014;(128):95-100. Doi: 10.1159/000365090.
 127. Agarwal SK, Mohareb S, Patel A, Yacoub R, DiNicolantonio JJ, Konstantinidis I, *et al*. Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast-induced nephropathy: an updated meta-analysis of randomised clinical data. *Open Heart*. 2015;(2):e000317. Doi: 10.1136/openhrt-2015-000317.

128. Martin-Moreno PL, Varo N, Martínez-Ansó E, Martin-Calvo N, Sayón-Orea C, Bilbao JI, *et al.* Comparison of Intravenous and Oral Hydration in the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Low-Risk Patients: A Randomized Trial. *Nephron*. 2015;(131):51-8. Doi: 10.1159/000438907.
129. Zhang W, Zhang J, Yang B, Wu K, Lin H, Wang Y, *et al.* Effectiveness of oral hydration in preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention: a pairwise and network meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2018;(29):286-293. Doi: 10.1097/MCA.0000000000000607.
130. Cai Q, Jing R, Zhang W, Tang Y, Li X, Liu T. Hydration Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *J Interv Cardiol*. 2020;(2020):7292675. Doi: 10.1155/2020/7292675.
131. Sebastià C, Páez-Carpio A, Guillen E, Paño B, Garcia-Cinca D, Poch E, *et al.* Oral hydration compared to intravenous hydration in the prevention of post-contrast acute kidney injury in patients with chronic kidney disease stage IIIb: A phase III non-inferiority study (NICIR study). *Eur J Radiol*. 2021;(136):109509. Doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109509.
132. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100):S11-5. Doi: 10.1038/sj.ki.5000368.
133. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness: Guidance for industry. Silver Spring, MD, 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>. Consultado 10 dic 2022.
134. Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Huisman MV, *et al.* Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol* 2012;(81):2554–2561. Doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.020.
135. Moos SI, van Vemde DN, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):e387-99. Doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.029.
136. Carlqvist J, Nyman U, Sterner G, Brandberg J, Fagman E, Hellström M. Minimal risk of contrast-induced kidney injury in a randomly selected cohort with mildly reduced GFR. *Eur Radiol*. 2021;31(5):3248-3257. Doi: 10.1007/s00330-020-07429-w.
137. Wei X, Chen H, You Z, Yang J, He H, He C, *et al.* Nutritional status and risk of contrast-associated acute kidney injury in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(9):953-962. Doi: 10.1007/s10157-021-02061-4.
138. He H, You Z, Lin X, He C, Zhang S, Luo M, *et al.* A Comparison Between Two Definitions of Contrast-Associated Acute Kidney Injury for Long-Term Mortality in Elderly and Non-elderly Patients After Elective Percutaneous

- Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:720857. Doi: 10.3389/fcvm.2021.720857.
139. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. WHO Library Cataloguing in Publication Data; 2015 [citado 02 de marzo 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186463>
 140. Lee MJ, Park JS, Kim HH. Diastolic dysfunction is associated with an increased risk of postcontrast acute kidney injury. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(48):e17994. Doi: 10.1097/MD.00000000000017994.
 141. Koo HM, Doh FM, Ko KI, Kim CH, Lee MJ, Oh HJ, *et al.* Diastolic dysfunction is associated with an increased risk of contrast-induced nephropathy: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;14:146. Doi: 10.1186/1471-2369-14-146.
 142. Nough H, Eghbal F, Soltani M, Nejafi F, Falahzadeh H, Fazel H, *et al.* Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty. *Cardiorenal Med.* 2013;3(2):128–35.
 143. He C, Zhang S, He H, You Z, Lin X, Zhang L, Chen J, Lin K. Predictive value of plasma volume status for contrast-induced nephropathy in patients with heart failure undergoing PCI. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4873-4881. Doi: 10.1002/ehf2.13681.
 144. Nough H, Eghbal F, Soltani M, Nejafi F, Falahzadeh H, Fazel H, *et al.* Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty. *Cardiorenal Med.* 2013;3(2):128–35. Doi: 10.1159/000351981.
 145. Uçar H, Gür M, Yildirim A, Börekçi A, Gözükara MY, Seker T, *et al.* Increased aortic stiffness predicts contrast-induced nephropathy in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2014;65(9):806– 11. Doi: 10.1177/0003319713504126.
 146. Liu L, Liang Y, Li H, Lun Z, Ying M, Chen S, *et al.* Association between Diabetes Mellitus and Contrast-Associated Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of 1.1 Million Contrast Exposure Patients. *Nephron.* 2021;145(5):451-461. Doi: 10.1159/000515906.
 147. Gallieni M, Cosmai L, Porta C. Acute Kidney Injury in Cancer Patients. *Contrib Nephrol.* 2018;193:137-148. Doi: 10.1159/000484970.
 148. Cosmai L, Porta C, Privitera C, Gesualdo L, Procopio G, Gori S, Laghi A. Acute kidney injury from contrast-enhanced CT procedures in patients with cancer: white paper to highlight its clinical relevance and discuss applicable preventive strategies. *ESMO Open.* 2020;5(2):e000618. Doi: 10.1136/esmoopen-2019-000618.
 149. Christiansen, C. F., Johansen, M. B., Langeberg, W. J., Fryzek, J. P., & Sørensen, H. T. (2011). Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399-406 Doi:10.1016/j.ejim.2011.05.005.
 150. Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, Uzunoglu S, Sut N, Turkmen E, *et al.* Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalised patients with cancer. *Eur Radiol.* 2014;24(1):184-90. Doi: 10.1007/s00330-013-2996-6.

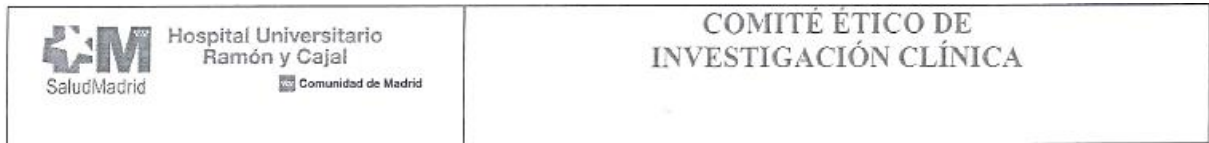
151. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;(308):2594-2604. Doi: 10.1001/jama.2012.87802.
152. Lee CD, Hinson J, Davenport MS. Avoiding Contrast-Enhanced Imaging to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2022;387(19):1809-1812. Doi: 10.1056/NEJMclde2204693.
153. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2015;445:85-90. Doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017.
154. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):439-44. Doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.006.
155. Lin J, Chen J, Wu D, Li X, Guo X, Shi S, *et al.* Biomarkers for the early prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in adults: A systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2022;73(3):207-217. Doi: 10.1177/00033197211039921.
156. Katoh H, Nozue T, Kimura Y, Nakata S, Iwaki T, Kawano M, *et al.* Elevation of urinary liver-type fatty acid-binding protein as predicting factor for occurrence of contrast-induced acute kidney injury and its reduction by hemodiafiltration with blood suction from right atrium. *Heart Vessels.* 2014;29(2):191-7. Doi: 10.1007/s00380-013-0347-9.
157. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Andrés-Costa MJ, Giménez-Garzó C, Juan I, Puchades MJ, Blasco ML, *et al.* Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels.* 2015;30(6):703-11. Doi: 10.1007/s00380-014-0538-z.
158. Peabody J, Paculdo D, Valdenor C, McCullough PA, Noiri E, Sugaya T, *et al.* Clinical Utility of a Biomarker to Detect Contrast-Induced Acute Kidney Injury during Percutaneous Cardiovascular Procedures. *Cardiorenal Med.* 2022;12(1):11-19. Doi: 10.1159/000520820.
159. Fukuda Y, Miura S, Zhang B, Iwata A, Kawamura A, Nishikawa H, *et al.* Significance of urinary liver-fatty acid-binding protein in cardiac catheterization in patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2009;48(19):1731-7. Doi: 10.2169/internalmedicine.48.2410.
160. Wybraniec MT, Chudek J, Bożentowicz-Wikarek M, Mizia-Stec K. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol.* 2017;30(5):465-472. Doi: 10.1111/joic.12404.
161. Li W, Yu Y, He H, Chen J, Zhang D. Urinary kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Rep.* 2015;3(4):509-512. Doi: 10.3892/br.2015.449.
162. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, *et al.* Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e84131. Doi: 10.1371/journal.pone.0084131.

163. Pan HC, Yang SY, Chiou TT, Shiao CC, Wu CH, Huang CT, *et al.* Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2022;26(1):349. Doi: 10.1186/s13054-022-04223-6.
164. Lareyre F, Raffort J. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy After Non-cardiac Vascular Procedures: An Under-explored Area. *Angiology.* 2022;73(3):193-194. Doi: 10.1177/00033197211042151.
165. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf).* 2021;231(1):e13479. Doi: 10.1111/apha.13479.
166. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):354-368. Doi: 10.1080/10408363.2021.1879000.

ANEXO 1. Aprobación del comité de ética.

ANEXO 2. Hoja de Consentimiento Informado.

ANEXO 1. Aprobación del comité de ética.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dra. SONSOLES SANCHO GARCÍA, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica ha evaluado la propuesta del Promotor: **FUNDACION INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL RAMON Y CAJAL** para que sea realizado en este Hospital el Ensayo Clínico con código de Protocolo: PNIC-Na, titulado:

“Eficacia de la administración de cloruro sódico oral e intravenoso en la profilaxis de la nefropatía inducida por contraste yodado en pacientes ambulantes.”

Protocolo versión 1 de 25/Febrero/13

Hoja de Información al paciente/consentimiento informado versión 2.0 de 10/Mayo/2013

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado y la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo Clínico sea realizado en este Hospital por el **Dr. Luis Manzano Espinosa** como investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid a 14 de mayo de 2013.



S. Sancho

Fdo.: Sonsoles Sancho García
Secretaría CEIC

ANEXO 2. Hoja de Consentimiento Informado.

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Medicina Interna</p>	
---	--	---

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Eficacia de la administración de cloruro sódico oral e intravenoso en la profilaxis de la nefropatía inducida por contraste yodado en pacientes ambulantes.

**CÓDIGO DEL PROMOTOR: PNIC-Na
Versión 3: 18 de mayo de 2017**

**Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal
Investigador principal: Luis Manzano Espinosa
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal
Teléfono de contacto: 913368921**

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar, de manera completamente voluntaria, en un estudio que se va a realizar en personas que, como usted, tienen riesgo de sufrir una disminución de la función renal por recibir contraste para el TAC que le hemos solicitado. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Es importante que sepa que en este estudio no se le va a someter a un nuevo tratamiento con un fármaco en investigación cuyos efectos no sean conocidos, ni a ninguna prueba diagnóstica diferente de la que habitualmente solicite su médico. No obstante, la legislación española y los principios éticos de confidencialidad exigen que usted conozca los detalles del estudio y conceda su consentimiento a participar en el mismo. También deseamos comunicarle que este trabajo surge como una iniciativa particular de diferentes servicios, por lo que todo el trabajo adicional que ocasione este estudio a los investigadores se llevará a cabo sin recibir compensación económica alguna.

A continuación le informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

¿Cuál es su enfermedad y qué tratamiento tiene?

La nefropatía por contraste yodado es una complicación que sucede en un 10% de los pacientes con enfermedades similares a las que usted padece. Consiste en una disminución de la función renal que habitualmente es reversible, pero en algunos casos puede conllevar complicaciones relevantes. Para su prevención se aconseja la administración intravenosa de soluciones que contienen soluciones salinas.

¿Por qué es necesario este estudio?

Teniendo en cuenta que los pacientes sometidos a pruebas radiológicas con contraste se encuentran en régimen ambulatorio, resulta habitualmente inviable la infusión intravenosa de estas soluciones. Por ello, la posibilidad de administrar una pauta oral que pudiera resultar de eficacia similar a la intravenosa sería de gran interés para evitar la aparición de esta complicación.

PNIC-Na 1
Versión 3_18/05/2017

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Medicina Interna</p>	
---	--	---

¿Qué características deben reunir los pacientes para participar en el estudio?

Los pacientes que participarán deben reunir al menos dos de los siguientes criterios que les predisponga a sufrir esta complicación, edad mayor de 65 años y alguno de los siguientes: diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca crónica estable, o insuficiencia renal. El número estimado de participantes será de 276.

¿Cuáles son los objetivos del estudio y qué pruebas diagnósticas y tratamiento se practicarán?

El objetivo de este trabajo es comprobar la eficacia del tratamiento oral con suero salino, en relación con la del tratamiento intravenoso de la misma solución. Además se valorará la utilidad de la detección de diversas moléculas que existen en la sangre para predecir y diagnosticar precozmente la existencia de daño renal inducido por contrastes yodados.

Por participar en el estudio, no se le someterá a ninguna otra prueba diagnóstica ni terapéutica especial.

Usted será incluido, al azar, a tratamiento oral con cloruro sódico, o bien a infusión intravenosa de suero salino. En el caso de ser elegido para el tratamiento intravenoso, deberá permanecer en el hospital una hora antes del TAC y durante las cuatro horas siguientes a la finalización del TAC.

A parte de otras visitas que pueda establecer su médico, para llevar a cabo el estudio se realizarán tres consultas: la primera, entre 48 y 72 horas antes de la prueba con contraste; la segunda 24 horas después y la tercera 48 horas después. En cada visita, se le preguntará por su estado de salud y el tratamiento que sigue, y se le practicará un examen físico y una analítica básica. La realización de otras pruebas diagnósticas y los cambios de tratamiento los decidirá su médico en función de lo que considere más adecuado para usted.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos por participar en el estudio?

Como antes le hemos comentado, el beneficio del estudio es poder aplicar una pauta oral de suero salino para los pacientes ambulantes, que pudiera ser tan eficaz como la pauta intravenosa recomendada. Como sucede en la práctica clínica la administración de sal podría agravar una insuficiencia cardiaca en caso de que usted la padeciera. Para evitar que esto ocurra, el personal médico vigilará la administración del tratamiento.

¿Existe algún tratamiento alternativo?

Habitualmente no se hace ninguna medida especial de prevención de la nefropatía por contraste, pero podría recibir este tratamiento sin participar en el estudio. Otra posibilidad sería la administración de bicarbonato, pero no está claro cual es la opción mejor.

¿Existe alguna compensación económica por mi participación?

No se considera ninguna compensación económica por su participación en el ensayo. La medicación que se va a estudiar se le proporcionará de forma gratuita.

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Medicina Interna</p>	
---	--	---

Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico pero ni el hospital, ni los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, recibirán ninguna compensación económica por parte del promotor”

¿Se ha contratado algún seguro específico para el ensayo?

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015), que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.

¿Qué sucede si decide abandonar el estudio?

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación, o porque el seguimiento no sea posible. Por supuesto, aunque usted abandone el estudio seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por su médico.

¿Cómo se asegurará la confidencialidad de los datos?

Para la realización del estudio debemos conocer algunos de sus datos médicos relacionados con la enfermedad. Éstos serán recogidos en un cuaderno donde no existirá ninguna información que pueda revelar su identidad. El cuaderno se registrará con un código numérico, cuya correspondencia con la identidad del paciente únicamente conocerá su médico. La recolección y análisis posterior de todos estos datos se realizará garantizando estrictamente su confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se realizará siempre en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, los cuales garantizan la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes, para lo cual arbitrarán las medidas que consideren más oportunas. Podrán tener acceso a los datos del estudio el monitor o un representante de las Autoridades Sanitarias.

¿Qué se hará con sus muestras de sangre y orina?

De forma inmediata se realizarán los estudios bioquímicos y hematológicos habituales en sangre y orina: hemograma, creatinina, cistatina C, ionograma, glucemia, proteinuria y albuminuria. El resto de sangre y orina se guardará en el Laboratorio de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Cardiovascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Ramón y Cajal para determinar posteriormente diferentes biomarcadores relacionados con su enfermedad, como por ejemplo: KIM-1, NAG, N-GAL, gelsolina, proteína MG2AP, y miRNA 101,126 y 127. El manejo de las muestra se realizará según lo establecido en la la ley de investigación biomédica 14/2007. En el caso de que concluido el estudio arriba mencionado, para el que se pide su consentimiento, sobrara alguna pequeña cantidad de su sangre u orina, le solicitamos que Ud. Autorice también:

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Medicina Interna</p>	
---	--	---

Almacenar por un tiempo indefinido las muestras cedidas junto con los datos clínicos y analíticos, para que puedan ser incluidas en la colección de muestras de la citada Unidad

En este caso las muestras almacenadas en el laboratorio de esta Unidad sólo se utilizarán en proyectos de investigación que hayan sido aprobadas por el Comité Etico de Investigación Clínica y relacionados con su enfermedad

¿Con quién tengo contactar ante cualquier duda o problema que surja?

En caso de necesitar información o comunicar cualquier acontecimiento que suceda durante la realización del estudio, podrá ponerse en contacto con el Dr Luis Manzano, a través del Tf 913368921.....

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Medicina Interna</p>	
---	--	---

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Eficacia de la administración de cloruro sódico oral e intravenoso en la profilaxis de la nefropatía inducida por contraste yodado en pacientes ambulatorios.

Código: PNIC-Na

Yo,.....

(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del médico

	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Medicina Interna</p>	
---	--	---

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MUESTRAS DE SANGRE Y ORINA

Eficacia de la administración de cloruro sódico oral e intravenoso en la profilaxis de la nefropatía inducida por contraste yodado en pacientes ambulatorios.

Código: PNIC-Na

Yo (Nombre y apellidos)

.....

HE LEÍDO Y ENTENDIDO LA HOJA DE INFORMACIÓN QUE ME HA SIDO ENTREGADA. Comprendo que mi participación es voluntaria y desinteresada. Conozco mi derecho a revocar dicho consentimiento total o para determinados fines en cualquier momento previo a la realización del mismo, sin necesidad de tener que explicar sus causas. Renuncio a cualquier remuneración económica por la donación y a cualquier derecho sobre los resultados obtenidos de la investigación con las muestras.

CONCEDO MI CONSENTIMIENTO PARA CEDER MIS MUESTRAS PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO ARRIBA INDICADO

SI___ No___

CONCEDO MI CONSENTIMIENTO PARA CEDER EL EXCEDENTE PARA LA COLECCIÓN DE MUESTRAS DE LA UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y RIESGO VASCULAR para su uso en futuras investigaciones

SI___ No___

Madrid, de de

Fdo: El interesado o responsable legal

Fdo: El médico informante