

TIPO DE MEMORIA: ☐ ANUAL ☒ FINAL

Expediente Nº
EC08/00203

TÍTULO: Nefropatía inducida por contraste intravenoso: Eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

DURACIÓN: 4 AÑOS **IMPORTE CONCEDIDO:** 147.000 €

INSTITUCIÓN: Clínica Universidad de Navarra. Nefrología

DIRECCIÓN: Avd Pío XII, 36. 31008 Pamplona

COMUNIDAD AUTÓNOMA: NAVARRA

TELF.: 948255400

PALABRAS CLAVE: nefropatía por contraste, creatinina, cistatina C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, F2-isoprostanes, superóxido dismutasa, IL-8, cardiotrofina-1, NADPH oxidasa

RESUMEN: (Objetivo, diseño, ámbito del estudio, sujetos de estudio, instrumentación, resultados, conclusiones)

La nefropatía inducida por contraste (NIC) es una causa común de insuficiencia renal, pero ni su incidencia en pacientes de bajo riesgo ni la posible eficacia preventiva de la hidratación oral han sido establecidos. Sería muy útil disponer de marcadores precoces de la NIC. Nuestro objetivo fue determinar la incidencia de NIC en pacientes de bajo riesgo y evaluar la eficacia de dos protocolos de hidratación (intravenosa y oral). Se evaluaron como posibles marcadores de detección precoz de NIC: cistatina C, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), IL-8, F2-isoprostanes y cardiotrofina-1. Estudio aleatorizado, controlado, y no ciego realizado en 132 pacientes hospitalizados que iban a recibir iohexol para tomografía computarizada o arteriografía. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, tasa de filtración glomerular mayor o igual de 30 ml / min; ausencia de diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, o hipertensión resistente, y no haberse realizado colonoscopia o administrado contraste yodado o nefrotóxicos en últimas 48 horas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bicarbonato sódico iv o citrato de sodio oral o ninguna hidratación (grupo control) antes de la administración de contraste. NIC se definió como un aumento de creatinina sérica mayor o igual del 25% a las 24 horas de la exposición al contraste. La incidencia global de NIC fue de 9,9% sin diferencias entre los tres grupos. No se observaron cambios estadísticamente significativos en los parámetros estudiados. NIC debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que va a recibir contraste yodado iv puesto que la incidencia en pacientes de bajo riesgo fue casi de un 10% y a pesar de la hidratación con citrato sódico oral o bicarbonato sódico iv.

TITLE: Comparison of Intravenous and Oral Hydration in the Prevention of Contrast Induced Nephropathy

KEYWORDS: Contrast-Induced Nephropathy, creatinine, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, F2-isoprostanes, superoxide dismutase activity, IL-8, cardiotrophin-1, NADPH oxidase

SUMMARY: (Study, objectives, design, setting, patients, interventions, results, conclusions)

Contrast induced nephropathy (CIN) is a common cause of renal failure, but its incidence in low-risk patients and the effectiveness of oral hydration in CIN-prevention have not been established. Early markers of CIN would be useful. Our aim was to determine the incidence of CIN in low risk patients and to evaluate the effectiveness of two hydration protocols (intravenous and oral). Potential early-detection markers (cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), IL-8, F2-isoprostanes and cardiotrophin-1) were assessed. We performed a randomized, controlled, and unblinded study in 132 hospitalized patients who were going to receive iohexol for computed tomography or arteriography. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years; estimated glomerular filtration rate ≥ 30 ml/min; no diabetes mellitus, congestive heart failure, COPD, or resistant hypertension; and no colonoscopy or administration of iodinated contrast or nephrotoxic drugs within 48 hours previously. Patients were randomized to receive iv sodium bicarbonate or oral sodium citrate or no preventive hydration (control group) before contrast administration. The CIN was defined as an increase in creatinine of $\geq 25\%$ 24 hours after contrast exposure. The overall incidence of CIN was 9.9% and it was similar in the three groups. There were no statistically significant changes in the other parameters studied. CIN must be taken into account for any patient receiving iodinated contrast, as the incidence of CIN in low-risk patients was almost 10% despite hydration with oral sodium citrate or iv sodium bicarbonate.

Expediente Nº
EC08/00203

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

ARTÍCULOS PUBLICADOS EXCLUSIVAMENTE COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN

Referencie siguiendo el esquema:

Título:

Revista:

Año:

Vol.:

Págs.:

Categoría/Especialidad (WoS*):

Factor de Impacto (WoS*):

Autores por orden de firma. (Subrayar aquellos que pertenecen al grupo de investigación.)

* WoS: Web of Science <<http://www.accesowok.fecyt.es/>>

Enviada publicación del ensayo clínico a la revista JAMA. Pendiente respuesta

Los datos de referencia preliminares de la futura publicación son:

Título: Comparison of Intravenous and Oral Hydration in the Prevention of Contrast Induced Nephropathy in Low-Risk Patients: a Randomized Trial.

Authors:

Paloma L. Martín-Moreno MD¹, Nerea Varo PhD², Eduardo Martínez-Ansó PhD³, Carmen Sayón-Orea MD PhD⁴, Nuria García-Fernández MD, PhD¹.

¹ Department of Nephrology. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

² Department of Biochemistry. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

³ Division of Hepatology and Gene Therapy, Centre for Applied Medical Research (CIMA). University of Navarra, Pamplona, Spain

⁴ Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain

Queda pendiente elaborar una segunda publicación, cuando se disponga del análisis estadístico completo de los resultados de la segunda parte del estudio, planteado en la memoria del año 2010 (remitida al inicio del año 2011) y aprobado.

Este estudio observacional se planteó al haberse reducido el tamaño muestral del ensayo y a la vista de los resultados preliminares de los marcadores estudiados. Se proponía realizar las mismas determinaciones del proyecto original añadiendo la cardiotrofina-1 pero en pacientes con riesgo de NIC y sin intervención protocolizada pero en condiciones semejantes a la población del ensayo.

Expediente Nº
EC08/00203

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

PRESENTACIONES EN CONGRESOS EXCLUSIVAMENTE COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN

Referencie siguiendo el esquema:

Título:

Congreso:

Año:

Lugar de Celebración:

Tipo de presentación: Póster; Presentación Oral; Conferencia Invitada ...

Publicación:

"Resultados preliminares del ensayo clínico: nefropatía inducida por contraste intravenoso. Eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral. Evolución de marcadores relacionados con estrés oxidativo"

LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología 16-19 octubre 2010, Granada

Póster

"Resultados preliminares del ensayo clínico: nefropatía inducida por contraste intravenoso. Eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral. Evolución de la función renal según niveles de creatinina y cistatina c"

LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología 16-19 octubre 2010, Granada

Póster

"Contraste intravenoso. Eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral. Evolución de marcadores de daño renal en sangre y orina: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) e interleuquina-8."

LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología 16-19 octubre 2010, Granada.

Póster

"Prevention of contrast-induced acute kidney injury by oral or intravenous hydration. Preliminary results"

XLVIII ERA-EDTA Congress. Prague, Czech Republic, June 23-26/11

Póster

"Prevention of contrast-induced acute kidney injury by oral or intravenous hydration: evolution of markers of renal damage: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and interleukin-8 (IL-8). Preliminary results"

XLVIII ERA-EDTA Congress. Prague, Czech Republic, June 23-26/11

"Prevention of contrast-induced acute kidney injury by oral or intravenous hydration: evolution of parameters related to oxidative stress. Preliminary results"

XLVIII ERA-EDTA Congress Prague, Czech Republic - June 23-26/11.

Comunicación oral

Prevention of contrast-induced acute kidney injury by oral or intravenous hydration: markers of renal damage: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and Interleukin-8 (IL-8).

50th ERA-EDTA Congress, Istanbul, Turkey, May 18-21, 2013

Póster

"Nefropatía inducida por contraste intravenoso (NIC) en una población de bajo riesgo: estudio de neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) e interleuquina-8 (IL-8)."

XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Octubre de 2013 en Bilbao.

Póster

"Nefropatía inducida por contraste intravenoso (NIC) en una población de bajo riesgo: estudio de marcadores relacionados con estrés oxidativo. "

XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Octubre de 2013 en Bilbao.

Póster

"Nefropatía inducida por contraste intravenoso (NIC) en una población de bajo riesgo: detección mediante creatinina y cistatina C. "

XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Octubre de 2013 en Bilbao.

Póster

Expediente N°
EC08/00203

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

PATENTES LICENCIADAS U OTROS TÍTULOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN

Referencie siguiendo el esquema:

Título. N° de patente. Entidad titular.

Inventores por orden de firma. (Subrayar aquellos que pertenecen al grupo de investigación.)

OTRAS CONTRIBUCIONES DE LA ACCIÓN EN RELACIÓN AL DESARROLLO CLÍNICO, ASISTENCIAL Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL SNS

(Guías de práctica clínica, Procedimientos implantados, Páginas/Portales Web, etc.)

Expediente Nº
EC08/00203

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

OBJETIVOS PLANTEADOS (Transcribir los de la memoria del proyecto inicial)

Objetivos primarios:

- Comparar la eficacia de la hidratación oral frente a la iv en la prevención de la NIC
- Determinar si convendría generalizar el uso de uno de estos protocolos de protección (que no se hace hasta el momento) frente al contraste iv o sólo en determinados grupos de riesgo.
- Definir marcadores más precoces de la NIC útiles en la práctica clínica que permitan un seguimiento de la función renal en los que se precise.

Objetivos secundarios:

- Profundizar en los mecanismos patogénicos de la NIC mediante estudios in vitro
- Elaborar posible protocolo de prevención y seguimiento de la NIC aplicable a pacientes hospitalizados y ambulatorios

MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN

En la memoria del año 2010 se planteó:

1. Analizar la cardiotrofina-1, como posible factor más novedoso y no estudiado
2. Realizar las mismas determinaciones definidas en el proyecto original en pacientes con riesgo de NIC y sin intervención protocolizada pero en condiciones semejantes a la población del ensayo. Este estudio observacional se planteó al haberse reducido el tamaño muestral del ensayo y a la vista de los resultados preliminares de los marcadores estudiados.
3. Valorar de forma indirecta el grado de hidratación en un subgrupo del total de pacientes con un análisis de la composición corporal mediante bioimpedancia vectorial (BIA).

Estas modificaciones fueron aprobadas con cambio en las partidas de presupuesto, sin modificar el coste total

Expediente Nº
EC08/00203

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS (Ordenar de igual forma que los planteados)

Objetivos primarios

1. La hidratación con citrato de sodio oral no fue inferior a la hidratación con bicarbonato sódico intravenoso (iv), aun cuando ninguno de los dos tipos de hidratación pudo prevenir NIC en algunos pacientes. La incidencia de NIC fue del 10% a pesar de ser población de bajo riesgo y haber basado la definición de NIC en el aumento de creatinina a las 24 h (determinación precoz) del contraste yodado intravenoso. Este valor fue aun mayor, 13%, cuando se utilizó el cambio de >10% en la cistatina C como una definición de la NIC. La mayoría de los pacientes en el grupo de control tomó agua con el contraste oral en las horas previas al contraste y esto podría explicar que la incidencia de NIC no fuera tampoco mayor en este grupo
2. El hecho de haber encontrado una incidencia de NIC no despreciable (10%) a pesar de ser población de bajo riesgo, medir el cambio de creatinina a las 24 h (precozmente) e hidratar, hace recomendable no dejar de utilizar algun tipo de hidratación (oral o iv) previa al contraste iv. Además convendría hacer un seguimiento de la función renal sobre todo si en las horas o días inmediatamente posteriores se suman factores nefrotóxicos adicionales
3. No hubo diferencias significativas en el cambio observado en los distintos marcadores estudiados, pero el hecho de haber detectado mayor incidencia de NIC usando el cambio de cistatina C a las 24 h, plantea su posible utilidad, al menos en pacientes encamados y con creatinina sérica infraestimada.

Objetivos secundarios

1. Respecto al estudio *in vitro* (actividad de NADPH oxidasa de PBLs aislados de los pacientes, antes y después del contraste iv de los 3 grupos de tratamiento) los resultados no fueron concluyentes por la gran variabilidad observada para la n disponible (10 casos por cada grupo).
2. Nuestros resultados permiten plantear como protocolo de protección de NIC tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios la hidratación oral al menos con agua en las horas previas a la prueba radiológica. Esta medida resulta fácil y accesible a todo tipo de pacientes con un bajo coste

Respecto a las modificaciones aprobadas de añadir un estudio observacional en pacientes con riesgo de NIC, se está completando el análisis definitivo

Expediente N°
EC08/00203

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nuria García Fernández

OTRAS CONSIDERACIONES QUE DESEE HACER CONSTAR

CANTIDAD APORTADA POR LA INSTITUCIÓN AL PROYECTO (si la hubiera):

0 €

En Pamplona a , 2 de Septiembre de 2013

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: NURIA GARCIA FERNANDEZ

