Análisis crítico de un artículo

Acetilcisteína para prevenir falla renal por medio de contraste

Mauricio Burotto P¹, Luz María Letelier S^{1,2,3}.

Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. Lancet 2003; 362 (9384): 598-603.

Background: Contrast nephropathy is associated with increased in hospital morbidity and mortality and leads to extension of hospital stay in patients with chronic renal insufficiency. Acetylcysteine seems to be a safe and inexpensive way to reduce contrast nephropathy. We aimed to assess the efficacy of acetylcysteine to prevent contrast nephropathy after administration of radiocontrast media in patients with chronic renal insufficiency. **Methods:** We did a meta-analysis of randomized controlled trials comparing acetylcysteine and hydration with hydration alone for preventing contrast nephropathy in patients with chronic renal insufficiency. The trials were identified through a combined search of the BIOSIS+/RRM, MEDLINE, Web of Science, Current Contents Medizin, and The Cochrane Library Databases. We used incidence of contrast nephropathy 48 h after administration of radiocontrast media as an outcome measure. **Findings:** Seven trials including 805 patients were eligible according to our inclusion criteria and were analyzed. Overall incidence of contrast nephropathy varied between 8% and 28%. Since significant heterogeneity was indicated by the Q statistics ($p=0.016$) we used a random effects model to combine the data. Compared with periprocedural hydration alone, administration of acetylcysteine and hydration significantly reduced the relative risk of contrast nephropathy by 56% (0.435 [95% CI 0.215-0.879], $p=0.02$) in patients with chronic renal insufficiency. Meta-regression revealed no significant relation between the relative risk of contrast nephropathy and the volume of radiocontrast media administered or the degree of chronic renal insufficiency before the procedure. **Interpretation:** Compared with periprocedural hydration alone, acetylcysteine with hydration significantly reduces the risk of contrast nephropathy in patients with chronic renal insufficiency. The relative risk of contrast nephropathy was not related to the amount of radiocontrast media given or to the degree of chronic renal insufficiency before the procedure.

¹Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Servicio de Medicina, Hospital Sótero del Río. Santiago de Chile.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

El uso de acetilcisteína junto con hidratación en pacientes con falla renal crónica disminuye a más de la mitad la incidencia de deterioro de la función renal a las 48 h (NNT=10).

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Se reduce la incidencia de una falla renal aguda por medio de contraste en pacientes con insuficiencia renal crónica si uso acetilcisteína más hidratación, comparada con hidratación sola?

CONTEXTO:

La nefropatía asociada a medios de contraste (NAMC) tiene una incidencia variable de 2% a 50% según distintos autores^{1,2}, dependiendo de la definición usada para NAMC, del medio de contraste y del riesgo basal del paciente, siendo mayor en pacientes con deterioro de su función renal y diabetes, entre otros^{2,3}. Aunque la NAMC generalmente es autolimitada, prolonga la estadía hospitalaria y puede requerir diálisis transitoria en 0,7% de los casos². La N-acetilcisteína, un agente antioxidante utilizado en el tratamiento de la insuficiencia hepática por intoxicación con paracetamol⁴, ha sido utilizada en los últimos años en la prevención de nefropatía por medio de contraste.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Revisión sistemática de estudios clínicos randomizados (ECR) que evaluaron el uso de acetilcisteína más hidratación, comparado con hidratación sola, en la prevención de falla renal aguda de pacientes con insuficiencia renal previa. El *outcome* primario fue falla renal aguda, definida como un incremento de la creatinina sérica de 44,2 μ mol/L (0,5 mg/dl), o de 25% del valor basal 48 h después de la administración del medio de contraste.

Se realizó la búsqueda en 5 bases de datos además de búsqueda manual, sin restricción de idiomas. Los estudios incluidos fueron sometidos a evaluación de calidad con el *score de Jadad*. Se realizó el metaanálisis usando el modelo de efecto *random* ya que se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios.

VALIDEZ:

Pregunta específica y focalizada	Sí
Búsqueda amplia y completa	Sí
Criterios de inclusión y exclusión claros y pertinentes a la pregunta	Sí
Evaluación de validez de estudios incluidos	Sí
Dos revisores independientes	Sí
Evaluación de heterogeneidad	Sí

RESULTADOS:

Se incluyeron 7 ECR, publicados entre el 2000 y 2003, 6 incluían pacientes sometidos a procedimientos cardiovasculares y uno a la realización de tomografía. El promedio del *score de Jadad* de los estudios fue de 3, rango de 1 a 4 (puntaje máximo=5). Se incluyeron 805 pacientes con insuficiencia renal crónica (creatinina plasmática promedio=123,76 a 247,52 $\mu\text{mol/L}$ o 1,4 a 2,8 mg/dl), de los cuales 403 recibieron hidratación y acetilcisteína y 402 recibieron sólo hidratación estándar. Los protocolos de acetilcisteína usados variaban entre 400 y 600 mg x 2 (día antes y día del procedimiento) y 1.200 mg 1 h pre y 3 h postprocedimiento. El análisis de heterogeneidad demostró heterogeneidad significativa ($p=0,016$) entre los estudios.

<i>Outcome</i>	TEC	TEE	RRR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Falla renal aguda	18%	8%	56% (12-78)	10 (7-19)

TEC: tasa eventos grupo control, TEE: tasa de eventos grupo experimental. RRR: reducción de riesgo relativo. NNT: número necesario para tratar. IC: intervalo de confianza.

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA:

- La revisión sistemática cumple con los criterios fundamentales de validez interna; sin embargo, aunque se utilizó el modelo *random effect* para el metaanálisis es discutible realizar un metaanálisis cuando hay una heterogeneidad de esa magnitud.
- Según este metaanálisis, el uso de acetilcisteína reduce a más de la mitad la incidencia de falla renal aguda sobreagregada, pero con un amplio intervalo de confianza. El NNT muestra que de cada 10 pacientes tratados con acetilcisteína, se previene la falla renal en 1 de ellos.
- El análisis multivariado mostró que el beneficio era independiente de la presencia o no de diabetes y de los niveles basales de creatininemia.
- Cabe destacar que el *outcome* primario analizado, se refiere a un valor de laboratorio y no a un evento clínico importante de morbilidad; así el impacto de la intervención en *outcomes* clínicamente más relevantes como días de hospitalización, o necesidad de diálisis, aún no se ha determinado con exactitud.
- Pese a las críticas anteriormente expuestas, la magnitud de los resultados y el bajo costo de la intervención (aproximadamente 12.000 pesos) harían recomendable el uso profiláctico de acetilcisteína en pacientes con falla renal crónica previa que serán expuestos al uso de un medio de contraste para algún procedimiento de diagnóstico o tratamiento.

REFERENCIAS

1. KANDZARI DE, REBEIZ AG, WANG A, SKETCH MH JR. Contrast nephropathy: an evidence based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 395-405.
2. NIKOLSKY E, AYMONG ED, DANGAS G, MEHRAN R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 1: S7-S14.

3. RICH MW, CRECELIUS CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237-42.
4. KOCIANCIC T, REED MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: How long is long enough? *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1052-9.