

*ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO SOBRE LA EFICACIA Y  
SEGURIDAD DE LA FORMULA DE COCKCROFT-GAULT  
MODIFICADA COMO LIMITADOR DE LA CANTIDAD DE  
CONTRASTE A UTILIZAR EN CATETERISMOS CARDIACOS*

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA .MADRID

- M<sup>º</sup> JESÚS GÓMEZ CAMUÑAS.DUE. UNIDAD DE HEMODINÁMICA
- LAURA FERNÁNDEZ SANZ. DUE. UNIDAD DE HEMODINÁMICA

2008

## TÍTULO

Estudio de cohorte prospectivo sobre la eficacia y seguridad de la fórmula de COCKCROFT-GAULT ( C-G) modificada como limitador de la cantidad de contraste en procedimientos intervencionistas cardiacos.

## ANTECEDENTES

Los contrastes iodados se utilizan cada vez con mayor frecuencia, debido a un incremento en el número de cateterismos diagnósticos e intervenciones coronarias percutáneas (ICP). La nefropatía inducida por contraste (NIC) es una forma de fracaso renal agudo que aparece precozmente, dentro de las 24-48 horas tras la exposición a contrastes iodados, siendo uno de los principales factores asociados a la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cateterismos diagnósticos y a ICP.

- La incidencia de la NIC oscila entre el 3,3 y el 16,5% según estudios, alcanzando el 50% en pacientes de de alto riesgo. En Europa, la NIC es la tercera causa de insuficiencia renal aguda, constituyendo el 10% de los casos de fracaso renal hospitalario.

Varios factores se han asociado a la NIC: función renal previa, nefropatía diabética con insuficiencia renal crónica, uso de altas cantidades de contraste, insuficiencia cardiaca avanzada, shock o hipovolemia.

Algunos estudios realizados en pacientes sometidos a contraste indican la necesidad de no administrar más de 5mgr de contraste/kgr/creat. como medida de seguridad renal. También se ha visto que la fórmula de C-G es un factor predictivo de la mortalidad en dos años de la insuficiencia cardiaca.

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la fórmula de C-G modificada por un factor empírico, la cual calcula el límite máximo de contraste iodado que se puede administrar a un paciente al que se le va realizar un cateterismo cardiaco.

$$C - G_{mod} = \left( \frac{(140 - edad) \times peso \text{ Kg}}{Crp \times 72} \times 0,85 \text{ en mujeres} \right) \times 4$$

## HIPÓTESIS

El empleo de la fórmula de C-G modificada va a aportar seguridad y eficacia al paciente que se le va realizar un cateterismo cardiaco, reduciendo la probabilidad de aparición de la NIC.

## OBJETIVO

Conseguir demostrar la eficacia y seguridad de la fórmula C-G modificada.

## **MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Estudio de cohorte, unicéntrico en dos grupos.

### **Ámbito del estudio**

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid.  
España.

### **Periodo de estudio**

Noviembre de 2008 – Noviembre de 2009.

### **Población de estudio**

Pacientes sometidos a cateterismo cardiaco con contraste iodado, que superan o no el límite de contraste calculado por la fórmula de C-G modificada.

### **Sujetos de estudio**

Se consideran sujetos elegibles a todos los remitidos al laboratorio de Hemodinámica del Hospital Universitario de La Princesa, para la realización de cateterismo cardiaco diagnóstico o terapéutico, y que cumplan los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Mayor de 18 años.
- Superan el límite calculado de contraste.
- No superan el límite de contraste.
- Consentir en la participación del estudio previa presentación del consentimiento.

### **Criterios de no inclusión**

- Historia de diálisis o en diálisis.
- Exposición al contraste iodado en las 48 horas previas al cateterismo.
- Edema agudo refractario a tratamiento convencional.
- Hipertensión arterial no controlable (TAS > 160 ó TAD < 100 mmHg).
- Realización de cirugía dentro de las 48 horas siguientes al procedimiento.
- Aparición de insuficiencia cardiaca descompensada o shock cardiogénico.

### **Tamaño muestral**

Se realizará un estudio piloto incluyendo 20 pacientes en cada cohorte, con objeto de estimar si existe diferencia analítica entre los que superan o no el límite

de contraste calculado. Con esta diferencia se estimará el tamaño muestral necesario y se seguirán incluyendo sujetos en cada cohorte hasta alcanzar el tamaño muestral estimado.

En el caso de no poder cumplir las expectativas muestrales previamente calculadas, se estimara la potencia a posteriori del estudio.

## **Selección muestral**

Todo paciente que ingrese en el laboratorio de hemodinámica del hospital para someterse a un intervencionismo coronario y que cumpla con los criterios de inclusión, se le solicitará la participación en el estudio previa lectura y firma del consentimiento informado.

Cada sujeto se incluirá en una de las dos cohortes en función de si superan o no el límite calculado de contraste.

## **Procedimiento**

En cada paciente se calculará el límite de contraste que se le puede administrar con la fórmula de C-G modificada, antes del cateterismo. Los cateterismos diagnósticos y terapéuticos se realizarán de acuerdo a los protocolos locales. En todos los casos se utilizará como contraste radiológico ioxanidol (VISIPAQUE UNIQUE SOFT PACK 320 mg I/ml, AMERSHAM HEALTH, S.A.). Iodixanol es un medio de contraste radiológico no-ionico, dimérico, hexaiodado y soluble en agua.

## **Seguimiento**

Se realizará una determinación basal (antes de la intervención) de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, urea, electrolitos que se repetirá a las 12, 24 y 48 horas después.

La extracción de sangre basal la realizará la enfermera de planta de hospitalización, así como las sucesivas analíticas.

Las determinaciones se realizarán en el laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del hospital por técnicos cegados con respecto a la intervención del paciente.

## **Variables de estudio**

### 1. Variables de resultado o dependientes

#### 1.1. Variable de eficacia principal:

1.1.1 Elevación de creatinina sérica mayor o igual a 0,5 mg/dl respecto a la basal dentro de las 48 horas tras la exposición.

1.1.2 Disminución de la tasa de filtrado glomerular.

Tasa de filtrado glomerular mayor o igual al 25% respecto a la basal dentro de las 48 horas tras la exposición.

1.1.3 Volumen de contraste.

Si superan el límite calculado, el porcentaje en el que se supera.

#### 1.2. Variables de seguridad(1:sí;2:no)

### 1.2.1 Nefropatía inducida por contraste (NIC)

Elevación de los niveles de creatinina sérica mayor o igual al 25% de los niveles basales dentro de las primeras 48 horas tras el cateterismo.

### 1.2.2 Fracaso renal agudo que necesita diálisis.

Empeoramiento de la función renal que requiere diálisis o ultrafiltración en los cinco días posteriores al procedimiento.

## 2. Variables independientes:

2.1. Edad (años)

2.2. Sexo (1: hombre; 2: mujer)

2.3. Peso (kilogramos)

2.4. Talla (metros)

2.5. Índice de masa corporal (peso/talla en metros<sup>2</sup>)

2.6. Tratamientos concomitantes (1: sí; 2: no):

- IECA
- ARA II
- Diuréticos
- AAS
- ACÁ
- Estatinas

2.7. Tipo de procedimiento (1: diagnóstico; 2: terapéutico; 3: ambos)

2.8. Clasificación del procedimiento (1: urgente; 2: programado)

2.9. Antecedentes personales del participante (1: sí; 2: no):

- Cirrosis.
- Diabetes: diagnóstico de diabetes mellitus en la historia clínica y/o tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.
- Hipertensión: diagnóstico de hipertensión arterial en la historia clínica.
- Dislipemia: diagnóstico de dislipemia en la historia clínica.
- Gota.
- Enfermedad vascular periférica (EVP): diagnóstico de EVP en la historia clínica.
- Necesidad de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo): BCIAo implantado previamente a la intervención o durante el transcurso de la misma.

- Shock: hipotensión mantenida más de 30 minutos que requiera soporte inotrópico o BCIAo (previo o intraprocedimiento)
- Insuficiencia cardíaca (IC): disnea III/IV de la NYHA con semiología compatible.
- Anemia: Criterios OMS (hematocrito menor del 39% en hombres y menor del 36% en mujeres).
- Indicación del procedimiento: Angina estable , SCASEST , SCACEST y Otras
- Insuficiencia renal crónica: creatinina sérica >1,5 mg/dl ó TFG< 60 ml/min/1,73cm.

## 2.10. Tipo de hidratación.

### Cronograma del plan de trabajo

AÑO 2008		AÑO 2009											
NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	
		1											
2		3							4				

**1: Reclutamiento de pacientes y trabajo de campo:** investigador principal y colaboradores del Laboratorio de Hemodinámica.

**2: Diseño de la base de datos:** epidemiólogo.

**3: Entrada de datos en la base de datos:** investigador principal y colaboradores.

**4: Análisis estadístico y presentación de resultados:** epidemiólogo.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentarán con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se resumirán con su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico en caso de presentar demasiada asimetría.

La comparación de las características previas de los dos grupos, se realizará con el test de la t de Student para muestras independientes en variables cuantitativas o test de la mediana o test de la U de Mann-Whitney según el caso; para las variables cualitativas se utilizará el test de la x<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher.

Se realizará un análisis de medidas repetidas para evaluar las diferencias en medias de la situación basal y el seguimiento para ambos grupos, de todas aquellas variables evaluadas en el seguimiento (urea, creatinina y electrolitos ). El análisis a posteriori se realizará con el test de Bonferroni.

La asociación entre la presencia de nefropatía por contraste y todas las variables independientes consideradas se evaluará, en caso de variables cuantitativas, con el test de la t de Student, su equivalente no paramétrico (U de Mann-Whitney) o con el test de la mediana, según corresponda. En caso de variables cualitativas se evaluarán las diferencias con el test  $\chi^2$  de Pearson o test exacto de Fisher. Se estimará el riesgo relativo (RR) crudo junto a su intervalo de confianza al 95%.

Todas aquellas variables que en el análisis univariado muestren una asociación significativa ( $p < 0,20$ ) o clínicamente relevante con la variable de eficacia a estudio, se evaluarán mediante análisis estratificado con objeto de detectar posibles interacciones entre las variables independientes, empleando para ello el test de Breslow-Day, o posibles factores de confusión, una vez descartada la interacción.

Se ajustará un modelo explicativo de regresión logística no condicional con cada una de las variables de eficacia a estudio y ajustado por cada una de las independientes que en el análisis estratificado hayan mostrado una p de contraste inferior a 0,20 o bien tengan una relación biológica relevante con la presencia de nefropatía. La existencia de interacciones se estudiará introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística, manteniéndose en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. La confusión se evaluará identificando qué predictores inducen cambios importantes en el modelo al ser eliminados uno a uno. Se estimarán los RR ajustados junto a su intervalo de confianza al 95.

En todos los casos se realizará análisis de la población por intención de tratar, que incluirá a todos los sujetos que reciban la intervención y que tengan al menos una evaluación posterior a la intervención, independientemente si se pierden precozmente a lo largo del seguimiento o no. En caso de pérdidas en el seguimiento se realizará arrastre de los datos de la última observación.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazará la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0,05. Los paquetes informáticos utilizados para el análisis serán SPSS 15.0 y Epidat 3.1.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES**

Durante la realización del ensayo se seguirán las normas éticas definidas en la Declaración de Helsinki y las posteriores revisiones (Edimburgo, octubre de 2000). El investigador principal o uno de sus colaboradores informará a cada paciente, de forma pormenorizada, de la naturaleza, propósito y riesgos del estudio, con objeto de que otorgue su conformidad para participar en el estudio, entregándole la Hoja de Información para el Paciente (Anexo II). El consentimiento por escrito se obtendrá de todos Los participantes previamente a la asignación a los grupos de intervención (Anexo III).



Se respetarán las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

El estudio no podrá iniciarse hasta que no se disponga de la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Weisberg, LS, Kurnik, PB, Kurnik, BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45:259.
2. Newsome B, Wamock D, McClellan W, y cols. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increase serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Inter Med*. 2008;168(6):609-616.
3. Bouzas A, Vazquez J, Calviño R, Peteiro J, Flores X, Marzoa R, Piñón P, Aldama G, Salgado J, Vazquez N y Castro A. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardiaco urgente: incidencia, factores de riesgo y pronóstico. *Revista española de cardiología*. 2007 [ acceso el 22 de agosto de 2008 ];60:1026-1034. Disponible en: [http://www.revespcardiologia.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?pid...](http://www.revespcardiologia.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid...)
4. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Mas D, Díez C, Altimir S y Valle V. Significado pronóstico del aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardiaca y creatinina sérica normal. *Revista española de cardiología*. 2007 [ acceso el 18 de agosto de 2008 ]; 60:1315-1318. Disponible en: [http://www.revespcardiologia.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.resumen?pid...](http://www.revespcardiologia.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.resumen?pid...)