

Universidad Nacional Autónoma de México.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

N-acetilcisteína en la prevención de la Nefropatía por
Medio de Contraste.

Tesis

Que para obtener el diploma de especialista en
Nefrología

Presenta:

Dra. Verónica Ramírez Ramírez

Asesor: Dr. Pedro trinidad ramos.

Sitio donde se realizo el estudio:
Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades y
Departamento de Cardiología del Hospital de Cardiología del
Centro Medico Nacional siglo XXI

México DF. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris.
Directora de educación e
Investigación e salud.

Dr. Pedro Trinidad Ramos
Asesor de tesis
Jefe de servicio
Departamento de Nefrología.

N-acetilcisteína en la prevención de la Nefropatía por medio de contraste.

Tesis

Que para obtener el diploma de especialista en Nefrología

Presenta:

Dra. Verónica Ramírez Ramírez

Asesor: Dr. Pedro trinidad ramos.

Sitio donde se realizo el estudio:
Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades y
Departamento de Cardiología del Hospital de Cardiología del
Centro Medico Nacional siglo XXI

México DF. 2006

CONTENIDO

INDICE.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIDFICACION.....	8
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
ANALISIS ESTADISTICO.....	9
RESULTADOS.....,	10
DISCUSION.....	12
CONCLUSIONES.....	12
REFERENCIAS.....	13

ANTECEDENTES

Con el avance tecnológico en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el uso de medio de contraste intravenoso (MC) en el medio hospitalario es cada vez más frecuente y con ello la insuficiencia renal aguda (IRA) secundario a su efecto nefrotóxico, lo que se conoce también como Nefropatía por medio de contraste (NP-MC), la cual esta asociada con incremento de los costos secundario a larga estancia intrahospitalario así como alta morbilidad y mortalidad. Los individuos con función renal normal, no son considerados como factor de riesgo. Sin embargo aquellos pacientes con falla renal preexistente son más propensos a experimentar complicaciones posteriores ala administración del medio de contraste.

Berkseth y Kjelltrand definen la NP-MC como el daño agudo de la función renal que sigue a la exposición del material de contraste radiográfico y en la que se han excluido otras posibles etiologías del daño renal. Se utilizan diferentes parámetros para medir la IRA, como el incremento de la creatinina sérica (Crs) igual o mayor a 0.5 mg/dl sobre el valor basal (precontraste), incremento de la Crs de más del 50% sobre la cifra basal. Una reducción en la depuración basal de creatinina calculada del 50% respecto a la basal, una disminución de la función renal que amerite diálisis, entre otras.

Lo anterior dificulta la interpretación y comparación de los diferentes estudios al respecto.

La incidencia de la NP-MC varía considerablemente en la literatura y en diferentes grupos. En pacientes sin comorbilidades es de aproximadamente 3 a 5%. Sin embargo, en pacientes ancianos con insuficiencia renal crónica preexistente o diabetes mellitas, el riesgo es cercano a 40%

Existen numerosas teorías acerca de la patogénesis de la NP-MC. Las características del MC, su contenido iónico, concentración, osmolaridad, hipoxia concomitante y la presencia de otros factores de riesgos son ciertamente aspectos que pueden determinar el grado de daño celular. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la NP-MC, son la diabetes Mellitus y la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Ambas se encuentran con gran frecuencia en pacientes que son sometidos a cateterismo cardiaco.

La enfermedad renal crónica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la NP-MC, esta es inversamente proporcional a la tasa de filtración glomerular (TFG), pero se incrementa de manera exponencial a partir de la ERC estadio 3, es decir en pacientes con una TFG de 60 ml/min o creatinina sérica de 1.2 mg/dl. En este grupo de pacientes el riesgo de NP-MC es de hasta 55%, 20 veces más elevado que en pacientes sin comorbilidades. La diabetes Mellitus es el segundo factor de riesgo más importante para el desarrollo de la NP-MC, probablemente por alteraciones de la función renal y endotelial. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo de NP-MC cinco veces mayor que los no diabéticos.

Las enfermedades cardiovasculares son conocidas como factores que pueden alterar la hemodinámica renal. Además de que, estos pacientes son precisamente los que se someten a cateterismo cardiaco. Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar NP-MC. La historia de infarto reciente y los niveles de troponina T en pacientes con ERC son predictores de mortalidad cuando son sometidos a una intervención coronaria percutánea.

En general dos aspectos patogénicos pudieran explicar el origen de la NP-MC.

El mecanismo por el cual se produce la NP-MC es muy complejo, con la interacción de múltiples factores. Como la toxicidad directa a las células epiteliales tubulares y del endotelio renal, alteraciones hemodinámicas y la participación de múltiples mediadores.

La existencia de daño renal previo al uso de MC es un factor de riesgo reconocido de manera universal y hasta el momento es el único independiente. El segundo factor de riesgo de importancia es la presencia de diabetes, otros factores de riesgo sugeridos son la hipertensión arterial sistémica, el volumen administrado de MC (relación directamente proporcional) aplicaciones repetidas de MC, MC iónicos (mayor osmolaridad) uso concomitante de drogas nefrotóxicas, edad avanzada, episodios previos de NP-MC, mieloma múltiple. Deshidratación e insuficiencia cardíaca crónica u otro estado de bajo gasto cardíaco, enfermedad vascular periférica e hiperuricemia.

El MC, por sus características fisicoquímicas causa apoptosis de las células tubulares y del asa de Henle, además de sobreactivar a células endoteliales y tubulares con lo que aumenta los niveles de vasoconstrictores de la arteria aferente como tromboxano A₂, endotelina 1, histamina, adenosina, angiotensina II. Por otro lado la producción de vasodilatadores como la prostaciclina y óxido nítrico que deberían compensar esta respuesta vasoconstrictora se atenúan por la toxicidad del MC., lo cual conjuntamente producen aumento de las resistencias vasculares renales con disminución del flujo sanguíneo renal (FSR), de la tasa de filtración glomerular (TFG), de la función tubular (disminuye la natriuresis), que se traduce en isquemia renal afectando principalmente la médula renal. Esta isquemia produce gran cantidad de radicales libres de oxígeno (RLO) que causan mayor daño celular e inhiben la producción de óxido nítrico, llevando frecuentemente a la NP-MC.

La tercera causa de insuficiencia renal adquirida en el hospital es debida a la administración intravascular de MC. Hasta 50% de los casos de NP-MC son secundarios a procedimientos de cateterismo cardíaco y angioplastia coronaria.

El resto es secundario a estudios tomográficos (33%), angiografías periféricas (87%) u otros procedimientos. La mortalidad hospitalaria puede ser hasta 35% en los pacientes que desarrollan NP-MC.

La mortalidad a largo plazo también se incrementa en pacientes con NP-MC, siendo de hasta 45%, comparada con 15 a 20% en pacientes sin NP-MC que fueron sometidos a angioplastia coronaria. La mortalidad a los 2 años en pacientes con NP-MC que requirieron de diálisis se ha reportado de hasta 81%.

Existen otras complicaciones asociadas a la NP-MC, incluyendo mayor número de complicaciones cardiovasculares, menores índices de éxito del procedimiento, mayores requerimientos trasfusionales e incremento de la estancia intrahospitalaria. Aproximadamente 30% que sufren NP-MC tienen algún deterioro de la función renal residual.-

La NP-MC corresponde al 10% de todas las causas de IRA en los pacientes hospitalizados. Los pacientes con NP-MC se presentan típicamente con incremento de los niveles de creatinina dentro de las 24 a 48 hrs. posterior a la exposición del medio de contraste. La creatinina sérica generalmente tiene un pico a los 3 a 5 días y regresa a sus niveles de base aproximadamente a los 7 a 10 días. La falla renal aguda es no oligúrica en la mayoría de los casos. El urianálisis habitualmente muestra cilindros granulares, células del epitelio tubular, y proteinuria mínima, en la mayoría de los casos es totalmente blando. La mayoría, pero no todos los pacientes, exhiben disminución de la fracción excretada de sodio (FeNa). El diagnóstico de la NP-MC, es obvio si el curso típico de eventos es seguido a la administración de MC.

La importancia clínica de la NP-MC puede no ser inmediatamente obvia, dada la alta frecuencia de recuperación de la función renal, pero esto no significa que sea una complicación benigna.

En pacientes con ERC preexistente, la NP-MC se desarrolla aproximadamente el 15% de los pacientes posterior a angiografía coronaria.

En pacientes quienes desarrollan posterior a la intervención coronaria, la mortalidad hospitalaria se estima en un 25%, y la mortalidad a un año en 55%. Se han utilizado varios agentes profilácticos como calcioantagonistas, teofilina, dopamina, y péptido natriuretico auricular, en el intento de prevenir la NP-MC, pero todos han fracasado. La hidratación continúa siendo el manejo estándar en la prevención de la NP-MC, sumando a esto el uso de medio de contraste de baja osmolaridad.

La mayoría de las lesiones reportadas aparecen cuando se emplean medios hiperosmolares convencionales, que tienen osmolaridad de entre 1500 y 1880 mOsm/Kg. El empleo de sustancias de contraste no iónicas, de baja osmolaridad (600-850 mOsm/Kg.) redujo sensiblemente estos efectos adversos.

Se refiere en reportes recientes que la NP-MC es la tercera causa de IRA adquirida. Cerca de la mitad de estos pacientes, la NP-MC ocurre durante procedimientos de diagnóstico o terapéutica, como la intervención coronaria percutánea.

La incidencia de NP-MC es baja en la población general y ha sido estimada en menos de 2%. En aquellos pacientes con Nefropatía preexistente, la incidencia se eleva hasta rangos de 12 a 50%. Los estudios clínicos a largo plazo han demostrado que el uso de MC de baja osmolaridad reduce de forma significativa el riesgo de NP-MC comparados con el uso de de MC de alta o mediana osmolaridad. La manera mas efectiva de prevenir la NP-MC es una adecuada hidratación, uso de MC no iónico, limitar el volumen de MC administrado y evitar medicamentos nefrotóxicos. En general debe administrarse solución salina al 0.45% o 0.9% a razón de 0.5 a 1 ml/Kg./hr. por lo menos 65 a 12 hrs. previas a la administración del MC y debe continuarse entre 12 a 10 hrs. después del procedimiento.

Para los pacientes con procedimientos de urgencias. La administración intravenosa de 500 ml de cualquier cristalóide, seguida de regímenes anteriores ha demostrado ser benéfica.

La N-acetilcisteína (NAC) tiene el potencial efecto de reducir la nefrotoxicidad por MC a través de su efecto antioxidante y vasodilatador al prevenir la degradación del óxido nítrico endotelial. Un estudio inicial demostró la elevación de creatinina mayor de 0.5 mg/dl en 2% de los pacientes que recibieron NAC comparados con 21% del grupo control ($p < 0.01$). Un metanálisis reciente sugiere el efecto benéfico de la NAC (OR 0.54 a 0.73 para NP-MC) sin embargo deben tomarse con reserva, dado los reportes individuales.

La mayoría de los estudios han utilizado NAC una dosis de 600 mg dos veces al día por 2 días. Comenzando el día anterior al procedimiento. La NAC no es un sustituto de la administración de líquidos intravenosos, pues en todos los estudios tanto el grupo control como el de intervención han recibido una adecuada administración de cristalóides.

Existe un estudio que intentó determinar si la NAC intravenosa podría prevenir la NP-MC en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco de urgencia y que, por ende, no hubieran podido tener adecuada reparación en cuanto a líquidos o NAC. En este estudio se administró NAC IV a dosis de 150 mg/Kg. media hora antes del cateterismo, seguido de 50 mg/Kg. durante 4 hrs. posteriores o placebo, junto con cristalóides., demostrando una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de NAC.

Se recomienda calcular la depuración de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault, o mejor aun, la tasa estimada de filtración glomerular en la fórmula del estudio MDRD, en todos los pacientes que vayan a ser expuestos a medio de contraste intravenoso o intraarterial, de manera especial en aquellos pacientes que son sometidos a cateterismo. Esto permitirá conocer si los pacientes cumplen con criterios para beneficiarse con NAC y para estratificación del factor de riesgo.

Todo paciente con depuración de creatinina menor o igual a 60 ml/ min o creatinina serica mayor o igual a 1.2 mg/dl debería recibir NAC, 600 mg vo c, 12 hrs. un día antes y un día después del procedimiento. Alternativamente puede utilizarse una infusión de bicarbonato, pero solo existe un estudio demostrando su utilidad.

JUSTIFICACION.

El uso de medio de contraste, en forma diagnóstica como terapéutica es causa importante de IRA en el medio hospitalario, ocupando dentro de estas el tercer lugar, esto se asocia a incremento de estancia intrahospitalaria, principalmente en pacientes con daño renal crónico previo y algunos otros factores de riesgo bien conocidos. Existen varios métodos que se han utilizado para prevenir la NP-MC, desde los farmacológicos. Hasta el uso de medio de contraste de baja osmolaridad, sin embargo la incidencia de esta sigue alta. Es importante recalcar que no existen estudios costo-beneficio sobre diferentes intervenciones para prevenir la NP-MC y aunque los cristaloides y la NAC son baratos, estos estudios son necesarios por sus implicaciones en salud pública.

OBJETIVO.

Comparar el efecto de la hidratación sola contra el efecto de la hidratación más N-acetilcisteína en la prevención de la Nefropatía por medio de contraste.

PACIENTES Y METODOS.

Se realizó un ensayo clínico abierto en pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiología del Hospital de Cardiología del CMN S XXI de septiembre a diciembre de 2005, con diagnóstico de cardiopatía isquémica, todos candidatos a cateterismo cardíaco de forma terapéutica o diagnóstica. Se reunió quince pacientes, que se dividieron en 2 grupos. Los criterios de selección para la inclusión fueron pacientes hospitalizados en los servicios de Cardiología, con exámenes de laboratorio previo y posterior a la exposición al medio de contraste, ambos sexos, mayores de 18 años. Criterios de no inclusión: falta de exámenes de laboratorio de control, así como de expediente clínico, se eliminaron pacientes que tuvieron IRA de otra causa identificada. Se iniciaron medidas de nefroprotección con hidratación a razón de 1ml/Kg./hr por vía intravenosa en el grupo 1, y el grupo 2 hidratación más NAC 600 mg vía oral cada 12 hrs. un día previo y un día posterior a la administración del medio de contraste. Se verificó la administración del fármaco en las hojas de enfermería del servicio tratante. Se determinó Crs basal (mg/dl) y a las 48 a 72 hrs. posteriores, vigilancia del volumen urinario y constantes vitales hasta la resolución de la agudización o la necesidad de inicio de terapia de reemplazo renal en cualquiera de sus modalidades. En todos los pacientes se utilizó medio de contraste no iónico. Hidrosoluble, no se registró la cantidad administrada. Se definió Nefropatía por medio de contraste a la aparición de insuficiencia renal aguda dentro de las primeras 48 hrs. posteriores a la aplicación de medio de contraste intravenoso que no está relacionada con otras causas.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizo t de student, para las variables numéricas considerándose significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se realizo cateterismo cardiaco a quince pacientes, que se dividieron en 2 grupos, en formas aleatorizada se administro las medidas de Nefroprotección. El grupo 1 fueron pacientes que se dio hidratación previa y posterior a la exposición al medio de contraste, el grupo 2 fueron pacientes que recibieron hidratación más NAC a la dosis establecida como terapéutica. En el grupo 1 fueron ocho pacientes, el grupo 2 siete pacientes. Ambos grupos con ERC estadio III a IV de la clasificación de K-DOQI, utilizando para el cálculo de la TFG la formula de Cockroft-Gault, similares en la etiología, así como en edad. Peso, sexo. IMC, niveles séricos de sodio y potasio (tabla 1). Se determino la tensión arterial en todos los pacientes. Todos tuvieron niveles de creatinina y BUN de base al inicio del estudio, con determinación de creatinina 48 hrs. posteriores a la exposición al medio de contraste, hasta la recuperación de la función renal o inicio de diálisis. Todos los pacientes utilizaron medio de contraste no iónico no se determino en forma individual la cantidad del mismo. El grupo 1 (N=8) se observo un incremento en los niveles de creatinina, con rangos basales de 0.9 a 5.80 mg/dl con una media de 2.60, incrementando a las 48 hrs. 1.80 hasta 7.70 media de 3,6, 2 pacientes iniciaron diálisis, uno de ellos hemodiálisis en forma transitoria y otro paciente diálisis peritoneal en forma definitiva, $p < 0.05$. El grupo 2 (N=7), los niveles basales de creatinina fueron de 1.80 a 2.70 mg/dl con una media de 2.32 mg/dl, tras la exposición al medio de contraste se observo un incremento mínimo de los niveles de 1.90 a 3.50 mg/dl. Con una media de 2.45 mg/dl. Ninguno requirió de diálisis, p NS. (Tabla 2). Los niveles de electrolitos posteriores a ala administración de medio contraste, así como el BUN no fue determinado.

Tabla 1. Características demográficas.

variable	Grupo 1 (N=8)	Grupo 2 (N=7)
Edad	67.2+/- 5.39	64+/-4.79
Genero M/F	5/3	3/4
Talla	1.64+/-0.92	1.59+/-0.13
Peso	70.8+/-17.0	64+/-10.29
IMC	26.1+/-6.33	25.3+/-3.30
Etiologia ND/NAE	6/2	6/1

Tabla 2.

variable	Grupo 1 (N=8)	Grupo 2 (N=7)
Cr basal	2.6+/-1.39	2.32+/-0.314
Cr 48 hrs	3.6+/-2.22*	2.4+/- 0.517 **
TFG	34.36+/-24.36	30.6+/-7.5
TRR	2	No
Na	140+/-5.29	139+/-2.6
K	4.43+/-0.2	4.4+/-0.4
TA	115+/-11.95	118.6+/-12.1
TAD	72.5+/-7	75.7+/-9.8

* p= 0.03 vs Cr basal

** p= NS

DISCUSION.

En el presente estudio se observó que aquellos pacientes que recibieron tratamiento con NAC tuvieron menos incremento en los niveles de creatinina tras la exposición del medio de contraste, sin necesidad de terapia de reemplazo renal, no así en los pacientes que recibieron solo hidratación. Todos los pacientes tenían las mismas características demográficas al inicio del estudio. De los pacientes que recibieron TRR, un paciente requirió de diálisis peritoneal ya que su Cr basal fue de 5 mg/dl, su control posterior sugirió diálisis a permanencia.

El estudio dentro de sus limitantes, maneja una muestra pequeña, además no fue posible determinar la cantidad de medio de contraste administrado, lo cual se ha considerado como un factor de riesgo importante para definir la nefrotoxicidad. Con lo anterior nos sumamos a la opinión del uso beneficioso de la NAC en pacientes de alto riesgo.

No existen estudios sobre NAC que se hayan realizado en México o Latinoamérica. Y la efectividad de las medidas profilácticas de la NAC se desconocen en estas poblaciones. Esto debería servir como incentivo para desarrollar estudios aleatorizados y controlados sobre la prevención de la NP-MC.

Ante la elevada prevalencia de Diabetes Mellitus y el constante incremento en morbilidad cardiovascular y en procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se observa en la actualidad se vuelve necesario difundir las estrategias para prevenir la NP-MC, una complicación frecuente del cateterismo cardiaco.

CONCLUSION.

El uso de N acetilcisteína puede considerarse, en base a nuestros resultados, benéfico como medida preventiva para la Nefropatía por medio de contraste.

REFERENCIAS.

1.- Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, sarnak M J; Prevention of Radiocontrast nephropaty with N-acetilcysteine in patients with chronic kidney disease: A meta analysis of randomized, controlled trials. Am J Kid dis 2004; Jan; 43(1):1

2.- Buenrostro L E, Tellez J F, Torre A. fisiopatología de la nefropatia por medio de contraste. La revista de investigación 2000, may-jun; 52(3):306.

3.- Asif A. Epstein M. prevention of radioconstrast-induced nephropathy. Am J K dis 2004, jul;44(1):12.

4.- Cohen J, Harrington J, Madias N: Contrast-medium-induced acute renal failure. Kidney Int 1998;53:230.

5.- Murphy S, Barret B, Parfrey P. Contrast Nephropaty . J Am Soc Nephrol 2000;11:117

6.- Fung J, Szeto C, Wilson W. Effect of N-actilcysteine for prevention of contrast Nephropaty in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. Am J K Dis 2004, may, 43(5):801.

7.- Kshirsagar A, poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N acetilcysteine for prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta analysis of prospective controlled trials. J Am Soc Nephrol 2004;15:761.

8.- Mc Culough PA, Wolyn R, Levin RN, O Neil WW. Acute renal failure after coronary intervention; incidence, risk factors and relationship to mortality. Am J Med 1997;103:368.

9.- Solomon R, Wagner C, Man S, Silva P. effect of saline, mannitol, and furosemide on the acute decreases in renal function induced by radio contrast agents. N Eng J Med 1994; 331:1416.

10.- Nikolsky E. Aymong ED. Dargas G, Mehran R. Radiocontrast Nephropathy. Identifying the high-risk patients and the implications of exacerbating renal function. Rev Cardiovasc Med 2003;4(suppl 1) :S7.

11.- Aspelin P, Aubry P, Franson SG, Strasser R, Willwnbrock R et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography-the NEPHRIC study. N Eng J Med 2003;348:491.

12.- Berns AS, Nephrotoxicity of contrast media. Kidney int. 1989; 36:730.

13.- American diabetes association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005; 28:S4-S36.

14.-Levey A, Eckardt K-U Tsukamoto Y, Levin A, Coresh j, Rossert J, et al. definition and classification of chronic kidney disease: a position

statement from kidney disease: improving Global outcome. *Kidney Int* 2005; 67:2089-2100.

15.- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Eng J Med* 1996 ; 334 :1448-59.

16.- Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW, Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury. (The APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89:356-58.

17. - Baker CSR, Wragg A, Kumar S. De Palma R, Baker LRI et al. A rapid protocol for the prevention of contrast induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2114-18.

18.- Barret B, Parfry P, preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Eng J Med* 2006; 354:379:386.