



Original

# Nefropatía inducida por contraste en pacientes de riesgo con insuficiencia renal explorados con tomografía computarizada: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

Estanislao Arana<sup>a,\*</sup> y Ferrán Catalá-López<sup>b</sup><sup>a</sup> Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España<sup>b</sup> División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de octubre de 2009

Aceptado el 12 de enero de 2010

On-line el 17 de junio de 2010

## Palabras clave:

Metaanálisis

Nefropatía inducida por contraste

Contraste yodado

Tomografía computarizada

Enfermedad renal

Insuficiencia renal

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Evaluar y cuantificar a través de técnicas de metaanálisis la incidencia de nefropatía inducida por contraste (NIC) en pacientes de riesgo con insuficiencia renal explorados con tomografía computarizada.

**Material y método:** Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evaluaran la nefrotoxicidad atribuida a medios de contraste isosmolares en comparación con los medios de contraste isosmolares— cuando la NIC se definió como un aumento en los valores de creatinina sérica (CrS) superior o igual al 25%, y 1,48 (intervalo de confianza del 95%=0,37–5,87)— a favor de medios de contraste de baja osmolaridad— en los 4 estudios en los que la NIC se definió como un aumento de CrS superior o igual a 0,5 mg/dl. El resultado de la prueba Mantel-Haenszel estratificada fue  $\chi^2=2,51$  ( $p=0,8$ ).

**Resultados:** Se incluyeron 5 estudios con 716 pacientes aleatorizados. Los riesgos relativos de NIC entre ambos grupos de contraste fueron 0,71 (intervalo de confianza del 95%=0,40–1,26)— a favor de medios de contraste isosmolares— cuando la NIC se definió como un aumento en los valores de creatinina sérica (CrS) superior o igual al 25%, y 1,48 (intervalo de confianza del 95%=0,37–5,87)— a favor de medios de contraste de baja osmolaridad— en los 4 estudios en los que la NIC se definió como un aumento de CrS superior o igual a 0,5 mg/dl. El resultado de la prueba Mantel-Haenszel estratificada fue  $\chi^2=2,51$  ( $p=0,8$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con insuficiencia renal explorados con tomografía computarizada existe un riesgo de NIC similar tras la administración de cualquiera de los medios de contraste yodados evaluados. La incidencia de NIC es sensible al criterio adoptado, no presenta acuerdo y es menor cuando se define como el incremento de CrS superior o igual a 0,5 mg/dl a las 24–72 h.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Contrast-induced nephropathy in patients at risk of renal failure undergoing computed tomography: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

## ABSTRACT

## Keyword:

Meta-analysis

Contrast-induced nephropathy

Iodinated contrast

Computed tomography

Kidney disease

Renal insufficiency

**Background and objective:** We evaluated and quantified by meta-analysis techniques the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients at risk undergoing computed tomography (CT).

**Material and methods:** We conducted a systematic review of randomized controlled clinical trials designated to evaluate the nephrotoxicity related to iso-osmolar contrast media (IOCM) compared to low-osmolar contrast media (LOCM). Main electronic databases searched included PubMed/MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Knowledge and Virtual Health Library (BVS-BIREME), as well as abstracts presented at related scientific societies meetings. Prior to data extraction, definitions of nephrotoxicity and risk population were established. Besides meta-analysis, the global agreement between CIN definitions was evaluated with Mantel-Haenszel stratified test.

**Results:** Five studies were included with 716 randomized patients. When CIN was defined as increased serum creatinine (SCr)  $\geq 25\%$ , the relative risk (RR) was 0.71 (CI95%: 0.40–1.26)—in favor of IOCM—and when it was defined as SCr  $\geq 0.5$  mg/dL it showed a RR 1.48 (CI95%: 0.37–5.87)—favoring LOCM—in the four studies used this criterion. Mantel-Haenszel stratified test was  $\chi^2=2.51$  ( $p=0.8$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aranae@uv.es (E. Arana).

**Conclusion:** In patients with renal failure undergoing CT there is a similar risk of CIN with the administration of any contrast media studied. CIN incidence depends on the chosen criteria and is lower with the definition of SCr  $\geq 0.5$  mg/dL at 24-72 h. No agreement was found between CIN definitions were adopted.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En las últimas décadas se ha producido una creciente utilización de técnicas de diagnóstico por imagen basadas en el uso de medios de contraste radiológicos yodados. Clasificados generalmente por su osmolaridad en relación con la sangre, se distinguen en hiperosmolares, isosmolares (medio de contraste isosmolar [MCIO]) e hiposmolares o de baja osmolaridad (medio de contraste de baja osmolaridad [MCBO]) (tabla 1). A pesar de que el desarrollo clínico de algunos contrastes se inició hace ya más de medio siglo, aún hoy en día sigue existiendo incertidumbre sobre algunas de sus toxicidades clave<sup>1</sup>. Si bien en la mayoría de los casos los procedimientos diagnósticos en los que se requiere la administración de contraste son seguros, en ocasiones se pueden ocasionar complicaciones que pueden repercutir en el estado de salud del paciente. Una de las reacciones adversas que ha despertado gran interés es la nefropatía inducida por contraste (NIC), una complicación que comienza inmediatamente (1-3 días) tras la administración intravascular de un medio de contraste yodado<sup>2</sup>. El principal factor de riesgo para esta es la enfermedad renal crónica previa, con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, si bien se reconoce un riesgo real de enfermedad renal crónica con valores inferiores a 30 ml/min<sup>3</sup>.

La carga de enfermedad de la NIC es baja en la población general (incidencia del 0,6-2,3%)<sup>4</sup>, pero en población de riesgo (particularmente en pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes) puede llegar a incrementarse incluso hasta el 50%<sup>5</sup>. Aunque no hay consenso respecto a la definición de NIC, es práctica habitual en los ensayos clínicos publicados utilizar como marcador subrogado los cambios relativos ( $\geq 25\%$ ) o absolutos ( $\geq 0,5$  mg/dl) en los valores de creatinina sérica (CrS) respecto a las condiciones basales<sup>1,6</sup>. En la mayoría de los casos, la NIC es reversible, aunque se la asocia como una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda adquirida en el ámbito hospitalario<sup>7</sup>. Estudios retrospectivos<sup>8</sup> han asociado la NIC con un aumento en los costes sanitarios directos y un aumento en la morbimortalidad intrahospitalaria a un año<sup>8,9</sup>, y no se descartan

otras consecuencias clínicas en el medio y largo plazo a pesar de que el mecanismo causal siga siendo incierto. Dado que la NIC es más frecuente tras la cateterización cardíaca<sup>6</sup>, los ensayos clínicos o los metaanálisis realizados hasta la fecha se han centrado mayoritariamente en el ámbito de la cardiología intervencionista. Sin embargo, a pesar de ser una de las técnicas de radiodiagnóstico más utilizadas, revisiones recientes<sup>6</sup> muestran la escasez de estudios específicos en tomografía computarizada (TC).

El objetivo principal del estudio fue realizar una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar y cuantificar la incidencia de NIC atribuible a MCIO y a MCBO en pacientes de riesgo con insuficiencia renal explorados con TC.

## Material y método

### Selección de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

Realizamos una revisión sistemática en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE (desde 1980), EMBASE (desde 1980), ISI Web of Knowledge (desde 1980), Conference Proceedings Citation Index-Science (desde 1990), Index Chemicus (desde 1993), Current Chemical Reactions (desde 1986), Biblioteca Virtual en Salud (BVS - Bireme, Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), ClinicalTrials y Cochrane Controlled Trials Register (hasta julio 2009). También se realizó una búsqueda manual de los resúmenes presentados durante las reuniones de las principales sociedades científicas de Radiología, Cardiología y Nefrología (desde 2005 hasta julio de 2009): American Heart Association, American Society of Nephrology, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, British Renal Society, European Society of Cardiology, European Association of Radiology, Radiological Society of North America, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Nefrología y Sociedad Española de Radiología Médica. Se asume que los resúmenes con una calidad aceptable que se hubieran presentado con anterioridad al año 2005 ya se habrían publicado en el año 2009. También se realizaron búsquedas manuales específicas de literatura gris en: OpenSigle, Networked Digital Library of Theses and Dissertations and Cybertesis.

Para la búsqueda en PubMed/MEDLINE se utilizaron descriptores MeSH distribuidos en 5 bloques: 1) contraste radiológico; 2) reacción adversa; 3) procedimiento diagnóstico; 4) insuficiencia renal crónica y nefrotoxicidad, y 5) diseño de estudio. En el apartado de contraste radiológico se emplearon los términos «contrast media», «contrast medium», «contrast dye», «radiographic contrast», «radiocontrast media», «radiocontrast medium», «contrast agent»\*; en el apartado de reacciones adversas se emplearon los términos «adverse reaction»\*, «adverse effect»\*, «adverse event»\*, «side effect»; en el apartado de procedimientos diagnósticos se emplearon los términos «computed tomography», «tomography», «emission-computed»; en el apartado de insuficiencia renal crónica y nefrotoxicidad se emplearon los términos «nephritis», «nephropath»\*, «kidney», «renal», «kidney failure», «chronic», «creatinine», «nephrotoxic»\* y, por último, en el apartado de diseño de estudios se utilizó la estrategia de búsqueda Cochrane altamente sensible para ensayos clínicos aleatorizados y controlados<sup>10</sup>.

**Tabla 1**

Clasificación de los medios de contraste yodados

Tipo de contraste	Concentración de yodo, mg de I/ml	Osmolaridad, mOsm/kg de H <sub>2</sub> O
<i>Iónico</i>		
Alta osmolaridad		
Diatrizoato	370	2.076
Baja osmolaridad		
Ioxaglato	320	600
<i>No iónico</i>		
Baja osmolaridad		
Iopamidol	370	796
Iohexol	350	844
Iopromida	300	607
Ioxilan	350	695
Ioversol	320	792
Isosmolar		
Iodixanol	320	290

H<sub>2</sub>O: agua; I: yodo.

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes: 1) ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados que compararan la administración intravenosa de contraste de MCIO frente a MCBO en pacientes de riesgo con insuficiencia renal sospechada o confirmada explorados mediante TC (el criterio era  $\text{CrS} \geq 1,5 \text{ mg/dl}$  o  $\text{TfGe} < 60 \text{ ml/min}$ ), y 2) estudios en los que entre los objetivos se contemplara la evaluación de la incidencia de NIC en condiciones basales y tras la administración del contraste (preadministración y postadministración). A efectos de la revisión, y antes de la extracción de los datos, se optó por adoptar como definición de NIC el aumento relativo ( $\geq 25\%$ ) o absoluto ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) de los valores de CrS comparados con el basal dentro de las 24-72 h después de la administración de un medio de contraste en ausencia de otra causa de insuficiencia renal aguda.

Una vez identificadas las referencias que cumplían con los criterios de inclusión, la información de los estudios se introdujo en unas hojas de recogida de datos diseñadas ad hoc. Dos investigadores (FCL y EA) participaron en la extracción de datos usando un protocolo normalizado. Se extrajeron las características de los estudios individuales y se representaron en tablas (tablas 2-4). La calidad de los estudios se evaluó utilizando la escala de Jadad et al<sup>11</sup>, una lista guía de evaluación metodológica diseñada para ensayos clínicos en la que las puntuaciones de calidad se valoran de 0-5 (a mayor puntuación, mayor calidad) e incluye aspectos como el método de enmascaramiento (cegamiento), la ocultación de la asignación (aleatorización) y el análisis por intención de tratar.

#### Análisis estadístico

Se realizó un metaanálisis mediante el paquete estadístico STATA 10.1 (StataCorp, College Station, TX, 2007). Se empleó un modelo de efectos aleatorizados de DerSimonian y Laird<sup>12</sup> y se calcularon los riesgos relativos (RR) y las reducciones absolutas de riesgo (RAR) junto con los intervalos de confianza (IC) del 95%. El modelo de efectos aleatorizados es más consistente que el modelo de efectos fijos e incorpora en el esquema de ponderaciones (pesos) tanto la varianza intraestudios como interestudios. La heterogeneidad se exploró usando el estadístico Q de Cochran<sup>13</sup>. Se valoró el potencial sesgo de publicación mediante las pruebas de Begg y Egger<sup>14</sup>. A través de un análisis de sensibilidad se estudió la posible influencia de cada uno de los estudios en los resultados obtenidos en el metaanálisis. Adicionalmente, se midió la concordancia en la definición de NIC con la prueba Mantel-Haenszel estratificada.

#### Resultados

La búsqueda bibliográfica permitió localizar 175 estudios publicados en revistas o resúmenes de congresos (fig. 1). De estos, se excluyeron 140 por evaluar otro tipo de contrastes (p. ej., iónicos hiperosmolares), técnicas diagnósticas intrarteriales o urografías intravenosas, 8 por tratarse de estudios no comparativos o no aleatorizados y 5 por ser resúmenes en congresos de los artículos publicados (trabajos duplicados).

Se incluyeron 5 estudios en la revisión final y en el metaanálisis con 716 pacientes aleatorizados en total. La variable NIC definida en términos relativos ( $\geq 25\%$ ) estuvo disponible en los 5 estudios seleccionados (para uno se utilizaron datos complementarios de la publicación de Heinrich et al<sup>15</sup>), mientras que para 4 de ellos se definió además en términos absolutos ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ); se incluyó a 468 pacientes. En todos los estudios, los pacientes se aleatorizaron a 2 medios de contraste yodado no iónico, entre los que se incluía el iodixanol como MCIO. De los estudios analizados, 2 eran de comparación con iopamidol y los 3 restantes con iobitridol, iomeprol e iopromida, respectivamente.

La dosis media administrada de contraste osciló entre  $33,9^{16}$ - $40 \text{ g}^{17,18}$  de yodo. La media de edad de los pacientes estaba comprendida entre los  $63^{19}$ - $73,8^{16}$  años. De igual manera, la proporción de mujeres osciló entre un  $24^{18}$ - $57\%^{20}$ . La calidad media de los estudios seleccionados fue de 3,8 puntos en la escala de Jadad. Los 5 estudios se describieron como ensayos clínicos controlados, aleatorizados y a doble ciego. En 3 de ellos, los evaluadores consideraron adecuado el proceso de enmascaramiento<sup>17,18,20</sup> y tan solo 2 trabajos detallaron el proceso de aleatorización de pacientes<sup>17,19</sup>. Ninguno de los estudios presentó resultados siguiendo una estrategia de análisis por intención de tratar. El único trabajo que presentó un análisis de poder estadístico fue el trabajo de Nguyen et al<sup>19</sup>.

Para la definición de enfermedad renal crónica, 3 estudios utilizaron la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>17-19</sup>, uno la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>20</sup> y en otro no se explicitó<sup>16</sup>. Tres estudios indicaron la estabilidad de la función renal como criterio de entrada<sup>17,18,20</sup> y en 2 no se especificó<sup>16,19</sup>. En las tablas 2-4 se describen las principales características y resultados de los estudios seleccionados.

Respecto a la incidencia de NIC según el criterio del aumento absoluto ( $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ), en el estudio de Thomsen et al<sup>18</sup> todos los casos de NIC (5/72 [6,94%]) ocurrieron en el grupo de pacientes aleatorizados con MCIO. Nguyen et al<sup>19</sup> mostraron que los pacientes expuestos a MCBO presentaron una incidencia mayor tanto en términos de aumentos de CrS absolutos como relativos (tabla 4). Sin embargo, con ninguna de las definiciones de NIC se encontraron, en los 3 estudios restantes<sup>16,17,20</sup>, diferencias de riesgo estadísticamente significativas entre los 2 contrastes comparados. El único estudio en el que se administró más dosis de yodo con alguno de los contrastes fue en el trabajo de Kuhn et al<sup>20</sup>, donde el grupo de MCBO recibió  $39,4 \text{ g}$  de yodo frente a los  $32,5 \text{ g}$  del grupo expuesto a MCIO, con significación estadística ( $p < 0,0001$ ). En todos los demás estudios, las dosis de contraste administradas fueron similares. En el estudio de Nguyen et al<sup>19</sup> se produjeron 5 muertes no relacionadas con la NIC y no se especificó<sup>16</sup> o no se produjo ninguna en los otros estudios<sup>17,18,20</sup>. Como medidas funcionales renales, 4 indicaron el aclaramiento de creatinina<sup>16-18,20</sup> y uno la TfGe<sup>19</sup>. Respecto al aclaramiento de creatinina, 11 pacientes (4,22%) en el grupo de MCIO y 10 pacientes (3,37%) en el grupo de MCBO mostraron descensos mayores del 25%, sin diferencias estadísticamente significativas entre los contrastes<sup>16-18,20</sup>. Nguyen et al<sup>19</sup> presentaron también sus resultados sobre la base de la TfGe y mostraron diferencias globales. En la figura 2 se detallan los resultados de la estimación combinada según criterio NIC establecido y magnitudes del efecto (absolutas o relativas, respectivamente).

#### a) Aumentos en valores de creatinina sérica superior o igual al 25%

La incidencia global de NIC fue menor en los pacientes aleatorizados a los que se les administró MCIO respecto a los pacientes a los que se les administró MCBO: el 6,16 (22/357) frente al 8,91% (32/359) ( $p=0,23$ ). Esto implica un RR de 0,71 (IC del 95%=0,40-1,26), con una reducción del RR del 29,0%. En términos absolutos, el número de pacientes que deberían exponerse a MCIO para evitar una NIC adicional fue de 53 (número de pacientes que es necesario tratar, [NNT] =  $1/\text{RAR}=1/0,019$ ) en comparación con MCBO. Sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo, el IC para la RAR incluyó el valor nulo (la unidad en caso de RR) y osciló desde valores negativos, presencia de daño o perjuicio para el paciente (*number needed to harm* [NNH]) hasta valores positivos (NNT [IC del 95%=NNH=  $\infty$ -31 a NNT=15- $\infty$ ]).

Respecto al análisis de sensibilidad, los estudios con mayor influencia en el metaanálisis fueron los de Nguyen et al<sup>19</sup> y

**Tabla 2**  
Principales características de los estudios seleccionados en la revisión

Estudio (año)	Procedimiento diagnóstico	MCIO	MCBO	Definición de NIC. Aumento en CrS	Protocolo de hidratación	Profilaxis frente a NIC (p. ej., N-acetilcisteína)	Uso concomitante de medicamentos potencialmente nefrotóxicos
Nguyen et al (2008)	TC abdominal, pélvico, torácico, de cabeza o cuello	Iodixanol (Visipaque <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 37,0 g de yodo (0,0)	Iopromida (Ultravist <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 37,0 g de yodo (0,0)	> 0,5 mg/dl (24–72 h); > 25% (24–72 h)	No estandarizado o NaHCO <sub>3</sub> : MCIO: 13,1% (8/61); MCBO: 14,3% (8/56); p=0,85	Incluida hidratación, N-acetilcisteína o NaHCO <sub>3</sub> : MCIO: 13,1% (8/61); MCBO: 14,3% (8/56); p=0,85	Excluidos, excepto ácido acetilsalicílico hasta 325 mg/día
Khun et al (2008)	TCMD torácico, abdominal, pélvico TC angiográfica, cerebro, de cabeza o cuello	Iodixanol (Visipaque <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 32,5 g de yodo (7,6)	Iopamidol (Isovue <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 39,4 g de yodo (9,4)	≥ 25% (48–72 h)	No estandarizado; MCIO: 7,3% (9/123); MCBO: 8,8% (11/125); p=0,82	MCIO: 1,6% (2/123); MCBO: 2,4% (3/125); p=1,0	Excluidos, excepto ácido acetilsalicílico hasta 325 mg/día
Thomsen et al (2008)	TCMD hepático	Iodixanol (Visipaque <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 40,0 g de yodo (0,0)	Iomeprol (Iomeron <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 40,0 g de yodo (0,0)	≥ 0,5 mg/dl (48–72 h); ≥ 25% (48–72 h);	No estandarizado; MCIO: 11,1% (8/72); MCBO: 13,2% (10/76); p=0,70	No	MCIO: 13,9 (10/72) MCBO: 9,2 (7/76)
Barrett et al (2006)	TCMD hepático o arterial periférico	Iodixanol (Visipaque <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 40,0 g de yodo (1,3)	Iopamidol (Isovue <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 40,4 g de yodo (2,5)	≥ 0,5 mg/dl (48–72 h +/- 6 h); ≥ 25% (48–72 h ± 6 h)	No estandarizado; MCIO: 66,0% (66/76); MCBO: 64,0% (49/77); p=0,78	No	MCIO: 5,3 (4/76) MCBO: 11,7 (9/77)
Kolehmainen y Soiva (2003)	TC craneal o de cuerpo entero	Iodixanol (Visipaque <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 33,9 g de yodo (0,9)	lobitridol (Xenetix <sup>®</sup> ) Dosis media (DE): 36,1 g de yodo (4,0)	> 0,5 mg/dl; > 25%	No explícito	No explícito	No explícito

CrS: creatinina sérica; DE: desviación estándar; MCBO: medio de contraste de baja osmolaridad; MCIO: medio de contraste isosmolar; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato sódico; NIC: nefropatía inducida por contraste; TC: tomografía computarizada; TCMD: tomografía computarizada multicorte.

**Tabla 3**  
Características basales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados

Estudio (año)	Tamaño, n	Media de edad (DE), años		Sexo, V/M		CrS basal media (DE), mg/dl		TFGe media (DE), ml/min		Comorbilidades asociadas, %	
		MCIO	MCBO	MCIO	MCBO	MCIO	MCBO	MCIO	MCBO	MCIO	MCBO
Nguyen et al (2008)	117	63,0 (11,7)	65,8 (13,4)	45/16	38/18	1,77 (0,24)	1,75 (0,32)	51,8 (16,6)	52,98 (26,0)	Diabetes: 37,7 (23/61) Hipertensión: 50,8 (31/61) Dislipidemia: 36,1 (22/61)	Diabetes: 17,9 (10/56) Hipertensión: 33,9 (19/56) Dislipidemia: 19,6 (11/56)
Khun et al (2008)	248	68,3 (9,2)	69,5 (10,1)	62/61	54/71	1,41 (0,38)	1,46 (0,44)	47,6 (13,5)	49,9 (11,6)	Diabetes: 100,0 (123/123)	Diabetes: 100,0 (125/125)
Thomsen et al (2008)	148	65,4 (12,1)	67,1 (14,1)	46/26	58/18	1,70 (0,70)	1,70 (0,60)	43,0 (13,3)	41,5 (13,1)	Diabetes: 12,5 (9/72)	Diabetes: 27,6 (21/76)
Barrett et al (2006)	153	67,0 (11,5)	67,3 (13,0)	51/25	54/23	1,50 (0,50)	1,60 (0,40)	45,2 (11,3)	44,1 (14,0)	Diabetes: 19,5 (15/77) Hipertensión: 72,7 (56/77)	Diabetes: 27,6 (21/76) Hipertensión: 73,7 (56/76)
Kolehmainen y Soiva (2003)	50	73,8 (12,7)	72,0 (12,0)	14/11	14/11	2,60 (1,59)	2,74 (2,18)	No explícito	No explícito	No explícito	No explícito

CrS: creatinina sérica; DE: desviación estándar; M: mujer; MCBO: medio de contraste de baja osmolaridad; MCIO: medio de contraste isosmolar; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; V: varón.

**Tabla 4**  
Resultados de los estudios seleccionados

Estudio (año)	Tamaño, n	Incidencia de NIC		RR	IC del 95%	RAR	IC del 95%	NNT	IC del 95%	
		MCIO	MCBO							
<i>a) NIC equivalente al aumento en niveles de CrS <math>\geq</math> 25%</i>										
Nguyen et al (2008)	117	8,2 (5/61)	26,8 (15/56)	0,31	0,12-0,79	0,19	0,05-0,32	5	3-19	
Khun et al (2008)	248	4,9 (6/123)	5,6 (7/125)	0,87	0,30-2,52	0,01	-0,05-0,06	139	-20-16	
Thomsen et al (2008)	148	6,9 (5/72)	5,3 (4/76)	1,32	0,37-4,72	-0,02	-0,09-0,06	-60	-11-16	
Barret et al (2006)	153	3,9 (3/76)	3,9 (3/77)	1,01	0,21-4,86	0,00	-0,06-0,06	-1.951	-16-16	
Kolehmainen y Soiva (2003)	50	12,0 (3/25)	12,0 (3/25)	1,00	0,22-4,49	0,00	-0,18-0,18	-	-	
<i>b) NIC equivalente al aumento en niveles de CrS <math>\geq</math> 0,5 mg/dl</i>										
Nguyen et al (2008)	117	1,6 (1/61)	5,4 (3/56)	0,31	0,03-2,86	0,04	-0,03-0,10	27	-33-10	
Thomsen et al (2008)	148	6,9 (5/72)	0,0 (0/76)	11,60	0,65-206,14	-0,07	-0,13-(-)0,01	-15	-100-(-)8	
Barret et al (2006)	153	2,6 (2/76)	0,0 (0/77)	5,06	0,25-103,79	-0,03	-0,07-0,02	-38	-15-50	
Kolehmainen y Soiva (2003)	50	16,0 (4/25)	16,0 (4/25)	1,00	0,28-3,56	0,00	-0,20-0,20	-	-	

CrS: creatinina sérica; IC: intervalo de confianza; MCBO: medio de contraste de baja osmolaridad; MCIO: medio de contraste isosmolar; NIC: nefropatía inducida por contraste; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta de riesgo; RR: riesgo relativo.

Thomsen et al<sup>18</sup>. La eliminación del primero de ellos introdujo cambios relativos en la estimación combinada del 44,49% (RR=1,02; IC del 95%=0,53-1,96) y del 104,12% (RAR=0,00; IC del 95%=-0,04-0,03), mientras que la eliminación del segundo estudio resultó en cambios del 13,27% (RR=0,61; IC del 95%=0,33-1,15) y del 76,73% (RAR=0,03; IC del 95%=-0,03-0,10).

**b) Aumentos en valores de creatinina sérica superior o igual a 0,5 mg/dl**

Tan solo 4 estudios se incluyeron en este análisis; se excluyó el trabajo de Khun et al<sup>20</sup> al no presentar la ocurrencia de NIC bajo esta definición. La incidencia global de NIC fue superior en los pacientes aleatorizados a los que se les administró MCIO respecto a los que se les administró MCBO, y fue de un 5,13% (12/234) y un 2,99% (7/234), respectivamente (p=0,35). El RR fue de 1,48 (IC del 95%=0,37-5,87). Esto supuso una reducción del riesgo de NIC del 48,0% a favor de los MCBO. En términos absolutos, la RAR fue del -0,02, lo que expresado como NNT negativo equivale a un NNH de 50 (IC del 95%=NNH= $\infty$ -15 a NNT=34- $\infty$ ), o lo que resulta que por cada 50 pacientes a los que se les administre MCIO se producirá una NIC adicional en

comparación con los MCBO. En este caso, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos.

No se observó heterogeneidad significativa en los resultados con respecto a la incidencia de NIC (figs. 2a-d), salvo en el caso del estudio de Nguyen et al<sup>19</sup>. La valoración del sesgo de publicación a través del diagrama de embudo no mostró asimetría importante indicativa de presencia de sesgos, lo que se confirmó mediante las pruebas de Begg y Egger (datos no mostrados). Mientras, la prueba de Mantel-Haenszel estratificada fue de  $\chi^2=2,51$  (p=0,8), lo que indica la ausencia de acuerdo entre las distintas medidas de NIC en los diferentes estudios.

## Discusión

Dada la alta prevalencia de pacientes que reciben medios de contraste yodados en técnicas diagnósticas como la TC, cualquier mejora en la asistencia puede tener un impacto importante en términos sanitarios y económicos. En el presente estudio, los pacientes con insuficiencia renal a los que se les realiza una TC presentan un riesgo de NIC similar tras la administración de

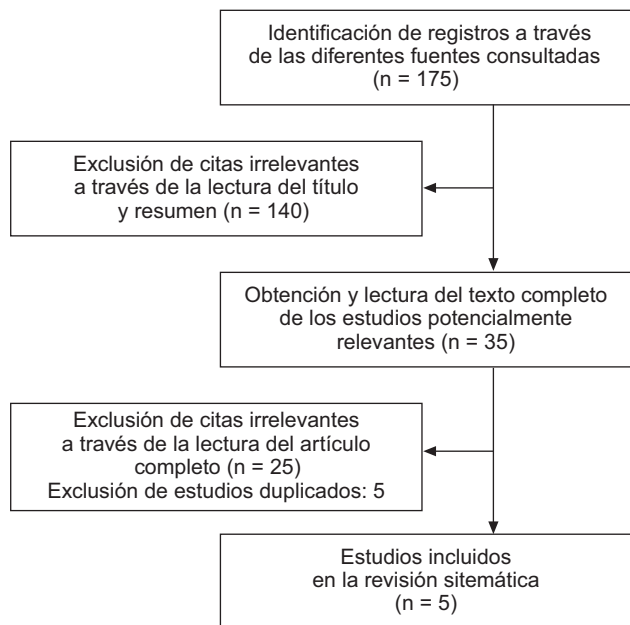


Figura 1. Selección de estudios.

cualquiera de los medios de contraste evaluados. Sin embargo, se muestra cómo la incidencia de NIC es sensible al criterio adoptado. Los MCIO mostraron un menor riesgo de NIC cuando se utilizó la definición de aumento de la CrS superior o igual al 25%. Sin embargo, sucedió todo lo contrario cuando se empleó el aumento de CrS superior o igual a 0,5 mg/dl, y mostró un exceso de riesgo con los MCBO, si bien en ninguno de los casos se alcanzó la significación estadística. Aunque estos son los criterios usados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos, no existe consenso en la definición de NIC y existen hasta 6 definiciones<sup>6</sup>. Esta variación en los criterios utilizados hace que las tasas de NIC varíen ampliamente y sean difícilmente comparables<sup>21</sup>. La incidencia de NIC es menor cuando se define con el criterio absoluto (CrS  $\geq$  0,5 mg/dl, más específico) en comparación con el aumento relativo (CrS  $\geq$  25%, más sensible)<sup>6</sup>. El aumento relativo en los valores de CrS puede ser útil para definir la NIC en condiciones experimentales de un ensayo clínico, pero puede carecer de relevancia clínica para médicos y pacientes<sup>22</sup>. La discrepancia entre la ausencia de cambios de CrS y el descenso de la TFGe puede explicar por qué se registran tan pocos casos de NIC en pacientes con valores normales de TFGe<sup>23</sup>.

La revisión de los estudios permitió observar cómo ningún paciente requirió diálisis y, en el único estudio que estimó la TFGe a los 3 y a los 90 días posteriores a la administración del contraste<sup>19</sup>, no hubo descensos significativos ni consecuencias graves atribuibles al contraste. Los resultados de un estudio observacional publicado recientemente sobre pacientes con TFGe inferior a 60 ml/min explorados con TC no encontraron asociación entre la NIC y un mayor riesgo de hospitalización o diálisis<sup>24</sup>. En realidad, la posibilidad de un fallo renal agudo tras el uso de contraste en TC es poco frecuente y raramente tiene trascendencia clínica. Así, el uso del tratamiento renal sustitutivo en estudios recientes tiene una incidencia de 7,7 por 1.000 casos tras coronariografía<sup>5</sup> frente a ningún caso en TC<sup>24</sup> o el escaso riesgo de insuficiencia renal crónica.

Es razonable la hipótesis de que la NIC se ha sobrestimado en el pasado debido a las fluctuaciones de CrS<sup>1,25</sup>. Sin embargo, algunos autores indican la falta de correlación entre los cambios a corto plazo de la CrS y la enfermedad renal crónica<sup>26</sup>, ya que estos pacientes presentan cambios en los valores de CrS que ocurren bajo un fondo de aumento progresivo de CrS<sup>26</sup>. Hasta la fecha (que sepamos) no se han estudiado, mediante ensayos clínicos,

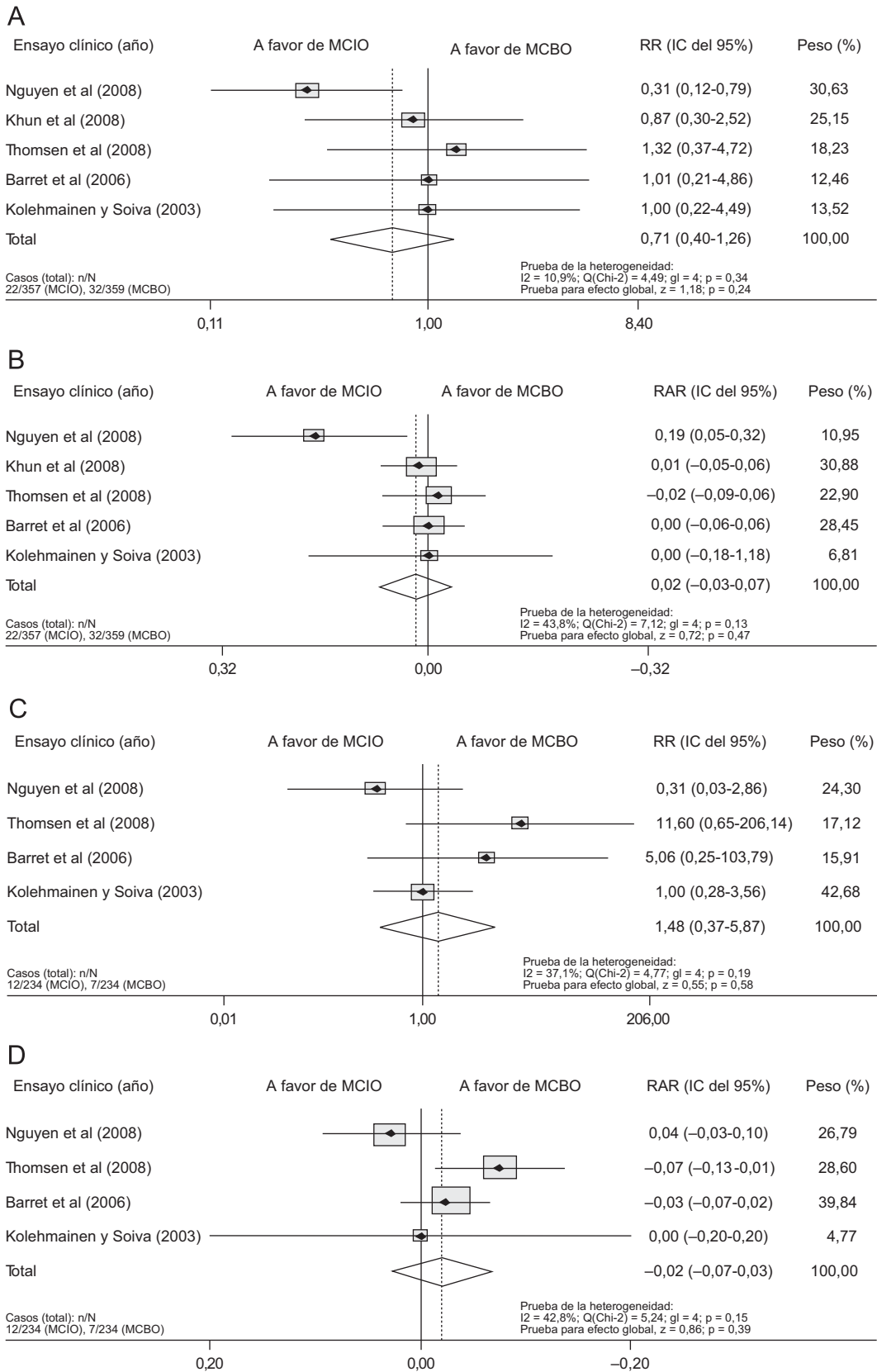
resultados finales a medio y largo plazo, como pudieran ser la necesidad de diálisis, la mortalidad o la disminución en la calidad de vida del paciente<sup>6</sup>.

Respecto a los MCBO, aunque eran distintos, esta revisión concuerda con los resultados de otro metaanálisis<sup>15</sup>. Este no incluía el trabajo de Nguyen et al<sup>19</sup>, y no demostró efecto beneficioso del iodixanol en la administración intravenosa con ninguna de las definiciones de NIC. Se ha publicado otro metaanálisis recientemente<sup>27</sup>, aunque con carencias metodológicas (confunde exploraciones y no incluye el trabajo de Kolehmainen y Soiva<sup>16</sup>). Además, utiliza la definición de NIC de cada uno de los estudios, incluyó pacientes con nefropatía previa y sin ella e incluye la administración de un MCBO iónico (ioxagato). Aun así, no encuentran diferencias significativas entre iodixanol y el resto de los MCBO. En la presente revisión sistemática, al igual que en las anteriores<sup>15,27</sup>, no se ha incluido ningún estudio que considerara dentro del grupo del MCBO al iohexol, ya que no cumplía criterios de inclusión. Los estudios previos que han revisado su administración intrarterial sí han revelado incrementos relativos del riesgo de este comparado con el iodixanol, pero no con el resto de los MCBO<sup>15</sup>. Esto concuerda con las conocidas diferencias entre las técnicas de administración intravenosa e intrarterial. En estas últimas llega más contraste a los riñones así como microémbolos desprendidos que contribuyen a la mayor incidencia de NIC en este colectivo<sup>6</sup>. En este grupo existen pacientes con cardiopatía más grave, que habitualmente no están incluidos en los estudios de TC<sup>6</sup>. Por ejemplo, los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con intervenciones coronarias constituyen una población con alto riesgo de NIC debido a su inestabilidad hemodinámica, a la necesidad de administrar importantes volúmenes de contraste y a la ausencia de una profilaxis efectiva<sup>28</sup>. También los pacientes que necesitan diálisis presentan mayor comorbilidad asociada<sup>8</sup>. Por tanto, parece que la menor incidencia de NIC en pacientes explorados con TC respecto a técnicas invasivas no tiene relevancia clínica significativa<sup>15</sup>.

Respecto a la población de riesgo, en el estudio de Kuhn et al<sup>20</sup>, en el que toda la población presentaba diabetes, no se encontraron diferencias incluso en los pacientes a los que se les administró mayor cantidad de yodo. Están por definirse las comorbilidades presentes<sup>6</sup> y cuál de las 2 ecuaciones habituales para definición de enfermedad renal crónica es preferible (Cockcroft-Gault o MDRD-7)<sup>22,29</sup>. Aun con estas discrepancias, la población de riesgo es numerosa. Solamente la población ambulatoria con el mismo grado de nefropatía y edad que los pacientes del presente estudio (TFGe  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tiene una prevalencia en España del 8,3-11,6%<sup>30</sup>. Las diferencias se deben al moderado acuerdo entre las ecuaciones utilizadas, aunque se prefiere la MDRD<sup>30</sup>.

Además de la osmolaridad, otros parámetros fisicoquímicos de los contrastes influyen en su nefrotoxicidad, como puede ser la viscosidad<sup>15</sup>. No se han observado diferencias entre MCBO e iodixanol en estudios sin hidratación estandarizada o con el uso de N-acetilcisteína. Incluso en los estudios en los que se emplea esta, el riesgo es mayor con iohexol que con iodixanol; por tanto, las diferencias entre los MCBO parecen más relevantes en la reducción del riesgo que las diferencias en la hidratación y el uso de quimioprofilaxis<sup>15</sup>. Las discrepancias mencionadas en la definición de NIC también son probablemente causantes de la heterogeneidad encontrada en los resultados de metaanálisis sobre profilaxis<sup>25</sup>. A este respecto, para minimizar los riesgos de NIC se debería administrar la dosis más baja de contraste y proporcionar una adecuada hidratación<sup>3</sup>.

Para la correcta interpretación y extrapolación de los datos cabe destacar algunas limitaciones de este metaanálisis. Una limitación intrínseca es el uso de datos a nivel de ensayo clínico, donde se ha utilizado una variable subrogada de nefrotoxicidad sin conocer el



**Figura 2.** Resultados del metaanálisis de los estudios de la revisión. A) Nefropatía inducida por contraste (NIC): aumento superior o igual al 25% en los niveles de creatinina sérica. Magnitud del efecto: riesgo relativo (RR). B) Nefropatía inducida por contraste: aumento superior o igual al 25% en los niveles de creatinina sérica. Magnitud del efecto: reducción absoluta de riesgo (RAR). C) Nefropatía inducida por contraste: aumento superior o igual a 0,5 mg/dl en los niveles de creatinina sérica. Magnitud del efecto: riesgo relativo (RR). D) Nefropatía inducida por contraste: aumento superior o igual a 0,5 mg/dl en los niveles de creatinina sérica. Magnitud del efecto: Reducción absoluta de riesgo.

efecto de la comorbilidad asociada a la insuficiencia renal (p. ej., nuestro análisis no puede contribuir a examinar los distintos factores de riesgo cardiovascular asociados a la insuficiencia renal). Los estudios primarios no encontraron diferencias con el grupo de pacientes diabéticos. Incluso en el estudio de Kuhn et al<sup>20</sup>, donde solo se estudió a este tipo de pacientes, ninguno de los contrastes mostró efecto protector (RR=0,87; IC del 95%=0,30-2,52), algo similar a lo descrito en el metaanálisis de Heinrich et al<sup>15</sup>. En segundo lugar, cabe destacar el reducido número de estudios que cumplían los criterios de selección. A pesar de que las fuentes consultadas han sido amplias, se realizan menos ensayos con contraste en TC que en coronariografía<sup>6</sup>. La utilización de las técnicas de metaanálisis para combinar estudios aumenta el tamaño muestral, si bien es cierto que al menos se necesitarían alrededor de 4.000 pacientes en cada grupo de comparación para encontrar diferencias del 20% asumiendo una incidencia basal de NIC del 10%, un error  $\alpha$  de 0,05 y un poder estadístico del 90%<sup>25</sup>. También sería conveniente que los ensayos clínicos utilizaran medidas de NIC que fueran clínicamente relevantes como pudiera ser la diálisis que, aunque importante, es infrecuente en esta población. Hasta que tal estudio se realice, las guías de práctica clínica sobre utilización de medios de contraste yodado en pacientes de riesgo deberían establecerse sobre la base de la evidencia científica disponible, considerando el resto de las reacciones adversas asociadas a los medios de contraste, lo que permitiría al clínico garantizar un balance beneficio-riesgo favorable para los pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: A perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:1544-9.
- Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int Suppl.* 2006;100:S3-7.
- Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: Are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol.* 2009;64:468-72.
- Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: Analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology.* 1997;203:605-10.
- 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.
- Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol.* 2009;22:333-51.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-6.
- Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: What are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:263-72.
- Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006;113:1799-806.
- Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. En: Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.0.1.* Actualizado septiembre 2008 [consultado 16/10/2009]. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org/>.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. En: Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.0.1.* Actualizado septiembre 2008 [consultado 16/10/2009]. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org/>.
- Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2009;250:68-86.
- Kolehmainen H, Soiva M. Comparison of Xenetix 300 and Visipaque 320 in patients with renal failure [abstr]. *Eur Radiol.* 2003;13:B32-3.
- Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: A double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol.* 2006;41:815-21.
- Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z, et al. The ACTIVE Trial: Comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol.* 2008;43:170-8.
- Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA, et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: Effect on kidney function. *Radiology.* 2008;248:97-105.
- Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP, et al. The PREDICT study: A randomized, double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:151-7.
- Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, Knopf WD, Chronos N, Chen JP, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;103:1657-62.
- Fontseré N, Bonal J, Romero R. Métodos para la estimación de la función renal. *Med Clin (Barc).* 2007;129:513-8.
- Solomon R, Barrett B. Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2006;100:S46-50.
- 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.
- Capasso P, Weisbord SD. Comment on meta-analyses of trials comparing contrast media. *Radiology.* 2009;252:316.
- Molitoris BA. Contrast nephropathy: Are short-term outcome measures adequate for quantification of long-term renal risk? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:594-5.
- Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:645-54.
- 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.
- Buitrago F, Calvo JJ, Gómez-Jiménez C, Cañón L, Robles NR, Angulo E. Comparación y concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de Cockcroft-Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. *Nefrología.* 2008;28:301-10.
- Almirall J, Vaquero M, Antón E, Baré ML, González V, Jaimez E, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal en la población general mayor de 64 años y episodios cardio-vasculares asociados. *Nefrología.* 2005;25:655-62.