

Efectos renales y sistémicos en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste con sueros salino (0,9%) e hiposalino (0,45%)

Belén Marrón^a, Elisa Ruiz^b, Cristina Fernández^c, Pedro Almeida^d, Cristina Horcajada^e, Felipe Navarro^d y Carlos Caramelo^e

^aMedical Affairs. Renal Division. Baxter HealthCare. Madrid. España.

^bServicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España.

^cServicio de Epidemiología-Bioestadística. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^dServicio de Cardiología. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

^eServicio de Bioquímica Clínica. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

^fServicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Introducción y objetivos. En la prevención de nefrotoxicidad por contraste se han empleado indistintamente suero salino fisiológico o hiposalino, sin analizarse las posibles diferencias de efecto en el medio interno y la distribución compartimental de volumen. Se estudiaron los efectos renales y sistémicos de dos tipos de suero salino, empleados según pauta de prevención de nefrotoxicidad por contraste en coronariografía.

Métodos. Se estudiaron aspectos hidroelectrolíticos y de distribución de volumen en 71 individuos, aleatorizados a recibir suero salino isotónico al 0,9% (n = 36) o suero hiposalino al 0,45% (n = 35), durante las 12 h previas y las 12 h tras el contraste (2.000 ml en cada período).

Resultados. La incidencia de elevación de creatinina en el grupo salino fue igual que en el hiposalino. El suero salino causó reducción en los valores de hemoglobina, hematocrito y albúmina plasmática, y un incremento del volumen plasmático (el 12,3 y el 10,4%, a las 24 y a las 48 h); estos cambios fueron significativos con respecto al estado basal y al grupo con suero hiposalino. Sin embargo, los sueros administrados no produjeron elevación del péptido natriurético auricular. Las osmolalidades plasmática y urinaria descendieron sólo con el suero hiposalino. Las elevaciones de creatinina plasmática fueron similares con el suero salino y con el hiposalino.

Conclusiones. En una pauta preventiva estándar de la nefrotoxicidad por contraste: a) el suero salino, pero no el hiposalino, aumenta el volumen plasmático; b) este aumento no incrementa la concentración de péptido natriurético auricular, y c) no se ha detectado diferencias entre

los sueros en la elevación de creatinina sérica. Estos resultados aportan evidencia de que el suero hiposalino, a la dosis preventiva de nefrotoxicidad por contraste, implica menos riesgo de expansión. Este dato es relevante en pacientes con función ventricular críticamente afectada.

Palabras clave: Nefrotoxicidad por contraste. Salino isotónico. Hiposalino. Volumen plasmático. Osmolalidad. Protección renal.

Systemic and Renal Effects of Preventing Contrast Nephrotoxicity With Isotonic (0.9%) and Hypotonic (0.45%) Saline

Introduction and objectives. Physiological and hypotonic saline solutions have been used interchangeably for preventing contrast media nephrotoxicity. No analysis of the possible differential effects of the two solutions on the milieu interieur or intercompartmental fluid volumes has been performed. Our aim was to study the systemic and renal effects of two types of saline solution regularly used to prevent contrast media nephrotoxicity in patients undergoing coronary angiography.

Methods. Changes in electrolyte levels and volume distribution were studied in 71 individuals who were randomized to receive either 0.9% isotonic saline (n=36) or 0.45% hypotonic saline (n=35) during the 12 hours before and after contrast injection (2000 mL in each period).

Results. The creatinine level was elevated equally often in the isotonic and hypotonic saline groups. Isotonic saline administration led to reductions in hemoglobin level, hematocrit and plasma albumin level, and to increases in plasma volume, by 12.3% and 10.4% at 24 and 48 hours, respectively. These changes were significant compared with baseline measurements and compared with the group that received hypotonic saline. Neither of the two saline solutions resulted in a change in plasma atrial natriuretic peptide level. Plasma and urine osmolality decreased only with hypotonic saline. The increase in plasma creatinine level was similar with both isotonic and hypotonic saline.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1010-4

Correspondencia: Dr. C. Caramelo.
Laboratorio de Nefrología-Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz-Capio.
Universidad Autónoma de Madrid.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: ccaramelo@fjd.es

Recibido el 1 de diciembre de 2006.

Aceptado para su publicación el 16 de julio de 2007.

Conclusions. During standard therapy for preventing contrast media nephrotoxicity, (1) isotonic saline, but not hypotonic saline, increased plasma volume; (2) this increase did not raise the atrial natriuretic peptide level; and (3) no difference in the increase in serum creatinine level was observed between the two saline solutions. These findings provide evidence that 0.45% saline, at a dose suitable for preventing contrast media nephrotoxicity, is associated with a lower risk of volume expansion. This result is important for patients with severely impaired ventricular function.

Key words: Contrast nephrotoxicity. Isotonic saline. Hypotonic saline. Plasma volume. Osmolality. Renal protection.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

Crp: creatinina plasmática.
FE: fracción de eyección.
IR: insuficiencia renal.
IRA: insuficiencia renal aguda.
NC: nefrotoxicidad por medios de contraste.
PNA: péptido natriurético auricular.

INTRODUCCIÓN

La nefrotoxicidad por medios de contraste (NC) continúa siendo una complicación importante de los procedimientos de imagen cardiológico y vascular. Aunque sus efectos renales suelen ser reversibles, el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) se asocia a un aumento de la estancia hospitalaria, la necesidad de diálisis y la mortalidad. Clásicamente, la IRA por contraste se ha definido como una elevación de la creatinina plasmática (Crp) del 25% o más en las 48 h posteriores a la administración de contraste intravenoso^{1,2}. Como se desprende de esta definición, la mayoría de los cuadros de NC son subclínicos y de escasa trascendencia evolutiva. Sin embargo, en determinados casos, puede tratarse de una complicación mayor. La incidencia varía según las series, y puede alcanzar el 10% de los casos¹⁻⁷.

La patogénesis de la NC no está suficientemente establecida, pero se atribuye un papel principal a la isquemia medular, con disminución del flujo sanguíneo renal, y al desequilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores^{1,2,5-9}. Con fines preventivos, se han utilizado numerosos abordajes, dirigidos a aumentar el flujo sanguíneo, producir vasodilatación e incrementar la diuresis. Una lista no exhaustiva de los agentes utilizados incluiría: dopamina, fenoldopam, manitol, péptido natriurético auricular (PNA), teofilinas, inhibidores de los canales del calcio o N-acetilcisteína^{1,10-21}. En este contexto, las medidas de expansión del volumen

circulante siguen siendo el método más universal y fiable para prevenir la NC, aunque su efecto per se permanece a veces enmascarado por el uso concomitante de los otros tratamientos mencionados. Tanto el suero salino (0,9%) como el hiposalino (0,45%) se han utilizado indistintamente en la profilaxis de la NC, pero no se han realizado estudios comparativos sobre sus distintas eficacias o sobre las posibles diferencias en su efecto cardiorrenal y hemodinámico^{11,12,22-26}.

En la práctica clínica con pacientes cardiológicos, es probable que el uso de estos sueros no sea indistinto y haya diferencias cualitativas relevantes entre ambos. Intuitivamente, se tendería a pensar que es preferible el empleo de hiposalino en individuos con riesgo de disfunción sistólica severa. En nuestro conocimiento, sólo se ha publicado un estudio que analiza de forma prospectiva y aleatorizada las posibles diferencias entre ambas soluciones²⁷, y sólo en lo concerniente a su efecto en la prevención de IRA. Sus resultados mostraron una mayor eficacia del salino isotónico que del hipotónico, en cuanto a la aparición de casos de IRA. Sin embargo, aunque se trata de un estudio realizado en un número amplio de individuos, no proporciona datos en profundidad sobre las diferencias de efecto de ambos sueros en el medio interno y la distribución intercompartimental de líquidos, que pudieran servir para aclarar aspectos fisiopatológicos fundamentales.

Sobre la base del conocimiento disponible, el propósito del presente trabajo fue estudiar los efectos renales y sistémicos del suero salino y el hiposalino, más allá de la mera acción protectora renal. Un aspecto específico del estudio consistió en analizar la hipótesis, predecible pero nunca sometida a examen formal, de que el suero hiposalino es de elección cuando se pretende disminuir el riesgo de expansión intravascular y proporcionar mediciones del grado de expansión conseguido con las pautas habituales de administración de cada suero.

MÉTODOS

Pacientes

El estudio se realizó en un hospital universitario con unidad de cardiología invasiva. Se incluyó a 74 pacientes adultos ingresados en el servicio de cardiología, a quienes se realizó una angiografía coronaria electiva. El estudio fue comparativo, prospectivo y aleatorizado, y se distribuyó a los pacientes en un grupo a suero salino isotónico y otro a suero hiposalino. Se emplearon criterios de exclusión tendentes a estudiar a una población homogénea. Estos criterios fueron: cambios en la creatinina plasmática (Crp) $\geq 0,5$ mg/dl en las 24 h previas a la prueba, insuficiencia renal (IR) avanzada o diálisis (estadios 4 y 5 de la clasificación NKF²⁸), embarazo, alergia al contraste, cardiopatía severa clínica y/o fracción de eyección (FE) $< 30\%$, in-

farto agudo de miocardio en las últimas 2 semanas o inestabilidad hemodinámica con necesidad de apoyo inotrópico, hipertensión arterial no controlada, hepatopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento con N-acetilcisteína o sueroterapia intercurrente y entidades comórbidas significativas, como tumores malignos, diabetes mellitus descompensada, hipotiroidismo o hipertiroidismo. El tratamiento con diuréticos fue suspendido 48 h antes de la prueba con contraste. Se definió la existencia de IR basal con valores de Crp $\geq 1,4$ mg/dl, y la hipertensión como presión arterial $> 140/90$ mmHg.

Protocolo del estudio

El protocolo fue aprobado por los comités institucionales de investigación clínica y ética. Se explicó a todos los pacientes el propósito y las características del estudio, se obtuvo su consentimiento informado por escrito antes de su participación y los resultados se trataron de acuerdo con las normas legales vigentes de protección de datos.

Una vez incluido un sujeto por los médicos tratantes, la adjudicación a cada tipo de suero se realizó de forma aleatoria, por un investigador diferente que desconocía los datos clínicos. Los participantes recibieron 2.000 ml de suero salino al 0,9% ([Na] 154 mEq/l) o suero hiposalino al 0,45% ([Na] 77 mEq/l), durante las 12 h anteriores a la administración del contraste intravenoso y durante las 12 h posteriores. El aporte líquido oral fue similar en los dos grupos (1.200-1.500 ml/24 h). El medio de contraste utilizado fue de baja osmolaridad no iónico (Iodixanol, Visipaque 320[®], Nycomed Imaging A.S., 290 mOsm/kg).

Se midieron peso y constantes en situación basal. Las determinaciones analíticas se realizaron a las 8 de la mañana del día del cateterismo, y 24 y 48 h después, e incluyeron hemoglobina, hematocrito, ácido úrico, proteínas totales y albúmina en sangre, gradiente transtubular de potasio, excreción fraccional y total de sodio, nitrógeno ureico sérico, electrolitos y osmolalidad en sangre y orina. Como marcador adicional del estado de expansión, se midió el PNA en sangre, por medio de radioinmunoanálisis²⁹, previo a la administración de suero y 24 h después del cateterismo. Las variaciones interensayo e intraensayo de este método fueron del 3,3 y el 2,4%, respectivamente. La FE se midió durante el cateterismo, y en los casos en que no se realizó ventriculografía, se calculó mediante ecocardiograma bidimensional realizado en los 60 días previos. Se controló la presión arterial, la ingesta y la diuresis en los 3 períodos de la prueba. El incremento del volumen plasmático se calculó mediante la fórmula de W. van Beaumont³⁰. La excreción fraccional de sodio y el gradiente transtubular de potasio se calcularon mediante fórmulas convencionales.

Análisis estadístico

La normalidad de distribución de los datos se analizó por la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. El análisis incluyó la variación intragrupo (es decir, la significación en el tiempo entre el basal y la medida a 24 y 48 h) y la interacción con el tipo de suero en el tiempo (si las diferencias entre el basal y 24 h o el basal y 48 h son distintas por tipo de suero). Para la comparación de los dos grupos analizados, se utilizaron la prueba de χ^2 con el estadístico exacto de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de la t de Student de comparación de medias para las variables cuantitativas. En los casos en que no era posible asumir la hipótesis de normalidad, se utilizó para la comparación de los 2 grupos analizados la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación de los datos antes y después de la administración del contraste se utilizaron la t de Student para observaciones emparejadas y ANOVA para medidas repetidas, con resultados corregidos por el método de Bonferroni. El análisis de ANOVA consideró la significación de los cambios de una variable en el tiempo (24 y 48 h), la existencia o no de diferencias dependientes del tipo de suero y las posibles interacciones. La comparación entre dos variables cualitativas se hizo por la prueba de la χ^2 . Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Completaron el estudio con determinaciones antes y después del cateterismo 71 pacientes, 36 en el grupo a salino y 35 en el grupo a hiposalino. Se descartó a 3 de los sujetos incluidos inicialmente, 2 por no haberse obtenido las determinaciones posteriores al cateterismo y 1 por hemorragia significativa en el sitio de punción arterial, con inestabilidad hemodinámica. Las características basales se muestran en la tabla 1. No se observaron diferencias entre ambos grupos en los valores de inicio de las diferentes variables demográficas, analíticas y clínicas (que incluyeron edad, sexo, creatinina sérica, presión arterial, FE, ingesta hídrica y volumen de diuresis), así como en el número de individuos con diabetes mellitus, hipertensión arterial, IR o dosis de contraste intravenoso administrado (diferencias entre grupos no significativas).

Las incidencias de NC, definida como incremento de Crp del 25% o mayor, en el grupo a suero salino y en el grupo a suero hiposalino fue de 5/37 (13,5%) contra 4/34 (11,7%) y 3/37 (8,1%) contra 1/34 (2,9%), a las 24 y las 48 h, respectivamente; estas diferencias no alcanzaron significación estadística. La Crp media \pm desviación estándar tendió a descender en los 2 grupos, salino e hiposalino: 24 h, $-0,046 \pm 0,004$ y $-0,079 \pm 0,005$; 48 h, $-0,008 \pm 0,001$ y $-0,007 \pm 0,003$ (todas sin significación estadística). Analizando los resultados en general, no se encontró una frecuencia diferen-

TABLA 1. Comparación de las características basales de los pacientes según tratamiento

Características	Salino (0,9%) (n = 36)	Hiposalino (0,45%) (n = 35)	p
Edad (años), media ± DE	64 ± 10	68 ± 10	0,094 ^a
Sexo (varones/mujeres), n	26/10	22/13	0,454 ^b
Peso (kg), media ± DE	70,3 ± 14	66,6 ± 13	0,218 ^c
Hipertensión arterial, n (%)	21 (58,3)	20 (57,1)	1,000 ^b
Presión arterial (mmHg), media ± DE			
Sistólica	118,7 ± 13,6	124,7 ± 20,9	0,474 ^c
Diastólica	70 ± 9,2	68,7 ± 12,9	0,286 ^c
Creatinina sérica (mg/dl)	1,59 ± 1,37	1,57 ± 1,38	0,763 ^a
Crp ≥ 1,4, n (%)	9 (25)	9 (25,7)	1,000 ^b
Diabetes mellitus, n (%)	5 (13,9)	9 (25,7)	0,245 ^b
Fracción de eyección (%), media ± DE	58,6 ± 14,7	60,7 ± 12,1	0,525 ^c
Hematocrito (%), media ± DE	41,3 ± 5,3	38,7 ± 4,1	0,025 ^c
Sodio plasmático (mEq/l), media ± DE	139,3 ± 2,5	138,4 ± 2,8	0,151 ^c
Diuresis (ml), media ± DE	2.014 ± 681	1.927 ± 754	0,615 ^c
Dosis de contraste yodado (ml), media ± DE	184,7 ± 83,5	195,1 ± 81	0,439 ^a

Crp: creatinina plasmática; DE: desviación estándar.

En las variables continuas, se muestran medias ± DE.

^aPrueba de la U de Mann-Whitney de comparación de dos muestras independientes. Ninguna de las variables analizadas fue diferente entre los grupos.

^bPrueba de la χ^2 con el estadístico exacto de Fisher.

^cPrueba de la t de comparación de medias de dos muestras independientes.

te de NC en relación con la edad y el sexo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o el grado de IR previo. Tampoco hubo una relación significativa con la FE, y en el grupo a salino sólo hubo 2 casos con FE < 60%.

Los hallazgos principales relativos al tema específico del estudio se muestran en la tabla 2. Los valores basales de las variables reseñadas en esta tabla fueron (grupo a salino y grupo a hiposalino): hemoglobina (g/dl), 13,8 ± 1,8 y 13,1 ± 1,6; hematocrito (%), 41,1 ± 6,2 y 39,2 ± 5; volumen plasmático (%), 58,6 ± 5,2 y 61,2 ± 4,1; albúmina (g/dl), 3,8 ± 0,4 y 3,8 ± 0,4; ácido úrico (mg/dl), 6,7 ± 1,9 y 6 ± 1,4; sodio plasmático (mEq/l), 139 ± 2,3 y 138,6 ± 2,7; potasio plasmático (mEq/l), 4,4 ± 0,4 y 4,3 ± 0,4; presión arterial sistólica (mmHg), 117,4 ± 13,6 y 120,8 ± 20,6; presión arterial diastólica (mmHg), 69,3 ± 9 y 65,5 ± 11,8; diuresis (ml), 2.089 ± 652 y 1.941 ± 743; PNA (fmol/ml), 1,6 ± 0,5 y 1,7 ± 0,5.

La administración de salino ocasionó una reducción significativa en los valores plasmáticos de hemoglobina, hematocrito y albúmina a las 24 y las 48 h con respecto a los valores basales y al otro grupo (tabla 2). En el grupo de suero hiposalino no se evidenciaron cambios significativos en hemoglobina, albúmina y hematocrito. Sólo los descensos de nitrógeno ureico y ácido úrico plasmáticos resultaron estadísticamente significativos, aunque en menor magnitud de cambio que con el suero salino. En el grupo a suero salino, se constató un incremento del volumen plasmático (24 h, +12,3 ± 1,1%; 48 h, +10,4 ± 0,8%; ambos, p < 0,05 con respecto al basal), mientras que en el grupo a hiposalino, el volumen plasmático permaneció sin cambios (0,1 ± 0,2% y 5,6 ± 0,3%; sin significación estadística res-

pecto al basal). Esta variación del volumen plasmático fue significativa a las 24 h y entre ambos grupos (p < 0,05) (tabla 2). De especial interés, los valores de PNA no variaron con ninguno de los tratamientos (sin significación estadística entre grupos y dentro de cada grupo) (fig. 1).

A las 24 y las 48 h de la realización de la coronariografía, la presión arterial sistólica aumentó de manera significativa en el grupo salino, pero no en el hiposalino (medias, 8,3 ± 1,1 y 0,6 ± 0,3 mmHg; p < 0,05 y no significativo, respectivamente, respecto al valor basal) (tabla 2). La elevación de la presión arterial diastólica fue similar y sin diferencias entre grupos.

Durante las 24 h siguientes a la administración del contraste, la diuresis aumentó de forma equivalente en ambos grupos (p < 0,01 respecto al basal; no significativa entre grupos) (tabla 2). Sin embargo, la osmolalidad urinaria descendió en mayor cuantía en el grupo a hiposalino, tanto a las 24 h como a las 48 h (p < 0,01 y p < 0,05, respectivamente). También a las 24 y las 48 h hubo un aumento, mayor en el grupo salino, en la excreción fraccional y total de sodio, aunque sólo a las 24 h se alcanzó significación estadística en ambos grupos (tabla 3). La comparación entre grupos no mostró diferencias significativas (tabla 3). El sodio y osmolalidad plasmáticas fueron menores a las 24 h en el grupo hiposalino (p < 0,05).

En cuanto al potasio, a las 24 h tanto el gradiente transtubular como la concentración de potasio en orina descendieron con ambos tipos de suero. No se detectaron otros cambios relevantes (tabla 3).

Con el fin de examinar si la función sistólica intervenía en las diferencias entre ambas soluciones, se analizaron los datos separándolos según la FE fuera ≥ 60% o

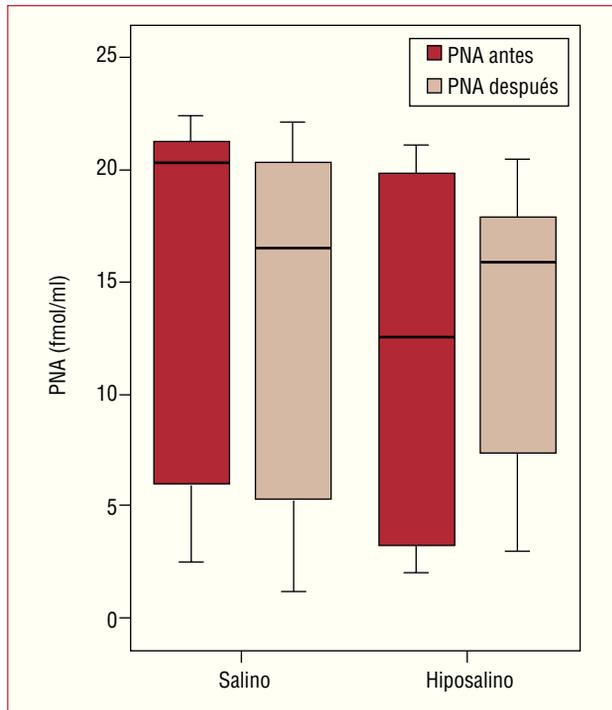


Fig. 1. Diagrama de cajas que muestra los valores de péptido natriurético auricular (PNA) en condiciones basales y a las 24 h de tratamiento con suero salino e hiposalino. No se detectaron diferencias significativas entre ninguna de las condiciones. PNA antes: péptido natriurético auricular antes de la expansión de volumen previa al cateterismo; PNA después: péptido natriurético auricular después de la expansión de volumen posterior al cateterismo.

< 60%. Con esta distribución, en el grupo salino el hematocrito descendió por igual en los individuos con FE < 60% o ≥ 60%; por el contrario, no se observaron cambios significativos en el grupo a hiposalino en ninguno de los dos espectros de FE (tabla 4). Sólo en los pacientes con FE < 60%, la comparación entre grupos alcanzó significación estadística, que abarcó el volumen plasmático, la excreción total de sodio y el sodio y la osmolali-

dad urinarios (p < 0,05) (tabla 4). La tabla 4 muestra datos completos de comparación de los grupos.

Ampliando el análisis en función de que hubiera IR (Crp > 1,4 mg/dl), se observó que a las 24 h los cambios en el hematocrito y el volumen plasmático tuvieron un comportamiento similar al mostrado en la tabla 4, aunque entre los pacientes con FE < 60% que recibieron salino el descenso del hematocrito fue mayor en los que presentaban IR previa. También la excreción total de sodio fue mayor con la administración de salino que con hiposalino, pero solamente en el subgrupo con FE < 60% e IR se alcanzó significación estadística (p < 0,05).

DISCUSIÓN

Los resultados que presentamos ofrecen, por primera vez, datos acerca de las diferencias de efecto en el manejo de agua y electrolitos y el grado de expansión alcanzado con una misma dosis estándar de las dos soluciones empleadas con mayor frecuencia en el tratamiento preventivo de la NC. En este sentido, el presente trabajo difiere de los anteriormente publicados sobre el tema en que no se centra en el hecho de la prevención, sino en el efecto comparativo de las soluciones en una serie de variables no analizadas en estudios previos. Las conclusiones obtenidas contribuyen a responder a interrogantes no resueltos, aplicables a la elección entre diversas soluciones salinas para pacientes a quienes se realiza un cateterismo cardiaco.

En cuanto a los aspectos poblacionales, las composiciones de los grupos eran similares. La homogeneidad observada en una serie de variables como edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, IR previa o FE, es esperable, tratándose de una población de pacientes no complicados a la que se realizaron angiografías electivas. La incidencia de NC estuvo dentro de las cifras previsibles en este tipo de muestra¹⁻⁷, y la ausencia de diferencias entre las dos soluciones fue también

TABLA 2. Variación de parámetros clínicos, según valores absolutos de las variables, entre el momento 0 –previo a la primera expansión– y a las 24 y las 48 h del cateterismo

	Grupo salino			Grupo hiposalino			Tipo	p	
	0 h	24 h	48 h	0 h	24 h	48 h		Tiempo	Interacción
Hemoglobina (g/dl)	13,8	12,9	12,7	13,1	13,1	12,7	0,648	0,002	0,033
Hematocrito (%)	41,1	38,4	38,5	39,2	39,4	37,8	0,710	0,004	0,048
Incremento del volumen plasmático (%)	–	12,3	10,4	–	0,1	5,6	0,096	0,030	0,015
Albúmina (g/dl)	3,8	3,6	3,7	3,8	3,7	3,6	0,760	0,042	0,050
Ácido úrico (mg/dl)	6,7	5,9	5,9	6	5,4	5,5	0,394	0,000	0,413
Sodio plasmático (mEq/l)	139	139	138,4	138,6	138,3	138,6	0,575	0,698	0,520
Potasio plasmático (mEq/l)	4,4	4,3	4,4	4,3	4,2	4,1	0,060	0,043	0,186
Presión arterial sistólica (mmHg)	117,4	130,7	121,2	120,8	123,2	120,8	0,754	0,013	0,126
Presión arterial diastólica (mmHg)	69,3	71,9	68,6	65,5	70,8	69,5	0,573	0,108	0,454
Diuresis (ml)	2.089	2.919	2.220	1.941	2.623	2.033	0,278	0,000	0,886

Medias y niveles de significación asociados a las pruebas ANOVA correspondientes. Se ha utilizado la corrección de Greenhouse-Geisser cuando ha sido necesaria. Se ha omitido las desviaciones estándar, con el fin de facilitar la visualización de la tabla.

TABLA 3. Variación de parámetros clínicos entre el momento 0 –previo a la primera expansión– y a las 24 y las 48 h del cateterismo

	Grupo salino			Grupo hiposalino			Tipo	p	Interacción
	0 h	24 h	48 h	0 h	24 h	48 h			
EF Na (%)	1,1	1,9	1,3	0,7	1,42	0,8	0,632	0,001	0,547
E total Na (mEq/l)	86,3	167,9	107,3	83,8	145,9	80,6	0,538	< 0,001	0,292
Na _o (mEq/l)	40	63,3	49,1	45,7	58,8	41,7	0,252	< 0,001	0,214
K _o (mEq/l)	31	26	23,5	30	20,1	21,6	0,352	0,010	0,880
GTTK	5,7	4,8	4,4	5,9	5,5	4,7	0,171	0,030	0,625
Osm _o (mOsm/l)	360,9	372,5	359,2	388,3	281,3	314,3	0,009	0,030	0,214

E total Na: excreción total de sodio en orina; EF Na: excreción fraccional de sodio en orina; GTTK: gradiente transtubular de potasio; K_o: potasio urinario; Na_o: sodio urinario; Osm_o: osmolalidad urinaria.

Se ha omitido las desviaciones estándar con el fin de facilitar la visualización de la tabla. Los valores se expresan como variación respecto al basal.

TABLA 4. Variación de los parámetros clínicos a las 24 h en función de la fracción de eyección

	Grupo salino		Grupo hiposalino		p ^a	
	FE < 60 (n = 17)	FE > 60 (n = 19)	FE < 60 (n = 14)	FE > 60 (n = 21)	FE < 60	FE > 60
Hematocrito (%)	-2,5 ^b	-2,8 ^c	+2,1	-0,5	NS	NS
Volumen plasmático (%)	+11,9	+13,1	-7,9	+2,8	0,001	NS
Na plasma (mEq/l)	+1,3	-1,2	-0,08	-1,05	NS	NS
Na orina (mEq/l)	+24,7 ^b	+15,4 ^c	+12,2	+12,9 ^c	0,029	NS
E total Na (mEq/l)	+125 ^b	+68,8 ^c	+41	+83,2 ^b	0,004	NS
Osm _p (mOsm/l)	+2,7	-8,2	+1,5	-2,9	NS	NS
Osm _o (mOsm/l)	-10,6	-29	-79,6 ^c	-86,1	0,042	NS

E total Na: excreción total de sodio en orina; FE: fracción de eyección; Osm_o: osmolalidad urinaria; Osm_p: osmolalidad plasmática.

^ap entre grupos.

^bp < 0,01 intragrupo.

^cp < 0,05 intragrupo.

previsible, dado que, aun en algunas series que reflejan ventajas del suero salino, las diferencias, aunque significativas estadísticamente, son clínicamente marginales²⁷. En cualquier caso, el foco del estudio no se encontraba en la búsqueda de diversidad entre los sueros en cuanto a protección renal. La valoración de este aspecto hubiera requerido una serie más amplia, aunque puede considerarse que la homogeneidad observada en los 71 sujetos estudiados hace muy improbable que, aun duplicando o triplicando el número, pudieran aparecer diferencias mayores.

Los hallazgos relativos al tema específico del estudio pueden resumirse en dos puntos principales: la solución salina expandió el volumen circulante más que la hiposalina y determinó un diferente patrón de excreción hidroelectrolítica urinaria. Los datos de volumen plasmático, así como el valor de sodio plasmático, reducido con el suero hiposalino y constante con el salino, ilustran la diferente distribución intercompartimental de ambas soluciones, con una entrada del agua libre contenida en el suero hiposalino al compartimento intracelular. De interés específico, nuestros datos proporcionan una dimensión numérica a los cambios obtenidos con una maniobra, la expansión preventiva con suero, que se viene utilizando de manera empírica desde hace décadas. Como ejemplo, cuantitativamente, los

incrementos de volumen plasmático alcanzados con el suero salino a las 24 h se hallan en unos 300 ml, una magnitud cuya trascendencia o intrascendencia dependen del estado previo de la función ventricular. De gran interés, este incremento no produjo un estímulo suficiente para aumentar la secreción de PNA, lo que indica que no ocurrieron cambios relevantes de presión-volumen de la aurícula derecha, inductores de aumento. Además, estos últimos resultados proporcionan evidencia, previamente no disponible, que indica que el efecto de los sueros salinos en la composición de la orina y previsiblemente el efecto protector son independientes de un incremento de PNA.

Los resultados obtenidos tienen proyecciones clínicas directas. Así, los datos indican que las dos soluciones pueden usarse indistintamente en la prevención de la NC. Sin embargo, se proporciona evidencia, basada en una medida real, que apoyaría la preferencia del suero hiposalino cuando se quiere evitar la expansión del volumen circulante. Si bien el incremento del volumen plasmático con el suero salino fue de magnitud moderada, puede ser esencial en pacientes en una situación límite de la función cardíaca. En una aplicación simple, el suero salino sería preferible en pacientes con presión arterial baja en los que no se prevea problemas de sobrecarga de volumen. De valor menor,

aunque práctico, los datos de la analítica de sangre y orina son una guía útil para interpretar la bioquímica de estos pacientes en los días posteriores a un cateterismo; estos datos serán diferentes dependiendo del tipo de solución utilizada. Los cambios observados son compatibles con el diferente aporte de agua libre de cada solución y el efecto de dilución en la orina con el suero hiposalino.

De interés adicional, y teniendo en cuenta que los pacientes con insuficiencia cardiorenal son un colectivo en aumento, los datos obtenidos en sujetos con FE < 60% e IR previa indican que el máximo aumento de volumen plasmático ocurrió en este subgrupo, lo que señala a una dificultad mayor para la redistribución o eliminación del líquido infundido. Estos resultados son similares a los del trabajo de Koomans et al³¹, en el que, a diferencia de los sujetos normales, la administración rápida de suero salino (25 ml/kg en 30 min) a sujetos con IR severa se distribuía preferentemente hacia el compartimento intravascular, con un aumento significativo de la razón volumen sanguíneo/volumen extracelular a las 2 h de la infusión. El estudio de Merten et al³² recomienda la administración de una solución de bicarbonato sódico para la prevención de la NC pero, dado que su distribución es por el espacio extracelular, su utilización, al igual que en el caso del suero salino, podría ser problemática en pacientes con mala tolerancia a la expansión. En un sentido más general, es importante resaltar que en los dos estudios que citamos las diferencias entre salino e hiposalino y entre salino y bicarbonato son relativamente poco relevantes para la prevención de la NC^{27,32}.

Una limitación de este estudio es el número relativamente reducido de pacientes. En ese sentido, debemos subrayar nuevamente que el objetivo principal del protocolo no fue determinar la superioridad de una u otra solución en la prevención de la NC, sino analizar mecanismos; para este fin, el conjunto de pacientes estudiados fue suficiente. Otra limitación es no haber incluido a pacientes con un grado crítico de insuficiencia cardiaca o renal. En este sentido, aunque los cambios de volumen observados pueden ser extrapolables a cualquier paciente que no se halle en franca situación edematosa, sería útil la realización de un estudio similar en individuos con afección funcional miocárdica y/o renal severa, para conseguir una confirmación basada en la evidencia. Una demostración más definitiva de la superioridad protectora de alguna de las soluciones salinas de empleo frecuente, como el salino al 0,9% o al 0,45% o el bicarbonato, requeriría de grupos mucho más extensos que el presente.

En conjunto, el trabajo aporta una información necesaria y previamente no disponible, que muestra diferencias entre el suero salino y el hiposalino en la distribución intercompartimental y en la composición hidroelectrolítica de la orina, y se objetiva cuantitativamente el grado de expansión del volumen intravascular

producido por el suero salino, significativo pero de magnitud menor que la necesaria para estimular la liberación de PNA. De modo general, estos datos apoyan la posibilidad de que el suero hiposalino sea de elección en los pacientes con peor función miocárdica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Francisco Martínez Ruiz (Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Valencia) su inestimable colaboración en el análisis estadístico. Asimismo, agradecen a los Dres. Marian Goicoechea (Hospital Universitario Gregorio Marañón), Alberto Ortiz (Fundación Jiménez Díaz-Capio) y Rosana Hernández (Hospital Clínico de San Carlos), por su colaboración en el manejo de datos y lectura crítica, y al personal médico y de enfermería del Servicio de Cardiología su ayuda en la aplicación del protocolo. Se agradece de forma especial el apoyo a los aspectos logísticos de esta investigación por parte de la Fundación Jiménez Díaz-Capio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katzberg RW. Urography into the 21st century: New contrast media, renal handling, imaging characteristics and nephrotoxicity. *Radiology*. 1997;204:297-312.
2. Solomon R. Radiocontrast induced nephropathy. *Semin Nephrol*. 1998;18:551-7.
3. Esplugas E, Molina C, Romero R, Martínez A, Anguera N, Olivella P. [Prospective study of the nephrotoxicity of iodized contrast in patients undergoing cardiac catheterization]. *Rev Esp Cardiol*. 1983;36:293-6.
4. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med*. 1989;320:143-53.
5. Spinler SA, Goldfarb S. Nephrotoxicity of contrast media following cardiac angiography: Pathogenesis, clinical course, and preventive measures, including the role of low-osmolality contrast media. *Ann Pharmacother*. 1992;26:56-64.
6. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:713-27.
7. Aspelin P, Aubry P, Fransson S, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-9.
8. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 1997;17:15-26.
9. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:177-82.
10. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast induced nephropathy in humans. *Renal Failure*. 1993;15:61-8.
11. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57:279-83.
12. 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.

13. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1994;45:259-65.
14. Kurnik BRC, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med.* 1990;116:27-35.
15. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:674-80.
16. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.* 1994;45:1425-31.
17. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1087-93.
18. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast media induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine. A prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:1030-6.
19. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, MooK WJ. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy.* 1995;15:59-65.
20. 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.
21. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of impact of n-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65:1366-74.
22. Teruel JL, Marcén R, Herrero JA, Felipe C, Ortuño J. An easy effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high risk patients. *Nephron.* 1989;51:282.
23. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild to moderate renal dysfunction. *Chest.* 1998;114:1570-4.
24. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial assesses the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract.* 2003;93:C29-34.
25. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guida-ra SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol.* 2003; 15:699-702.
26. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T. What is the best hydration regimen to prevent contrast media induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol.* 2004;62:1-7.
27. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media associated nephropathy. *Arch Intern Med.* 2002;162:329-36.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guide lines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
29. Sarda IR, De Bold ML, De Bold AJ. Optimization of atrial natriuretic factor immunoassay. *Clin Biochem.* 1989;22:11-5.
30. Beaumont WV. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements. *J Appl Physiol.* 1972;31:712-3.
31. Koomans HA, Geers AB, Boer P, Roos JC, Dorhout-Mees EJ. A study on the distribution of body fluids after rapid saline expansion in normal subjects and in patients with renal insufficiency: preferential intravascular deposition in renal failure. *Clin Sci.* 1983;64:153-60.
32. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA.* 2004;291:2328-34.