



CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Estudio NICIR:

Estudio fase III de no inferioridad comparando la hidratación oral con la hidratación intravenosa en la prevención de la lesión renal aguda post-contraste en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio IIIb.

A. Páez-Carpio¹, C. Sebastià¹, G. Serra¹

E. Guillén², E. Poch², C. Nicolau¹

¹Departamento de Radiología, CDI, Hospital Clínic, Barcelona.

²Servicio de Nefrología, ICNU, Hospital Clínic, Barcelona.



Objetivos

Hipótesis

La hidratación oral (HO) es al menos igual de efectiva y segura que la hidratación endovenosa (HEV) en la prevención de la lesión renal aguda postcontraste (LRA-PC) en pacientes con enfermedad renal crónica estadio IIIb (ERC IIIb) referidos para una tomografía computarizada con contraste endovenoso electiva (TC-CE).



Objetivos

Objetivo Principal

Determinar la no inferioridad de la HO comparada con la HEV en la prevención de la LRA-PC en pacientes con ERC estadio IIIb referidos para una TC-CE.

Objetivos Secundarios

Comparar la reversibilidad de la LRA-PC en los pacientes que recibieron HO e HEV.

Evaluar la necesidad de hemodiálisis en el primer mes luego de la realización del TC-CE, comparando la HO con la HEV.

Medir la presencia de efectos adversos graves, comparando los brazos de HO e HEV.



Material y Métodos

Estudio de no inferioridad prospectivo, randomizado, fase 3, con grupos paralelos, de etiqueta abierta y sin prioridades.

Diseño del Estudio NICIR

Pacientes de ambos sexos ≥ 18 años con ERC IIIb remitidos para una TC-CE electiva.

Evaluación de la no inferioridad de la HO frente a la HEV como profilaxis en la LRA-PC.



Material y Métodos

Criterios de Inclusión

Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años

Diagnóstico de ERC IIIb: Tasa de Filtración Glomerular (TFG) entre 30-44 mL/min/1,73m²¹

Realización de un CE-CT electivo en nuestra institución

Criterios de Exclusión

Embarazo o lactancia

> 2 pruebas CE 48-72 horas antes o después de la CE-TC

Contraindicación para la hidratación o el contraste yodado.

Enfermedad renal aguda concurrente

¹Eknoyan et al. Kidney Int. Suppl. 3 (2013) 136–150.



Material y Métodos

Aleatorización: simple 1:1 y no estratificada

Hidratación Oral²

500 mL de agua dos horas antes de la TC-CE.

2000 mL en las siguientes 24 horas después de la TC-CE.

Contacto telefónico confirmando correcta administración

Hidratación EV³

Bicarbonato de sodio 3 mL/kg/h una 1 hora antes de la TC-CE

Bicarbonato de sodio 1 mL/kg/h durante la hora posterior a la TC-CE.

TC-CE: 100mL del agente de contraste yodado no iónico hipoosmolar.

Medición de la sCr y de la TFG: 48-72 horas después de la TC-CE

²Kong et al. Acta Cardiol. 67 (2012) 565-569.

³Kooiman et al. J. Thromb. Haemost. 12 (2014) 1658-1666.



Material y Métodos

Diagnóstico de la LRA-PC

Aumento de la sCr $\geq 0,3\text{mg/dL}$ o $\geq 1,5$ veces 48-72 horas después de la administración de contraste yodado EV⁴.

Reversibilidad de la LRA-PC

Mejoría de los valores de sCr 15 días después de la TC-CE⁴.

⁴ van der Molen et al. Eur. Radiol. 28 (2018) 2845-2855.



Material y Métodos

Diseño estadístico del estudio NICIR

- Tasa estimada de LRA-PC en el brazo de hidratación EV del 9% y un margen de no inferioridad del 9%⁵.
- Potencia del 80% para declarar la hidratación oral no inferior a la EV.
- No inferioridad: no superar el límite superior del IC90% de la hidratación EV.

⁵Cheungpasitporn et al. N. Am. J. Med. Sci. 6 (2014) 618-624.



Resultados

Perfil del Estudio

264 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado

Brazo de la hidratación oral: 132 pacientes

Brazo de la hidratación EV: 132 pacientes

18 exclusiones

*Empeoramiento de la función renal antes de TC-CE (8).
No medición de sCr 48-72 horas después de TC-CE (4).
Contraindicación de hidratación oral o contraste E.V (1).
No se realizó la hidratación postTC-CE (4).
Múltiples TC-CE en el transcurso de 48-72 horas(1).*

18 exclusiones

*Empeoramiento de la función renal antes de TC-CE (9).
No medición de sCr 48-72 horas después de TC-CE (5).
Contraindicación de hidratación o contraste E.V (1).
Rechazo de la hidratación (2).
Múltiples TC-CE en el transcurso de 48-72 horas(1).*

228 pacientes completaron el protocolo y fueron analizados

Brazo de la hidratación oral: 114 pacientes

Brazo de la hidratación EV: 114 pacientes

7 pacientes (6,1%): aumento sCR consistente con LRA

7 pacientes (6,1%): aumento sCR consistente con LRA

2 pacientes (1,8%): causa alternativa de LRA
(1 pielonefritis, 1 obstrucción vía urinaria)

1 paciente (0,9%): causa alternativa de LRA
(1 obstrucción vía urinaria)

3 pacientes (2,6%): LRA-PC reversible
2 pacientes (1,8%): LRA-PC irreversible

4 pacientes (3,6%): LRA-PC reversible
2 pacientes (1,8%): LRA-PC irreversible

11 pacientes en total (4,8%) presentaron LRA-PC: 7 reversibles (3,1%) y 4 irreversibles (1,8%)

Ningún paciente experimentó efectos adversos o necesitó diálisis



Resultados

TABLA 1. Características Clínicas de los Pacientes

		Todos	Hidratación Oral	Hidratación EV	p-value
Pacientes		228	114 (50)	114 (50)	
Edad, años	Mediana (Rango)	75 (35-96)	74 (35-96)	76 (48-93)	0,24
Sexo	Masculino	153 (67.1)	74 (64.9)	76 (59.3)	0.57
	Femenino	75 (32.9)	40 (35.1)	35 (30.7)	
Factores de Riesgo					
Diabetes Mellitus		95 (41.7)	15 (13,2)	52 (45,6)	0.28
HTA		167 (73.2)	82 (71.9)	89 (78,1)	0.13
Enfermedad Cardiovascular		86 (37.7)	38 (33,3)	48 (42,1)	0.22
Historia Oncológica		174 (76.3)	78 (68,4)	92 (80.7)	0.16
Medicación Nefrotóxica		30 (13.2)	43 (37,7)	15 (13,2)	>0.95
Valores de Laboratorio					
TFG basal	Mediana (Rango)	37.0 (25.0-44.0)	39.0 (28.0-44.0)	36.0 (25.0-44.0)	0,002
TFG 48 Horas Post-TC	Mediana (Rango)	37.0 (19.4-73.0)	39.0 (19.4-73.0)	36.0 (23.0-63.0)	0,002
Diferencia entre TFG	Mediana (Rango)	0.0 (-27.2-30.0)	0.0 (-27.2-30.0)	0.0 (-18.0-28.0)	0,17
sCR Basal	Mediana (Rango)	1.7 (1.1-2.2)	1.6 (1.1-2.2)	1.7 (1.2-2.2)	0,006
sCR 48-72 Horas Post-TC	Mediana (Rango)	1.7 (0.8-3.3)	1.6 (0.8-3.3)	1.7 (1.1-2.5)	0,005
Diferencia entre sCR	Mediana (Rango)	0.0 (-0.8-1.1)	0.0 (-0.5-1.1)	0.0 (-0.8-0.5)	0,14

IV: Intravenous. TC: Tomografía Computarizada. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. sCR: Creatinina Sérica. HTA: Hipertensión Arterial.

Numbers represent frequency with percent of column total unless otherwise stated.

Interpretación:

- Diferencias estadísticamente significativas en las tasas de TFG basales y a las 48-72 horas post-TC entre el brazo de hidratación oral y el brazo de hidratación EV (**en rojo**).



Resultados

TABLA 2. Tasas de LRA-PC

		Hidratación Oral		Hidratación EV	
		% (IC95%)	N	% (IC95%)	N
LRA-PC	Si	4.4% (1.4-9.9%)	5/114	5.3% (2.0-11.1%)	6/114
Reversibilidad de la LRA-PC	Irreversible	1.8% (0.2-6.2%)	2/114	1.8% (0.2-6.2%)	2/114
	Reversible	2.6% (0.5-7.5%)	3/114	3.5% (1.0-8.7%)	4/114

LRA-PC: Lesión Renal Aguda Post-Contraste. EV: Endovenoso.

Interpretación

- Menor tasa de LRA-PC en el brazo de hidratación oral en comparación con el brazo de hidratación EV.
- La hidratación oral no es inferior a la hidratación EV según los parámetros establecidos en este estudio: el límite superior del IC90% para la hidratación EV fue del 10,12%, cubriendo la estimación de LRA-PC para la hidratación oral.
- Las tasas de LRA-PC irreversible fueron idénticas en ambos brazos.



Resultados

LRA-PC Controlando Factores de Desequilibrio

Tabla 3: Univariable y Multivariable

	Univariable			:	Multivariable		
	OR	IC95%	p		OR	IC95%	p
Brazo							
HO	0.83	(0.24-2.79)	0.76		0.82	(0.25-2.84)	0.75
HEV		REF				REF	
sCr Basal	0.64	(0.06-6.97)	0.71		0.34	(0.02-7.05)	0.49
TFG Basal	0.98	(0.86-1.12)	0.79		0.95	(0.81-1.12)	0.56

LRA-PC: Lesión Renal Aguda Post-Contraste. **HEV:** Hidratación Endovenosa. **HO:** Hidratación Oral. **sCr:** Creatinina Basal. **TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular.

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. **OR:** Odds Ratio. **REF:** Referencia.

Tabla 4: Bivariabes

	Bivariable: sCr			:	Bivariable: TFG		
	OR	IC95%	p		OR	IC95%	p
Arm							
HO	0.78	(0.23-2.71)	0.70		0.85	(0.25-2.94)	0.80
HEV		REF				REF	
sCr Basal	0.58	(0.05-6.65)	0.66		---		
TFG Basal		---			0.99	(0.86-1.12)	0.83

LRA-PC: Lesión Renal Aguda Post-Contraste. **HEV:** Hidratación Endovenosa. **HO:** Hidratación Oral. **sCr:** Creatinina Basal. **TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular.

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. **OR:** Odds Ratio. **REF:** Referencia.

Interpretación:

Análisis post-hoc: la relación entre los brazos del estudio y las tasas de LRA-PC permaneció consistente después de controlar los factores de desequilibrio.



Conclusiones

Discusión

- La LRA-PC es una enfermedad rara pero potencialmente incapacitante. La ERC preexistente es el factor de riesgo más importante⁶.
- La hidratación EV es la piedra angular en la profilaxis de la LRA-PC. No obstante, no se ha demostrado que ninguna intervención farmacéutica la prevenga eficazmente⁷.
- Varios meta-análisis han sugerido que la hidratación oral puede ser tan eficaz como la hidratación EV en la prevención de la LRA-PC^{8,9,10}
- Dos estudios sobre la eficacia de la hidratación oral incluyeron a pacientes sometidos a TC-CE: Dussol et al, que incluyó a pacientes con múltiples TC-CE y García-Ruiz et al, que no comparó la hidratación oral con la EV^{11,12}.
- Las tasas de PC-AKI presentadas en este ensayo, tanto en general como en ambos brazos, son comparables a las publicadas anteriormente^{8,9,10,11}.



Conclusiones

Limitaciones

- No previmos diferencias en los valores de laboratorio, por lo que no utilizamos la aleatorización no estratificada. Esto dio lugar a grupos desequilibrados.
- Aunque las tasas de LRA-PC estuvieron dentro del rango esperado, fueron más bajas de lo previsto al diseñar el ensayo. Esto nos impidió tener un tamaño de muestra suficiente para explorar plenamente los efectos de confusión y los posibles efectos de interacción/subgrupos.



Conclusiones

Conclusión General

- El estudio NICIR muestra que la hidratación oral sistemática es no inferior a la hidratación EV para prevenir la LRA-PC en pacientes con ERC IIb referidos para una TC-CE programada.
- La hidratación oral es más barata y más fácil de administrar, lo que la convierte en una opción atractiva para estos pacientes.



Referencias

- 1.G. Eknoyan, N. Lameire, K. U. Eckardt, B. L. Kasiske, D. C. Wheeler, O. I. Abboud, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *Kidney Int. Suppl.* 3 (2013) 136–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.
- 2.J. Kooiman, J.P.M. de Vries, J. Van der Heyden, Y.W.J. Sijpkens, P.R.M. van Dijkman, J.J. Wever, H. van Overhagen, A.C. Vahl, N. Aarts, I.J.A.M. Verberk-Jonkers, H.F.H. Brulez, J.F. Hamming, A.J. van der Molen, S.C. Cannegieter, H. Putter, W.B. van den Hout, I. Kilicsoy, T.J. Rabelink, M.V. Huisman, Randomized trial of one-hour sodium bicarbonate vs standard periprocedural saline hydration in chronic kidney disease patients undergoing cardiovascular contrast procedures, *PLoS One.* 13 (2018) e0189372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189372>.
- 3.D.G. Kong, Y.F. Hou, L.L. Ma, D.K. Yao, L.X. Wang, Comparison of oral and intravenous hydration strategies for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or angioplasty: a randomized clinical trial, *Acta Cardiol.* 67 (2012) 565-569. <https://doi.org/10.1080/ac.67.5.2174131>.
- 4.A.J. van der Molen, P. Reimer, I.A. Dekkers, G. Bongartz, M.F. Bellin, M. Bertolotto, O. Clement, G. Heinz-Peer, F. Stacul, J.A.W. Webb, H.S. Thomsen, Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines, *Eur. Radiol.* 28 (2018) 2845-2855. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>.
- 5.W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, B.A. Brabec, P.J. Edmonds, O.A. O'Corragain, S.B. Erickson, Oral hydration for prevention of contrast-induced acute kidney injury in elective radiological procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *N. Am. J. Med. Sci.* 6 (2014) 618-624. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.147977>.
- 6.A.J. van der Molen, P. Reimer, I.A. Dekkers, G. Bongartz, M.F. Bellin, M. Bertolotto, O. Clement, G. Heinz-Peer, F. Stacul, J.A.W. Webb, H.S. Thomsen, Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines, *Eur. Radiol.* 28 (2018) 2856-2869. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5247-4.7>.
- 7.A.L. Faucon, G. Bobrie, O. Clément, Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies, *Eur. J. Radiol.* 116 (2019) 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.03.0088>.
- 8.S. Hiremath, A. Akbari, W. Shabana, D.A. Fergusson, G.A. Knoll, Prevention of contrast-induced acute kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence, *PLoS One.* 8 (2013) e60009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060009>.
- 9.W. Zhang, J. Zhang, B. Yang, K. Wu, H. Lin, Y. Wang, L. Zhou, H. Wang, C. Zeng, X. Chen, Z. Wang, J. Zhu, C. Songming, Effectiveness of oral hydration in preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention: a pairwise and network meta-analysis, *Coron. Artery. Dis.* 29 (2018) 286-293. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000607>.
- 10.S.K. Agarwal, S. Mohareb, A. Patel, R. Yacoub, J.J. DiNicolantonio, I. Konstantinidis, A. Pathak, S. Fnu, N. Annapureddy, P.K. Simoes, S. Kamat, G. El-Hayek, R. Prasad, D. Kumbala, R.M. Nascimento, J.P. Reilly, G.N. Nadkarni, A.M. Benjo, Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast-induced nephropathy: an updated meta-analysis of randomised clinical data, *Open Heart.* 2 (2015) e000317. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000317>.
- 11.B. Dussol, S. Morange, A. Loundoun, P. Auquier, Y. Berland, A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients, *Nephrol. Dial. Transplant.* 21 (2006) 2120-2126. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl133>.
- 12.C. Garcia-Ruiz, A. Martinez-Vea, T. Sempere, A. Sauri, M. Olona, C. Peralta, A. Oliver, Low risk of contrast nephropathy in high-risk patients undergoing spiral computed tomography angiography with the contrast medium iopromide and prophylactic oral hydration, *Clin. Nephrol.* 61 (2004) 170-176. <https://doi.org/10.5414/cnp61170>.