

## Aclaramiento de creatinina y nefropatía por contraste en pacientes con creatinina normal

José A. de Agustín, Rocío Carda, María del C. Manzano, Borja Ruiz-Mateos, Juan C. García-Rubira, Antonio Fernández-Ortiz, Isidre Vilacosta y Carlos Macaya

Unidad Coronaria. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

El principal factor de riesgo de nefropatía por contraste (NC) es la presencia de una función renal deteriorada. La creatinina plasmática (Cp) es una medida poco exacta de la función renal y puede ser normal en presencia de nefropatía significativa. El objetivo del estudio es evaluar el valor del aclaramiento de creatinina (ACr) como predictor de NC en pacientes con Cp normal. Se incluyó a 273 pacientes consecutivos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), con Cp normal en el momento ingreso y en los que se realizó una coronariografía. El ACr fue significativamente menor en el grupo de pacientes que presentaron NC (66,3 frente a 83,4 mL/min;  $p < 0,001$ ). Un ACr  $< 80$  mL/min presentó una sensibilidad de 81% para predecir el desarrollo de NC. El ACr se debería obtener de manera sistemática en pacientes con SCASEST.

**Palabras clave:** Aclaramiento de creatinina. Coronariografía. Nefropatía por contraste.

### Creatinine Clearance and Contrast Nephropathy in Patients With Normal Creatinine Levels

The main risk factor for contrast nephropathy is the presence of poor renal function. Plasma creatinine level is not a reliable measure of renal function as its value could lie within the normal range despite the presence of significant nephropathy. The purpose of this study was to evaluate the creatinine clearance rate as a predictor of contrast nephropathy in patients with a normal plasma creatinine level. The study included 273 consecutive patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) and a normal plasma creatinine level at admission who underwent coronary angiography. Patients who developed contrast nephropathy had a lower creatinine clearance rate at admission (66.3 mL/min vs. 83.4 mL/min;  $P < .001$ ). A creatinine clearance rate  $< 80$  mL/min had a sensitivity of 81% for predicting contrast nephropathy. Creatinine clearance should be measured routinely in patients with NSTEMI who are scheduled for coronary angiography.

**Key words:** Creatinine clearance. Coronary angiography. Contrast nephropathy.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía por contraste (NC) supone la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, sólo por detrás de la hipotensión y la cirugía. Lejos de ser un problema banal, se asocia con una prolongación de la estancia hospitalaria y con un aumento de la morbilidad intrahospitalaria y a lar-

go plazo<sup>1-3</sup>. Actualmente, la definición más aceptada de NC es el aumento de la creatinina plasmática (Cp)  $\geq 0,5$  mg/dl o  $> 25\%$  respecto a la Cp basal en los días posteriores a la administración de contraste radiológico<sup>1-5</sup>.

La incidencia de NC en los pacientes en los que se ha realizado un cateterismo cardíaco varía entre el 2 y el 50%, según la definición de NC utilizada y de los factores de riesgo de los pacientes<sup>2-5</sup>. El principal factor de riesgo es la presencia de una función renal basal alterada. Otros factores que se han relacionado con el desarrollo de NC son la diabetes, la depleción de volumen, la anemia, la insuficiencia cardíaca, la hipotensión, el uso de balón de contrapulsación, y el volumen y el tipo de contraste utilizado (los de baja osmolaridad presentan menor tasa de NC)<sup>5,6</sup>.

Correspondencia: Dr. J.A. de Agustín.  
Unidad Coronaria. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos.  
Velázquez, 124, 2.º A. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: albertutor@hotmail.com

Recibido el 4 de agosto de 2006.

Aceptado para su publicación el 22 de febrero de 2007.

Una correcta estratificación del riesgo de presentar NC antes de la realización de un cateterismo permite la instauración de medidas profilácticas en los pacientes con un riesgo elevado<sup>3,4</sup>. Las medidas profilácticas que presentan un mayor grado de evidencia científica son la hidratación<sup>7</sup> y la utilización de contrastes de baja osmolaridad<sup>5,6</sup>. Se han obtenido resultados favorables pero menos consistentes con la N-acetilcisteína<sup>8,9</sup>, el bicarbonato<sup>10,11</sup> o la hemofiltración<sup>12</sup>. Además, se deben retirar los fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos y metformina)<sup>13</sup> durante 24-48 h.

El principal predictor de nefropatía por contraste es la presencia de una función renal basal alterada. La Cp es una medida indirecta y poco exacta de la función renal que se encuentra influida por varios factores como la edad, el sexo o el peso, y que puede ser normal en presencia de nefropatía significativa<sup>13</sup>. El aclaramiento de creatinina (ACr) es un indicador más fiable de la tasa de filtrado glomerular del paciente<sup>2</sup>. Se puede obtener en orina de 24 h o bien mediante fórmulas que ofrecen una aproximación. Las fórmulas más utilizadas son la de Cockcroft-Gault y la de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar el valor del ACr como predictor de desarrollo de NC en pacientes con Cp normal, lo que ofrecería la posibilidad de realizar medidas profilácticas y, con ello, disminuir la incidencia de NC en este subgrupo de pacientes a priori considerados de bajo riesgo.

## MÉTODOS

Se estudió a 382 pacientes consecutivos ingresados por SCASEST en nuestra unidad durante el año 2005. Los criterios de inclusión fueron la presencia de Cp basal normal ( $\leq 1,3$  mg/dl) y la realización de cateterismo cardiaco durante el ingreso. Se excluyó a 51 pacientes por presentar Cp basal  $> 1,3$  mg/dl y a 58 porque finalmente no se les realizó el cateterismo. Se incluyó a un total de 273 pacientes. Se calculó el ACr en el momento del ingreso mediante la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{ACr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} (\times 0,85 \text{ en mujeres}) / \text{Cr} \times 72$$

Se estudió el desarrollo de NC, definido como una elevación de la Cp  $\geq 0,5$  mg/dl o  $> 25\%$  respecto a la Cp basal en los días posteriores al cateterismo<sup>1-5</sup>.

Los pacientes recibían por protocolo terapia antitrombótica combinada con ácido acetilsalicílico, una heparina y un inhibidor de la glucoproteína 2b3a, además de clopidogrel tras el procedimiento invasivo. Salvo contraindicaciones, todos los pacientes recibieron bloqueadores beta y simvastatina. La administración

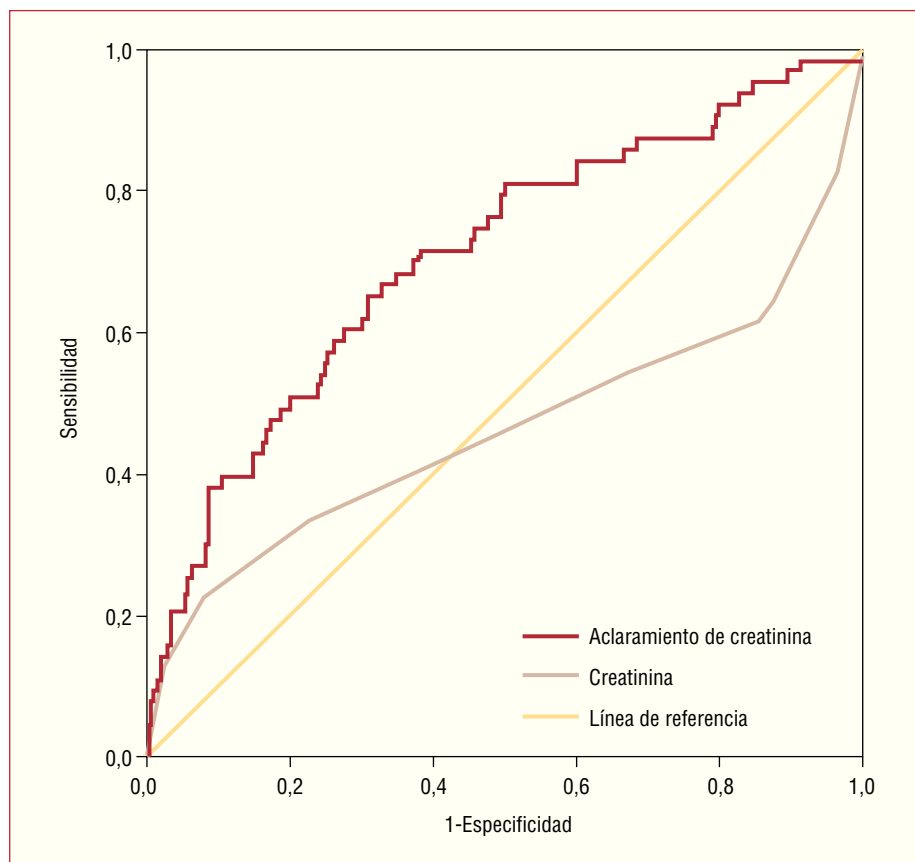
de IECA fue sistemática en diabéticos y en pacientes con disfunción ventricular o infarto anterior, y se consideró en general en todos salvo contraindicaciones o hipotensión. Los diuréticos sólo se administraron en caso de insuficiencia cardiaca o en la insuficiencia renal oligúrica cuando se consideró adecuado. Los pacientes que presentaban dolor recibían nitroglicerina durante las primeras 24 h. El tipo de contraste utilizado fue el Iopamidol (contraste monomérico, no iónico e hiposmolar) en todos los pacientes.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje. Para analizar la asociación entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa se empleó el test de la t de Student, mientras que para 2 variables cualitativas se utilizó el test de la  $\chi^2$ . Se comparó la eficacia diagnóstica global de la Cp y del ACr como predictores de NC mediante la construcción de curvas COR y el cálculo de las correspondientes áreas bajo la curva. Se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística, del que se excluyeron la edad y el sexo por estar incluidos en la fórmula de ACr. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0.

## RESULTADOS

En total, 63 (23%) pacientes presentaron NC, de los cuales 6 desarrollaron fracaso renal oligúrico. En todos ellos la oliguria apareció precozmente y no presentaron eosinofilia ni otros datos indicativos de ateroembolia. De estos 6 pacientes, uno precisó hemodiálisis, 4 mejoraron con diuréticos y uno mejoró con hidratación. El ACr en el momento del ingreso fue significativamente menor en el grupo de pacientes que desarrolló NC (66,3 frente a 83,4 ml/min;  $p < 0,001$ ). Otras variables que se correlacionaron con desarrollo de NC fueron la edad ( $p < 0,001$ ), el sexo femenino ( $p = 0,002$ ), la diabetes ( $p = 0,001$ ), la hipertensión ( $p = 0,019$ ), la hemoglobina ( $p < 0,001$ ) y la clase Killip ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no hubo correlación con la Cp basal ( $p = 0,54$ ) o la realización de angioplastia ( $p = 0,46$ ). El tabaquismo fue menos frecuente en el grupo que presentó NC. Los resultados quedan reflejados en la tabla 1. La curva COR (fig. 1) presentó un área bajo la curva de 0,71 para el ACr mientras que para la Cp basal fue de 0,46. Dada la inocuidad de las medidas profilácticas se buscó un punto de corte muy sensible en la curva COR para predecir el desarrollo de NC. Un ACr  $< 80$  ml/min presentó una sensibilidad de 81% y una especificidad de 50% para predecir el desarrollo de NC. Un total de 62 pacientes (22%) presentaron ACr  $< 60$ . El ACr se



**Fig. 1.** Curva COR de la creatinina y del aclaramiento de creatinina para la predicción de nefropatía por contraste.

clasificó por intervalos y se calculó la incidencia de NC en cada uno de ellos, pasando de ser menor al 10% con  $\text{ACr} \geq 80 \text{ ml/min}$ , al 70% en el grupo de 20-40  $\text{ml/min}$  (fig. 2). En el análisis multivariable, las variables que demostraron ser un factor de riesgo independiente de NC fueron la clase Killip (*odds ratio* [OR] = 14,7; intervalo de confianza [IC] del 95%,

3,5-62,1;  $p < 0,001$ ), la hemoglobina (OR = 0,64; IC del 95%, 0,51-0,80;  $p < 0,001$ ) y el  $\text{ACr}$  (OR = 0,97; IC del 95%, 0,95-0,98;  $p < 0,001$ ). Al analizar las variables de la fórmula de Cockcroft-Gault por separado, la edad resultó ser un predictor independiente de NC (OR = 1,10; IC del 95%, 1,06-1,15;  $p < 0,001$ ), además de la clase Killip (OR = 6,11; IC del 95%, 2,16-17,26;  $p = 0,001$ ) y la hemoglobina (OR = 0,63; IC del 95%, 0,51-0,79;  $p < 0,001$ ).

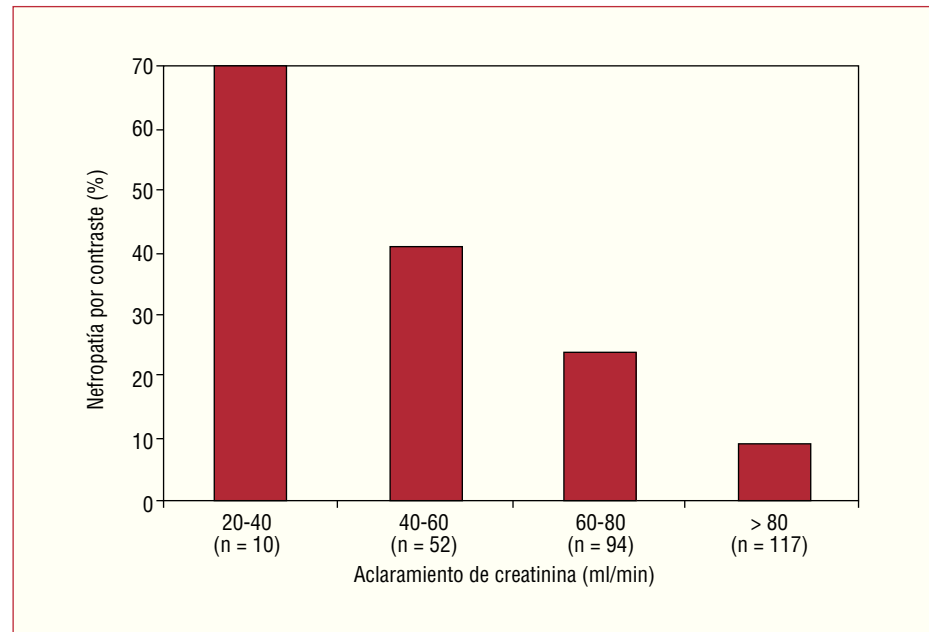
**TABLA 1.** Distribución de variables en los grupos de estudio

|                     | NC (n = 63)     | Sin NC (n = 210)   | p       |
|---------------------|-----------------|--------------------|---------|
| Edad media          | 74,4 $\pm$ 9,1  | 63,2 $\pm$ 11,7    | < 0,001 |
| Varones             | 34 (53,9%)      | 159 (71,9%)        | 0,002   |
| Diabetes            | 29 (46,1%)      | 52 (31,8%)         | 0,001   |
| Tabaquismo          | 24 (38%)        | 111 (52,2%)        | 0,045   |
| Hipercolesterolemia | 35 (55,5%)      | 107 (51,7%)        | 0,56    |
| HTA                 | 46 (73%)        | 118 (55,8%)        | 0,019   |
| Hemoglobina         | 12,3 $\pm$ 1,7  | 13,9 ( $\pm$ 1,4)  | < 0,001 |
| Cp basal            | 0,98 $\pm$ 0,24 | 0,96 ( $\pm$ 0,15) | 0,54    |
| ACr basal           | 66,3 $\pm$ 26,6 | 83,4 ( $\pm$ 24,2) | < 0,001 |
| Killip $\geq$ II    | 16 (25,3%)      | 3 (1,4%)           | < 0,001 |
| ACTP                | 33 (52%)        | 122 (58,3%)        | 0,46    |
| BCIA                | 1 (0,15%)       | 2 (0,1%)           | 0,56    |

ACr: aclaramiento de creatinina; ACTP: angioplastia transluminal percutánea; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; Cp: creatinina plasmática; HTA: hipertensión arterial.

## DISCUSIÓN

El  $\text{ACr}$  es un estimador fiable de la tasa de filtrado glomerular y permite identificar a pacientes que, a pesar de tener una Cp normal, presentan un riesgo elevado de desarrollar NC y, por ello, serían subsidarios de iniciar medidas de profilaxis renal antes del cateterismo. En nuestra serie resulta llamativa la alta prevalencia de función renal deteriorada, definida como  $\text{ACr} < 60$ , en pacientes con Cp normal (22%). Es bien conocida la inexactitud de la Cp para estimar la función renal del paciente. A pesar de ello, en la práctica clínica habitual, los pacientes con creatinina normal son considerados de bajo riesgo y no suelen recibir profilaxis renal antes del cateterismo. Es conveniente obtener el  $\text{ACr}$  de todos los pacientes en los que se va a realizar una coronariografía. En pacientes



**Fig. 2.** Incidencia de nefropatía por contraste según los valores de aclaramiento de creatinina.

con síndrome coronario agudo, la necesidad de realizar cateterismo precoz nos impide la medición del ACr en orina de 24 h. En estos pacientes es de especial interés la estimación mediante la fórmula (Cockcroft-Gault o MDRD), ya que nos ofrece una aproximación rápida de la verdadera función renal del paciente y permite la instauración precoz de medidas de profilaxis renal. Los resultados obtenidos indican que los pacientes con ACr < 80 ml/min podrían beneficiarse de recibir medidas profilácticas antes del cateterismo. En un estudio se demostró que los pacientes de bajo riesgo también se beneficiaban de recibir profilaxis renal antes del cateterismo<sup>9</sup>. Probablemente, en el futuro se tienda hacia esa línea y la aplicación de medidas profilácticas se extienda a todos los pacientes de manera sistemática, y no sólo a los de riesgo elevado.

La incidencia de NC fue relativamente alta (23%) en comparación con la obtenida con estudios previos. Este hecho probablemente se debe a que el perfil de riesgo de la población no era bajo, al presentar una edad media de 66 años y una incidencia de diabetes del 30%. Al aplicar solamente el criterio clásico (aumento de la creatinina > 0,5 mg/dl), más restrictivo, la incidencia se reducía al 10%. El criterio del aumento de la creatinina > 25% de la basal, más sensible, diagnóstica como NC pequeñas elevaciones de la Cp que a priori pudieran parecer intrascendentes pero que se han asociado con una prolongación de la estancia hospitalaria y con un aumento de la morbilidad intrahospitalaria y a largo plazo<sup>1,2</sup>.

Puede sorprender el hecho de que la cifra de Cp basal no se correlacione con el desarrollo de NC en pacientes con creatinina < 1,3 mg/dl. La probable expli-

cación es que la mala correlación entre la Cp y la tasa de filtrado glomerular se acentúa para valores de Cp normales<sup>15</sup>.

### Limitaciones

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las derivadas de ser un estudio retrospectivo. No se pudieron obtener datos que habrían resultado de interés, como el sodio en orina o el volumen de contraste administrado en cada paciente. Tampoco se pudieron descartar completamente otras causas de insuficiencia renal (deshidratación, fármacos, ateroembolia o el propio infarto). Por otro lado, la obtención del ACr a través de una fórmula que incluye otros factores de riesgo, como la edad y el sexo, disminuye el valor del análisis multivariable. En el futuro, los estudios que obtengan el aclaramiento en orina de 24 h clarificarán esta cuestión.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006;354:379-86.
2. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1763-71.
3. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006;113:1799-806.
4. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1393-9.
5. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.

6. Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction-is iodixanol the answer? *N Engl J Med*. 2003;348:551-3.
7. Trivedi HS, Moore H, Nasr S. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003;93: C29-34.
8. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*. 2006;151:140-5.
9. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006;354: 2773-82.
10. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328-34.
11. Chertow GM. Prevention of radiocontrast nephropathy: back to basics. *JAMA*. 2004;291:2376-7.
12. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*. 2003;349:1333-40.
13. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol*. 1998;53:342-4.
14. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Suppl 1:1-266.
15. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:296-304.