

LIMITACIONES DE LA CREATININA COMO MARCADOR DE FILTRACIÓN EN LA NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR CONTRASTES EN PACIENTES SOMETIDOS A CATETERISMO CARDÍACO

Limitations of creatinine as a filtration marker in contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization.

José Casco Raudales, MD PhD; Alexandre C. Zago, MD PhD; Márcia F. de Casco, RN; Marco A. Bortolini, MSc; Isabella C. Flores, MVZ.

Investigadores del Centro de Investigación Cardiovascular y/o del laboratorio de Hemodinamia del Hospital Luterano (ULBRA), Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMEN. Introducción: El objetivo del estudio fue determinar si el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) por la fórmula de Cockcroft-Gault proporciona una mejor estimación de la función renal (FR) que la creatinina sérica (CrS) para detectar nefrotoxicidad (NTIC) en pacientes (PS) expuestos a medios de contraste (MC). **Métodos:** 133 PS con CrS basal hasta 1.2 mg/dL sometidos a cateterismo cardíaco (CC) fueron incluidos, y colectadas muestras de sangre antes y 48 h después del procedimiento. **Resultados:** En condiciones basales los PS fueron divididos en: Grupo I (TFG<60 mL/min, n=15) y Grupo II (TFG≥60 mL/min, n=118); el Grupo I presentaba CrS más alta (1.01 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.18 mg/dL; $P=0.007$), TFG baja (49.1 ± 6.7 vs 101.1 ± 29.9 mL/min; $P<0.0001$) y se caracterizaban por ser: personas mayores de edad ($P=0.006$), predominio en mujeres, menor peso ($P<0.0001$) y menor estatura. Después del cateterismo la incidencia de nefrotoxicidad fue 20.3%. Los PS fueron divididos en 2 nuevos grupos: con nefrotoxicidad (CPFR, n=27) y sin nefrotoxicidad (SPFR, n=106); en el grupo CPFR la CrS aumentó de 0.80 ± 0.20 para 1.10 ± 0.23 mg/dL ($P=0.0001$) y la TFG disminuyó de 98.1 ± 46.0 para 69.8 ± 31.0 mL/min ($P=0.0001$). **Conclusiones:** La TFG calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault fue más eficaz y rápida que la CrS para evaluar la función renal antes y después de la exposición a MC, y permitió identificar pacientes que aun con niveles normales de CrS ya presentan algún grado de disfunción renal (prevalencia de 11.3%).

Palabras claves: función renal, medios de contraste, nefrotoxicidad inducida por contrastes, tasa de filtración glomerular, creatinina.

INTRODUCCIÓN

La nefrotoxicidad inducida por contrastes (NTIC) es una de las más importantes complicaciones del uso de medios de contraste yodados. La incidencia de NTIC es relativamente baja en la población general (menos de 2%)^{1,2}; no obstante, en un sub-grupo de la población considerado como de alto riesgo (i.e. diabéticos, portadores de enfermedad renal previa con o sin diabetes mellitus (DM), uso de grandes volúmenes de medio de contraste (MC), depleción de volumen, personas mayores de 75 años, anemia, vasculopatía periférica, cirrosis hepática, mieloma múltiple, hiperuricemia y el uso concomitante de drogas nefrotóxicas), la incidencia de NTIC es muy alta, oscilando entre 12% y 90%^{1,3-8}. La tasa de mortalidad de pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) que requieren alguna forma de diálisis continua siendo bastante elevada, en el orden de 20% hasta 80%^{4,7-12}. El aumento creciente en el número de procedimientos diagnósticos que requieren el uso de MC ha desencadenado un aumento paralelo en los casos de NTIC que hoy representan 10% de los casos de IRA adquiridas en el ámbito hospitalario, siendo que la NTIC es considerada la tercera mayor causa de disfunción renal aguda en pacientes hospitalizados, con preva-

lencia de 11%^{3,11-16}. La IRA permanece fuertemente asociada con mortalidad; entre los pacientes internados que sobrevivieron a un episodio de IRA, las tasas de mortalidad estimadas para 1 y 5 años fueron 12.1% y 44.6%, respectivamente; mientras que los pacientes sin IRA tuvieron tasas significativamente mucho más bajas (3.7% y 14.5%) para los mismos periodos, respectivamente⁹.

Ha sido descrito en la literatura que algunos pacientes con niveles basales de creatinina sérica (CrS) considerados normales, o sea, hasta 1.2 mg/dL (este valor depende de los métodos de análisis y estandarización de cada laboratorio), ya presentan algún grado de pérdida significativa de función renal cuando esta es medida por la depuración de creatinina endógena, con prevalencia relatada de hasta 22%^{8,17}. En este grupo (creatinina sérica normal y función renal alterada), generalmente se encuentran personas mayores de edad, principalmente mujeres, con menor masa muscular y con baja estatura¹⁷; características comunes a los pacientes sometidos a angiografía coronaria. Por lo tanto, es posible que un número significativo de pacientes deje de recibir protocolos de nefroprotección por el simple hecho de presentar niveles de creatinina sérica normales, mas ya con alteración inicial de la tasa de filtración glomerular (TFG) por diversos tipos de nefropatía incipiente y asintomática, quedando así expuestos al riesgo de agravar su enfermedad renal por la exposición al MC con potencial nefrotóxico.

Recibido para publicación el 07/12, aceptado el 05/14

Dirección para correspondencia: Dr. José Casco Raudales, MD, PhD. R. Guilherme Schell, 308/504 Porto Alegre, RS 90640-040, Brasil E-mail: jcasco@uol.com.br

Los objetivos de este trabajo fueron: 1) identificar si el **cálculo** de la TFG por la fórmula de Cockcroft-Gault (FCG)¹⁸ permite hacer una mejor estimativa de la función renal que los niveles aislados de creatinina sérica en pacientes sometidos al cateterismo cardíaco, y 2) demostrar si en los pacientes con CrS normal, la incidencia de nefropatía por contraste es mayor en los pacientes que presentan TFG basal inferior a 60 mL/min que en los pacientes con TFG basal superior a 60 mL/min (calculadas por la FCG). Otros objetivos fueron: evaluar la prevalencia de pacientes que, a pesar de presentar niveles de CrS de hasta 1.2 mg/dL, ya presentan algún grado de comprometimiento de la TFG aun antes de la exposición al MC y, estimar la incidencia de nefrotoxicidad inducida por contrastes en este grupo.

PACIENTES Y MÉTODOS

En un periodo de treinta meses, todos los pacientes sometidos a angiografía coronaria y ventriculografía izquierda (cateterismo cardíaco) en el laboratorio de Hemodinamia del Hospital Luterano ULBRA (Porto Alegre, Brasil) y que llenaban los criterios de inclusión participaron del estudio. Un documento de Consentimiento Informado aprobado por el Hospital Luterano y por el Comité de Ética en Investigación de la ULBRA fue firmado por los participantes. Los pacientes tuvieron seguimiento durante por lo menos 2 días después de haber sido expuestos al MC, tiempo considerado suficiente para el eventual desarrollo de daño renal (generalmente el pico de elevación de la creatinina sucede en el 2º. o 3º. día)^{4,5,8,9,12,13,15,19-21}. En este período fueron colectadas dos muestras de sangre para medir la CrS (una previamente a la inyección del contraste y la otra 48 horas después). La técnica del cateterismo cardíaco quedó a criterio del médico operador, sin embargo, fue controlado el volumen de MC que fue inyectado en cada angiograma y en la ventriculografía.

Evaluación de las alteraciones en la función renal

La TFG (basal y post exposición) de cada paciente fue estimada a través de la fórmula de Cockcroft-Gault (FCG), que utiliza la siguiente ecuación para su cálculo:

$$\text{TFG} = \frac{\{140 - \text{edad (años)}\} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{creatinina sérica} \times 72} \times 0.85 \text{ (mujeres)}$$

Los datos antropométricos necesarios para el cálculo de la TFG fueron medidos en el día de la realización del cateterismo cardíaco. Fue considerada pérdida de función renal significativa cuando ocurrió por lo menos una de las siguientes situaciones^{1,3-9,12,21,22}:

- 1) Elevación absoluta de la CrS mayor que 0.5 mg/dL sobre el valor basal;
- 2) Elevación relativa igual o superior a 25% sobre el valor basal de CrS; o
- 3) Si el cálculo de la TFG mostro una disminución igual o superior a 25% sobre el valor inicial.

Para fines de comparación, los pacientes fueron divididos en dos grupos conforme la TFG basal: pacientes con TFG <

60 mL/min (Grupo I) y pacientes con TFG ≥ 60 mL/min (Grupo II)^{8,12,23,24}. Para este trabajo se utilizó un "cutoff" de TFG < 60 mL/min para estratificar los pacientes en condiciones basales, basado en el hecho que, abajo de estos valores, la prevalencia de hipertensión arterial, anemia, trastornos en el metabolismo del calcio y fósforo, hipoalbuminemia y la reducción del estado funcional renal es mayor a partir de este punto, constituyendo un importante factor de riesgo para desarrollar NTIC^{8,23,24}.

Análisis estadístico

Las variables continuas son mostradas como promedio ± desvío standard (DS) y las diferencias entre los grupos fueron comparadas con las pruebas "t" pareado y para muestras independientes de Student. Las variables discretas son mostradas como valor absoluto o porcentaje. Para el análisis de proporciones fue empleado el test "chi-cuadrado" con la corrección de Yates y el test exacto de Fisher. Todos las pruebas fueron realizados con el software IBM SPSS 21. Las diferencias entre los grupos fueron consideradas significativas cuando $P \leq 0.05$.

Resultados

Durante el período de estudio 184 pacientes fueron inicialmente incluidos, siendo 51 posteriormente excluidos por no llenar los criterios de inclusión (la mayoría por presentar CrS basal > 1.2 mg/dL). Así, la muestra final fue de 133 pacientes: 74 del sexo masculino (55.6%) y 59 del sexo femenino (44.4%), con promedio de edad de 59.4 ± 10.5 años (33 – 88), peso de 79.3 ± 14.7 kg (50 – 124), estatura de 1.64 ± 0.09 m (1.43 – 1.90), CrS basal de 0.89 ± 0.18 mg/dL (0.5 – 1.2) y TFG de 96.0 ± 32.5 mL/min (38.8 – 210.5).

Conforme a lo definido anteriormente, los pacientes en condiciones basales fueron divididos en dos grupos: Grupo I (TFG < 60 mL/min; n = 15) y Grupo II (TFG ≥ 60 mL/min; n = 118) Tabla 1. Los pacientes del Grupo I presentaban TFG basal promedio de 49.1 ± 6.7 vs. 101.1 ± 29.9 mL/min del Grupo II ($P < 0.0001$) y se caracterizaban por presentar edad más avanzada (70.0 ± 14.3 vs 58.2 ± 9.4 años; $P = 0.006$), predominio de mujeres (61.5% vs 38.5%; $P = \text{NS}$), menor peso corporal (63.2 ± 6.6 vs 80.7 ± 14.4 kg; $P < 0.0001$) y menor estatura (1.62 ± 0.05 vs 1.65 ± 0.1 m; $P = \text{NS}$). Estos pacientes presentaban también niveles basales de CrS más elevados (1.01 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.18 mg/dL; $P = 0.007$), Cuadro 1. Así, el Grupo I es el responsable por la tasa de prevalencia de 11.3% de disfunción renal basal de la muestra.

Cuarenta y ocho horas después de la exposición al MC, 20.3% de los pacientes presentaron criterios de pérdida de función renal (nefrotoxicidad) conforme a lo definido previamente. De este modo, los pacientes fueron divididos en dos nuevos grupos: grupo con pérdida de función renal (CPFR, n = 27) y grupo sin pérdida de función renal (SPFR, n = 106). Las diferencias significativas en condiciones basales entre los grupos CPFR y SPFR fueron, respectivamente, menor peso (73.7 ± 14.1 vs 79.7 ± 13.8 kg; $P = 0.032$), menor estatura (1.62 ± 0.1 vs 1.65 ± 0.09 m; NS), CrS basal más baja (0.80 ± 0.20 vs 0.93 ± 0.16 mg/dL; $P = 0.0005$) y TFG más elevada (98.1 ± 46.0 vs 92.5 ± 26.6 mL/min; $P = \text{NS}$) Cuadro 2.

Después de la exposición al MC, las diferencias entre grupos (CPFR y SPFR) fueron: aumento en la CrS (1.10 ± 0.23 vs 0.99 ± 0.18 mg/dL; $P = 0.021$) y disminución en la TFG (69.8 ± 31.0 vs 86.3 ± 23.8 mL/min; $P = 0.0025$), respectivamente.

Las diferencias intra-grupo (CPFR) antes y post exposición fueron: aumento de CrS de 0.80 ± 0.20 para 1.10 ± 0.23 mg/dL ($P < 0.0001$) y disminución de la TFG de 98.1 ± 46.0 para 69.8 ± 31.0 mL/min ($P < 0.0001$); el porcentual promedio de disminución en la TFG fue más alto en este grupo ($-27.8\% \pm 5.9\%$ vs $-5.9\% \pm 11.2\%$; $P < 0.0001$, respectivamente) (Cuadro 2). En relación al cateterismo cardíaco, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPFR y SPFR en cuanto al número de angiogramas (7.9 ± 2.4 vs 7.7 ± 2.0), al tipo de medio de contraste (hiperosmolar en 55.6% vs 67.0%) y al volumen total de MC inyectado (49.2 ± 27.5 vs 47.8 ± 15.7 mL) respectivamente (Cuadro 2), lo que significa que todos los pacientes recibieron menos de 1 mg/kg de MC, ninguno llegó a recibir 4 mg/kg. También no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a: edad, sexo femenino y antecedentes de HAS, DM, dislipidemia, tabaquismo, historia familiar de enfermedad aterosclerótica coronaria, enfermedad renal previa y exposición previa a contrastes (Cuadro 2).

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas, estratificadas por TFG basal.

	TFG < 60 mL/min (N=15)	TFG ≥ 60 mL/min (N=118)	P
Edad, años	70.0 (± 14.3) ^f	58.2 (± 9.4) ^f	0.006
Sexo femenino, %	61.5	38.5	NS
Hipertensión arterial sistémica, %	86.7	70.7	NS
Diabetes mellitus, %	13.3	25.0	NS
Dislipidemia, %	53.3	55.2	NS
Tabaquismo, %	13.3	24.1	NS
Historia familiar, %	40.0	37.1	NS
Enfermedad renal previa, %	6.7	5.2	NS
Exposición previa a contraste, %	66.7	48.3	NS
Peso, kg	63.2 (± 6.6)	80.7 (± 14.4)	< 0.0001
Altura, m	1.62 (± 0.05)	1.65 (± 0.1)	NS
CrS* basal, mg/dL	1.01 (± 0.14)	0.88 (± 0.18)	0.007
TFG*, mL/min	49.1 (± 6.7)	101.1 (± 29.9)	< 0.0001

* CrS y TFG denotan creatinina sérica y tasa de filtración glomerular, respectivamente.

^f Valores mostrados como promedios y desvío standard.

Cuadro 2. Características clínicas, demográficas y del procedimiento estratificadas por la pérdida de función renal post exposición al contraste.

	CPFR* (N=27)	SPFR* (N=106)	P
Edad, años	60.2 (± 11.7) ^f	59.4 (± 10.5) ^f	NS
Sexo femenino, %	59.3	37.7	NS
Hipertensión arterial sistémica, %	81.5	70.8	NS
Diabetes mellitus, %	33.3	21.7	NS
Dislipidemia, %	44.4	57.5	NS
Tabaquismo, %	25.9	21.7	NS
Historia familiar, %	29.6	40.6	NS
Enfermedad renal previa, %	11.1	4.7	NS
Exposición previa a contraste, %	51.9	50.0	NS
Peso, kg	73.7 (± 14.1)	79.7 (± 13.8)	0.032
Altura, m	1.62 (± 0.1)	1.65 (± 0.09)	NS
CrS** basal, mg/dL	0.80 (± 0.20)*	0.93 (± 0.16)	0.0005
CrS 48 h, mg/dL	1.10 (± 0.23)*	0.99 (± 0.18)	0.021
TFG** basal, mL/min	98.1 (± 46.0)*	92.5 (± 26.6)	NS
TFG 48 h, mL/min	69.8 (± 31.0)*	86.3 (± 23.8)	0.0025
Reducción TFG, %	-27.8 (± 5.9)	-5.9 (± 11.2)	< 0.0001
Angiogramas, n	7.9 (± 2.4)	7.7 (± 2.0)	NS
Contraste, mL ^{ff}	49.2 (± 27.5)	47.8 (± 15.7)	NS
Tipo de contraste, % (hiperosmolar)	55.6	67.0	NS

* CPFR y SPFR denotan con o sin pérdida de función renal, respectivamente.

** CrS y TFG denotan creatinina sérica y tasa de filtración glomerular, respectivamente.

^f Valores mostrados como promedios y desvío standard.

• La diferencia intra-grupo de CrS y TFG (basal y 48h) fue significativa ($P < 0.0001$) para ambas variables

^{f f} Volumen total menos de 1 mg/kg, ningún paciente recibió 4 mg/kg

El análisis del sub-grupo de pacientes que presentaban TFG basal baja (Grupo I) antes del cateterismo cardiaco, mostró que 93.3% de estos presentaron algún grado de pérdida de función renal después de la exposición al MC (TFG 49.1 ± 6.7 vs 42.4 ± 8.2 mL/min; $P = 0.001$), más solo 33.3% de estos llenaron criterios de NTIC (Cuadro 3). En este subgrupo, el porcentaje de disminución en la TFG fue en promedio de 26.8%. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de NTIC, entre los Grupos I y II ($P=0.165$). Finalmente, ninguno de los pacientes presentó algún tipo de reacción alérgica a los MC utilizados.

Cuadro 3. Pacientes con TFG basal < 60 mL/min (n = 15) y CPFR.

	Antes de la exposición	Después de la exposición	P
Prevalencia, %	11.3		
Edad, años	70.0 (± 14.3) ^f		
Sexo femenino, %	61.5		
Peso, kg	63.2 (± 6.6)		
Altura, m	1.62 (± 0.05)		
CrS*, mg/dL	1.01 (± 0.14)	1.18 (± 0.23)	0.001
TFG*, mL/min	49.1 (± 6.7)	42.4 (± 8.2)	0.001
Pacientes CPFR, % (n)		33.3 (5/15)	
Reducción TFG*, %		-26.8	

* CPFR, CrS y TFG denotan con pérdida de función renal, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular, respectivamente.

^f Valores mostrados como promedios y desvío standard.

* El promedio de reducción en la TFG de los 5 pacientes CPFR en este grupo

DISCUSIÓN

La NTIC es un desorden iatrogénico que se caracteriza por la exacerbación o el apareamiento de disfunción renal después de la administración de MC en ausencia de otras causas que la justifiquen^{8,12,15}. Clínicamente, la NTIC ocurre en un periodo comprendido entre 24 y 72 horas después de la exposición al MC; alcanzando su pico en 3 a 7 días con recuperación total en 10 a 14 días en la mayoría de los casos, o sea, la NTIC tiene un curso benigno y de corta duración; sin embargo en algunos casos el daño renal puede ser más serio, con alteraciones persistentes a los 30 días, configurando una lesión más grave y permanente, haciendo que la función renal no retorne a su valor basal, contribuyendo así para el aumento de riesgo de muerte^{1,3,4,8,9,12,19,22,25-28}.

Por ese motivo, algunos intentos se han hecho para tratar de identificar precozmente a los pacientes en riesgo de NTIC; por ejemplo Mehran et al.²⁸ desarrollaron un puntaje para determinar ese riesgo, con la utilización de variables de fácil obtención en el lecho hospitalario: presencia de hipotensión, uso de balón de contrapulsación intraaórtico, insuficiencia cardiaca congestiva, anemia, diabetes, volumen de contraste, creatinina basal > que 1.5 mg/dL y TFG < 60 mL/min. Así un puntaje ≤ 5 estima un riesgo de NTIC de 7.5% y un puntaje > 16 estima un

riesgo de NTIC de 57% y 12.6% de necesidad de tratamiento dialítico.

Algunos trabajos publicados recientemente reportan que la prevalencia de NTIC ocurre en el rango de 2% hasta 25% de los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) y que, en aquellos pacientes que tuvieron elevación significativa de la CrS (ya con CrS basal elevada) inmediatamente después de una ICP, tuvieron tasas de mortalidad muy altas: 22% y 46% contra 1.4% y 19.4%, respectivamente, de aquellos que no alteraron significativamente la CrS^{4,9,10,22}. Rihal et al.⁹ encontraron una prevalencia global de 3.3% de nefrotoxicidad en pacientes sometidos a angioplastia coronaria; entretanto, en pacientes con enfermedad renal crónica previa, en diabéticos y en individuos con CrS basal > 2 mg/dL hay un riesgo mayor de desarrollar NTIC. Otros trabajos también refuerzan la idea de que la tasa de mortalidad de los pacientes con IRA que requieren alguna forma de diálisis continua siendo bastante elevada, en el orden de 20% hasta 80%^{4,7-12}.

Los MC radiológicos son ampliamente utilizados en imagenología para mejorar la calidad, definición y diferenciación de las estructuras, tanto para exámenes diagnósticos como para intervenciones terapéuticas. Los MC se clasifican de acuerdo a tres características principales: 1) osmolaridad (número de partículas en solución), 2) ionicidad (capacidad de disociación) y 3) viscosidad (capacidad de dislocamiento). De acuerdo con la osmolaridad, los MC se dividen en alta (1,600 a 2,100 mOsm, tipo diatrizoato de sodio), baja (600 a 1000 mOsm tipo, ioxaglato, iohexol e iopamidol) e isoosmolaridad (290 mOsm, tipo iodixanol)^{8,12}. La dosis máxima de contraste preconizada no debe sobrepasar de 4 mL/kg^{12,28}.

Han sido ampliamente descritos en la literatura médica los efectos nefrotóxicos inducidos por los MC en pacientes sometidos tanto a angiografías diagnósticas como en ICP^{1-5,8-15,19,21,22,27,28}. No obstante, la importancia de los mecanismos varía con la clase de MC, con el tipo y extensión de los factores de riesgo y con el estado de hidratación del paciente. que el mecanismo fisiopatológico primordial que lleva al daño de la medula renal es debido a la hiperosmolaridad del MC, que produce una combinación de factores como hipoxia medular y tubular (alteraciones en la perfusión medular y tubular por la alta osmolaridad y viscosidad), liberación de endotelina (vasoconstrictor potente que aumenta la isquemia agravando la hipoperfusión), necrosis tubular aguda y citotoxicidad directa (producida por el estrés oxidativo debido a la liberación de radicales libres o, directamente por la molécula de yodo)^{4,8,11,13,15,29,30}. El proceso de toxicidad es altamente complejo y envuelve mecanismos hemodinámicos, bioquímicos, inflamatorios y neuro-humorales^{4,13,15,29}.

Como la TFG es difícil de medir en la práctica clínica, la mayoría de los clínicos hacen estimaciones de la TFG a partir de varios tipos de fórmulas que toman en consideración factores como la concentración de CrS, edad, sexo y masa corporal^{31,32}. Desde la publicación del artículo original en 1976, la fórmula propuesta por Cockcroft y Gault¹⁸ (fórmula que estima la TFG sin la necesidad de colecta de orina en 24 h) ha sido usada, amplia y universalmente para: el cálculo de la TFG, detectar el inicio de la insuficiencia renal, ajustar las dosis de drogas excre-

tadas por los riñones y evaluar la efectividad del tratamiento en la enfermedad renal progresiva. Entretanto, Levey et al.³² han relatado que con esta fórmula, la TFG calculada podría ser sobreestimada en hasta 16%.

Existen por lo menos otros seis modelos matemáticos de regresión múltiple para estimar la TFG³²⁻³⁵, de estos, la ecuación MDRD fue obtenida a partir de un modelo de regresión aplicado en pacientes participantes del Estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)^{8,23,32,35,36}. Sin embargo, la metodología empleada para el cálculo es bastante compleja, además de incurrir en costos adicionales (exige exámenes de laboratorio adicionales) y sus resultados no han sido validados o pueden ser menos precisos en pacientes con función renal normal o con disfunción mínima³³⁻³⁶. Así, con ese cuerpo de evidencias creemos que la fórmula de Cockcroft-Gault es un método adecuado, de bajo costo y de fácil aplicación para la evaluación de la función renal en pacientes sometidos a angiografía coronaria. De hecho, con algunos dispositivos móviles (celulares inteligentes y tabletas electrónicas) es posible hacer estos cálculos apenas insiriendo los datos del paciente.

Recientemente se ha postulado que la cistatina C sería un marcador de filtración más sensible, específico y confiable que la CrS. Esta es una proteína producida de forma continua y estable por todas las células nucleadas, siendo filtrada libremente por los glomérulos y después reabsorbida por los túbulos renales; su concentración sérica depende casi exclusivamente de la capacidad de filtración glomerular. La cistatina C se altera de forma más precoz que la CrS en los pacientes con disfunción renal y no es necesario coleccionar orina para el cálculo de la TFG¹². En teoría, la cistatina C sería un gran avance en el cálculo de la TFG, sin embargo, necesitamos más estudios que confirmen su superioridad sobre la CrS.

En el presente estudio la prevalencia de pacientes con niveles de CrS normal y con pérdida de función renal en condiciones basales fue de 11.3% (Grupo I). Respecto a la incidencia de NTIC post exposición a MC fue de 20.3%; a pesar que a primera vista este dato puede parecer elevado, el porcentaje es concordante con los descritos en la literatura^{1,5,14}. El eje central de nuestra investigación es que la CrS, basal y post procedimiento, en el grupo CPF (0.80 ± 0.20 vs 1.10 ± 0.23 mg/dL, respectivamente; P < 0.0001) se mantuvo entre niveles considerados normales, sin embargo la TFG evaluada por la FCG mostró alteraciones significativas (98.1 ± 46.0 vs 69.8 ± 31.0 mL/min, basal y post, respectivamente; P < 0.0001), representando una disminución en la TFG de 27.8% contra apenas de 5.9% del grupo SPFR (P < 0.0001) (Tabla 2). De igual manera, la CrS basal y post contraste de los pacientes con TFG basal baja (1.01 ± 0.14 vs 1.18 ± 0.23 mg/dL, respectivamente; P = 0.001) también se mantuvo entre límites normales; entre tanto, 33.3% de estos llenaron criterios de nefrotoxicidad con reducción significativa de la TFG (26.8% en promedio) (Tabla 3). Estos hallazgos confirman el hecho de que el uso de CrS de forma aislada para estimar la función renal de los pacientes no es adecuada, pues subestima dicha función, como fue demostrado previamente por Burmeister et al.¹⁷ y Shemesh et al.³⁷. Además de eso, otro problema serio con la CrS es que hay bastante controversia

acerca de cuáles son los límites ideales, absolutos y relativos, para definir la nefrotoxicidad; lo cual se refleja en las diferentes incidencias de NTIC relacionadas en los ensayos clínicos²⁶.

Una de las preocupaciones de la NTIC para los intervencionistas es que una gran parte de los pacientes sometidos al cateterismo cardiaco será sometida a una ICP de forma inmediata (el caso de la angioplastia primaria en el IAMCEST) o en el lapso de 24 a 48 horas (en casos de angina inestable o IAMSEST que no responden al tratamiento médico), lo que implica en nueva exposición a los MC (a veces en volúmenes mucho mayores que en el cateterismo). De hecho, en el sub-estudio HORIZONS-AMI el volumen de contraste usado en las ICP fue 245 mL (rango 190 -320) en el grupo que presentó NTIC versus 225 mL (rango 180 - 290) en el grupo sin NTIC (P = 0.0003)⁽³⁹⁾. Otra preocupación es que, en el caso de disfunción renal previa, esta puede agravarse, con incremento en las tasas de mortalidad, principalmente en aquellos que precisaran de tratamiento dialítico^{4,7,9,10,12,14,22}.

Para finalizar, comentaremos brevemente algunas medidas de nefroprotección. El tratamiento más efectivo continúa siendo la prevención, que constituye básicamente en tres medidas: 1) hidratación intravenosa, 2) uso de pequeños volúmenes de contrastes de baja o de isoosmolaridad (limitar a 4 mL/kg) y 3) suspensión de drogas con poder nefrotóxico (AINE, antibióticos, ciclosporina y metformina)^{8,12}. Entre tanto, en la literatura encontramos una gran variedad de estrategias nefroprotectivas, sin embargo, los resultados no son alentadores o hasta conflictivos o perjudiciales. Dentro de esas estrategias tenemos el uso de manitol, diuréticos, ácido ascórbico, fenoldopan, péptido atrial natriurético, teofilina, prostaglandina E, antagonistas de endotelina, N-acetilcisteína, y hemofiltración; así como otros estudios randomizados que no comprobaron si algunas de dichas estrategias fueran realmente eficaces para esta finalidad^{14,6,8,12,13,15,19,20,30}.

La evidencia actual sostiene que la medida preventiva más simple y eficaz es la hidratación intravenosa, con la infusión de solución salina a 0.9% a 1 mL/kg/h 12 horas antes y 12 horas después de la inyección del MC, haciendo una vigilancia estricta del balance hídrico y de las condiciones hemodinámicas del paciente, principalmente en aquellos pacientes cardiopatas o edematosos (alternativamente podemos reducir la infusión para 0.5 mL/kg/h o usar solución salina a 0.45% en estos casos)^{8,11-13,16,30,38}. Adicionalmente, si la premura del tiempo no permite la hidratación previa, la literatura apoya preferiblemente el uso de una solución intravenosa de bicarbonato de sodio (154 mEq/L de NaHCO₃ en D₅W) infundida a 3 mL/kg/h una hora previa al procedimiento y continuar a 1 mL/kg/h durante seis horas después del mismo^{8,13}. Sin embargo, esta estrategia implica en la infusión rápida de volumen, lo que no es recomendable en pacientes con disfunción ventricular izquierda y/o con valvulopatías graves^{12,16}.

Finalmente, en relación al tipo de MC utilizado, existiría una ventaja "teórica" con el uso de contrastes de baja osmolaridad, isoosmolaridad o no iónicos. Sin embargo, algunas publicaciones no mostraron diferencias significativas entre las tasas de NTIC de acuerdo al MC usado^(2,5,29,30,39), lo que implica que todos los MC son potencialmente nefrotóxicos.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio fueron básicamente tres: 1) muestra pequeña, debido a la dificultad de muchos pacientes de regresar al hospital para hacer la segunda colecta, 2) el criterio de inclusión de 1.2 mg/dL de CrS, pudo haber sido muy restrictivo, tal vez una tolerancia mayor (entre 1.3 y 1.5 mg/dL de CrS) nos permita un aumento significativo en la sensibilidad del método (en nuestro trabajo, el cálculo de la TFG por la FCG presentó baja sensibilidad (18.5%) y una alta especificidad (90.6%) y 3) el uso preventivo de algunas medidas nefroprotectoras como conducta estándar del laboratorio en pacientes con características del Grupo I.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio confirma que existe una sub-población de pacientes compuesta de personas mayores de edad, del sexo

femenino, bajo peso y con niveles basales de CrS más elevados (más dentro de los límites considerados normales) que ya presentan pérdida significativa de función renal cuando son evaluadas por el cálculo de la TFG (prevalencia de 11.3%). Ese hecho, junto con la incidencia de nefrotoxicidad de 20.3% indican que el uso de CrS de forma aislada para estimar la función renal de los pacientes no es adecuada, pues subestima dicha función. En vista de lo anterior, consideramos que el método de cálculo de la TFG a través de la fórmula de Cockcroft-Gault es un método adecuado, de bajo costo y de rápida aplicación para la evaluación de la función renal en pacientes sometidos a angiografía coronaria. Esta afirmación, en realidad puede extenderse a cualquier otro examen o procedimiento que para su realización necesite de MC; recordando que la medida más eficaz es la prevención a través de protocolos de nefroprotección, principalmente en el grupo de alto riesgo para desarrollar NTIC.

REFERENCIAS

- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499.
- Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:317-322.
- Chertow GM. Prevention of radiocontrast nephropathy. Back to basics. *JAMA* 2004;291:2376-2377.
- Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury 2010;122:2451-2455.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial: the iohexol cooperative study. *Kidney Int* 1995; 47:254-261.
- Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-1340.
- Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2769-2775.
- Monaco RG, Paganini L, Ocantos J. Medios de contraste radiológicos: Lo que un médico no puede dejar de conocer. 1ª Ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2011.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264.
- Gruberg L, Mintz GS, Merhan R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-1548.
- McCullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol* 2008;109:61-72.
- Centemero M, Chamié D. Fisiopatología, prevenção e tratamento da nefropatia induzida por contraste. In Abizaid A, Ed. Manual de cardiologia intervencionista do Instituto Dante Pazzanese. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2013. P. 533 - 446
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375.
- Caicedo MA. Nefropatia por medios de contraste. *Acta Med Colomb* 2007;32(2):68-79
- Silva RG, Silva NG, Lucchesi F, Burdman EA. Prevenção de nefrotoxicidade por contraste com solução de bicarbonato - resultados preliminares e revisão da literatura. *J Bras Nefrol* 2010;32(3):292-302
- Burmeister JE, Agnolin R, Machado D, Costa MG, Miltnerstein DR, Campos BM. Limitações da avaliação da função renal pela creatinina sérica. *J Bras Nefrol* 2004;26(3):185-5.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122:874-915.
- Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelium receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1657-1680.
- Barret BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41:1274-1279.
- Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Med* 2009;103:1657-62
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Renal Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-850.
- Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:3-9.
- Li J, Solomon RJ. Creatinine increases after intravenous contrast administration: incidence and impact. *Invest Radiol* 2010;45:471-476.
- Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shift predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010;123:755-63
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, 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
- Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:288-296.
- Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanism, risk factors, and prevention. *European Heart Journal* 2012;33:2007-2015.
- Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concen-

- tration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32:65.
- 32) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
 - 33) Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112.
 - 34) Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating GFR in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573.
 - 35) Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1909-1913.
 - 36) Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1.
 - 37) Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830.
 - 39) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast-media associated nephropathy: randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36. Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Généreux P, 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.

SUMMARY. Introduction: The study aim was to assess if the glomerular filtration rate (GFR) calculated by the Cockcroft-Gault method offers better approaching than serum creatinine levels (CrS) for detecting contrast-induced nephropathy in patients (PS) exposed to contrast media. **Method:** 133 PS with basal CrS level up 1.2 mg/dL who underwent cardiac catheterization (CC) were enrolled into the study and CrS blood levels were measured before and 48 h after the procedure. **Results:** In basal settings, PS were distributed in two groups: Group I (GFR<60 mL/min, n=15) and Group II (GFR≥60 mL/min, n=118). When comparing each other, Group I PS shown higher CrS level (1.01 ± 0.14 vs 0.88 ± 0.18 mg/dL; $P=0.007$) and lower GFR (49.1 ± 6.7 vs 101.1 ± 29.9 mL/min; $P<0.0001$) than Group II; PS were old-aged ($P=0.006$), mostly female gender, lower weight ($P<0.0001$) and height. Forty eight hours after CC, 20.3% PS met NTIC criteria. Again, PS were stratified in two different groups: with nephrotoxicity (CPFR, n=27) and without nephrotoxicity (SPFR, n=106); in CPFR group the CrS raised from 0.80 ± 0.20 to 1.10 ± 0.23 mg/dL ($P=0.0001$) while GFR fell from 98.1 ± 46.0 to 69.8 ± 31.0 mL/min ($P=0.0001$). **Conclusions:** The GFR assessed by Cockcroft-Gault method was more efficient and faster than CrS levels to assess renal function before contrast media exposure, and allowed patients identification with normal CrS levels but with some degree of renal dysfunction (prevalence of 11.3%).

Keywords: renal function, contrast media, contrast-induced nephrotoxicity, glomerular filtration rate, creatinine.