

Anexo 1 Formato Extracción de Datos

Información general	ID del estudio
	Autor
	Título
	Tipo de publicación
Características del estudio	Objetivos
	Diseño del estudio
	C. inclusión
	C. exclusión
	Reclutamiento/Aleatorización
	Técnicas estadísticas
Intervención	Dosis SSN NAC
	Dosis Bicarbonato + NAC
	Dosis otro
Características de los pacientes	# pacientes incluidos
	# pacientes SB + NAC
	# pacientes NAC
	Edad NAC
	Comorbilidades
	Edad SB + NAC
Resultados	#perdidas durante el estudio
	Incidencia NIC SB + NAC
	Incidencia NIC NAC
	Incidencia NIC otro
	Incidencia terapia de reemplazo renal NAC
	Incidencia terapia de reemplazo renal NAC+SB
	Incidencia terapia de reemplazo renal Otro
	Mortalidad por grupo
	Requerimiento Hospitalización
	Efectos adversos
	Medio de contraste

Anexo 2 Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda en PUBMED

Bicarbonate AND Cysteine AND Contrast AND Nephropathy

Bicarbonate AND Cysteine AND Contrast AND Acute Kidney Injury

("Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh]) AND "Sodium Bicarbonate"[Mesh] AND "Acetylcysteine"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]

("Contrast Media"[Mesh] AND "Sodium Bicarbonate"[Mesh]) AND "Acetylcysteine"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]

(("Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh]) AND "Contrast Media"[Mesh] AND "Sodium Bicarbonate"[Mesh] AND "Acetylcysteine"[Mesh])

"Acetylcysteine"[Mesh] AND "Sodium Bicarbonate"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]

(("Acetylcysteine"[Mesh]) AND "Sodium Bicarbonate"[Mesh]) AND contrast induced nephropathy

Estrategia en SCIENCEDIRECT

Sodium Bicarbonate AND Acetylcysteine AND Contrast Media

(Acetylcysteine AND Sodium Bicarbonate AND Clinical Trial) AND LIMIT-TO (contenttype, "1,2", "Journal") AND EXCLUDE (contenttype, "2,3,4,5", "Book")

Estrategia en EMBASE y Clinical Trials

Sodium Bicarbonate AND Acetylcysteine AND Renal Insufficiency OR Acute Kidney Injury AND Contrast Media

Anexo 3 Características de los estudios

Briguori 2007		
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble centro	
Participantes	Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 108 Grupo NAC + otro método: 111	
Intervención	Bicarbonato de sodio + NAC: 3 cc/k/h de bicarbonato de sodio 1 h antes y 1 h después. 1200 mg de NAC dos veces al día los días anterior y el día del procedimiento NAC + otro: 1 cc/k de solución salina normal 12 h antes y después. 1200 mg de NAC dos veces al día el día previo y el día el procedimiento	
Resultados	NIC, necesidad de terapia de reemplazo renal	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Consideración de los autores	Justificación de la consideración
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Bajo riesgo	“To ensure that almost equal numbers of patients receive each of the 3 treatments, a randomization block was used” Los investigadores describen que se realizará asignación por bloques, probablemente realizada
Sesgo de selección	Riesgo poco	No hay claridad acerca de la ocultación de

(ocultación de la asignación)	claro	la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	“The present 2-center, randomized, double-blind study” Estudio doble ciego
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Bajo riesgo	“The present 2-center, randomized, double-blind study” Estudio doble ciego
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos faltantes en el reporte

Recio Mayoral 2007	
Método	Ensayo clínico aleatorizado, ciego, único centro
Participantes	Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 56 Grupo NAC + otro método: 55
Intervención	Bicarbonato de sodio + NAC: Bolo inicial de 5 ml/kg/h bicarbonato de sodio + 2,400 mg of NAC antes de la intervención; después perfusión de 1,5 cc/k/h 12 h + 600 mg NAC oral dos veces al día NAC + otro: 1 cc/k de solución salina normal 12 h antes y después. 600 mg de NAC dos veces al día
Resultados	NIC, necesidad de terapia de reemplazo renal, mortalidad por grupo
Riesgo de sesgo	
Sesgo	Consideración Justificación de la consideración

de los autores			
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo claro	poco	<p>“Patients were randomly assigned to an active prophylactic”</p> <p>Se indica que es un estudio aleatorizado sin embargo no indica como se genero la secuencia</p>
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo claro	poco	<p>No especifica técnica de aleatorización</p>
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo		<p>“single-blind”</p> <p>Estudio ciego simple sin embargo no se considera importante el cegamiento de los pacientes en este caso</p>
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo		<p>“Only the patients were blinded and not told to which group they were randomized”</p> <p>Se considera que el que los evaluadores conozcan la aleatorización puede tener repercusiones/influenciar resultados</p>
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo		<p>“In group A, the therapy was discontinued prematurely in 2 patients(...)”</p> <p>Las pérdidas para este resultado no son suficientes para tener repercusión clínica en el efecto de la intervención</p>

Maioli 2008		
Método	Ensayo clínico aleatorizado, único centro , ciego simple	
Participantes	Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 250 Grupo NAC + otro método: 252	
Intervención	Bicarbonato de sodio + NAC: 3 cc/k de bicarbonato de sodio 1 h seguido de 1 cc/k por 6 h +600 mg NAC NAC + otro:1 cc/k de solución salina normal 12 h antes y después. 600 mg de NAC dos veces al día	
Resultados	NIC, necesidad de terapia de reemplazo renal, mortalidad por grupo	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Consideración de los autores	Justificación de la consideración
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Bajo riesgo	“Randomization was performed by computerized open-label assignment” Aleatorización abierta realizada por asignación por computador
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Bajo riesgo	“in blinded envelopes used in a consecutive fashion” Se garantiza este sesgo al realizarlo con sobres cerrados
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	“open-label assignment” A pesar de ser abierto, no se considera que sea relevante en este

estudio	
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo “open-label assignment” Se considera que el ser un estudio abierto tiene repercusiones en los evaluadores
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo No hay datos faltantes pues se incluyen las muertes en el análisis

Ratcliffe 2009	
Método	Ensayo clínico aleatorizado, único centro
Participantes	Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 23 Grupo NAC + otro método: 21
Intervención	Bicarbonato de sodio + NAC: 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 NAC + otro: 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
Resultados	NIC, incremento máximo de la creatinina
Riesgo de sesgo	
Sesgo	Consideración Justificación de la consideración

de los autores			
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Bajo riesgo		<p>“Treatment assignment among the four groups was determined by randomization in a 1:1:1:1 ratio... a randomization block was used”.</p> <p style="text-align: center;">Se indica que es un estudio aleatorizado por bloques</p>
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	poco	No especifica técnica de aleatorización
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo		Estudio no especifica cegamiento pero no se considera relevante
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Riesgo poco claro	poco	No especifica técnica de cegamiento
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo		<p>“Twenty-nine patients were excluded because they did not complete their follow-up laboratory tests at 72 h after being discharged. The other 11 patients were excluded for various reasons”</p> <p style="text-align: center;">La proporción de pacientes excluidos en los grupos de interés y la razón de su exclusión era similar en ambos por lo que no se considera que</p>

influya notoriamente en el desenlace

Lee 2011		
Método	Ensayo clínico aleatorizado, multicentro, ciego simple	
Participantes	Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 193 Grupo NAC + otro método: 189	
Intervención	Bicarbonato de sodio + NAC: 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 NAC + otro: SSN 0,9% 1cc/k/h 12 h pre y pos procedimiento. 1200 mg 2 veces al día por dos días iniciando el día del procedimiento	
Resultados	NIC, mortalidad por todas las causas, ACV, diálisis	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Consideración de los autores	Justificación de la consideración
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Bajo riesgo	“The allocation sequence was computer-generated, stratified according to participating center, and blocked with block sizes of 6 and 10.” Generación de secuencia adecuada.
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Bajo riesgo	“Randomly assigned ... using an interactive Web response system”

		Ocultación de la secuencia adecuada, no se puede prever el grupo.
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	<p>“Patients but not investigators were unaware of treatment assignment”</p> <p>Ciego para los pacientes por lo que se considera adecuado</p>
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	<p>“Patients but not investigators were unaware of treatment assignment”</p> <p>Los evaluadores no eran ciegos para los resultados lo cual puede afectar la interpretación</p>
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	<p>“Of these patients, 7 did not complete the study because their serum creatinine concentration was not measured within 48 hours after contrast exposure”</p> <p>Las perdidas fueron por no tener datos pos exposición con proporción similar lo que no se considera que afecte los resultados</p>

Hafiz 2012	
Método	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble centro, no ciego
Participantes	<p>Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 80</p> <p>Grupo NAC + otro método: 81</p>

Intervención	<p>Bicarbonato de sodio + NAC: 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</p> <p>NAC + otro: 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</p>	
Resultados	NIC, eventos cardiovasculares mayores, sangrado que amenaza la vida, amputación y muerte	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Consideración de los autores	Justificación de la consideración
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Bajo riesgo	<p>“Using a random allocation table”</p> <p>Se indica que la secuencia fue generada por tablas</p>
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Bajo riesgo	<p>“Randomization was undertaken centrally to maintain impartiality and a covariate-adaptive randomization method was adopted.”</p> <p>Se considera adecuada</p>
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	<p>“Non blinded”</p> <p>Estudio no ciego, por ser variables medidas por parámetros de laboratorio no se considera que la falta de cegamiento de los pacientes influya en el</p>

resultado		
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	“non blinded” Los revisores consideran que la falta de cegamiento para los evaluadores puede tener repercusiones en los resultados
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos faltantes

Heguilén 2013		
Método	Ensayo clínico aleatorizado, aleatorizado, ciego simple	
Participantes	Grupo bicarbonato de sodio + NAC: 43 Grupo NAC + otro método: 38	
Intervención	Bicarbonato de sodio + NAC: 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 NAC + otro: 3 cc/k/h de solución salina normal por lo menos 2 h antes y 1 cc/k/h durante y por las siguiente 6-12 h. 600 mg de NAC 2 veces al día el día anterior y el día del procedimiento	
Resultados	NIC, eventos cardiovasculares mayores, sangrado que amenaza la vida, amputación y muerte	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Consideración de los autores	Justificación de la consideración
Sesgo de selección	Riesgo no claro	“Randomized, operator blind clinical trial”

(generación de la secuencia)		No explican aleatorización
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo no claro	No se explica método de aleatorización
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	A pesar de no ser descrito no se considera que el conocimiento del paciente influya sobre los resultados
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Bajo riesgo	“Randomized, operator blind clinical trial” Los operadores estaban ciegos respecto aleatorización por lo que se considera adecuado para el estudio
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	“Ten patients did not complete the study; seven of them did not return for post- contrast creatinine assessment and three returned 1 week after CM and were removed from the study” Las perdidas del estudio se consideran equilibradas por numero y razón de exclusión

Anexo 4 Estudios no incluidos

Autores	Nombre artículo	Referencia	Razón de no inclusión
Leone AM, De Caterina Sciahbasi Aurelio A, Basile E, Porto I, et al	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.	Estudio de casos y controles
Castini D, Lucreziotti Bosotti L, Salerno Uriarte D, Sponzilli C, et al	Prevention of contrast-induced nephropathy: a single center randomized study.	Clin Cardiol. 2010 Mar;33(3):E63-8.	No compara el uso de ambos métodos
Staniloae CS, Doucet S, Sharma SK, Katholi RE, Mody KR et al	N-Acetylcysteine added to volume expansion with sodium bicarbonate does not further prevent contrast-induced nephropathy: results from the cardiac angiography in renally	J Interv Cardiol. 2009 Jun;22(3):261-5.	Revisión de otro estudio

impaired patients study.				
Heng AE, Cellarier E, Aublet- Cuvelier B, Decalf V, Motreff P, Marcaggi X, et al	Is treatment with N- acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy when using bicarbonate hydration out of date?	Clin Nephrol. 2008 Dec;70(6):475-84.		Se compara la combinación únicamente contra el bicarbonato solo, no contra la NAC
Brar S.S., Shen A.Y.-J., Jorgensen M.B., Kotlewski A., Aharonian V.J., Desai N., Ree M., Shah A.I. and Burchette R.J.	Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium- induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: A randomized trial	JAMA - Journal of the American Medical Association 2008 300:9 (1038-1046)		Excluido pues el uso del NAC fue un subgrupo donde no se encuentran todas las variables necesarias. No era el objetivo del estudio
Adolph E, Holdt- Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, et al	Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride	Coron Artery Dis. 2008 Sep; 19(6):413-9		Uso de NAC es criterio de exclusión

	hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy			
Bouzas-Mosquera A, Recio-Mayoral A	Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for the prevention of contrast-induced nephropathy.	J Cardiol. Aug;50(2):119-26.	2007	Crítica a otro artículo
Hoshino A, Enomoto S, Kawahito H, Kurata H, Nakahara Y, Nakamura T.	Prevention of contrast-induced nephropathy using cardiac catheterization combined with hydration, oral N-acetylcysteine, sodium bicarbonate and iso-osmolar contrast agents	Am Heart J. Sep;154(3):539-44.	2007	Artículo compara uso de prevención vs no uso de la misma por lo que no aplica para este trabajo
Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al	Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in	Am Coll Cardiol. Mar 27;49(12):1283-8.	2007	No estudia nuestra combinación de interés

	patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial.			
Schmidt P., Pang D., Nykamp D., Knowlton G. Jia H.	N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N- acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast- induced nephropathy following coronary angiography	Ann Pharmacother. 2007 Jan;41(1):46-50. Epub 2006 Dec 26.		Estudio retrospectivo
Merten G., Burgess W., Gray L., Holleman J, Roush T., Kowalchuk G. et al	Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial	JAMA. 2004 May 19;291(19):2328-34.	May	No estudia la combinación de NAC + bicarbonato
Boucek P, Havrdova T, Oliyarnyk O, Skibova J, Pecenkova V, Pucelikova V	Prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients with impaired renal function: A randomized, double blind trial of sodium	Diabetes Res Clin Pract. 2013 Sep;101(3):303-8.	Res Clin	No esta la combinación

T, Sarkady D.	bicarbonate versus sodium chloride-based hydration			
Tamura A, Goto Y, Miyamoto K, Naono S, Kawano Y, Kotoku M, et al	Efficacy of Single-Bolus Administration of Sodium Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Mild Renal Insufficiency Undergoing an Elective Coronary Procedure.	Am J Cardiol. 2009 Oct 1;104(7):921-5.	La administración de NAC esta excluida.	
Alessandri N, Lanzi L, Garante CM, Tersigni F, Sergiacomi R, Petrassi M, et al	Prevention of acute renal failure post-contrast imaging in cardiology: a randomized study.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Feb;17 Suppl 1:13-21.	No se compara contra la NAC + otra hidratación	
Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al.	Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients	Circulation 2007; 115:3189.	No compara los métodos de hidratación sino los medios de contraste	

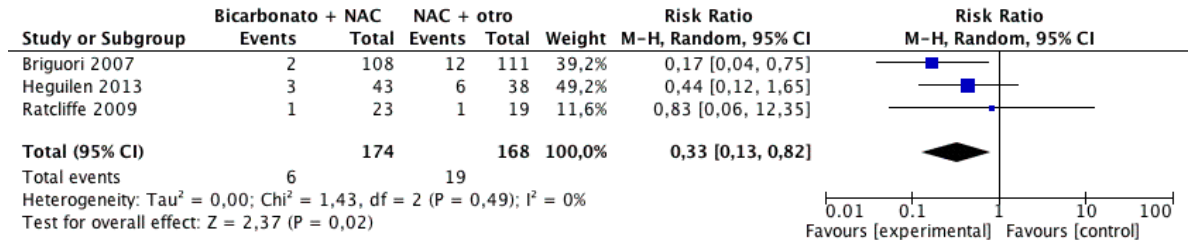
	with chronic kidney disease		
Investigador principal: Hachinohe, D	Efficacy Trial of N-Acetylcysteine and Sodium Bicarbonate for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury (PREKIT).	Clinical Trials	“Actualmente enrolando” (ultima actualización en 2010)
Investigador principal: Shavit, L	Prevention of Contrast Nephropathy by Sodium Bicarbonate Versus Sodium Chloride and N-acetylcysteine	Clinical Trials	No incluye lo que nos interesa (NAC + bicarbonato)
Investigador principal: Brar, S	Trial for Prevention of Contrast Nephropathy With Sodium Bicarbonate	Clinical Trials	Solo usa el bicarbonato
Investigador principal: Masuda, M	Effect of Hydration With Sodium Bicarbonate for Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing an Emergent Coronary Procedure.	Clinical Trials	No usa el bicarbonato, además estado desconocido
Shavit L,	Sodium bicarbonate	. J Interv Cardiol. 2009	No estudia la

Korenfeld R,	versus sodium chloride	Dec;22(6):556-63	comparación de
Lifschitz M,	and oral N-acetylcysteine		interés
Butnaru A, Slotki I	for the prevention of contrast-induced nephropathy in advanced chronic kidney disease.		
Traub SJ,	N-acetylcysteine plus	Ann Emerg Med. 2013	No estudia
Mitchell AM, Jones	intravenous fluids versus	Nov;62(5):511-520	comparación de
AE, Tang A,	intravenous fluids alone to		interés
O'Connor J, Nelson	prevent contrast-induced		
T, Kellum J,	nephropathy in		
Shapiro NI.	emergency computed tomography.		
Lacquaniti A,	Can neutrophil	Radiology. 2013	No compara
Buemi F, Lupica R,	gelatinase-associated	Apr;267(1):86-93	contra NAC + SB
Giardina C, Murè	lipocalin help depict early		
G, Arena A, Visalli	contrast material-induced		
C, Baldari S, Aloisi	nephropathy?.		
C, Buemi M.			
Briguori C,	Renal insufficiency	EuroIntervention. 2011	En uno de los
Visconti G,	following contrast media	Apr;6(9):1117-22, 7	grupos se adiciona
Ricciardelli B,	administration trial II		el sistema
Condorelli G;	(REMEDIAL II):		renalGuard
	RenalGuard system in		mientras no se
	high-risk patients for		incluye en el otro

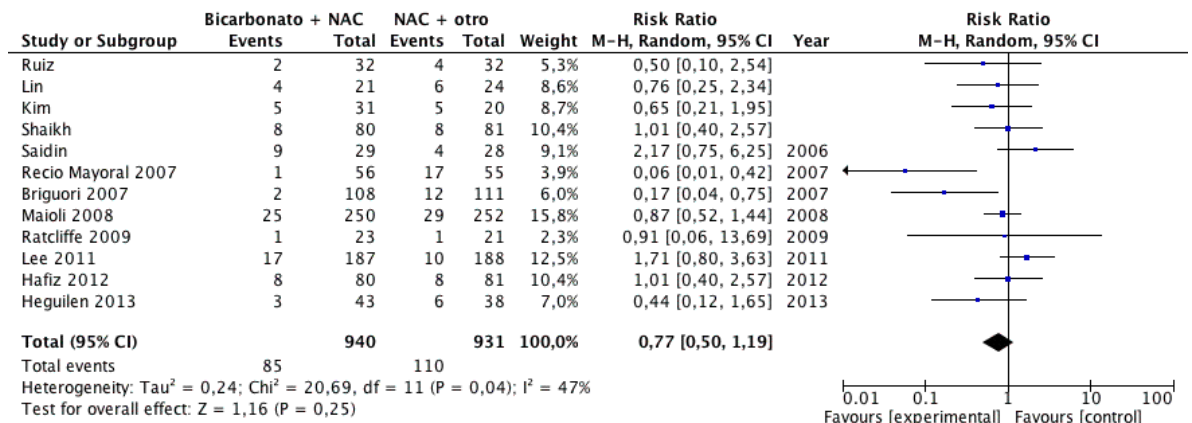
	contrast-induced acute kidney injury: rationale and design		(no comparables)
Zemanek D, Celeryn S, Hajek P, Maly M, Veselka J.	Sodium Bicarbonate In Saline Infusion Is Worse For The Prevention Of Contrast-Induced Nephropathy Than Saline Infusion Alone: A Randomized Single-Center Study.	American Journal Of Cardiology	No Se Encontró Artículo Completo
Thayssen P, Lassen J, Jensen J, Hansen K, Hansenh , Anders C, Ravkilde J, Thuesen J, Veien K, Jensen L	Prevention Of Contrast-Induced Nephropathy In Patients With Renal Insufficiency With Stemi	Jacc March 12, 2013	Solo Se Consiguió Abstract, No Artículo Completo

Anexo 5 Análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos

1. Calidad: exclusión de estudios con algún dominio en alto riesgo de sesgo



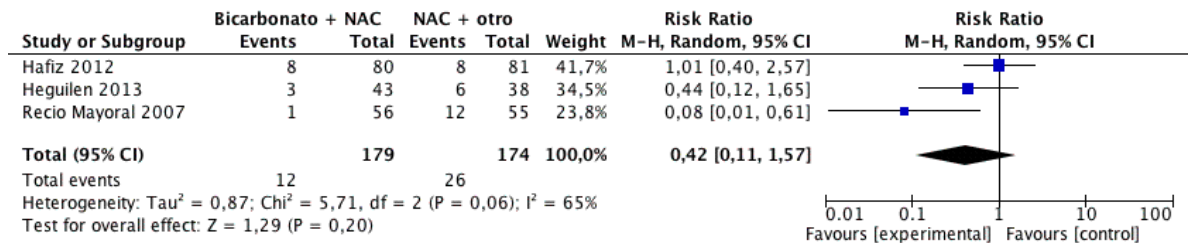
2. Actualización de Brown et al:



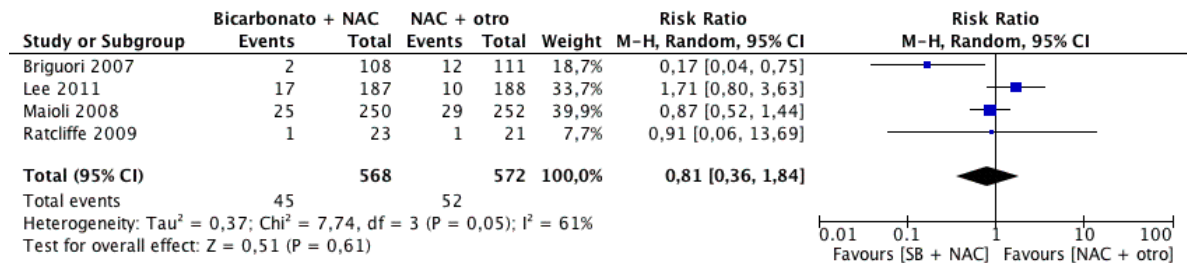
Estudios de subgrupos

1. Tipo de medio de contraste usado:

- **Baja osmolaridad**

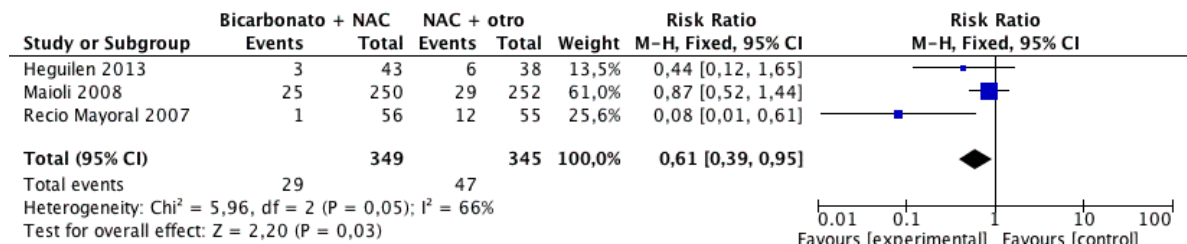


- **Isoosmolar**

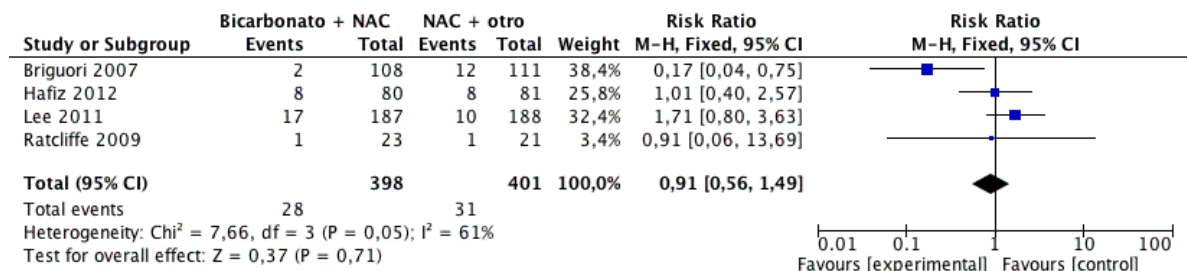


2. Dosis de NAC usada:

- 600 mg BID



- 1200 mg BID o más



Anexo 6 Formato artículo

COMPARACIÓN ENTRE N-ACETIL CISTEÍNA + SOLUCIÓN SALINA NORMAL Y N-ACETIL CISTEÍNA CON BICARBONATO DE SODIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Herazo-Bustos Cherina¹, Álvarez-Gaviria Manuel².

Objetivo: realizamos 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 respecto a la N Acetil Cisteína y otro método a la disminución de la nefropatía inducida por 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", en Pubmed, Embase, Clinical Trials, Scencedirect. El desenlace primario fue la nefropatía inducida por contraste, y los secundarios mortalidad, hospitalización y terapia de reemplazo renal.

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"

Objective: we conducted a systematic review and metaanalysis to determine differences in terms of safety and efficacy between the combination of sodium bicarbonate and N acetylcysteine vs N acetylcysteine plus other method for the prevention of contrast induced nephropathy

Methods: we conducted a systematic research and meataanalysis with the mesh terms "acetylcysteine", "sodium bicarbonate", "kidney diseases", "prevention"; and the free term "contrast induced nephropathy" of published randomized controlled trials in adults, in Pubmed, Embase, Clinical Trials, Scencedirect. The outcome of interest was contrast induced nephropathy and second outcomes are mortality, hospitalization and renal replacement therapy.

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"

¹ Médica, Aspirante a Especialista en Epidemiología clínica - Universidad El Bosque

² Médico, Especialista en Medicina Interna. Estudiante posgrado en Cardiología Clínica - Universidad El Bosque/Fundación Santa Fé de Bogotá

Introducción

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 (1); se diagnostica por un incremento de la creatinina sérica en un 25% o 0,5 mg/dl de la basal, sin una explicación alternativa.

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 (2). 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 (1,3-5).

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 (6). Para su prevención clásicamente se ha usado la hidratación por ser muy costoefectivo en la reducción del riesgo de NIC (6,7). 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 (8) 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. Como intervención adicional, se encuentra la premedicación farmacéutica (incluye

medicamentos), entre estos, el método más difundido es la N-Acetilcisteína (NAC). 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. Existen estudios que favorecen el uso del bicarbonato de sodio frente a la solución salina, mientras que otros lo contradicen (9-11). 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

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática hasta febrero del 2014, con los términos Mesh: "Acetylcysteine", "Sodium Bicarbonate", "Kidney Diseases", "Prevention"; y palabras clave: "contrast induced nephropathy", de ensayos clínicos controlados aleatorizados en las bases de datos de Pubmed, Embase, Clinical Trials, Sciencedirect. Se limitó únicamente por resumen, no por idioma ni año.

La selección de los estudios, evaluación de calidad y la extracción de datos se realizó por los dos investigadores de forma individual, y en caso de haber disparidad sin poder llegar a consenso, se excluyó el estudio.

Plan de análisis

La evaluación del riesgo de sesgo y los análisis estadísticos fueron realizada con la herramienta de evaluación del sesgo de Review Manager 5 (12), de la colaboración Cochrane. Las variables dicotómicas se evaluaron en razones de riesgos de Mantel-Haenzel. Las continuas fueron evaluadas como diferencia de

medias. Se dispuso usar el modelo de efectos aleatorios si la heterogeneidad (I^2) era significativa. Se estableció un valor $p=0,05$.

Fueron programados los análisis por subgrupos de acuerdo a diferencias en el tipo de medio de contraste, y la dosis usada de la NAC entre los estudios. El artículo fue escrito con las recomendaciones de reporte de calidad para Metaanálisis (QUOROM) (13)

Resultados

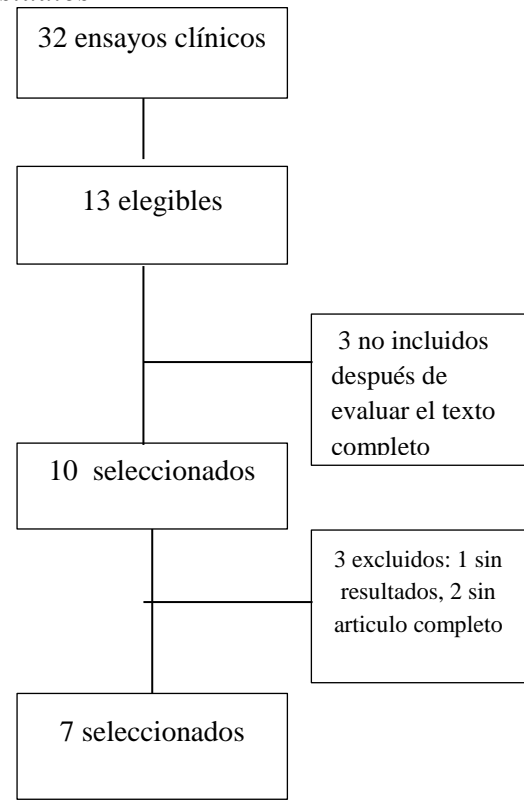
Al finalizar la búsqueda se hallaron un total de 32 experimentos clínicos, de los cuales 13 se consideraron elegibles para evaluar el texto completo, excluyendo un total de 7 posteriormente.

Se excluyeron los brazos de los estudios que no incluyeran la combinación No se realizó gráfico de embudo por contar con menos de 10 estudios (14).

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).

Nefropatía inducida por contraste: se obtuvieron los datos de todos los estudios, encontrando 57/747 casos en el grupo del bicarbonato + NAC, y 78/746 en el de NAC + 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 2)

Figura 3, gráfico de la selección de estudios



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

Tabla 9, estudios incluidos en 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			
Briguori 2007 (29)	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 ≥ 2 y/o TFG < 40	Doble ciego	Iodixanol (isoosmolar)
Recio Mayoral 2007 (28)	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)
Maioli 2008 (30)	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)
Ratcliffe 2009 (31)	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)

Lee 2011 (23)	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)
Hafiz 2012 (22)	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 iónico, baja osmolaridad
Heguilén 2013 (32)	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 \geq 1,25 o TFG por CG < 45 programados para cateterización o arteriografía	Ciego simple	Ioversol (baja osmolaridad)

Tabla 10, *nefropatía inducida por contraste*

Estudio	Bicarbonato + NAC		NAC + otro		Peso	Razón de riesgos	Razón de riesgos
	Evento	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]	
Total (IC 95%)		747		746	100%	0,65 [0,34 - 1,25]	
Total eventos	57		78				

Heterogeneidad: Chi² = 14,7, df= 6 (p=0,02); I²= 59%
Prueba para el efecto total: Z=1,31 (P= 0,2)

Tabla 11, *mortalidad*

Estudio	Bicarbonato + NAC		NAC + otro		Peso	Razón de riesgos	Razón de riesgos
	Evento	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	
Total (IC 95%)		573		576	100%	0,56 [0,2 - 1,59]	
Total eventos	7		78				

Heterogeneidad: Chi² = 2,3, df= 2 (p=0,32); I²= 13%
Prueba para el efecto total: Z=1,09 (P= 0,27)

Tabla 12, *necesidad de terapia de reemplazo renal*

Estudio	Bicarbonato + NAC		NAC + otro		Peso	Razón de riesgos	Razón de riesgos
	Evento	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	
Total (IC 95%)		601		606	100%	0,62 [0,14 - 2,71]	
Total eventos	3		5				

Heterogeneidad: Chi² = 0,56 df= 2 (p=0,75); I²= 0%
Prueba para el efecto total: Z=0,63 (P= 0,53)

Análisis de sensibilidad:

Calidad: al excluir los estudios que tengan alguna evaluación de alto riesgo de sesgo (15-18), se encontraron únicamente 3 estudios para el metaanálisis (lo cual le resta validez al

mismo) donde se encontró que los estudios restantes eran homogéneos (I²= 0%, Tau = 0) con RR 0,29 (IC 95% [0,11-0,79])

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.

Análisis por subgrupos:

Medio de contraste: los estudios que usaron medios de contraste isoosmolar (17, 19-21) presentaron RR: 0,8, IC 95% 0,35-1,83 ($p=0,6$) mientras que los de baja osmolaridad, (15,16,21) fue RR= 0,37; IC 95% 0,09-1,6 ($p=0,18$), sin ser estadísticamente significativos.

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], $p= 0,7$.

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 (1). Para su prevención clásicamente se ha usado la hidratación por ser costoefectiva en la reducción del riesgo de NIC (6,7). 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 (24). Coyle y colaboradores no encontraron diferencias en la reducción de la nefropatía entre la hidratación sola y la hidratación con NAC en pacientes diabéticos (25).

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 (28).

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 (29), 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) (30); Kunadian et al (31), 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 está estipulado en 290 pacientes (9), 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 (32).

Conclusiones

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.

Referencias

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. Dangas 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.
5. 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.
6. Thomsen HS. Current evidence on prevention and management of contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol* 2007; 17(Suppl 6):F33–7.
7. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):273–80.
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. Brar SS, Hiremath S, Dangas 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
12. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008
13. Moher D, Cook D, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup D. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*

- 1999;354
14. Sterne J, Sutton A, Ionaidis 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
 15. 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
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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
 19. Briguori C, Airolidi 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.
 20. 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
 21. Heguilén R, Liste A, Payaslian M, Ortemberg M, Albarracion L, Bernasconi A. N-acetyl-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
 22. 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
 23. 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
24. 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
25. 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.
26. 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.
27. 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
28. 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)
29. 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.
30. 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)
31. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qju W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: A meta-analysis of published clinical trials. *European Journal of Radiology* 79 (2011) 48–55 49
32. Hoffman U, Fischereder 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