

**PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE:  
COMPARACIÓN ENTRE N-ACETIL CISTEÍNA Y LA  
COMBINACIÓN DE N-ACETIL CISTEÍNA CON BICARBONATO DE  
SODIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Herazo Bustos Cherina**

**Álvarez Gaviria Manuel**

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Especialización Epidemiología Clínica

2014

PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE:  
COMPARACIÓN ENTRE N-ACETIL CISTEÍNA Y LA COMBINACIÓN DE N-  
ACETIL CISTEÍNA CON BICARBONATO DE SODIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
LA LITERATURA

Herazo Bustos Cherina

Álvarez Gaviria Manuel

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en epidemiología clínica

Asesor metodológico:

Toledo Arenas José Daniel

Universidad El Bosque

División de Posgrados

Facultad de Medicina

Especialización Epidemiología Clínica

2014

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.



## **Agradecimientos**

A Dios gracias por permitirnos llegar hasta este punto de nuestras vidas. Con su apoyo hemos podido lograr parte de nuestras metas y continuar en el camino de la medicina alcanzando un objetivo más.

Para nuestros padres y hermanos son eternos los agradecimientos por el apoyo, la comprensión y el amor eternamente brindado, siempre vitales para este proyecto.

Finalmente, nos permitimos decirles gracias a nuestros docentes y asesores durante este tiempo, sin los cuales el camino hubiera sido aún más difícil que el vivido.

## Tabla de contenido

Introducción .....	10
Marco Teórico.....	11
Planteamiento del problema.....	17
Justificación.....	18
Objetivos .....	19
Materiales y métodos. ....	20
Cronograma de actividades .....	24
Resultados .....	25
<i>Resultados de la búsqueda:</i> .....	25
<i>Estudios incluidos:</i> .....	26
<i>Estudios excluidos:</i> .....	27
<i>Riesgo de sesgo:</i> .....	30
<i>Resultados de la intervención:</i> .....	32
<i>Análisis de sensibilidad:</i> .....	34
<i>Análisis por subgrupos:</i> .....	34
Discusión.....	35
Conclusiones .....	38
Conflicto de intereses.....	38
Referencias .....	39
Anexo 1 Formato Extracción de Datos .....	44
Anexo 2 Estrategia de búsqueda .....	45
Anexo 3 Características de los estudios .....	46
Anexo 4 Estudios no incluidos.....	56
Anexo 5 Análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos .....	65
Anexo 6 Formato artículo .....	67

## Lista de tablas y graficas

Tabla 1, <i>Factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía por medio de contraste; modificado de (26)</i> .....	11
Tabla 2, <i>Estudios acerca de la prevención de nefropatía inducida por contraste con tres métodos</i>	14
Tabla 3, <i>Estudios que evalúan el uso combinado de NAC y bicarbonato</i> .....	16
Tabla 4, <i>Estudios de la revisión</i> .....	28
Tabla 5, <i>resumen del riesgo de sesgo</i> .....	31
Tabla 6, <i>nefropatía inducida por contraste</i> .....	32
Tabla 7, <i>mortalidad</i> .....	33
Tabla 8, <i>necesidad de terapia de reemplazo renal</i> .....	33
Figura 1, <i>gráfico de la selección de estudios</i> .....	26
Figura 2, <i>gráfico del riesgo de sesgo</i> .....	31

La nefropatía por contraste es una de las principales causas de lesión renal aguda en los pacientes hospitalizados. Los pacientes con esta condición padecen de mayores complicaciones sistémicas y cardíacas intrahospitalarias, además de que se incrementa la estancia hospitalaria general y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la necesidad de diálisis, y la mortalidad a un año. Por la falta de claridad respecto a la eficacia de los métodos para su prevención, se necesita conocer si hay diferencias entre la combinación de dos de los métodos más usados (N Acetil cisteína y bicarbonato) frente al uso clásico de la N-Acetil cisteína con otro tipo de hidratación respecto a la seguridad y eficacia en la prevención del deterioro de la lesión renal inducida por medios de contraste.

*Materiales y métodos:* se realizó una búsqueda sistemática de la literatura conducente a metaanálisis con los términos Mesh: "Acetylcysteine", "Sodium Bicarbonate", "Kidney Diseases", "Prevention"; y palabras clave: "contrast induced nephropathy", de experimentos clínicos aleatorizados en adultos excluyendo las presentaciones en forma de resumen.

*Resultados:* se encontraron 7 estudios con un RR de nefropatía inducida por contraste de 0,65 (IC 95%=0,34-1,24; p= 0,2), las variables de mortalidad y terapia de reemplazo renal de RR 0,56 (IC 95%= 0,2-1,59; p= 0,27) y 0,62 (IC 95%= 0,14-2,71; p= 0,53), respectivamente. La hospitalización no fue reportada en ninguno de los estudios.

*Conclusión:* no fue posible determinar diferencias estadísticamente significativas en seguridad y eficacia con los datos matemáticos obtenidos. Sin embargo esto puede ser debido a la calidad y cantidad de los estudios evaluados.

**Palabras clave:** "Acetilcisteína", "Bicarbonato de Sodio", "Enfermedades Renales", prevención



Contrast induced nephropathy is one of the main causes of acute kidney injury in hospitalized patients. Patients with this condition suffer more systemic and heart complications, dialysis requirement, increases general hospital and intensive care unit staying, and one year mortality. Due to the lack of clarity about the preventions' method efficacy, it is needed to know if there are differences between the two more used methods (N-acetylcysteine and sodium bicarbonate) and the classic N-acetylcysteine plus other hydration method in terms of security and efficacy in the prevention of kidney injury induced by contrast media.

*Methods:* we conducted a systematic research and metaanalysis with the mesh terms "acetylcysteine", "sodium bicarbonate", "kidney diseases", "prevention"; and the free term "contrast induced nephropathy" of published randomized controlled trials in adults, excluding presentations in abstracts.

*Results:* we found 7 trials with a RR for contrast induced nephropathy 0,65 (CI 95%=0,34-1,24; p= 0,2), mortality and renal replacement therapy were found in only 4 of the studies with a relative risk of 0,56 (CI 95%= 0,2-1,59; p= 0,27) and 0,62 (CI 95%= 0,14-2,71; p= 0,53) respectively. Hospitalization was not reported on any of the trials.

*Conclusions:* it was not possible to determine statistically significant differences in safety and efficacy with the obtained data. However it may be due the quality and amount of the evaluated studies.

**Key words:** "acetylcysteine", "sodium bicarbonate", "kidney diseases", "prevention"

## **Introducción**

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que usan medios de contraste son muy usados en el ámbito clínico actual. Sin embargo, como todo procedimiento tiene posibles complicaciones, entre estas, se encuentra la nefropatía por contraste, que representa una de las principales causas de lesión renal aguda en los pacientes hospitalizados, originando complicaciones sistémicas, cardíacas, necesidad de diálisis entre otras. Para la prevención de esta patología hay diferentes métodos con evidencia contradictoria entre ellos tanto en ensayos clínicos como en metaanálisis.

Por esto, se realizará una revisión sistemática de la literatura en la que se pueda determinar si hay diferencia entre estos métodos y, en caso de encontrarla, ver cuál de los evaluados presenta mejores resultados.

## Marco Teórico

La nefropatía inducida por contraste (NIC) se define como una disminución de la función renal que ocurra entre 48 y 72 horas posteriores a la inyección intravascular de medios de contraste (9); se diagnostica por un incremento de la creatinina sérica en un 25% o 0,5 mg/dl de la basal, sin una explicación alternativa.

Se considera que la alteración renal por el medio de contraste se debe principalmente a dos mecanismos: lesión directa de las células del túbulo renal y reducción del flujo de la medula renal. La lesión directa empieza minutos posteriores a la exposición y se debe a que el medio de contraste al ingresar a la célula altera la función mitocondrial, con posterior producción de especies reactivas de oxígeno y apoptosis celular (20). Simultáneamente se produce la reducción del flujo de la médula renal, la cual tiene un alto consumo de oxígeno que favorece a que la hipoxia cause mayor daño de las células tubulares en esta porción del riñón (20).

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad, dentro de la cual se incluyen factores propios del paciente (Intrínsecos) y factores asociados al procedimiento (Extrínsecos), como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1, *Factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía por medio de contraste; modificado de (26)*

FACTORES INTRÍNSECOS
→ Enfermedad renal crónica

<ul style="list-style-type: none"><li>-&gt;&gt; Diabetes Mellitus</li><li>-&gt;&gt; Procedimientos urgentes/de emergencias</li><li>-&gt;&gt; Hipotensión concomitante</li><li>-&gt;&gt; Edad Avanzada</li><li>-&gt;&gt; Hematocrito bajo</li><li>-&gt;&gt; Fracción de eyección menor del 40%</li><li>-&gt;&gt; Falla cardíaca congestiva</li><li>-&gt;&gt; Hipertensión</li></ul>
<b>FACTORES EXTRÍNSECOS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>-&gt;&gt; Propiedades del medio de contraste<ul style="list-style-type: none"><li>-&gt;&gt; Contraste hiperosmolar</li><li>-&gt;&gt; Contraste ionizante</li><li>-&gt;&gt; Viscosidad del medio</li></ul></li><li>-&gt;&gt; Volumen del medio de contraste</li><li>-&gt;&gt; Intervalo entre procedimientos</li></ul>

Clínicamente, los pacientes que presentan esa entidad, presentan incremento de la mortalidad a un año entre 2 y 5 veces respecto a aquellos que no la desarrollan (19). Padecen mayores complicaciones sistémicas y cardíacas intrahospitalarias, además de que se incrementa la estancia hospitalaria general y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y la necesidad de diálisis (1, 2, 3, 9).

La profilaxis para la NIC se realiza en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min, con función renal inestable, enfermedad aguda o falla renal aguda (9).

Para su prevención clásicamente se ha usado la hidratación por ser muy costoefectivo en la reducción del riesgo de NIC (12, 13). Una explicación fisiológica de este efecto es el aumento del volumen intravascular, que causa incremento de la diuresis y disuelve el medio de contraste, disminuyendo el contacto directo con la nefrona; además, se suprime el sistema renina angiotensina y la producción de la hormona antidiurética (ADH), por lo que se contrarresta el efecto vasoconstrictor de estos (14) favoreciendo la vasodilatación renal.

Otro método propuesto es la administración de una solución de 154 mEq/L de bicarbonato de sodio, que aparentemente es superior a la solución salina normal (SSN) por las propiedades alcalinizantes del bicarbonato: un ensayo clínico controlado, aleatorizado, de único centro estudio en 119 pacientes el uso del SSN y el bicarbonato de sodio, encontrando una incidencia de NIC de 1,7% en el grupo del bicarbonato y del 13,6% en el grupo de la solución salina (diferencia de 11,9%, IC 95%: 2,6%-21,2%,  $P= 0,02$ ) (6). Sin embargo, este hallazgo no es consistente. El estudio REINFORCE (Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial), realizó un estudio doble ciego, aleatorizado de 145 pacientes en quienes se comparó el uso de cloruro de sodio con bicarbonato de sodio, encontró una distribución similar entre ambos grupos 4,2% en el del bicarbonato vs 2,7% en el de cloruro de sodio  $P= 0,614$ , concluyendo que no hay diferencia en el uso de uno u otro método de hidratación (11).

Por otra parte, una revisión retrospectiva realizada en la clínica Mayo (10), donde se estudiaron pacientes a los cuales se les administró bicarbonato de sodio, NAC y la combinación de bicarbonato con NAC, se encontró que el uso del bicarbonato de sodio solo presentó un incremento de la NIC al compararlo con ningún tratamiento (OR 3,1 IC 95%: 2,28-4,18  $P < 0,001$ ) siendo los resultados: 11% en el grupo sin tratamiento, 15% en

el grupo del bicarbonato de sodio con NAC, 15% en el grupo de solo NAC y 31% en el grupo del bicarbonato de sodio.

Como intervención adicional, se encuentra la premedicación farmacéutica (incluye medicamentos), entre estos, el método más difundido es la N-Acetilcisteína (NAC).

El primer estudio publicado a este respecto es el de Tepel y colaboradores, los cuales estudiaron 83 pacientes con enfermedad renal crónica a los cuales aleatoriamente se les asignó el uso de acetil cisteína y solución salina al 0,45% vs placebo más solución salina al 0,45%. Este estudio presentó que en el grupo del NAC hubo una incidencia del 2% vs un 21% en el grupo control (15).

Posteriormente, se han encontrado estudios contradictorios respecto al beneficio del uso del NAC para la prevención. Coyle y colaboradores realizaron un ensayo aleatorizado donde se comparó la hidratación (oral e intravenosa) vs NAC más + hidratación en pacientes diabéticos; su estudio mostró un 1,4% vs 9,2% respectivamente, concluyendo que el uso de la NAC no presentaba beneficios respecto a un protocolo de hidratación agresivo en pacientes diabéticos (16).

Tabla 2, Estudios acerca de la prevención de nefropatía inducida por contraste con tres métodos

<b>Autor y año</b>	Tipo de estudio	Tipo de pacientes	Grupos de comparación	Presencia de NIC
<b>Tepel y cols. 2000</b>	Prospectivo, aleatorizado	Enfermedad renal crónica, diferentes etiologías	N Acetilcisteína + Solución salina	2%
			Solución salina	21% P=0,01
<b>Coyle y cols. 2006</b>	Aleatorizado, prospectivo, único centro	Diabetes Mellitus	Hidratación (oral e IV)	1,4%

			Hidratación + NAC	9,2%	
				P=0,043	
<b>Adolph y cols. REINFORCE 2008</b>	Prospectivo, aleatorizado, único centro, doble ciego	Enfermedad renal crónica	Bicarbonato de sodio (154 mEq)	de 4,2%	
			Cloruro de sodio	2,7%	
			0,9%	P= 0,614	
<b>From y cols. 2008</b>	Cohortes, retrospectivo	Todos con estudio Rx con medio de contraste, con control creatinina en 7 días	Bicarbonato de sodio + NAC	de 1,07	OR IC 95% (0,68-1,65) P= 0,75
			NAC sola	1,16	(0,87-1,53) P=0,31
			Bicarbonato de sodio solo	de 3,1	(2,28-4,18) P<0,001)
			Ningún tratamiento	1	
<b>Merten y cols. 2004</b>	Prospectivo, aleatorizado, único centro	Enfermedad renal crónica	Cloruro de sodio 154 mEq/l	13,6%	
			Bicarbonato de sodio	de 1,7%	
				P=0,2	

Incluso, hay diferentes resultados en meta-análisis, unos en los que se apoya el uso de la NAC y otros cuyos resultados muestran que no hay diferencia en el uso de la misma (5, 17). Estas conclusiones dispares se le atribuyen, según algunos autores, a sesgos de selección. Un metaanálisis en el cual se evaluó el impacto del sesgo de selección en la evidencia de la NAC, encontró que los estudios publicados como manuscritos presentaban conclusiones y resultados más favorables que los presentados únicamente como resúmenes. Además, entre los publicados, aquellos estudios que favorecían el uso de la NAC se publicaron en revistas de mayor impacto respecto a estudios (de igual calidad) en los que el tratamiento no se mostró efectivo (18).

Recientemente se propone la combinación de la NAC con el bicarbonato de sodio para estimular la reducción de incidencia de la nefropatía inducida por contraste con varios estudios a este respecto. De hecho, hay un metaanálisis del 2009 desarrollado por Brown J y cols acerca de la profilaxis con NAC más bicarbonato mostrando una reducción de la NIC (RR 0,31, IC 95% 0,11-0,87), sin disminuir la necesidad de diálisis (IC 95% 0.16-1.41) (21). Sin embargo estudios de diferente clase publicados posteriores a este metaanálisis mostraron resultados diferentes respecto a la incidencia de NIC (22, 23, 24).

Tabla 3, *Estudios que evalúan el uso combinado de NAC y bicarbonato*

<b>Autor y año</b>	Tipo de estudio	Tipo de pacientes/estudios	Grupos de comparación	Presencia de NIC
<b>Brown J y cols 2009</b>	Metaanálisis	Experimentos clínicos aleatorizados	NAC+ bicarbonato NAC	RR: 0.31 IC(95%): 0.11-0,87
<b>Leone A y cols 2012</b>	Casos y controles	Enfermedad renal aguda, Infarto al miocardio	NAC+bicarbonato NAC+ SSN	8.0% 14.1% p=0.03
<b>Hafiz A, y cols 2012</b>	Experimento clínico aleatorizado	Enfermedad renal, programados para cateterización	NS +-NAC Bicarbonato +- NAC	11,8% 8,8% p: ns
<b>Lee y cols</b>	Experimento clínico aleatorizado	Diabéticos con enfermedad renal	Bicarbonato + NAC SSN + NAC	9% p: 0,17 5,3%



## **Planteamiento del problema**

La nefropatía por contraste es una de las principales causas de lesión renal aguda en los pacientes hospitalizados. Los pacientes con esta condición padecen de mayores complicaciones sistémicas y cardíacas intrahospitalarias, además de que se incrementa la estancia hospitalaria general y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la necesidad de diálisis, y la mortalidad a un año (1, 2, 3, 9).

Para su prevención se cuenta con diferentes métodos, entre estos: bicarbonato de sodio y N-acetil cisteína.

Inicialmente, el uso de la NAC era el más aplicado, sin embargo, por resultados contradictorios en ensayos clínicos y meta análisis, se han originado dudas acerca del efecto del mismo (4, 5).

Por otra parte, hay estudios que favorecen el uso del bicarbonato de sodio frente a la solución salina, mientras que otros lo contradicen (6, 7, 8). Así como hay resultados contradictorios al comparar el uso conjunto de la NAC con el bicarbonato.

Por esta razón, se necesita conocer si hay diferencias entre la combinación de dos de los métodos más usados frente al uso clásico de la NAC con otro tipo de hidratación respecto a la seguridad y eficacia en la prevención del deterioro de la lesión renal inducida por medios de contraste. Por esto surge la pregunta:

¿Existen diferencias en términos de seguridad y eficacia entre la combinación de N Acetil-Cisteína y el bicarbonato de sodio frente al uso de NAC acerca de la prevención de la nefropatía inducida por contraste?

## **Justificación**

La prevención de la nefropatía por contraste es un tema de suma importancia por las consecuencias que representa para los pacientes que la padecen. Por esta razón, se necesita tener una comparación entre dos de los principales métodos de prevención para la nefropatía por contraste, para determinar cual presenta mejores resultados respecto a la función renal de los pacientes.

Impacto científico: con el desarrollo de esta revisión se podrá obtener conocimiento de gran interés para los clínicos cuyos pacientes con algún tipo de enfermedad renal crónica previa o en alto riesgo para la misma que deban ser sometidos a estudios intervencionistas con administración de medio de contraste, pues se permitirá dilucidar si la reciente combinación entre dos de los principales métodos usados en la incidencia de la nefropatía por contraste y en incidencia de mortalidad, necesidad de terapia de reemplazo renal y duración de la hospitalización. Por las repercusiones que presenta esta patología, se estimulará el interés en su prevención y mayor estudio.

## **Objetivos**

### *General:*

Realizar una revisión sistemática cualitativa conducente a metaanálisis para determinar las diferencias en términos de seguridad y eficacia entre la combinación del bicarbonato de sodio y N Acetil Cisteína al compararlo con la N Acetil cisteína y otro método, respecto a la disminución de la nefropatía inducida por contraste.

### *Específicos:*

1. Identificar la eficacia de los métodos de prevención de la nefropatía por contraste
2. Evaluar la diferencia en seguridad en términos de mortalidad, duración de hospitalización y en uso de terapia de reemplazo renal, entre la combinación de NAC con bicarbonato frente al NAC en pacientes sometidos a estudios con medio de contraste.

## **Materiales y métodos.**

*Diseño metodológico:* revisión sistemática de la literatura conducente a metaanálisis.

*Criterios de inclusión:*

- Experimentos clínicos aleatorizados en adultos (mayores de 18 a) acerca de la prevención de la nefropatía inducida por contraste intravascular
- Ensayos que incluyan la combinación de la NAC con el bicarbonato frente a la NAC con otro método de hidratación
- Estudios que presenten valores de creatinina sérica previos al procedimiento y el control a las 48h o más.

*Criterios de exclusión:*

- Reporte dado únicamente en forma de resumen (abstract)
- Estudios clasificados como alto riesgo de sesgo

*Métodos:* con los términos Mesh:"Acetylcysteine", "Sodium Bicarbonate", "Kidney Diseases", "Prevention"; y palabras clave: "contrast induced nephropathy" se limitara la búsqueda a ensayos clínicos controlados.

Se realizara una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Embase, Clinical Trials, Sciencedirect.

En caso de que se encuentren dos publicaciones acerca del mismo estudio, se escogerá la publicación en que se presenten datos más completos según las variables evaluadas en nuestra revisión, seguido de importancia por el año de publicación.

Cuando se tenga el resultado de la búsqueda, inicialmente en Microsoft Excel se realizará una base de datos con los criterios de inclusión y exclusión, para definir cuales estudios se aceptan y cuales se omitirán de la revisión sistemática.

Además se obtendrán datos de congresos y asociaciones, así como recomendaciones de experto para la literatura gris y obtener estudios pendientes por publicar o que no hayan sido publicados. De igual manera, de los artículos obtenidos se revisaran las referencias para este mismo fin, pero se excluirán aquellos donde únicamente se cuente con el resumen del trabajo por no poder evaluar adecuadamente el riesgo de sesgo ni obtener información completa del ensayo clínico.

La selección de los estudios, la evaluación de calidad y la extracción de datos se realizará por los dos investigadores de forma individual, y en caso de haber disparidad se llegará a consenso entre los dos, en caso de no conseguir consenso, se excluirá el estudio.

La extracción de datos se realizará con el formato del anexo 1.

En otra hoja de Excel, donde se encuentren los estudios escogidos, se escribirán los hallazgos de cada estudio como resultado principal la nefropatía inducida por contraste, y como desenlaces secundarios la terapia de reemplazo renal, mortalidad y hospitalización, analizándolo de acuerdo a la presencia de ellas en los estudios. En esta base de datos se escribirá el número de afectados, el total de cada brazo del estudio, y posteriormente se

hallará la razón de riesgos de cada uno para armar un diagrama de bosque en el programa Review Manager 5, de la colaboración Cochrane (34).

### *Análisis*

La evaluación del riesgo de sesgo se realizará teniendo en cuenta: el sesgo en los mismos así: se evaluarán los sesgos de: selección (generación de la secuencia y ocultación de la asignación); realización (cegamiento de los participantes y del personal); detección (cegamiento de los evaluadores de resultado); desgaste (datos incompletos acerca de los abandonos); notificación (notificación selectiva de resultados), con ayuda de la herramienta para evaluar riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane. De acuerdo a lo obtenido, se excluirán los estudios clasificados como “alto riesgo de sesgo” de la revisión.

En términos de incidencia de nefropatía inducida por contraste, la terapia de reemplazo renal, y mortalidad se usarán variables dicotómicas y se evaluarán en razones de riesgos de Mantel-Haenzel. En la evaluación de los días de hospitalización posterior al procedimiento que requiere nefroprotección, se usará escala de razón y se estimarán en diferencia de medias.

Se evaluará la heterogeneidad con el  $I^2$ , en caso de encontrarla (superior al 50%), se usará el modelo de efectos aleatorios para la evaluación de las variables, de lo contrario usaremos el modelo de efectos fijos.—Sin embargo si la heterogeneidad supera el 80% no se considerará la realización de un metaanálisis, así como en caso de existencia de heterogeneidad clínica según los investigadores.

Se considerará la realización del gráfico de embudo para considerar el sesgo de publicación en caso que los estudios sean mínimo 10 (27).

El análisis por subgrupos se realizará de acuerdo a las diferencias en el tipo de medio de contraste (hiperosmolar, isoosmolar, etc), y la dosis usada de la NAC entre los estudios.

Finalmente, el análisis de sensibilidad se dará teniendo en cuenta variaciones en el modelo usado para el metaanálisis inicialmente, las demás consideraciones serán de acuerdo a los hallazgos de la revisión que se consideren pertinentes para la misma.

### Operacionalización de variables

Nombre	Definición	Tipo	Valor
<b>Nefropatía inducida por contraste</b>	Incremento en la creatinina sérica de más del 25% o más de 0,5 mg/dl de la línea de base	Razón de riesgos	0-∞
<b>Terapia de reemplazo renal</b>	Necesidad de uso de hemodiálisis o diálisis peritoneal posterior a procedimientos	Razón de riesgos	0-∞
<b>Mortalidad</b>	Número de muertes en cada grupo	Razón de riesgos	0-∞
<b>Hospitalización</b>	Días de hospitalización posterior al procedimiento que requiere nefroprotección	Diferencia de medias	-∞-∞

### Cronograma de actividades

Actividad	Responsables	MESES AÑO 2013												MESES AÑO 2014						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	
<b>Planteamiento de la pregunta</b>	Investigadores			X	X	X														
<b>Revisión Bibliográfica</b>	Investigadores	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
<b>Protocolo de investigación</b>	Investigadores					X	X	X	X											
<b>Presentación a comité e investigación</b>	Investigadores					X				X		X				X			X	
<b>Recolección de datos</b>	Investigadores			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
<b>Análisis de resultados</b>	Investigadores										X	X	X	X	X	X	X			
<b>Discusión y conclusiones</b>	Investigadores															X	X	X	X	X
<b>Sustentación final</b>	Investigadores																			X
<b>Presentación documento y artículo final</b>	Investigadores																			X



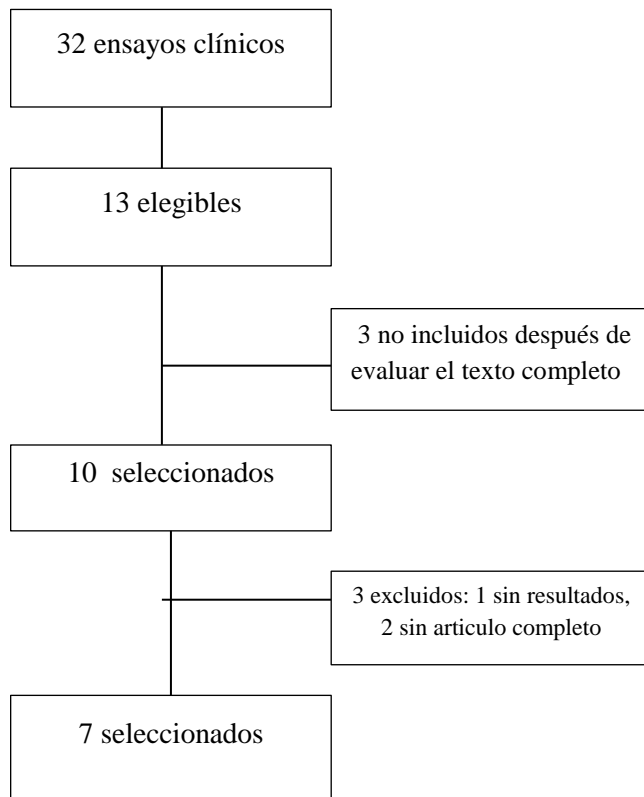
## **Resultados**

### *Resultados de la búsqueda:*

Se realizó una revisión seriada de la literatura publicada en las bases de datos Scencedirect, Pubmed, Clinical Trials y Embase, tomando como referencia todos los estudios publicados hasta enero del 2014, con los términos Mesh "Renal Insufficiency", "Acute Kidney Injury", "Sodium Bicarbonate", "Acetylcysteine", "Contrast Media" y los términos libres Acetylcysteine, Sodium Bicarbonate, contrast induced nephropathy; además se realizo una búsqueda secundaria en las referencias de algunos metaanálisis encontrados que se consideraron relevantes para la revisión, sin embargo, no fue posible encontrarlos en las revistas referenciadas.

Al finalizar la búsqueda se hallaron un total de 32 experimentos clínicos, de los cuales 13 se consideraron elegibles para evaluar el texto completo, excluyendo un total de 7 posteriormente.

Figura 1, *gráfico de la selección de estudios*



*Estudios incluidos:*

Los estudios incluidos son 7 ensayos clínicos aleatorizados (ver tabla 4) donde se compara la incidencia de la nefropatía por contraste en la combinación de bicarbonato de sodio y N acetil cisteína (NAC) contra solución salina y NAC.

En diferentes estudios existía uno o dos grupos adicionales que no fueron incluidos en el análisis por las siguientes razones:

En Briguori 2007 (29) hay otro brazo en el que se agrega el ácido ascórbico a los grupos de comparación.

Hafiz 2012 (22) se adicionó NAC solo a la mitad de cada grupo del estudio.

Ratcliffe 2009 (31) tiene dos grupos adicionales uno de solución salina normal sola y otro

con solo bicarbonato de sodio.

El estudio de Heguilen 2013 (32) también incluyó un grupo de solo bicarbonato que tampoco fue incluido.

Para evaluar las características de los estudios, ver anexo 3.

*Estudios excluidos:*

En total se excluyeron 25 estudios. La principal causa de exclusión estaba determinada por la no inclusión de la combinación NAC y Bicarbonato de sodio en la comparación la combinación de NAC y bicarbonato de sodio; también se excluyeron 3 estudios donde no se encontraron datos completos.

Hay que resaltar que en Clinical Trials se encontraron dos estudios cuyos protocolos concuerdan con nuestra búsqueda sin embargo en uno de ellos no se encontraron los resultados y no hubo respuesta por parte de los autores, mientras que en el otro se encontró el resumen pero no el artículo completo.

En la búsqueda secundaria, se encontraron artículos de un metaanálisis (21) que según lo descrito en el mismo se ajustaban a nuestra búsqueda, sin embargo al no poder ser encontrados en las revistas referenciadas como artículo completo, no se considero su inclusión.

Para mayor detalle, ir al anexo 4.

Tabla 4, *Estudios de la revisión*

Autor y año	Total de pacientes incluidos revisión	Grupo NAC + bicarbonato		Grupo NAC + otro		Criterio de inclusión	Cegamiento	Medio de contraste
		N	Protocolo NAC+ bicarbonato de sodio	n	Protocolo NAC + otro			
<b>Briguori 2007 (29)</b>	219	108	3 cc/k/h de bicarbonato de sodio 1 h antes y 1 h después. 1200 mg de NAC dos veces al día	111	1 cc/k de solución salina normal 12 h antes y después. 1200 mg de NAC dos veces al día	Mayores de 18 años, Creatinina $\geq 2$ y/o TFG $< 40$	Doble ciego	Iodixanol (isoosmolar)
<b>Recio Mayoral 2007 (28)</b>	111	56	Bolo inicial de 5 ml/kg/h bicarbonato de sodio + 2,400 mg IV de NAC antes de la intervención; después perfusión de 1,5 cc/k/h 12 h + 600 mg NAC oral dos veces al día	55	1 cc/k de solución salina normal 12 h antes y después. 600 mg de NAC dos veces al día	Todos los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con PCI	Ciego simple	Iomeprol (baja osmolaridad)
<b>Maioli 2008 (30)</b>	502	250	3 cc/k de bicarbonato de sodio 1 h seguido de 1 cc/k por 6 h +600 mg NAC	252	1 cc/k de solución salina normal 12 h antes y después. 600 mg de NAC dos veces al día	Coronariografía programada con depuración Creatinina $< 60$	-	Iodixanol (isoosmolar)
<b>Ratcliffe 2009 (31)</b>	44	23	3 cc/k/h de bicarbonato de sodio 1 h antes y 1 h después, se continua a 1 cc/k/h en el procedimiento y por 6 h posterior al contraste. 1200 mg IV 1 h antes de la intervención y 1200 mg VO 2 veces al día por 48 h pos intervención	21	3 cc/k/h de solución salina normal 1 h antes y 1 h después, se continua a 1 cc/k/h en el procedimiento y por 6 h posterior al contraste. 1200 mg IV 1 h antes de la intervención y 1200 mg VO 2 veces al día por 48 h pos intervención	Mayores de 18 a, Cr $>1,49$ hombres y $> 1,29$ en mujeres, DM con hipoglucemiantes orales o insulina	-	Iodixanol (Isoosmolar)

<b>Lee 2011 (23)</b>	382	193	3 cc/k/h de bicarbonato de sodio 1 h previo al contraste, disminuyendo a 1cc/k/h durante el procedimiento y 6 h posteriores. 1200 mg 2 veces al día por dos días iniciando el día del procedimiento	189	SSN 1cc/k/h 12 h pre y posprocedimiento. 1200 mg 2 veces al día por dos días iniciando el día del procedimiento	Cr>1,1, TFG por MDRD <60 ml/min, Mayores de 18 años y DM	Ciego simple	Iodixanol intraarterial (isoosmolar)
<b>Hafiz 2012 (22)</b>	161	80	3 cc/k/h de bicarbonato de sodio 1 h previo al contraste, disminuyendo a 1cc/k/h durante el procedimiento y 6 h posteriores. 1200 mg oral de NAC 2 a 12 h previo al procedimiento y otros 1200 mg VO 6-12 h posterior al procedimiento	81	1 cc/k/h de solución salina normal 12 h antes y 12 h después 1200 mg IV 1 h antes de la intervención 1200 mg oral de NAC 2 a 12 h previo al procedimiento y otros 1200 mg VO 6-12 h posterior al procedimiento	Cr >1,6 en no diabéticos y Cr >1,4 en diabéticos o TFG < 50 por MDRD, Mayores de 18 a	No ciego	No iónico, baja osmolaridad
<b>Heguilén 2013 (32)</b>	81	43	3 cc/k/h de bicarbonato de sodio por lo menos 2 h previo al contraste, disminuyendo a 1cc/k/h durante el procedimiento de 6-12 h posteriores. 600 mg de NAC 2 veces al día el día anterior y el día del procedimiento	38	3 cc/k/h de solución salina normal por lo menos 2 h antes y 1 cc/k/h durante y por las siguientes 6-12 h. 600 mg de NAC 2 veces al día el día anterior y el día del procedimiento	Mayores de 18 años, Cr >=1,25 o TFG por CG < 45 programados para cateterización o arteriografía	Ciego simple	Ioversol (baja osmolaridad)

*Riesgo de sesgo:*

*Sesgo de selección:* en la selección se tienen en cuenta si se indica como se generó la secuencia de aleatorización y si esta se ocultó adecuadamente. En nuestra revisión encontramos que en la mayoría de los estudios esto estaba bien descrito y realizado, sin embargo en el estudio de Heguilen 2013 y Recio Mayoral 2007 no había adecuada explicación acerca de la forma en que se generó la secuencia; además de estos, en Briguori 2007 y Ratcliffe 2009 no se aclara como se realizó la asignación de forma que no pudiera ser prevista por los pacientes.

*Sesgo de realización:* para este estudio los revisores consideran que es importante la aleatorización de los pacientes pero no que estos sean ciegos al tratamiento pues al ser métodos cuyas medidas son con parámetros de laboratorio, no se considera que tenga repercusiones en los resultados, por lo que el cegamiento o no de los pacientes se considera de bajo riesgo para esta revisión, por esto a pesar que en algunos estudios no hay claridad del cegamiento o en otros, no existe, no se considera relevante para la revisión

*Sesgo de detección:* para este tipo de estudios, es importante que los investigadores/evaluadores no conozcan la asignación del personal para poder garantizar un análisis sin sesgos, pero encontramos falta de cegamiento en tres estudios: Hafiz 2012, Recio Mayoral 2007 y Lee 2011, además, en los de Maioli 2008 y Ratcliffe 2009 (este último al no especificar si hubo cegamiento o no). Por esta razón, la calidad se ve disminuida en este dominio.

*Sesgo de desgaste:* en la mayoría de los trabajos no se encontraron pérdidas de seguimiento, y en los que sí existió, estos fueron adecuadamente informados y no afectaban el análisis al ser proporcional entre los diferentes grupos.

Figura 2, *gráfico del riesgo de sesgo*

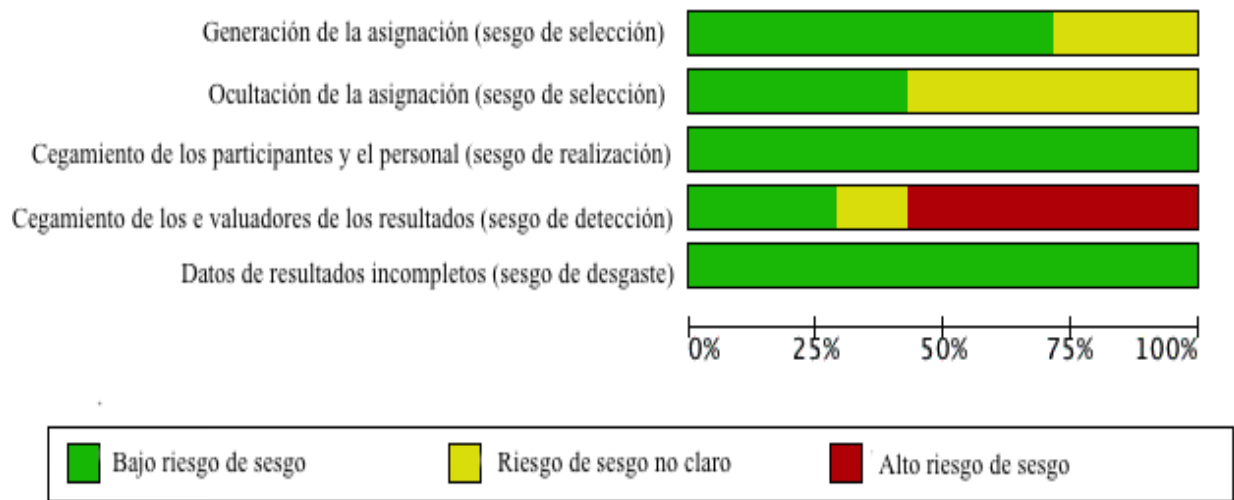


Tabla 5, *resumen del riesgo de sesgo*

	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultados incompletos
Briguori 2007	+	?	+	+	+
Recio Mayoral 2007	?	?	+	-	+
Maioli 2008	+	+	+	-	+
Ratcliffe 2009	+	?	+	?	+
Lee 2011	+	+	+	-	+
Hafiz 2012	+	+	+	-	+
Heguilén 2013	?	?	+	+	+

*Resultados de la intervención:*

Se encontraron un total de 1491 pacientes de los cuales 747 hacen parte del grupo de bicarbonato y NAC, y 746 de la NAC y otro método de hidratación (solución salina normal).

El resultado principal (nefropatía inducida por contraste) se encontró en todos los estudios, la mortalidad y la terapia de reemplazo renal en 4 de los 7, y la hospitalización en ninguno por lo que no pudo ser incluido en la revisión.

1. Nefropatía inducida por contraste: se obtuvieron los datos de todos los estudios, encontrando 57/747 casos en el grupo del bicarbonato con NAC, y 78/746 en el de NAC y otro, obteniendo una Razón de Riesgo (RR) de 0,65 (IC 95%=0,34-1,24; p= 0,2) con un  $I^2= 59\%$  (ver tabla 6)

Tabla 6, *nefropatía inducida por contraste*

Estudio	Bicarbonato + NAC		NAC + otro		Peso	Razón de riesgos M-H, aleatorio, IC 95%	Razón de riesgos M-H, aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
Briguori 2007	2	108	12	111	11,6%	0,17 [0,04-0,75]	
RecioMayoral 2007	1	56	12	55	7,7%	0,08 [0,01 -0,61]	
Maioli 2008	25	250	29	252	24,2%	0,87 [0,52-1,44]	
Ratcliffe 2009	1	23	1	21	4,8%	0,91 [0,06-13,69]	
Lee 20011	17	187	10	188	20,5%	1,71 [0,8 – 3,63]	
Hafiz 2012	8	80	8	81	18%	1,01 [0,4-2,57]	
Heguilén 2013	3	43	6	38	13,2%	0,44 {0,12-1,65}	
<b>Total (IC 95%)</b>		<b>747</b>		<b>746</b>	<b>100%</b>	<b>0,65 [0,34 – 1,25]</b>	
Total eventos	57		78				

**Heterogeneidad:  $\text{Chi}^2 = 14,7$ ,  $\text{df} = 6$  ( $p=0,02$ );  $I^2 = 59\%$**   
 Prueba para el efecto total:  $Z=1,31$  ( $P= 0,2$ )

2. Mortalidad: los datos de esta variable fueron obtenidos de 4 de los 7 estudios, encontrando 7/573 en el grupo de bicarbonato con NAC y 13/576 del otro grupo, con RR 0,56 (IC 95%= 0,2-1,59; p= 0,27) con  $I^2=13\%$



Tabla 7, mortalidad

Estudio	Bicarbonato + NAC		NAC + otro		Peso	Razón de riesgos M-H, aleatorio, IC 95%	Razón de riesgos M-H, aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
RecioMayoral 2007	1	56	4	55	21,5%	0,25 [0,03-2,13]	
Maioli 2008	4	250	3	252	41,4%	1,34 [0,3-5,94]	
Lee 20011	2	187	6	188	27,1%	0,34 [0,07-1,64]	
Hafiz 2012	0	80	0	81		No estimable	
<b>Total (IC 95%)</b>		<b>573</b>		<b>576</b>	<b>100%</b>	<b>0,56 [0,2 – 1,59]</b>	
Total eventos	7		78				

**Heterogeneidad:**  $\text{Chi}^2 = 2,3$ ,  $\text{df} = 2$  ( $p=0,32$ );  $I^2 = 13\%$   
Prueba para el efecto total:  $Z=1,09$  ( $P= 0,27$ )

3. Terapia de reemplazo renal: la terapia de reemplazo renal fue medida en 4 estudios, evidenciando la presencia de eventos en 3/601 del grupo de bicarbonato y NAC, y en 5/606 del grupo de otro método de hidratación y NAC, RR 0,62 (IC 95%= 0,14-2,71;  $p= 0,53$ ) con  $I=0$

Tabla 8, necesidad de terapia de reemplazo renal

Estudio	Bicarbonato + NAC		NAC + otro		Peso	Razón de riesgos M-H, aleatorio, IC 95%	Razón de riesgos M-H, aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
Briguori 2007	1	108	1	111	28,4%	1,03 [0,07-16,22]	
RecioMayoral 2007	1	56	3	55	43,4%	0,33 [0,04 -3,05]	
Maioli 2008	1	250	1	252	28,2%	1,01 [0,06-6,03]	
Lee 20011	0	187	0	188		No estimable	
<b>Total (IC 95%)</b>		<b>601</b>		<b>606</b>	<b>100%</b>	<b>0,62 [0,14 – 2,71]</b>	
Total eventos	3		5				

**Heterogeneidad:**  $\text{Chi}^2 = 0,56$   $\text{df} = 2$  ( $p=0,75$ );  $I^2 = 0\%$   
Prueba para el efecto total:  $Z=0,63$  ( $P= 0,53$ )

*Sesgo de publicación:* no se realizó el diagrama de embudo por encontrar menos de 10 estudios y alta heterogeneidad en esta revisión sistemática (27) .

*Análisis de sensibilidad:*

- Estudios excluidos: se tuvo la intención de realizar el análisis de sensibilidad incluyendo los abstracts y presentaciones orales de que se disponía, sin embargo, no se pudo hacer por no contar con la información necesaria.
- Calidad: al excluir los estudios que tengan alguna evaluación de alto riesgo de sesgo (22, 23, 28, 30), se encontraron únicamente 3 estudios para el metaanálisis (lo cual le resta validez al mismo) donde se encontró que los estudios restantes eran homogéneos ( $I^2 = 0\%$ ,  $\text{Tau} = 0$ ) con RR 0,29 (IC 95% [0,11-0,79]) (ver anexo 5)
- Estudios no encontrados: al realizar el metaanálisis añadiendo los estudios nuevos al metaanálisis del Brown et al del 2009, se encontró que la disminución del riesgo era de RR: 0,77 [0,5-1,19] ( $p=0,25$ ), es decir que permanece sin diferencias significativas en el estudio. (ver anexo 5)

*Análisis por subgrupos:*

- Medio de contraste: los estudios que usaron medios de contraste isoosmolar (23, 29, 30, 31) presentaron RR: 0,8, IC 95% 0,35-1,83 ( $p=0,6$ ) mientras que los de baja osmolaridad, (22, 28, 32) fue RR= 0,37; IC 95% 0,09-1,6 ( $p=0,18$ ), sin ser estadísticamente significativos. (ver anexo 5)
- Dosis de NAC: Al comparar por la dosis de NAC se usaron dos grupos: 600 mg dos veces al día, o 1200 mg dos o más veces al día, encontrando que en el primer grupo se encontraron únicamente tres estudios: Recio Mayoral 2007, Heguilen 2013, Maioli 2008, con un RR= 0,58 [0,36, 0,94,  $p= 0,03$ ], mientras los demás estudios (Briguori, Ratcliffe, Lee, Hafiz) se encontraban en el segundo grupo con RR= 0,90 [0,53, 1,53],  $p= 0,7$ . (ver anexo 5)

## Discusión

Se incluyeron en total siete ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron 1493 pacientes, de los cuales 747 hacen parte del grupo de bicarbonato y NAC, y 746 de NAC y otro método de hidratación (solución salina normal). El número de pacientes, los criterios de inclusión y exclusión, las dosis y duración de las terapias difería entre los estudios.

En nuestro análisis se encontró una reducción de la aparición de la Nefropatía Inducida por Medio de Contraste del 35% que favorece al grupo de bicarbonato y NAC, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Pudimos evaluar los puntos de prevención de la nefropatía inducida por medio de contraste en todos los estudios, mortalidad y necesidad de terapia de remplazo renal en el 57% de los ensayos clínicos incluidos.

La profilaxis para la NIC es necesaria en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min, con función renal inestable, enfermedad aguda o falla renal aguda (9). Para su prevención clásicamente se ha usado la hidratación por ser costoefectiva en la reducción del riesgo de NIC (12, 13). Dentro de las explicaciones propuestas a este mecanismo de protección se encuentran el aumento del volumen intravascular, la supresión del sistema renina angiotensina y la producción de la hormona antidiurética (ADH), con lo cual se favorece la vasodilatación renal.

Los diferentes resultados incluyen, Tepel y colaboradores un RR 0,1 (IC 95%=0,02-0,9) favoreciendo al grupo de NAC y solución salina al 0,45% respecto al de solución salina con placebo (15). Coyle y colaboradores no encontraron diferencias en la reducción de la nefropatía entre la hidratación sola y la hidratación con NAC en pacientes diabéticos(16).

La falta de consenso en los resultados son atribuidos por algunos autores a sesgos de selección. Los estudios publicados como manuscritos presentaban conclusiones y resultados más favorables que los presentados únicamente como resúmenes. Además, entre los publicados, los que favorecían el uso de la NAC se publican en revistas de mayor impacto respecto a estudios (de igual calidad) en los que el tratamiento no se mostró efectivo (18).

El meta-análisis de Brown et al reporta RR 0,65 (IC 95%= 0,4-1,05) al comparar bicarbonato con NAC contra otro método de hidratación (21), Jang et al encontraron que al comparar el bicarbonato contra la solución salina normal, independiente del uso de la NAC, un OR 0,56 (IC 95% = 0,36-0,86) (33); Kunadian et al (35), que compara el bicarbonato y la solución salina normal, el OR de 0,33 (IC 95%= 0,16-0,69)

En estos metaanálisis se favorece el grupo del bicarbonato, aunque la NAC no se encuentra en el grupo de tratamiento y/o en el de control, lo cual podría ser representativo para explicar las diferencias encontradas.

Respecto a la mortalidad Brown no lo reporta en su metaanálisis, Jang OR 0.49 (IC 95% 0.23–1.04; P=0.06), en el de Kunadian OR 0.60 (IC 95%= 0.26–1.41, P = 0.24). La necesidad de diálisis obtenida por Brown es de RR: 0.47; (IC 95%: 0.16-1.41), Jang OR 0.94, (IC 95% 0.46–1.91; P=0.56), y Kunadian OR 0.56 (IC 95%= 0.22, 1.41, P = 0.22). Ninguna de las dos variables fue reportada en todos los estudios incluidos en estas revisiones.

En este metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en los desenlaces secundarios ni fueron encontradas en todos los estudios incluidos. Nuestro metaanálisis

tiene numerosos limitantes, entre estos los pocos estudios y la muestra pequeña sin poder estadístico adecuado para poder encontrar diferencias entre los grupos, lo cual esta estipulado en 290 pacientes (6), muestra no usada en la mayoría de los estudios.

Por otra parte, la heterogeneidad encontrada en los estudios en la que influyen las diferencias en los protocolos de hidratación por no existir un consenso a este respecto, las dosis usadas de NAC que difieren entre y dentro de los estudios; al analizar los estudios por separado encontramos en el de Recio Mayoral dosis notoriamente superior en el grupo del bicarbonato (2400 mg IV previo al procedimiento) vs el grupo control (600 mg BID oral), Todo esto puede estar en relación con el escaso número de pacientes y de eventos presentes en los estudios evaluados, así como diferencias entre la diferente dosis usada de NAC dentro y entre los estudios. También son limitantes la no claridad respecto al método de aleatorización, ocultación de la misma, y particularmente, en el cegamiento de los pacientes de los estudios.

Finalmente, al definir la nefropatía inducida por contraste únicamente por los cambios en la creatinina sérica puede desencadenar confusiones, pues es conocido que la creatinina es una molécula que se elimina de forma importante con el funcionamiento renal normal, pero en situaciones adversas, su depuración se ve afectada por la edad, sexo y peso, por lo que un cambio único en la creatinina puede no reflejar adecuadamente la tasa de filtración glomerular. Asimismo, se considera a la N-Acetil Cisteína como un fármaco que disminuye el aumento de la creatinina sérica sin que afecte realmente la filtración glomerular, lo cual puede verse reflejado en la falta de diferencias en los desenlaces de mortalidad y terapia de reemplazo renal (36).

## **Conclusiones**

Se realizó una revisión sistemática cualitativa y cuantitativa de la literatura disponible, incluyendo la totalidad de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión determinados, obteniendo como resultado final que no se encontraron diferencias significativas en seguridad ni eficacia, evaluada por la mortalidad y necesidad de terapia de reemplazo renal (diálisis), con los datos matemáticos obtenidos. Esto debe ser tenido en cuenta desde la perspectiva de la poca cantidad y escasa calidad de los estudios incluidos.

Una hipótesis que se puede generar al evaluar los datos extraídos del análisis de subgrupos podríamos sugerir que la nefropatía inducida por medio de contraste se puede prevenir al emplear protocolos que incluyan la estrategia de dosis altas de N-Acetil cisteína, independiente de la hidratación asociada.

Con el presente estudio podemos concluir que no existen diferencias significativas entre la combinación entre NAC y bicarbonato, y la NAC con otro método de hidratación (solución salina normal), sin embargo, es necesaria la realización de estudios de calidad superior, con un poder estadístico suficiente para ser capaz de detectar si realmente existen diferencias entre los métodos empleados.

## **Conflicto de intereses**

Los autores no tiene conflictos de intereses que declarar.

## Referencias

1. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5):368-375.
2. Dargas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95(1):13-19.
3. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-261.
4. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De PR, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2114-2118.
5. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007; 5:32.
6. 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(19):2328-2334.
7. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(9):1038-1046.

8. Brar SS, Hiremath S, Dargas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(10):1584-1592
9. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. 201. Canadian Association of Radiologists Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy
10. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):10–8
11. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, et al. Renal insufficiency following radiocontrast exposure trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis* 2008; 19(6):413–9
12. Thomsen HS. Current evidence on prevention and management of contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol* 2007; 17(Suppl 6):F33–7.
13. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast- induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):273–80.
14. Jakobsen JA, Berg KJ, Waaler A, et al. Renal effects of the non-ionic contrast medium iopentol after intra- venous injection in healthy volunteers. *Acta Radiol* 1990;31(1):87–91
15. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3):180–4



16. Coyle L, Rodriguez A, Jschke R, Simon-Lee A, Abbott K, Taylor A. Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J.* 2006 May;151(5):1032.e9-12.
17. Sun Z, Fu O, Cao, L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-Acetylcysteine for Prevention of Contrast- Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One.* 2013;8(1):e55124
18. Vaitkus P, Brar C. N-Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: Publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J.* 2007 Feb: 153(2)
19. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–64.
20. Solomon R. Contrast-Induced acute kidney injury (CIAKI). *Radiol Clin N Am* 47 (2009) 783–788
21. Brown, J Block, C, Malenka, D O`Connor G, Schoolwerth A, Thompson, C. Sodium Bicarbonate Plus N Acetylcysteine Prophylaxis A Meta-Analysis. *JACC* 2009 Vol 2 No 11.
22. Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Shaikh F, Wallach J, Bajwa T, Allaqaband S.. Prevention Of Contrast Induced Acute Injury In Patients With Stable Chronic Renal Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary And Peripheral Interventions: Randomized Comparison Of Two Preventive Strategies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 May 1;79(6):929-37
23. Lee S Preventive Strategies Of Renal Insufficiency In Patients With Diabetes Undergoing Intervention Or Arteriography (The PREVENT Trial). *Am J Cardiol .*

2011 May 15;107(10):1447-52.

24. Leone A y cols. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy in primary and rescue percutaneous coronary interventions: the BINARIO (Bicarbonato e N-Acetil-cisteina nell'infarto miocardico acuto) study. *EuroIntervention*. 2012 Nov 22;8(7):839-47.
25. Jadad A, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds J, Gavaghan D, McQuay H. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*, Volume 17, Issue 1, February 1996.
26. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA*, June 21, 2006—Vol 295, No. 23
27. Sterne J, Sutton A, Ionnidis J, Terrin N, Jones D, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002 doi: 10.1136/bmj.d4002
28. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1283-8.
29. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1211-7.
30. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced

nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug 19;52(8):599-604

31. Ratcliffe JA, Thiagarajah P, Chen J, Kavala G, Kanei Y, Fox J, Gowda R, Schmitz SJ, Friedmann P, Bergmann S . Prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial of sodium bicarbonate and N-acetylcysteine. *Int J Angiol.* 2009 Winter;18(4):193-7
32. Heguilén R, Liste A, Payaslian M, Ortemberg M, Albarracion L, Bernasconi A. N-acethyl-cysteine reduces the occurrence of contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction: a single-center randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol* (2013) 17:396–404
33. Jang J, Jin H, Seo J, Yang T, Kim D, Kim T ,et al. Sodium Bicarbonate therapy for the prevention of contrast induced acute kidney injury. *Circ J* 2012; **76**: 2255 – 2265)
34. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008
35. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qju W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: A meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol.* 2011 Jul;79(1):48-55
36. Hoffman U, Fischereeder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer B. The value of N- - Acetylcysteine in the Prevention of Radiocontrast Agent-Induced Nephropathy Seems Questionable. *JASN* (2004);15(2): 407-410