

Highlights del Congreso ESC

SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA



ESC Congress
2023 Amsterdam
Onsite & Online, 25-28 August

Congreso Europeo de Cardiología 2023

Estudio NITRATE CIN

Nitrato inorgánico para prevenir NIC post- angiografía en SCA

Introducción

La nefropatía inducida por contraste (NIC) o lesión renal aguda inducida por contraste (LRA-IC) es una lesión renal aguda (LRA) iatrogénica que se observa después de la administración intravascular de medios de contraste (MC) para procedimientos de diagnóstico o intervenciones angiográficas terapéuticas. Para estandarizar la definición de NIC, la *Acute Kidney Injury Network*¹ exige que, para un diagnóstico de NIC, se cumpla al menos 1 de 3 condiciones dentro de las 48 horas posteriores a la aplicación del medio de contraste:

1. Un aumento absoluto de la creatinina sérica en $\geq 0,3$ mg/dL desde el valor inicial
2. Un aumento relativo en los niveles de creatinina sérica de ≥ 50 % desde el valor inicial
3. Una producción de orina reducida a $\leq 0,5$ ml/kg/h durante al menos 6 horas

Sin embargo, existe gran disparidad en las definiciones de NIC utilizadas en diferentes ensayos clínicos, particularmente en el contexto de síndrome coronario agudo, motivo por el cual la incidencia de dicha entidad varía entre 5-55%.²⁻⁶ La NIC se asocia con una estancia hospitalaria prolongada, mayores costos de hospitalización y un aumento significativo de la morbi-mortalidad intrahospitalaria.⁷

La fisiopatología de la NIC aún no se comprende completamente, se cree que los principales mecanismos que subyacen a esta afección incluyen la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), efecto nefrotóxico directo del MC así como lesión hipóxica mediada por vasoconstricción renal.⁸ El óxido nítrico (NO) es fundamental para la homeostasis renal y representa un posible mecanismo de vasoconstricción renal arteriolar tras la disminución del NO sérico por disfunción de la NO Sintasa así como de los mecanismos de recolección de NO. Un pequeño ensayo clínico en fase 2 demostró que un bolo único de dióxido de nitrógeno (NO₂) durante una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST demostró una diferencia significativa en el cambio de la creatinina desde el inicio hasta las 48 horas entre los dos grupos (12,5% en grupo control vs 2,5% en grupo tratado con NO₂).⁹

Diseño

Basados en lo previamente mencionado, el estudio **NITRATE CIN** tenía como objetivo determinar si los nitratos inorgánicos protegen del desarrollo de NIC. Dicho estudio es un ensayo clínico, unicéntrico (*The Barts Heart Centre*, Londres), doble ciego y controlado con placebo (Figura 1) que incluyó un total de 640 pacientes que fueron asignados al azar a recibir cápsulas de nitrato de potasio (KNO₃) o cápsulas de cloruro de potasio (KCl), ambos esquemas durante 5 días (1 dosis previo a procedimiento y durante los siguientes 4 días post-procedimiento).

Se seleccionaron pacientes ≥ 18 años de edad cursando con un síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST y con elevación del ST en período convaleciente con alto riesgo de nefropatía por contraste. El riesgo de NIC se definió como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 60 ml/min o dos de los siguientes: diabetes, insuficiencia hepática (cirrosis), edad > 70 años, exposición al contraste en los últimos 7 días, insuficiencia cardíaca (o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$), y fármacos renalmente activos concomitantes. El punto final del estudio fue el desarrollo de NIC definido como cualquier tipo de fracaso renal según KDIGO.

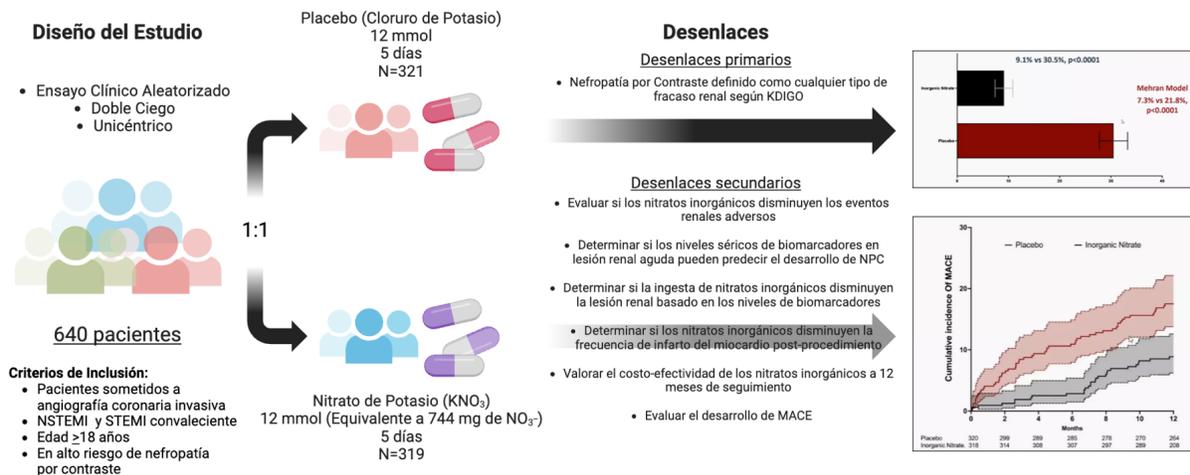
Resultados

Entre la población del ensayo, la edad promedio era de 71 años, aproximadamente 73% eran hombres, 75% de etnia caucásica, 46% eran portadores de diabetes y el 56% tenían enfermedad renal crónica preestablecida. La mediana de seguimiento fue de un año.

Los resultados demostraron que el tratamiento con nitrato inorgánico redujo significativamente la incidencia de NIC en comparación con placebo (9,1% contra 30,5%, respectivamente, $p < 0.0001$). Dicha diferencia persistió durante en análisis de subgrupos, sin importar el valor inicial de creatinina sérica o del estado de diabetes. A su vez, los desenlaces secundarios mejoraron con el uso de nitrato inorgánico, con una disminución significativa de la tasa de infarto agudo de miocardio durante procedimiento (2,7% contra 12,5%) así como de la tasa de eventos cardiovasculares mayores al año (9,1% contra 18,1%, $p < 0.0001$).

Figura 1

Ensayo NITRATE CIN



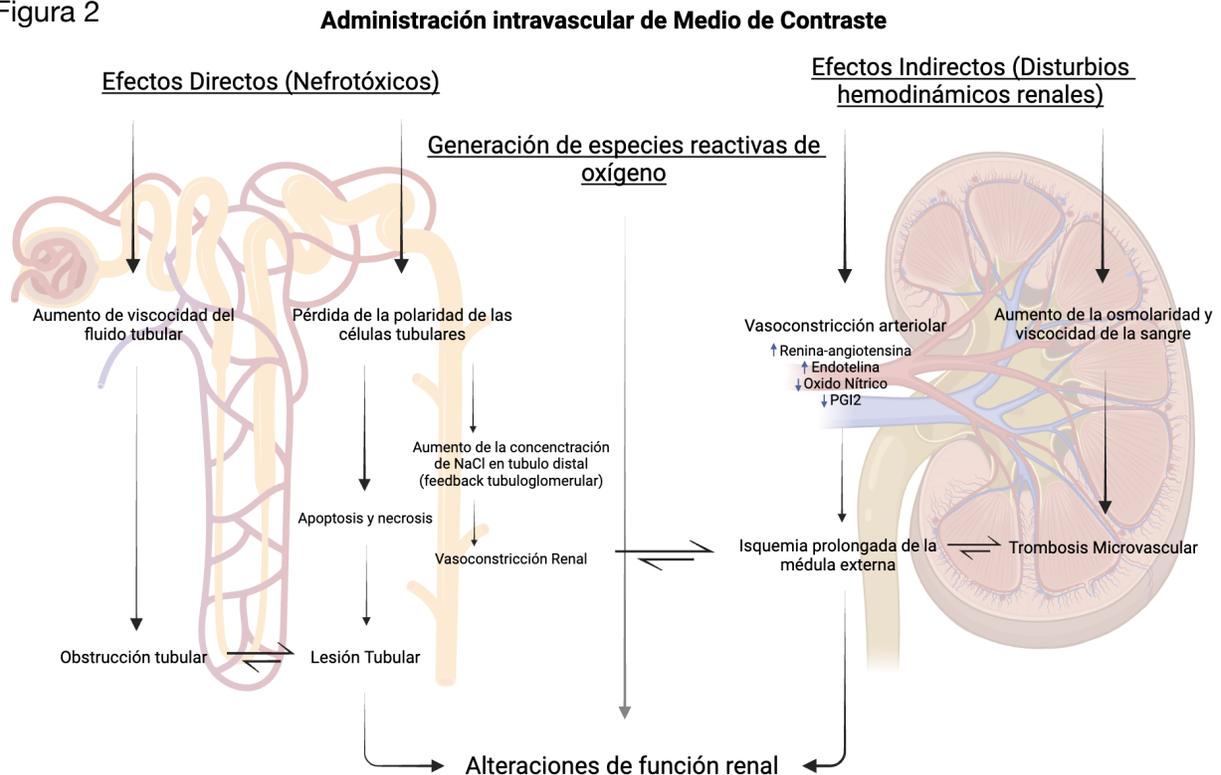
Editorial

La NIC representa una potencial complicación de la angiografía coronaria diagnóstica o terapéutica. Al no disponer de otras alternativas y, a pesar de su toxicidad renal, el medio de contraste yodado continúa siendo el agente de elección para los procedimientos cardíacos

intervencionistas. Actualmente se proponen 3 mecanismos fisiopatológicos del NIC que se resumen en la Figura 2. La comprensión de los diferentes mecanismos contributivos del NIC podría allanar el camino para nuevas estrategias terapéuticas, sin embargo, en la actualidad existe una cantidad limitada de opciones para la prevención del NIC en las guías de práctica clínica que se describen a continuación¹¹:

- Utilizar la cantidad más baja de medio de contraste iso-osmolar o de baja osmolaridad
- Pre- y post-hidratación con solución salina particularmente si se esperaba el uso de >100 ml de contraste
- Como alternativa, se recomienda los regímenes personalizados (basados en D2VI) de pre- y post-hidratación.
- Pretratar con estatinas de alta intensidad a pacientes con enfermedad renal crónica
- Uso del acceso radial en lugar del acceso femoral para el procedimiento invasivo

Figura 2



Todas las demás medidas (N-acetilcisteína, bicarbonato de sodio, ácido ascórbico, etc) que se cree que reducen el riesgo de NIC no han demostrado un beneficio clínico significativo.

El estudio **NITRATE CIN** introduce una novedosa herramienta al arsenal para la prevención de NIC, entre sus fortalezas destacan una hipótesis original, un adecuado diseño metodológico, así como una fuerte plausibilidad biológica respecto al uso de nitratos inorgánicos y su rol en la prevención de la vasoconstricción hipóxica renal. Sin embargo, cuenta con múltiples limitaciones. Al ser un estudio unicéntrico carece de validación externa y, al ser el primer estudio en su clase, de consistencia en otras poblaciones. Dentro de las características basales de los pacientes no se describe a detalle las otras medidas de prevención de NIC utilizadas incluyendo los esquemas de hidratación o el uso de estatinas ni el estadio inicial de la enfermedad renal crónica basada en KDIGO. De forma similar, al ser la mayoría varones y de etnia caucásica, los resultados podrían no ser representativos de otras poblaciones diversas. Cabe destacar que el volumen de medio de contraste fue relativamente alto en ambos grupos (181 ± 95 en grupo placebo y 169 ± 85 en el grupo de nitratos inorgánicos) a pesar de que casi el 50% de los procedimientos fueron diagnósticos. Finalmente, el poder estadístico no fue determinado por eventos cardiovasculares mayores. A pesar de dichas limitaciones, el uso de nitratos inorgánicos podría representar una intervención costo-efectivo en salud que, en caso de ser reproducibles dichos hallazgos, podría tener implicaciones importantes a los sistemas de salud al reducir la carga de NIC y su morbi-mortalidad asociada.

Conclusiones:

- La investigación básica y clínica continúan elucidando los mecanismos fisiopatológicos del NIC proveyendo nuevos blancos terapéuticos potenciales a futuro.
- Los nitratos inorgánicos podrían presentar una nueva terapia para la prevención del NIC, aunque se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados externos para validar el desenlace primario, así como más estudios cuyo poder estadístico sea determinado en base a eventos cardíacos adversos mayores para confirmar los hallazgos descritos.

- Un adecuado esquema de hidratación, así como un uso consciente del medio de contraste, continúan siendo la medida más efectiva para la prevención de NIC.

Dr. Rodrigo Núñez Méndez

Cardiólogo Clínico y Fellow de Cardiología Intervencionista del Centro Médico Nacional Siglo XXI

México

Líder Emergente de la Sociedad Interamericana de Cardiología

Referencias:

1. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, Zwerner PL, De Cecco CN, Vogl TJ, Costello P, Schoepf UJ. Contrast Induce Nephropathy. *Circulation*. 2015; 132:1931–1936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014672.
2. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):987–995. doi:10.1001/archinte.168.9.987.
3. Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DMT, Burdmann EA. Renal function at hospital admission and mortality due to acute kidney injury after myocardial infarction. *PLoS One*. 2012;7(4):e35496. doi:10.1371/journal.pone.0035496.
4. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Wiviott SD. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the National

Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2012;125(3):497–504. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039909.

5. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):816–822. doi:10.1016/j.amjcard.2012.11.046.
6. Narula A, Mehran R, Weisz G, et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1533–1540. doi:10.1093/eurheartj/ehu063.
7. 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(5):368–375. doi:10.1016/s0002-9343(97)00150-2.
8. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(22), 2146–2155. doi:10.1056/nejmra1805256.
9. Jones DA, Pellaton C, Velmurugan S, et al. Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(3):437–447. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305082
10. Kusirisin P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *J Transl Med*. 2020;18, 400. doi: 10.1186/s12967-020-02574-8.
11. Lawton, J. S., Tamis-Holland, J. E., Bangalore, S., Bates, E. R., Beckie, T. M., Bischoff, J. M., Bittl, J. A., Cohen, M. G., DiMaio, J. M., Don, C. W., Fries, S. E., Gaudino, M., Goldberger, Z. D., Grant, M. C., Jaswal, J. B., Kurlansky, P., Mehran, R., Metkus, T. S., Nwacheta, L. C., . . . Zwischenberger, B. A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;145(3). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001038>.