

Comparación de iodixanol frente a ioversol en la prevención de la nefropatía por contraste tras coronariografía o angioplastia en pacientes diabéticos

Felipe Hernández, Laura Mora, Julio García-Tejada, Maite Velázquez, Iván Gómez-Blázquez, Teresa Bastante, Agustín Albarrán, Javier Andreu y Juan Tascón

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción y objetivos. Este estudio se diseñó para comparar la incidencia de nefropatía por contraste (NC) y los cambios en la creatinina sérica (CrS) tras el uso del contraste isoosmolar iodixanol o el contraste de baja osmolaridad ioversol en pacientes diabéticos sometidos a coronariografía y/o intervención coronaria percutánea (ICP). Algunos estudios indican que el iodixanol reduce el riesgo de NC en pacientes con disfunción renal, con o sin diabetes. Los pacientes diabéticos pueden tener cierto grado de disfunción renal a pesar de tener niveles normales de CrS.

Métodos. Se incluyeron 250 pacientes diabéticos consecutivos a los que se realizó coronariografía y/o ICP. Los pacientes incluidos durante los primeros 7 meses del estudio recibieron ioversol, y los incluidos en los siguientes 11 meses recibieron iodixanol. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de NC. Los predictores independientes de NC y el incremento medio de CrS 72 h tras el contraste fueron objetivos secundarios.

Resultados. La incidencia total de NC fue del 5,6%. La incidencia de NC fue significativamente menor con iodixanol que con ioversol (el 2,5 frente al 8,3%; *odds ratio* = 0,255; intervalo de confianza del 95%, 0,068-0,952; *p* = 0,047). Una menor tasa de filtrado glomerular estimada ($60,8 \pm 29$ frente a $75,3 \pm 25$ ml/min/1,73 m²; *odds ratio* = 0,975; intervalo de confianza del 95%, 0,952-0,997; *p* = 0,03) y el uso de ioversol se demostraron predictores independientes de NC.

Conclusiones. En pacientes diabéticos sometidos a coronariografía diagnóstica y/o ICP, el contraste isoosmolar iodixanol mostró menor incidencia de NC que el contraste de baja osmolaridad ioversol.

Palabras clave: Medios de contraste. Coronariografía. Diabetes mellitus. Imagen. Riñón.

Correspondencia: Dr. F. Hernández.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: fherandezh@medynet.com

Recibido el 13 de enero de 2009.
Aceptado para su publicación el 16 de septiembre de 2009.

Comparison of Iodixanol and Ioversol for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients After Coronary Angiography or Angioplasty

Introduction and objectives. This study was designed to compare differences in the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) and changes in serum creatinine (SCr) level following iso-osmolar iodixanol or low-osmolar ioversol administration in diabetic patients undergoing coronary angiography, with or without percutaneous coronary intervention (PCI). A number of studies have indicated that iodixanol reduces the risk of CIN in patients with renal impairment, with or without diabetes. Diabetic patients may have some degree of renal dysfunction despite having a normal SCr level.

Methods. The study included 250 consecutive diabetic patients undergoing coronary angiography with or without PCI. Those enrolled during the first 7 months of the study received ioversol and those enrolled during the following 11 months received iodixanol. The primary study endpoint was the incidence of CIN. Secondary objectives were to identify independent predictors of CIN and to determine the mean increase in SCr 72 hours after contrast injection.

Results. The overall incidence of CIN was 5.6%. The incidence of CIN was significantly lower with iodixanol than with ioversol (2.5% vs. 8.3%, respectively; *odds ratio* [OR]=0.255; 95% confidence interval [CI], 0.068-0.952; *P*=.047). A low estimated glomerular filtration rate (60.8 ± 29 mL/min per 1.73 m² in those with CIN vs. 75.3 ± 25 mL/min per 1.73 m² in those without; OR=0.975; 95% CI, 0.952-0.997; *P*=.03) and ioversol use were independent predictors of CIN.

Conclusions. In diabetic patients undergoing diagnostic coronary angiography with or without PCI, the iso-osmolar contrast medium iodixanol was associated with a lower incidence of CIN than low-osmolar ioversol.

Key words: Contrast media. Coronary angiography. Diabetes mellitus. Imaging. Kidney.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

CrS: creatinina sérica.

ERC: enfermedad renal crónica.

ICP: intervención coronaria percutánea.

MC: medios de contraste.

NIC: nefropatía inducida por contraste.

TFG: tasa de filtrado glomerular.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía inducida por contraste (NIC) es una de las complicaciones de mayor importancia clínica relacionadas con el uso de medios de contraste (MC) yodados. Durante casi veinte años, se ha mantenido como la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados^{1,2} y casi la mitad de los casos aparecen después de una coronariografía o intervención coronaria percutánea (ICP)¹. En la población general, la incidencia de NIC es aproximadamente del 3% en los pacientes que se someten a procedimientos coronarios³; sin embargo, en determinados subgrupos de pacientes con alto riesgo, la posibilidad de desarrollar NIC puede llegar al 50%⁴⁻⁷.

En los pacientes que sufren NIC después de ICP, la repercusión en el pronóstico es muy importante⁸. Aparte de las complicaciones renales y de más complicaciones generales y cardíacas, se han descrito prolongación de la estancia hospitalaria y aumento de la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes que sufren una NIC en comparación con los que no⁸. Además, los pacientes que reciben el alta del hospital tras una NIC presentan tasas de mortalidad significativamente mayores que los pacientes sin esta complicación³. Por otro lado, diversos estudios clínicos han demostrado una correlación entre la magnitud de la variación de la función renal después de la coronariografía y el pronóstico de los pacientes, lo que indica que incluso pequeñas disminuciones de la función renal se asocian a mayores tasas de mortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria⁹⁻¹¹.

Los pacientes en máximo riesgo de NIC son los que presentan disfunción renal preexistente, en particular si es secundaria a nefropatía diabética¹². Aunque la diabetes por sí misma, sin deterioro de la función renal, no se considera un factor de riesgo de NIC¹², los pacientes diabéticos pueden tener cierto grado de insuficiencia renal pese a concentraciones séricas de creatinina (CrS) normales¹³⁻¹⁵. Diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados han demostrado que el uso de un MC isoosmolar (MCIO) reduce el riesgo de NIC en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con o sin diabetes

que se someten a procedimientos coronarios¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, no se ha confirmado el efecto beneficioso de los MCIO en una población de pacientes diabéticos.

El presente estudio se diseñó para evaluar la incidencia de NIC y alteraciones de la CrS tras la administración del MCIO iodixanol o el MC de baja osmolaridad (MCBO) ioversol en una población de pacientes diabéticos sometidos a coronariografía con o sin ICP.

MÉTODOS

Pacientes del estudio

Este estudio unicéntrico, prospectivo y abierto se llevó a cabo en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (España) entre mayo de 2005 y febrero de 2007. Se consideró elegibles a los pacientes remitidos para coronariografía si tenían antecedentes de diabetes y estaban recibiendo tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: procedimiento de urgencia (p. ej., angioplastia primaria) que no permitiese una hidratación adecuada del paciente; *shock* cardiogénico; trasplante de corazón o riñón previo o uso actual de inmunosupresores; ERC con necesidad de diálisis; administración de MC en los 7 días anteriores, y ausencia de medición basal de la CrS o 72 h después del procedimiento. El protocolo fue revisado y aprobado por el comité de ética local, y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado antes de incorporarse al estudio.

Protocolo del estudio

La coronariografía y las intervenciones coronarias se efectuaron según los protocolos habituales de nuestro centro empleando el abordaje radial o femoral. El procedimiento de los pacientes hospitalizados se programó el día anterior, y los pacientes ambulatorios ingresaron el mismo día y recibieron el alta por la tarde (si el procedimiento era sólo diagnóstico) o al día siguiente (si se practicaba una ICP). La elección del medio de contraste se debió a disposiciones contractuales, de forma que se cambió sistemáticamente el MC, es decir, se sustituyó el ioversol (Optiray 350, Tyco Healthcare, España; 702 mOsm/kg de agua [mayo de 2005 a noviembre de 2005]) por iodixanol (Visipaque 270, GE Healthcare, Buckinghamshire, Reino Unido; 290 mOsm/kg de agua [abril de 2006 a febrero de 2007]). Por lo tanto, los pacientes reclutados durante los primeros 7 meses del estudio recibieron ioversol y los pacientes reclutados durante los 11 meses siguientes recibieron iodixanol.

Todos los pacientes recibieron por vía intravenosa 1.000 ml de solución salina normal como profilaxis para expansión del volumen durante 6-12 h antes del procedimiento (100-150 ml/h), y una dosis oral de 1.200 mg de N-acetilcisteína (NAC) (Fluimucil®, Zambon, Milán, Italia) 6 h antes y 6 h después de la intervención. Se obtuvieron muestras de sangre para determinar la CrS en el momento del ingreso (momento basal) y 72 h después del procedimiento. Los pacientes ambulatorios fueron citados para volver al hospital a las 72 h para extracción de muestras de sangre. Todas las concentraciones de CrS se midieron en un laboratorio central del Hospital Universitario 12 de Octubre. Se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), como medición de la función renal, según la ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)¹⁹.

Criterios de valoración del estudio

El criterio de valoración principal de este estudio fue la incidencia de NIC, definida como un incremento absoluto de la CrS > 0,5 mg/dl con respecto al valor basal o un aumento relativo > 25% a las 72 h de la exposición al MC. El aumento medio de la CrS a las 72 h de la exposición al MC y los factores predictores independientes de la NIC fueron los criterios de valoración secundarios del estudio. Con base en estudios anteriores, se calculó un tamaño de muestra de al menos 100 pacientes por grupo, pero se incluyó un número mayor para tener en cuenta la posibilidad de exclusión de pacientes o de recogida incompleta de los datos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar (DE) y las variables categóricas, como frecuencia absoluta y porcentaje. La comparación entre iodixanol e ioversol se realizó con la prueba de la t de Student para muestras independientes (variables cuantitativas) y la prueba de la χ^2 bilateral (variables categóricas). Las variaciones medias de la CrS entre el momento basal y 72 h después del contraste se determinaron mediante un análisis de la varianza (ANOVA). Se empleó un modelo de regresión logística multifactorial para identificar variables que predijeran de forma independiente la NIC. Las variables potencialmente relevantes fueron el tipo de contraste, el volumen de contraste, la edad, el sexo, la situación hospitalaria o ambulatoria del paciente, el tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, la TFGe basal y la ICP. Se consideraron significativos todos los valores de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se efectuaron con el programa SPSS versión 14.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Datos demográficos y pacientes evaluables

Se determinó la elegibilidad de 401 pacientes consecutivos remitidos para coronariografía y/o ICP. De ellos, 202 recibieron ioversol (mayo a noviembre de 2005) y 199 recibieron iodixanol después de que estuviese disponible en abril de 2006. En total, 151 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión (fig. 1). Por lo tanto, se reclutó en el estudio a 250 pacientes, de los que 132 recibieron ioversol y 118, iodixanol. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas y del procedimiento de los pacientes. Los dos grupos de tratamiento eran similares en cuanto a media de edad, distribución por sexos, concentraciones basales de CrS y TFGe basal. Todos los pacientes del estudio padecían diabetes mellitus tipo 2, excepto un paciente del grupo de ioversol, que tenía diabetes mellitus tipo 1. No se suspendieron los medicamentos administrados antes del cateterismo. Aunque el uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, diuréticos y estatinas era similar entre los grupos, un número de pacientes del grupo de iodixanol significativamente mayor recibía insulina ($p = 0,019$), mientras que más pacientes del grupo de ioversol recibían antidiabéticos orales ($p < 0,0005$).

Incidencia de nefropatía inducida por contraste

En la tabla 2 se presenta la incidencia de NIC en los dos grupos del estudio. La incidencia global de NIC fue del 5,6%. Se observó un incremento absoluto > 0,5 mg/dl o un incremento relativo > 25% de la CrS en las 72 h siguientes a la administración del contraste en el 2,5% (3 de 118) de los pacientes del grupo de iodixanol y en el 8,3% (11 de 132) de los del grupo de ioversol ($p = 0,047$). En el subgrupo de pacientes que se sometieron a ICP, los que recibieron iodixanol sufrieron NIC con una frecuencia significativamente menor que los que recibieron ioversol ($p = 0,031$). Un número significativamente menor de pacientes hospitalizados que recibieron iodixanol sufrieron NIC, en comparación con los que recibieron ioversol ($p = 0,023$). La incidencia de NIC entre los pacientes con TFGe = 60 ml/min/1,73 m² fue menor entre los que recibieron iodixanol (2 de 41; 4,9%) que entre los que recibieron ioversol (6 de 35; 17,1%), pero esta diferencia sólo mostró una tendencia sin significación estadística ($p = 0,082$).

Aumento medio de la creatinina sérica

En la tabla 3 se muestran los aumentos medios de las concentraciones de CrS entre el momento

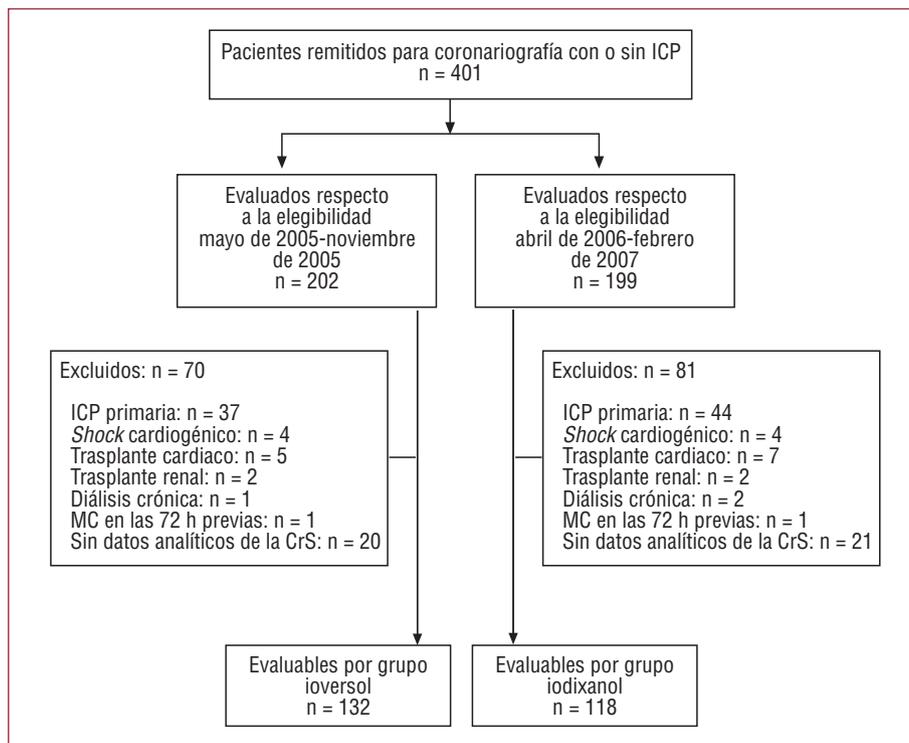


Fig. 1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio. CrS: concentración sérica de creatinina; ICP: intervención coronaria percutánea; MC: medio de contraste.

TABLA 1. Características basales demográficas, clínicas y de los procedimientos

	ioversol (n = 132)	iodixanol (n = 118)	p
Varones, n (%)	85 (64,4)	73 (61,9)	0,679
Edad (años), media ± DE	70,1 ± 7,9	69,1 ± 9	0,386
IMC, media ± DE	27,6 ± 4,3	27,9 ± 3,7	0,570
CrS basal (mg/dl), media ± DE	1,06 ± 0,46	1,04 ± 0,42	0,755
TFGe basal (ml/min/1,73 m ²), media ± DE	76,1 ± 25,1	72,7 ± 26,4	0,298
TFGe basal < 60 (ml/min/1,73 m ²), n (%)	35 (26,5)	41 (34,7)	0,263
Volumen de contraste (ml)	195,5 ± 92,1	194,5 ± 80,7	0,298
ICP, n (%)	52 (39,4)	50 (42,4)	0,632
Pacientes hospitalizados, n (%)	76 (57,6)	80 (67,8)	0,184
Fármacos concomitantes, n (%)			
IECA/ARA-II	79 (63,2)	58 (51,8)	0,076
Diuréticos	41 (32,8)	30 (26,8)	0,313
Estatinas	66 (52,8)	69 (61,6)	0,172
Insulina	33 (27)	47 (41,6)	0,019
Antidiabéticos orales	72 (59)	41 (36,3)	< 0,0005
Insulina + antidiabéticos orales	27 (20,4)	30 (25)	0,238

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DE: desviación estándar; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

basal y 72 h después del contraste. En los pacientes que recibieron ioversol, la CrS media aumentó significativamente, de un valor basal de 1,06 ± 0,46 mg/dl a un máximo de 1,13 ± 0,60 mg/dl (p = 0,008; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,018-0,114 mg/dl). En comparación, en los pacientes que recibieron iodixanol, la variación media de la CrS no fue significativa: aumentó de 1,04 ± 0,43 mg/dl en el momento basal a 1,06 ± 0,45 mg/dl a las 72 h del MC (p = 0,454; IC del 95%,

-0,032 a 0,070 mg/dl). El incremento medio de la CrS fue también significativamente mayor en los pacientes con una TFGe basal ≤ 60 ml/min/1,73 m² que recibieron ioversol (p = 0,038), mientras que en los pacientes que recibieron iodixanol la variación media de la CrS careció de significación (p = 0,533). En los pacientes que se sometieron a ICP y recibieron ioversol, el incremento medio de la CrS aumentó significativamente (p = 0,011). No se observó una

TABLA 2. Incidencia de nefropatía inducida por contraste

	ioversol	Iodixanol	p
Todos los pacientes, n	132	118	0,047
NIC, n (%)	11 (8,3%)	3 (2,5)	
TFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m ² , n	35	41	0,082
NIC, n (%)	6 (17,1)	2 (4,9)	
TFGe > 60 ml/min/1,73 m ² , n	97	77	0,166
NIC, n (%)	5 (5,2)	1 (1,3)	
ICP, n	52	50	0,031
NIC, n (%)	7 (13,5)	1 (2)	
Sin ICP, n	80	68	0,055
NIC, n (%)	4 (5)	2 (2,9)	
Pacientes ambulatorios, n	56	38	0,816
NIC, n (%)	2 (3,6)	1 (2,7)	
Pacientes hospitalizados, n	76	80	0,023
NIC, n (%)	9 (11,8)	2 (2,5)	

ICP: intervención coronaria percutánea; NIC: nefropatía inducida por contraste; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

variación media significativa de la CrS en los pacientes del grupo de iodixanol que se sometieron a ICP ($p = 0,336$). Ningún paciente con NIC necesitó diálisis en este estudio.

Factores de riesgo de la nefropatía inducida por contraste

El análisis de regresión logística multifactorial identificó que el tipo de MC y la TFGe basal eran factores predictores independientes de la NIC en esta población de pacientes. Se comprobó que el uso de iodixanol era protector en comparación con el uso de ioversol (*odds-ratio* [OR] = 0,255; IC del 95%, 0,068-0,952). Una TFGe menor —60,8

± 29 ml/min/1,73 m² (en pacientes que sufrieron una NIC) frente a 75,3 ± 25 ml/min/1,73 m² (en pacientes que no la sufrieron) (OR = 0,975; IC del 95%, 0,952-0,997; $p = 0,03$)— fue también un factor predictor independiente de la NIC. No hubo una relación significativa entre la incidencia de NIC y el volumen de contraste o la ICP.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que el uso del iodixanol resultó en una incidencia significativamente menor de NIC que el uso de ioversol en pacientes diabéticos sometidos a coronariografía con o sin ICP. Cuando la NIC se define como un aumento con respecto al valor basal de la CrS > 25% o de 0,5 mg/dl en las 72 h siguientes a la administración del contraste, el 2,5% de los pacientes del grupo de iodixanol sufrió una NIC, en comparación con el 8,3% de los pacientes del grupo de ioversol ($p = 0,047$). El uso de iodixanol, en comparación con ioversol, también dio como resultado una tasa significativamente menor de NIC en el subgrupo de pacientes que se sometieron a ICP y en los pacientes hospitalizados. Estos resultados son importantes porque el presente estudio se llevó a cabo en una cohorte general de pacientes diabéticos, el 70% de ellos con valores basales normales de TFGe; es posible que ésta sea una población en la que no se apliquen sistemáticamente medidas preventivas de la NIC en la práctica clínica. Sin embargo, aunque los pacientes diabéticos incluidos en el presente estudio recibieron de forma profiláctica expansión de volumen antes de la administración del contraste, los que recibieron ioversol tuvieron una incidencia significativamente mayor de NIC que los que recibieron iodixanol.

TABLA 3. Variaciones posdosis de la creatinina sérica (mg/dl)

	Todos los pacientes	p	ioversol	p	Iodixanol	p
Población total, n	250	0,018	132	0,008	118	0,454
Basal	1,05 ± 0,45		1,06 ± 0,46		1,04 ± 0,43	
Posdosis	1,10 ± 0,53		1,13 ± 0,60		1,06 ± 0,45	
TFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m ² , n	76	0,263	35	0,038	41	0,533
Basal	1,50 ± 0,54		1,63 ± 0,53		1,38 ± 0,53	
Posdosis	1,54 ± 0,71		1,77 ± 0,80		1,34 ± 0,55	
TFGe > 60 ml/min/1,73 m ² , n	174	0,013	97	0,031	77	0,139
Basal	0,86 ± 0,19		0,85 ± 0,18		0,86 ± 0,20	
Posdosis	0,90 ± 0,26		0,89 ± 0,23		0,91 ± 0,29	
ICP, n	102	0,014	52	0,011	50	0,336
Basal	1,02 ± 0,44		1,10 ± 0,54		0,94 ± 0,26	
Posdosis	1,12 ± 0,60		1,24 ± 0,75		0,99 ± 0,36	
Sin ICP, n	148	0,571	80	0,344	68	0,872
Basal	1,07 ± 0,45		1,03 ± 0,40		1,12 ± 0,50	
Posdosis	1,08 ± 0,48		1,05 ± 0,46		1,11 ± 0,50	

CrS: creatinina sérica; ICP: intervención coronaria percutánea; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada. Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.

Cada vez hay más datos que indican que la osmolaridad del contraste es un factor importante en el desarrollo de la NIC en pacientes con insuficiencia renal con o sin diabetes^{5,20,21}. Estudios iniciales demostraron que los MCBO se asociaban a una incidencia menor de NIC que los MC hiperosmolares cuando se utilizaban en pacientes con riesgo de daño renal^{5,20}. Estudios clínicos más recientes en el ámbito de la cardiología han demostrado que el uso del MCIO iodixanol disminuye significativamente la incidencia de NIC en comparación con los MCBO iohexol, ioxagato e iopromida en pacientes en riesgo¹⁶⁻¹⁸. El estudio Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media (NEPHRIC) fue un ensayo multicéntrico aleatorizado y a doble ciego en el que se comparó la nefrotoxicidad de iodixanol e iohexol en pacientes diabéticos con concentraciones de CrS de 1,5 a 3,5 mg/dl¹⁶ que se sometieron a angiografía coronaria o aortofemoral. La incidencia de NIC, definida como un incremento $\geq 0,5$ mg/dl de la CrS entre los días 0 y 3, fue del 3% en el grupo de iodixanol y del 26% en el de iohexol ($p = 0,002$). Se observó un efecto beneficioso similar de iodixanol en el estudio Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque and Hexabrix in Patients With Renal Impairment Undergoing Coronary Angiography (RECOVER)¹⁷. Definida como un aumento de la CrS $\geq 25\%$ o $\geq 0,5$ mg/dl en los 2 días siguientes a la exposición al contraste, la incidencia de NIC fue del 7,9% en los pacientes que recibieron iodixanol y del 17% en los que recibieron ioxagato ($p = 0,021$). La incidencia de NIC fue también significativamente menor en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal y diabetes que recibieron iodixanol que en los que recibieron ioxagato ($p = 0,041$). Más recientemente, las directrices de la AHA/ACC de 2007 para el tratamiento de los pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST recomendaban el uso de contraste isoosmolar en los pacientes con ERC sometidos a coronariografía²².

En un ensayo aleatorizado reciente en pacientes con ERC estable (TFGe de 20-59 ml/min/1,73 m²) que se sometieron a procedimientos de cateterismo cardíaco, no se observaron diferencias en la incidencia de NIC entre el MCIO iodixanol y el MCBO iopamidol²³. En ese estudio de Solomon et al, el aumento posdosis de la CrS $\geq 0,5$ mg/dl con respecto al valor basal no fue significativamente diferente en ningún paciente de los dos grupos del estudio (el 4,4% con iopamidol frente al 6,7% con iodixanol; $p = 0,39$). Aunque en otros ensayos aleatorizados y controlados de coronariografía se habían empleado tiempos fijos para medir las concentraciones de CrS después del procedimiento¹⁶⁻¹⁸, Solomon et al²³ utilizaron una sola medición aleatoria de la

CrS en cualquier momento entre 45 y 120 h después del procedimiento. Como los distintos MC pueden ejercer su efecto máximo en el riñón en diferentes momentos en diferentes personas^{5,24}, es posible que el uso de mediciones no normalizadas de la CrS en puntos temporales aleatorios no refleje con exactitud la verdadera incidencia de la NIC en una población concreta. De hecho, en función del momento en que se extrajo la muestra, hubo una incidencia superior de NIC con uno u otro contraste²³.

Aunque se admite en general que los pacientes con mayor riesgo de NIC son los que padecen insuficiencia renal y diabetes¹², las publicaciones no han sido unánimes en lo que respecta a un aumento del riesgo de NIC en los pacientes diabéticos sin insuficiencia renal^{6,12,25}. Recientemente, varios estudios han demostrado que, la ERC es prevalente entre las personas diabéticas pese a concentraciones normales de CrS¹³⁻¹⁵. Las técnicas de detección actuales, como la CrS, no consiguen identificar un número considerable de pacientes diabéticos con ERC moderada a grave¹³, y se carece de métodos sencillos para detectar tendencias en el deterioro incipiente de la función renal en los pacientes diabéticos²⁶. Los resultados de un estudio observacional realizado en un hospital del Reino Unido demostraron que el 60,6% de más de 7.500 pacientes diabéticos presentaba ERC en estadio 3 (TFG de 30-59 ml/min/1,73 m²) con concentraciones normales de CrS¹³. También se observó una prevalencia elevada de ERC en estadio 2 (FG de 60-89 ml/min/1,73 m²) y estadio 3 en pacientes diabéticos con concentraciones normales de CrS sometidos a ICP. Bachorzewska-Gajewska et al¹⁴ demostraron que hasta el 77% de casi 300 pacientes diabéticos con CrS normal sufría ERC y señalaron que el riesgo de NIC aumenta en los pacientes diabéticos con concentraciones normales de CrS que se someten a ICP¹⁴. De manera análoga, en un estudio reciente²⁷ de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y concentraciones plasmáticas de creatinina normales (CrS = 1,3 mg/dl) que se sometieron a una coronariografía, el 22% tenía un valor de CrCl < 60 ml/min. Aunque la concentración basal de CrS no se correlacionó con la aparición de NIC, los pacientes que sufrieron una NIC tenían menores valores basales de CrCl que los que no ($p < 0,001$)²⁷. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los datos que indican que, a pesar de una CrS normal, las personas diabéticas pueden tener cierto grado de disfunción renal, y que en la práctica real el iodixanol puede ofrecer mayor protección renal que el ioversol en pacientes de este tipo que se someten a coronariografía con o sin ICP.

Hasta la fecha se han publicado relativamente pocos datos sobre la incidencia de la NIC en

pacientes diabéticos con CrS normal. Un reciente estudio de Hardiek et al²⁸ compara iodixanol e iopamidol en pacientes diabéticos con función renal normal o disfunción renal leve (CrS = 2 mg/dl) que se sometieron a coronariografía diagnóstica o intervencionista. En este ensayo aleatorizado se obtuvieron muestras de sangre para determinación de la CrS en el momento basal, antes de la hidratación intravenosa y los días 1, 3 y 7 después del procedimiento. A lo largo del seguimiento, el 21% de los pacientes que recibieron iopamidol sufrió un incremento de la CrS $\geq 25\%$, en comparación con el 13% de los que recibieron iodixanol (no significativo). Se advirtió una diferencia no significativa semejante todos los días cuando la NIC se definió como un aumento de la CrS $\geq 0,5$ mg/dl. El día 7, ninguno de los pacientes que recibió iodixanol presentó un aumento de la CrS $\geq 0,5$ mg/dl, en comparación con el 8% de los que recibieron iopamidol ($p = 0,045$). Aunque los autores concluyeron que los efectos renales de iopamidol e iodixanol habían sido similares en su población con «riesgo moderado», no está claro el verdadero nivel de riesgo en dicha población^{6,10}. En su estudio, el CrCl basal, obtenido mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, fue de $105,5 \pm 44,5$ ml/min en el grupo de iodixanol y de $117,1 \pm 57,9$ ml/min en el de iopamidol. Según las directrices de la National Kidney Foundation, estos valores se encuentran dentro de los límites normales²⁹. En comparación, en el presente estudio, la TFGe basal fue de $72,7 \pm 26,4$ ml/min/1,73 m² en los pacientes que recibieron iodixanol y de $76,1 \pm 25,1$ ml/min/1,73 m² en los que recibieron ioversol, lo que indica que los pacientes padecían ERC en estadio 2. Así pues, es posible que las diferencias en la función renal basal entre los pacientes de nuestro estudio y los pacientes «más sanos» del estudio de Hardiek et al expliquen la disparidad en los resultados.

El uso de ioversol y una baja TFGe basal se identificaron como factores independientes de riesgo de NIC en el presente estudio. En comparación con el uso de ioversol, se comprobó que iodixanol protegía contra el desarrollo de NIC. Si otros factores se mantienen constantes, por cada 100 pacientes expuestos a ioversol que sufren una NIC, la sufrirían sólo 25,5 pacientes expuestos a iodixanol (reducción del riesgo del 75%). Nuestros resultados coinciden con estudios anteriores que identificaron que una TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m² y la ERC eran factores de riesgo de NIC en pacientes sometidos a ICP^{7,30}. Se demuestra que por cada aumento de 1 ml/min/1,73 m² de la TFGe, el riesgo de NIC disminuye un 2,5%.

Reconocemos que este estudio adolece de una serie de limitaciones: se trata de un ensayo unicéntrico con un tamaño de muestra reducido (aunque

similar al de muchos de los estudios publicados) y, sobre todo, tiene un diseño secuencial no aleatorizado. Por otro lado, el estudio se emprendió para evaluar la práctica «real», sin someterse a las condiciones cuidadosamente controladas de un ensayo clínico aleatorizado.

Además, se ha calculado la TFG empleando la ecuación del MDRD¹⁹. Aunque esta fórmula se ha utilizado habitualmente como medición de la función renal en los estudios de la NIC, no se ha validado en una cohorte amplia de pacientes diabéticos³¹. Es posible que otros marcadores de la función renal, como la cistatina C, proporcionen una estimación más exacta de la función renal en los pacientes diabéticos^{6,31,32}. Por último, aunque utilizamos un tiempo fijo (72 h) para medir la CrS después del contraste, dos o más mediciones fijas podrían reflejar mejor el desarrollo de la NIC. Es evidente que se necesitan mayores estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados para confirmar nuestros resultados.

CONCLUSIONES

El iodixanol se asoció a una incidencia significativamente menor de NIC que ioversol cuando se empleó en pacientes diabéticos sometidos a coronariografía con o sin ICP. Dadas la epidemia actual de diabetes y las complicaciones relacionadas con esta enfermedad, es probable que en el futuro aumente el número de pacientes diabéticos que se sometan a procedimientos de imagen con contraste. Nuestros resultados se añaden a los datos cada vez más numerosos que indican un efecto beneficioso de los MCIO en los pacientes sometidos a procedimientos coronarios.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos sinceramente la ayuda estadística del Dr. Jesús Garrido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-6.
2. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74:243-8.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:2259-64.
4. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990;89:615-20.
5. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995;47:254-61.

6. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al, on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:K27-36.
7. 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.
8. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005;95:13-9.
9. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275:1489-94.
10. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2871-7.
11. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores-Ríos X, Marzoa-Rivas R, et al. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardíaco urgente: incidencia, factores de riesgo y pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1026-34.
12. Thomsen HS, Morcos SK. ESUR guidelines on contrast media. *Abdom Imaging.* 2006;31:131-40.
13. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:88-92.
14. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Malyszko JS, Musiał W, Dobrzycki S. Undiagnosed renal impairment in patients with and without diabetes with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary intervention. *Nephrology (Carlton).* 2006;11:549-54.
15. New JP, Middleton RJ, Klebe B, Farmer CK, de Lusignan S, Stevens PE, et al. Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice. *Diabet Med.* 2007;24:364-9.
16. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.
17. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:924-30.
18. Nie B, Cheng WJ, Li YF, Cao Z, Yang Q, Zhao YX, et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2008;72:958-65.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
20. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993;188:171-8.
21. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared to low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:692-9.
22. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-157.
23. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007;115:3189-96.
24. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med.* 1989;110:119-24.
25. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, Blankenship J, Bhalla NP, Block PC, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:135-40.
26. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1404-12.
27. De Agustín JA, Carda R, Manzano Mdel C, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, et al. Aclaramiento de creatinina y nefropatía por contraste en pacientes con creatinina normal. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:772-6.
28. Hardiek KJ, Katholi RE, Robbs RS, Katholi CE. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *J Diabetes Complicat.* 2008;22:171-7.
29. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2004;43 Suppl 1:16-33.
30. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkhipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004;93:1515-9.
31. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1051-60.
32. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Byrne DW, Postaci N, Bayata S, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29:2-9.