



Artículo original

Bicarbonato de sodio versus solución salina isotónica para la prevención de la nefropatía inducida por medio de contraste: Revisión sistemática y meta-análisis

Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy: Systematic review and meta-analysis

Carlos Andres Zapata-Chica¹, Diana Bello Marquez¹, Lina Maria Serna-Higuaita², John Fredy Nieto-Ríos³, Fabian David Casas-Arroyave⁴, Jorge Hernando Donado-Gómez⁵

¹Nefrólogo Pediatra, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

²Nefróloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³Nefrólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴Anestesiólogo, Estudiante de Maestría en Ciencias Clínicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵Msc Epidemiólogo Clínico, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín-Colombia.

Zapata-Chica CA, Bello MD, Serna-Higuaita LM, Nieto-Ríos JF, Casas-Arroyave FD, Donado-Gómez JH. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Colomb Med.* 2015; 46(3): 90-103

© 2015 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten

Historia:

Recibido: 08 abril 2015
Revisado: 24 junio 2015
Aceptado: 20 agosto 2015

Palabras clave:

Nefropatía inducida por medio de contraste, lesión renal aguda, bicarbonato de sodio, cloruro de Sodio.

Keywords:

Contrast induced nephropathy, Acute Kidney Injury, sodium bicarbonate, Sodium Chloride.

Resumen

Introducción: La nefropatía inducida por medio de contraste es una de las causas principales de lesión renal aguda, lo cual incrementa la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria. La nefroprotección con bicarbonato de sodio ha surgido como una estrategia preventiva, sin embargo su eficacia es controversial cuando se compara con estrategias como la hidratación con solución salina al 0.9%.

Objetivo: Comparar la efectividad del bicarbonato de sodio versus la hidratación con solución salina al 0.9% en la prevención de la lesión renal aguda inducida por contraste.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de los estudios registrados en COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO y EMBASE. Se incluyeron estudios aleatorizados, controlados donde se evaluó el uso de solución salina al 0.9% versus bicarbonato de sodio para prevenir la nefropatía por medio de contraste.

Resultados: Se incluyeron 22 estudios (5,686 pacientes). El bicarbonato de sodio disminuyó el riesgo de nefropatía inducida por contraste (DR= 0.00 IC 95%= -0.02-0.03; $p= 0.83$, I²= 0%). Tampoco se encontró diferencia significativa en la necesidad de terapia de reemplazo renal (DR= 0.00 IC 95%= -0.01-0-01, I²= 0%, $p= 0.99$); ni en la mortalidad (DR= -0.00, IC 95%= -0.001-0.001, I²= 0%, $p= 0.51$).

Conclusiones: La administración de bicarbonato de sodio no es superior al suministro de solución salina al 0.9% en la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes con factores de riesgo. Su uso tampoco es superior en la reducción de mortalidad y el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Abstract

Introduction: Contrast-induced nephropathy is one of the main causes of acute kidney injury and increased hospital-acquired morbidity and mortality. The use of sodium bicarbonate for nephroprotection has emerged as a preventative strategy; however, its efficacy is controversial compared to other strategies, such as hydration using 0.9% saline solution.

Objective: To compare the effectiveness of sodium bicarbonate vs. hydration using 0.9% saline solution to prevent contrast-induced acute kidney injury.

Methods: A systematic review of studies registered in the COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO and EMBASE databases was conducted. Randomized controlled studies that evaluated the use of 0.9% saline solution vs. sodium bicarbonate to prevent contrast-induced nephropathy were included.

Results: A total of 22 studies (5,686 patients) were included. Sodium bicarbonate did not decrease the risk of contrast-induced nephropathy (RD= 0.00; 95% CI= -0.02 to 0.03; $p= 0.83$; I²= 0%). No significant differences were found in the demand for renal replacement therapy (RD= 0.00; 95% CI= -0.01 to 0-01; I²= 0%; $p= 0.99$) or in mortality (RD= -0.00; 95% CI= -0.001 to 0.001; I²= 0%; $p= 0.51$).

Conclusions: Sodium bicarbonate administration is not superior to the use of 0.9% saline solution for preventing contrast-induced nephropathy in patients with risk factors, nor is it better at reducing mortality or the need for renal replacement therapy

Autor de correspondencia:

Lina Maria Serna Higuaita. Nefróloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. E-mail: lm.serna@hotmail.com

Introducción

La nefropatía inducida por medio de contraste (NIC) es una forma de lesión renal aguda (LRA) usualmente reversible que se presenta después de la administración intra-arterial o intravenosa del medio de contraste; esta complicación representa la tercera causa más común de LRA de *novo* en pacientes hospitalizados y se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones como: infarto agudo de miocardio, mayor estancia hospitalaria y mayores costos, especialmente cuando el manejo requiere la utilización de terapia de reemplazo renal^{1,2}.

La NIC se define por algunos de los siguientes criterios: a) incremento absoluto de la creatinina sérica >0.5 mg/dL, b) incremento relativo >25% de la creatinina sérica con respecto a la basal, ó c) disminución en 30-60 mL/min/1.73 en la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) calculada con cualquiera de las fórmulas autorizadas, en ausencia de otra causa que la explique, durante las primeras 24-72 h post-exposición al medio de contraste^{3,4}. Otras definiciones publicadas en la literatura, incluyen un incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL ó 1.5 veces la creatinina basal hasta 7 días después, ó disminución del volumen urinario <0.5 mL/kg/h por 6 h luego de la exposición⁵; sin embargo las primeras dos definiciones son en la actualidad las que mayor consenso presentan.

La patogénesis exacta de la NIC es incierta; se ha propuesto que juega un papel importante la injuria hipóxica y la generación de radicales libres inducidos por la exposición al contraste⁶. En la actualidad las medidas de prevención son la mejor opción para los pacientes con factores de riesgo de desarrollar NIC y para ello se han propuesto diferentes estrategias; entre ellas la hidratación con solución salina (SSN) 0.9% peri-procedimiento^{7,8} y la administración de bicarbonato de sodio (BS)^{9,10}; terapias que al parecer tienen un efecto protector en la prevención de NIC; sin embargo los resultados de múltiples ensayos que han utilizado estas medidas han sido controversiales, y no es claro cuál es la mejor estrategia de manejo¹¹; varias revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados al respecto, han mostrado que el BS fue beneficioso para evitar la NIC pero no mejoró otros resultados clínicos como muerte, falla cardíaca y necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR); además estos meta-análisis presentaron sesgos de publicación y una heterogeneidad significativa^{11,12}. El objetivo del presente estudio fue determinar la efectividad del BS comparado con la SSN 0.9% en la prevención de NIC en pacientes mayores de 18 años expuestos a medio de contraste.

Materiales y Métodos

Protocolo

La realización de esta revisión y meta-análisis se realizó de acuerdo a los criterios para la elaboración de protocolos en revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane¹³ y Prisma¹⁴.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos controlados en donde se comparó la infusión de BS vs SSN 0.9% como estrategias de prevención de NIC en población adulta mayor de 18 años con factores de riesgo para enfermedad renal o enfermedad renal crónica diagnosticada, que fueron llevados a procedimientos de coronariografía, radiología intervencionista o pruebas diagnósticas que requirieron medio de contraste. Se incluyeron estudios publicados en el idioma inglés o español y en bases de datos bibliográficas; no se hizo restricción en el tiempo de publicación.

Se definió NIC como una disminución mayor al 25% en la tasa de filtración glomerular calculada mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) o como un incremento de la creatinina sérica con relación a su basal, mayor a 0.5 mg/dL a las 48 h del procedimiento o un incremento absoluto del 25% con respecto a la basal^{4,15}. Adicionalmente se evaluaron algunos desenlaces secundarios como la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), diferencia de cambio de creatinina sérica basal y mortalidad.

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda de los estudios registrados en el Grupo Renal de la Colaboración Cochrane usando los términos de nefropatía inducida por medio de contraste. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en el registro de la colaboración Cochrane (CENTRAL) de todos los ensayos clínicos registrados usando los términos: nefropatía, bicarbonato, solución salina y medio de contraste. También se consultó en varias bases de datos electrónicas usando términos con estrategias altamente sensibles para la identificación de ensayos clínicos controlados. Para PUBMED se emplearon: “contrast nephropathy”, “sodium bicarbonate”, “sodium chloride” y “renal failure”; para EMBASE: “sodium chloride”, “acute renal failure”, “contrast nephropathy”, “sodium bicarbonate”. Adicionalmente se realizó búsqueda en la bases de datos latinoamericana LILACS y SCIELO usando los términos “nefropatía inducida por medio de contraste”, “bicarbonato de sodio”, “solución salina”.

Selección de artículos

Dos autores de manera independiente (CAZ y DB) evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados por las estrategias de búsqueda y examinaron los estudios completos de cualquiera que potencialmente cumpliera con los criterios de elegibilidad. Cualquier desacuerdo entre ellos se resolvió por un tercer autor (LMS). Después del análisis se decidió qué estudio cumplió con los criterios de inclusión. El acuerdo entre los evaluadores se evaluó por medio de Kappa.

Extracción de los datos.

Un autor (LMS) se designó para la elaboración de un formato estándar electrónico de recolección de datos. Los otros autores (CAZ y DB) evaluaron y aprobaron el formato, previo a la extracción de los datos. Sin embargo la autora (LMS) realizó una doble entrada de los datos con el objetivo de corregir errores y datos faltantes.

La información extraída de cada estudio incluido fueron: edad, motivo de la exposición al medio de contraste, diagnóstico, antecedentes de enfermedad renal y/o diabetes, dosis y tipo de medio de contraste utilizado, tipo de intervención realizada (dosis de BS, tiempos antes de la exposición); del control (dosis, y duración de la infusión); y tipos de desenlaces medidos (NIC, necesidad de TRR y muerte).

Análisis

Riesgo de sesgos. Se empleó el formato propuesto por la colaboración Cochrane para la valoración del riesgo de sesgos de los estudios primarios¹³. Se determinó en cada estudio la forma de aleatorización, el ocultamiento de la secuencia aleatoria, cómo y quiénes en el estudio fueron cegados a la intervención, recolección de los datos, proporción de datos perdidos y como se manejaron, el tipo de análisis realizado, y si se generó sesgo de notificación. Este análisis se realizó en forma separada por dos de los evaluadores (LMS y DB), cualquier desacuerdo entre los autores que evaluaron los estudios fue resuelto por consenso con un tercer evaluador (CAZ). Para determinar el consenso se utilizó Kappa.

Medidas de resumen y plan de análisis. Para cada desenlace y cada estudio se generó una tabla de 2x2 en la cual se resumió el número de pacientes que presentaron el evento o desenlace en cada grupo de comparación y el total de pacientes en cada grupo. Para todos los cálculos estadísticos se empleó el programa Review Manager® versión 5.3, excepto para los análisis de metarregresión en los cuales se usó el programa Comprehensive Meta-Analysis® 2.0. Se calculó el peso del tratamiento a través de los estudios. Los resultados se presentan en forma de diferencia de riesgo (DR) con su intervalo de confianza (IC) del 95% para variables dicotómicas y diferencia de medias con su intervalo de confianza del 95% para las variables continuas. Se usó el método Dersimonian y Laird de efectos aleatorios para todos los desenlaces. Se escogió este método por generar estimadores e IC conservadores porque incluye la varianza intra y entre estudios. Para todos los resultados se muestran los valores de *p* de 2 colas, considerándose valores de *p* <0.05 como estadísticamente significativas.

Para identificar el riesgo potencial de heterogeneidad se empleó el test estadístico Tau² considerándose un valor de *p* <0.1 estadísticamente significativa, y el test de I² en la cual un valor mayor de 50% indica heterogeneidad.

Se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo a la calidad metodológica de los estudios, también para el uso de N-Acetilcisteína (NAC) y el tipo de medio de contraste empleado (iso-osmolar o hipo-osmolar), dado que cada vez se argumenta que el riesgo de lesión renal es mayor cuando se emplea un medio de contraste hipo-osmolar en comparación con los iso-osmolares. Adicionalmente se realizó una meta regresión evaluando si la presencia de diabetes o la cantidad del medio de contraste empleado podría tener alguna relación con el desarrollo de NIC. Para estos análisis se reportan los valores de *p* de 2 colas, considerándose valores menores de 0.05 para la interacción o el coeficiente de regresión, respectivamente como estadísticamente significativo.

Sesgos de publicación a través de los estudios

Se generó una figura de embudo para evaluar la presencia, entre otros, del sesgo de publicación. Para este cometido se graficó el inverso de la varianza contra el logaritmo del RR. Se evaluó la presencia de asimetría, sin embargo la evaluación puede ser subjetiva por lo que se realizó el test de Egger de regresión lineal ponderada evaluando la asociación entre el tamaño del estudio y efecto estimado del tratamiento. Se considera una *p* <0.05 como estadísticamente significativa para sesgo de publicación.

Resultados

Selección de estudios

Se encontraron 548 reportes durante la búsqueda inicial en las bases de datos bibliográficas EMBASE, PUBMED, COCHRANE, SCIELO y LILACS. Después de la valoración inicial se excluyeron 327 publicaciones y quedaron 221 reportes, los cuales fueron analizados a través del texto completo. De ellos, 199 estudios fueron excluidos debido a que tenían otro tipo de intervenciones, eran no aleatorizados y/o controlados o no medían los desenlaces propuestos. Finalmente entraron para la revisión 22 estudios clínicos aleatorizados, controlados en los cuales se pudo evaluar el desenlace principal de NIC, con un total de 5,686 pacientes (Fig. 1).

Metodología

Los 22 estudios seleccionados para la revisión fueron estudios clínicos controlados aleatorizados publicados en inglés. Sin embargo en sólo ocho de los estudios (36%) se realizó ocultamiento de la secuencia aleatoria (Fig. 2).

Participantes

Los estudios incluidos aportaron en total 5,686 pacientes para el desenlace principal. En todos los estudios los pacientes tuvieron antecedentes de enfermedad renal o alto riesgo de desarrollarla. En muchas ocasiones este riesgo fue determinado por la medición de creatinina basal o por la tasa de filtración glomerular; en 12 estudios se definió como una creatinina mayor de 1.1 mg/dL a 1.5 mg/dL y en

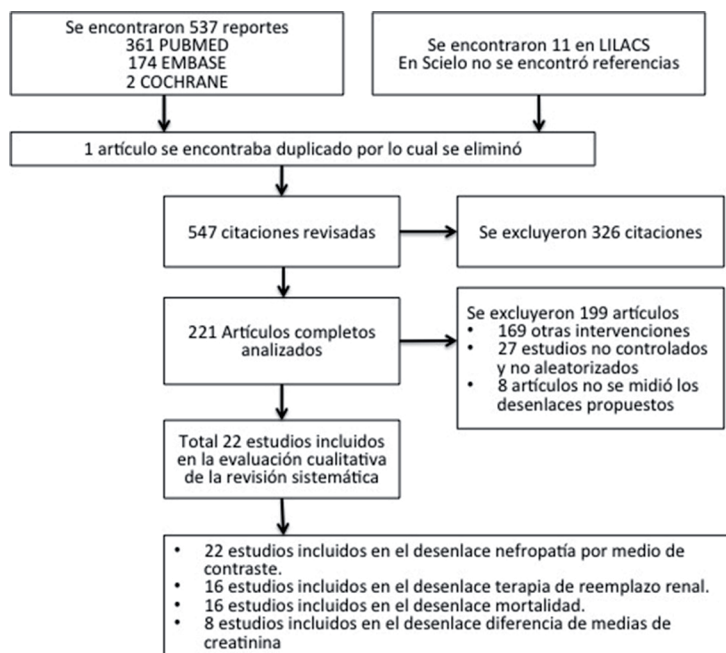


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios de bicarbonato de sodio y solución salina isotónica. Diagrama de flujo de los estudios en los que se ilustran los resultados del proceso de evaluación y búsqueda y la selección de los estudios para su inclusión en la revisión.

Tabla 1. Estudios incluidos en el meta-análisis

Estudio (referencia)	Edad (años)	Creatinina sérica o TFG	Diabetes N (%)	Procedimiento	Protocolo de manejo	Dosis de medio de contraste media (DE)
Merten ⁸	>18 NaCl 69.2 (32-87) NaHCO ₃ 66.7 (37-88)	Cr>1.1 mg/dL	NaCl: 27 (46%) NaHCO ₃ : 30 (50%)	AC, TAC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154mL en 846 mL de DAD 5%, infusión de 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h 6 h después vs. NaCl 154 mEq/L DAD 5% 1 mL/kg 6 h antes MC, seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 12 h	NaCl 134 mL (63) NaHCO ₃ 130 mL (72)
Masuda ³⁶	>20 NaCl 76 (11) NaHCO ₃ 75 (8)	Cr>1.1mg/dL TFG<60mL/min/1.73	NaCl: 10 (35%) NaHCO ₃ : 8 (27%)	AC, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 144 mL en 846 mL de DAD 5% vs. NaCl 0.9%, 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido por 1 mL/kg/h durante 6 h mas.	NaCl 120 (61) NaHCO ₃ 112 (89)
Briguori ³⁷	>18 NaCl 71 (9) NaHCO ₃ 70 (9)	Cr> 2 mg/dL TFG<40 mL/min/1.73	NaCl: 61 (55%) NaHCO ₃ : 53 (49%)	AC, AP, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL of DAD 5%, infusión de 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h vs. NaCl 0.9% + NAC. 1 mL/kg/h por 12 h mas después del MC.	NaCl 179 (102) NaHCO ₃ 169 (92)
Ozcan ³⁸	>18 NaCl 70 (40-84) NaHCO ₃ 68 (46-86)	Cr> 1.2 mg/dL	NaCl: 47.7% NaHCO ₃ : 42%	AC, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154mL en 846 mL of DAD 5%, + NAC, en infusión de 1 mL/kg por 6 horas antes y después del MC vs. NaCl 0,9%+NAC, 1mL/kg 6 h antes y después del MC.	NaCl 110 (30-270)) NaHCO ₃ 100 (50 -300)
Adolph ³⁹	>18 NaCl 72.7 (6.5) NaHCO ₃ 70.1 (8.4)	Cr >1.2 mg/dL TFG <63mL/min/1.73	NaCl: 23 (28.3%) NaHCO ₃ : 26 (36.6%)	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL de DAD 5% vs. NaCl 154 mEq/L en DAD 5%, 2 mL/kg/h 2 h antes del MC y 1 mL/kg/h 6 h después.	NaCl 138 (52) NaHCO ₃ 141 (50)
Maioli ⁴⁰	>18 NaCl 74 (70-79) NaHCO ₃ 74 (67-79)	Cr >1.5mg/dL TFG <60mL/min/1.73	NaCl: 59 (23%) NaHCO ₃ : 62 (25%)	AC, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL of DAD 5%, 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h vs. NaCl 0.9% + NAC 1 mL/kg por 12 h antes y después del MC.	NaCl 167 (66) NaHCO ₃ 171 (69)
Brar ⁴¹	>18 NaCl 71 (65-76) NaHCO ₃ 71 (65-75)	TFG <60mL/min/1.73	NaCl: 81 (45.5%) NaHCO ₃ : 76 (43.4%)	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 150 mL mas vs. NaCl 0.9%, 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 4 h mas.	NaCl 137 (89-247) NaHCO ₃ 126 (80-214)
Pakfetrat ⁴²	>18 NaCl 58.4 (11.5) NaHCO ₃ 57.8 (11.2)	No dato	NaCl: 31 (32.3%) NaHCO ₃ : 26 (27%)	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL de DAD 5%, 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h vs. NaCl 0.9% 1 mL/kg por 6 h antes y después del MC.	NaCl 67 (41,1) NaHCO ₃ 58 (32,7)
Cho ²²	>18 NaCl 77.33 (9.39) NaHCO ₃ 78.47 (8.72)	Cr >1.1 mg/dL TFG <60 mL/min/1.73	NaCl: 8 (29.6%) NaHCO ₃ : 9 (42.8%)	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL of DAD 5%, infusión de 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h vs. NaCl 154 mEq/L. 3 mL/kg por 1 h antes del MC seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h mas.	NaCl 122,59 NaHCO ₃ 136,31
Castini ⁴³	>18 NaCl 72.7 (8,2) NaHCO ₃ 70 (8,3)	Cr>1.2mg/dL	NaCl: 10 (20%) NaHCO ₃ : 18 (35%)	AC, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL mas 846 mL de DAD 5%, 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h 6 h mas vs. NaCl 0,9% 1 mL/kg por 12 h antes y después del MC.	NaCl 196,4 (127,7) NaHCO ₃ 179,2 (125,1)

Continuación **Tabla 1.** Estudios incluidos en el meta-análisis

Estudio (referencia)	Edad (años)	Creatinina sérica o TFG	Diabetes N (%)	Procedimiento	Protocolo de manejo	Dosis de medio de contraste media (DE)
Lee ²³	>18 NaCl 67.5 (62-72) NaHCO ₃ 68.5 (63-73)	Cr >1.1 mg/dL TFG <60mL/min/1.73	NaCl: 189 (100%) NaHCO ₃ : 193 (100%)	AC, AP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL of DAD 5%, infusión de 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h vs. NaCl 0.9% 1 mL/kg 12 h antes y después del MC	NaCl 120 (79-223) NaHCO ₃ 113 (80-220)
Maioli ²⁴	18 NaCl 66 (12) NaHCO ₃ 65 (13)	No dato	NaCl:11 (20.7%) NaHCO ₃ : 31 (20.7%)	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL of DAD 5%, infusión de 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h 6 h mas, vs. NaCl 0.9%, 1 mL/kg 6 h antes del MC, seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 12 h antes y después	NaCl 216 (101) NaHCO ₃ 208 (92)
Gomes ⁴⁴	>18 NaCl 64.5 (12) NaHCO ₃ 64.1 (12)	Cr >1.2 mg/dL TFG <50 mL/min/1.73	NaCl: 45 (29.8%) NaHCO ₃ : 43 (28.7%)	AC, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL de DAD 5%, infusión de 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h 6 h mas vs. NaCl 0.9% 3 mL/kg 1 h antes del MC, seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h mas	NaCl 125 mL (87) NaHCO ₃ 124 mL (65)
Klima ²⁵	>18 NaCl 75 (70-82) NaHCO ₃ 78 (70-82)	Cr >1 mg/dL TFG <60 mL/min/1.73	NaCl: 30 (34%) NaHCO ₃ : 34 (39%)	TAC, AC, AP, ICP	NaHCO ₃ 166 mEq/L, 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h vs. NaCl 10.9% 1 mL/kg 8 h antes MC, seguido de una infusión de 1 mL/kg/h por 12 h mas	NaCl 100 mL (80-163) NaHCO ₃ 100 mL (80-143)
Hafiz ⁴⁵	>18 NaCl 73 (63-80) NaHCO ₃ 74 (65-80)	Cr >1.4mg/dL TFG <60mL/min/1.73	NaCl: 73 (45.3%) NaHCO ₃ : 78 (49.1%)	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL de DAD 5%, infusión de 3 mL/kg por 1 h antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h +NAC vs. NaCl 0.9%+ NAC 1 mL/kg por 12 h antes y después del MC.	NaCl 100 (80-140) NaHCO ₃ 110 (75-155)
Koc ⁴⁶	>18 NaCl 62 (9) NaHCO ₃ 62 (9)		NaCl: 100% NaHCO ₃ : 100%	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL of DAD 5%+NAC 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h más vs. NaCl 0.9%+ NAC 1 mL/kg 12 h antes y después del MC.	NaHCO ₃ 90 (90-100) NaCl 90 (85-100)
Boucek ⁴⁷	>18 NaCl 67 (10) NaHCO ₃ 63 (11)	Cr>1.1mg/dL	NaCl: 59 (100 %) NaHCO ₃ : 61 (100%)	AC	NaHCO ₃ 154 mL of 1,000 mEq/L en 846 mL of DAD 5% vs. NaCl 5.85% 154 mL + 846 mL en DAD 5%, 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido por 1 mL/k/h por 6 h mas.	NaCl 104 (32) NaHCO ₃ 115 (47)
Kooiama ⁴⁸	>18 NaCl 72.5 (9,5) NaHCO ₃ 71.6 (9,8)	TFG <60mL/min/1.73	NaCl: 76 (27%) NaHCO ₃ : 71 (26.6%)	TAC, AC	NaHCO ₃ 1.4% 250 mL IV vs. NaCl 1,000 mL antes y después del MC	NaCl 104,7 (21,6) NaHCO ₃ 105,7 (21)
Mahmoodi ⁴⁹	>18 NaCl 64.4 (11.07) NaHCO ₃ 64.96(10.29)		No date	AC	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 154 mL en 846 mL de DAD 5% + NAC vs. NaCl 0.9%+NAC, 3 mL/kg/h 6 h antes y después del MC.	No date
Nieto-Rios ⁵⁰	>18 NaCl 59.8 (17,2) NaHCO ₃ 60.7 (17,1)	Cr >1.2 mg/dL	NaCl: 39 (34.5%) NaHCO ₃ : 43 (40.2%)	TAC, AC, ICP	NaHCO ₃ 1,000 mEq/L, 75 mL en 425 mL de DAD 5%, 3 mL/kg una hora antes del MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 6 h mas vs. NaCl 0.9% 1 mL/kg 6 h antes y después del MC	NaCl 100,6 mL (38,2) NaHCO ₃ 99,3 (43,9)

Continuación **Tabla 1.** Estudios incluidos en el meta-análisis

Estudio (referencia)	Edad (años)	Creatinina sérica o TFG	Diabetes N (%)	Procedimiento	Protocolo de manejo	Dosis de medio de contraste media (DE)
Manari ⁵¹	>18 NaCl 65 (12.4) NaHCO ₃ 63.9 (12.9)	No date	NaCl: 49 (16.7%) NaHCO ₃ : 49 (16.4%)	AC, ICP	NaHCO ₃ 77 mL en 433 mL de DAD 5%, 1 mL/kg 12 h antes MC, seguido por una infusión de 1 mL/kg/h por 12 h mas vs. NaCl 0.9% 1 mL/kg 12 h antes y después del MC.	NaCl 199 (77) NaHCO ₃ 194 (83)
Yang ⁵²	>18 NaCl 59.6 (11.08) NaHCO ₃ 58.71 (10.9)	No date	NaCl: 37 (22.9%) NaHCO ₃ : 27 (16.9%)	AC, ICP	NaHCO ₃ 450 mL, 433 mL en 1,050 mL de DAD 5%, 1.5 mL/kg 6 h antes y después del MC, vs. NaCl 0.9% 1.5 mL/kg 6 h antes y después	NaCl 124 (63,8) NaHCO ₃ 127 (48.09)

Cr: creatinina sérica; NaCl: cloruro de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; NAC: N-Acetilcisteína; AC: Angiografía coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea, AP: angiografía periférica, TFG: tasa de filtración glomerular; TAC: tomografía axial computarizada; MC: medio de contraste; DAD: Dextrosa.

dos estudios con una TFG menor de 60 mL/min/1.73. En 13 estudios se utilizó medio de contraste de baja osmolaridad, ocho fueron iso-osmolar y en un estudio se utilizaron ambos medio de contraste.

Intervención

En todos los estudios se describió como fue la administración del BS; en 18 de ellos se diluyó con dextrosa en agua destilada al 5% (DAD 5%), y en 4 no es claro cuál fue el diluyente del bicarbonato¹⁶⁻¹⁹, sin embargo la forma estable del bicarbonato sólo se logra con dextrosa por lo que se puede asumir que así se realizó. La cantidad de DAD 5% para diluir fue diferente; en 16 estudios se diluyeron 154 mL de bicarbonato (1,000 mEq/L) en 846 mL de DAD 5%^{8,15,20-32,33}; en los restantes se utilizaron diferentes mezclas entre bicarbonato y DAD 5%; la velocidad de infusión utilizada fue de 1 a 3 mL/k/h entre 1 a 12 h antes de la realización del procedimiento radiológico y luego entre 6 a 12 h post procedimiento (Tabla 1). En seis estudios^{20,21,23,27,29,32} adicionalmente se utilizó NAC en conjunto con Bicarbonato de Sodio. La NAC siempre se administró entre 6 y 12 h antes de la intervención. En todos los ensayos se incluyeron pacientes llevados a procedimientos coronarios, tipo angiografía coronaria o intervención coronaria percutánea, y cuatro estudios incluyeron adicionalmente pacientes en quienes se realizó tomografía axial computarizada.

Control

En todos los estudios el control se realizó con SSN 0.9%, que se administró en su mayoría entre 6 y 12 h antes y después del procedimiento. En seis ocasiones se adicionó NAC^{20,23,27,29,32}, la cual se administró entre 6 y 12 h antes de la intervención.

Desenlaces primarios.

El desenlace principal evaluado en 13 estudios fue la presencia de NIC, definida como una elevación de la creatinina sérica en un 25% por encima de su estado basal o un aumento de 0.5 mg/dL durante las primeras 48 h luego de la aplicación del medio de contraste^{8,15-17,19-22,27,29-32}; en siete estudios se utilizó la misma definición, pero hasta el día 5 post aplicación^{23,25,26,28,33-35}; los otros dos estudios utilizaron como desenlace el aumento máximo de la creatinina sérica^{18,24}.

Efectos secundarios

La necesidad de TRR fue evaluada en 15 estudios y fue definida en todos ellos como la necesidad de hemodiálisis 48 a 72 h posterior a la exposición del medio de contraste secundario a insuficiencia

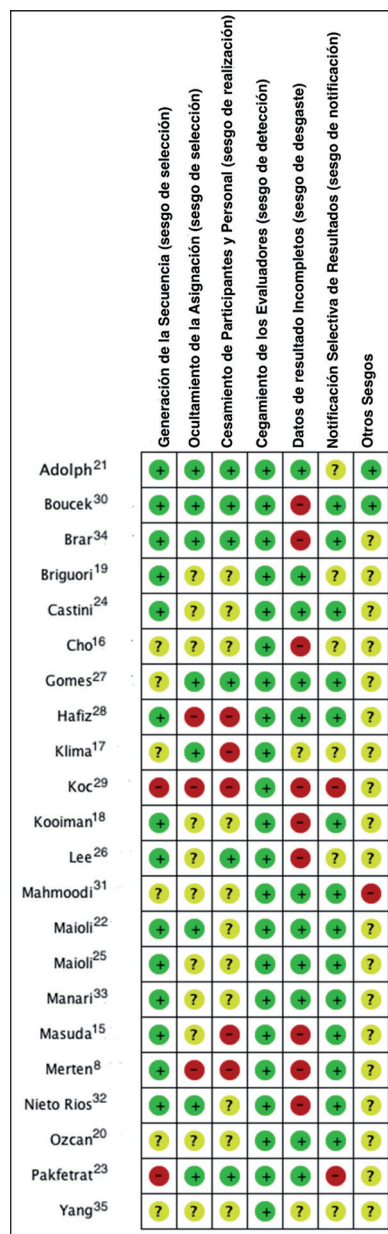


Figura 2. Riesgos de sesgos en los estudios individuales. Resumen del riesgo de sesgos de los estudios individuales, los cuales fueron agrupados en siete dominios que evalúan las diferentes fuentes potenciales de sesgos. La calificación se realizó por medio de colores, el color verde significa bajo riesgo de sesgo, el color amarillo implica riesgo desconocido, y el color rojo indica alto riesgo de sesgo.

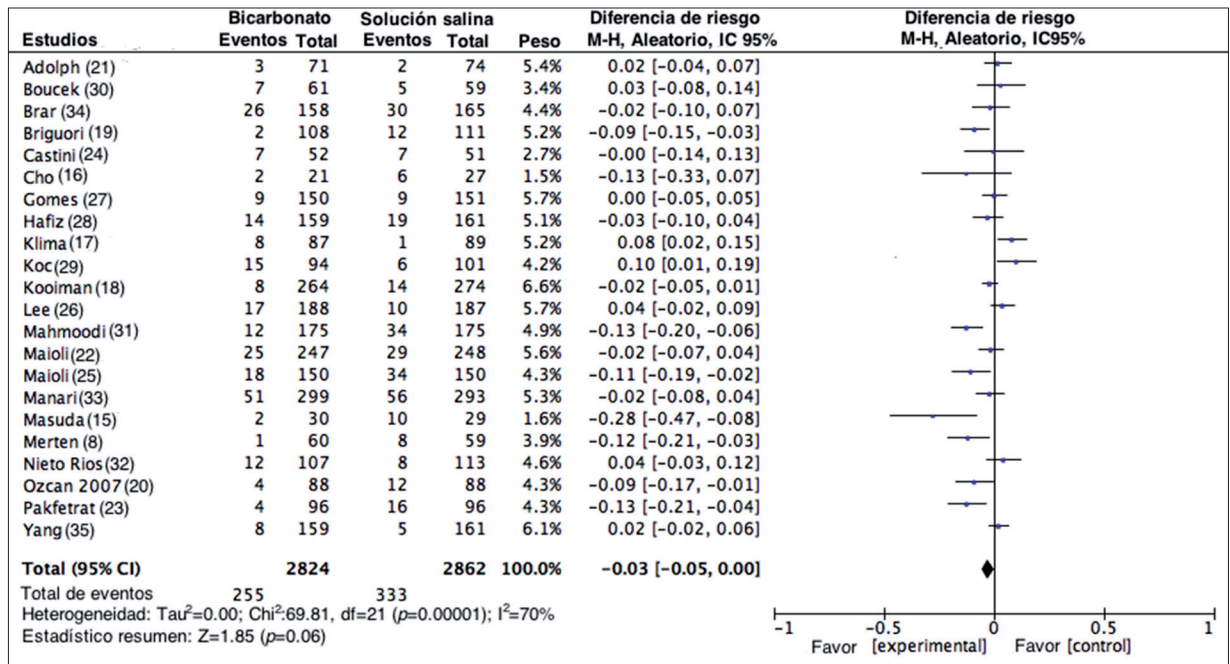
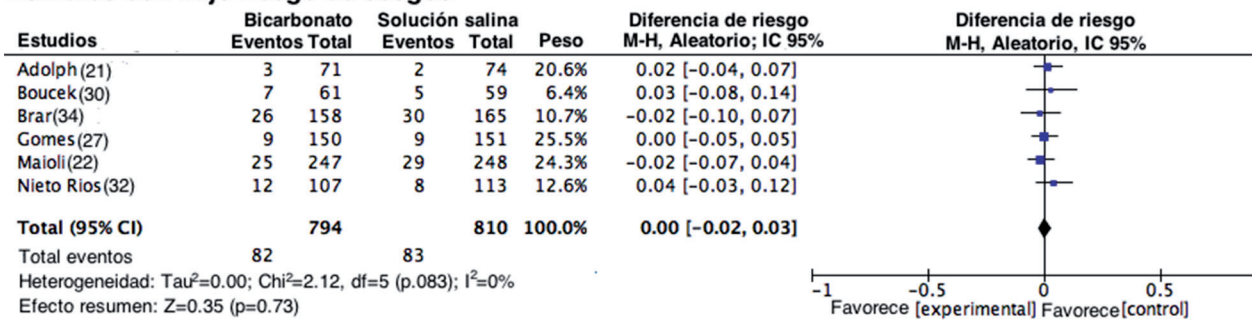


Figura 3. Análisis de los estudios que presentaron Nefropatía por medio de contraste. Diagrama de bosque donde se observa el número de participantes y el número total de eventos (nefropatía por medio de contraste) tanto en el grupo intervención como en el grupo control, los estimadores puntuales evaluados por diferencia de riesgos, sus intervalos de confianza y el meta-análisis realizado

Estudios con bajo riesgo de sesgos



Estudios con alto riesgo de sesgos

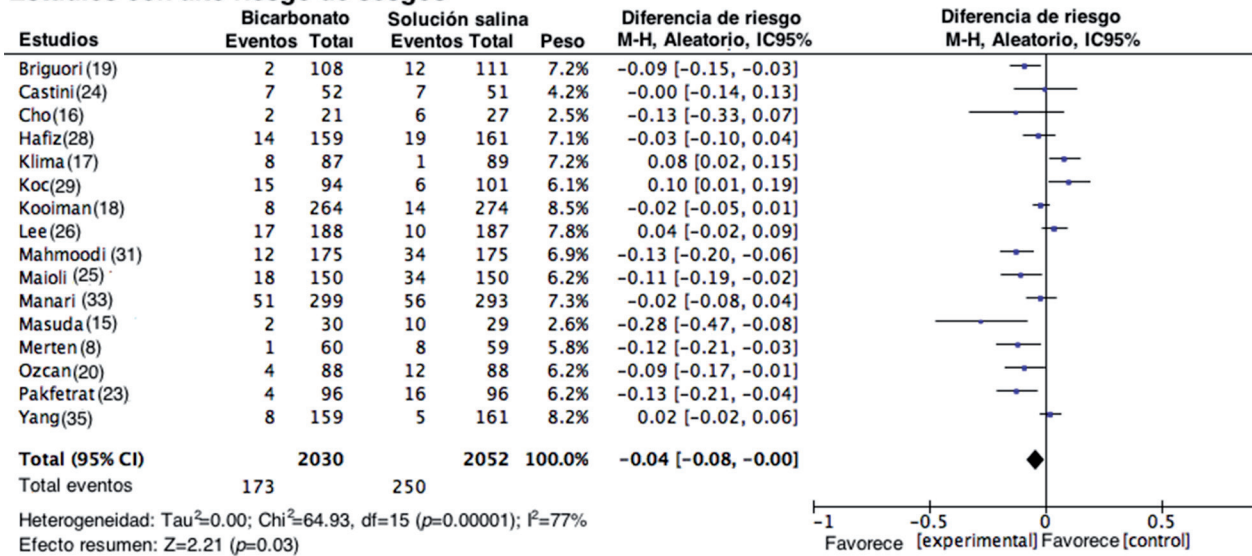


Figura 4. Nefropatía por medio de contraste agrupado según el riesgo de sesgos. Diagrama de bosque de los estudios agrupados según el riesgo de sesgos de los estudios, se consideraron estudios con bajo riesgo de sesgos aquellos estudios en donde los dominios: generación de la secuencia aleatorizada, ocultación de la asignación y cegamiento de los participantes y del personal fue calificada como bajo riesgo o riesgo desconocido.

renal aguda^{18-23,28,30-34}; en un estudio se incluyó hasta el día 30²⁷. La mortalidad se definió como muerte por cualquier causa en los 28 días posterior al procedimiento en 15 estudios^{15,16-19,21-23,26-29,31,32,34}. La diferencia de creatinina fue evaluada en 8 estudios, los cuales reportaron la diferencia entre medias de creatinina antes y después de la exposición del medio de contraste en ambos grupos. En la (Tabla 1) se presentan las características de cada estudio individual incluidos en la revisión sistemática.

Riesgos de sesgos de los estudios incluidos

Los detalles de la calidad metodológica de los estudios individuales se presentan en la (Fig. 2) Para la evaluación de los riesgos de sesgos los autores tuvieron un acuerdo evaluado por Kappa de 0.67.

Aleatorización y ocultamiento.

La secuencia de asignación aleatoria se juzgó como inapropiada en dos estudios(9.1%)^{24,30} dado que no se especificó y por la lectura del mismo se puede inferir que no se realizó ningún sistema de aleatorización. En 6 estudios (27.3%), aunque se reportó que efectivamente se hizo aleatorización, no se logró especificar de qué manera fue hecha^{17,18,21,28,32,35}; en los otros estudios se juzgó como adecuada la aleatorización. En cuanto al ocultamiento de la secuencia aleatoria, esta se juzgó como adecuada en 8 estudios(36.0%)^{15,18,22-24,28,31,34}; en 11(50.0%)se calificó como incierto dado que no se definió el tipo de ocultamiento y en tres (13.7%)no se realizó ocultamiento de la misma^{8,29,30}.

Cegamiento

En 5 estudios (9.1%) el cegamiento de los pacientes y de los médicos que realizaron la intervención se calificó como adecuada^{22,24,28,31,34}; en 12 (54.5%) no es claro cómo se realizó; y en 5 (22.7%) los participantes y los médicos conocían la asignación de la intervención^{8,16,18,29,30}; el cegamiento de quienes realizaron el análisis del estudio no fue especificado en todos los estudios, sin embargo el desenlace evaluado se calificó como objetivo, por lo cual se consideró que no aumentó de manera importante el riesgo de sesgos.

Retiros y manejo de datos perdidos.

En 13 estudios(59.1%) se realizó el análisis de los datos con la totalidad de los pacientes aleatorizados, éstos no hacen referencia a la manera en que se manejaron los datos perdidos; en 9 (40.9%) estudios el análisis de los datos se realizó excluyendo los datos perdidos^{8,15,19,23,26,27,30,31,34} y en 3 (13.6%)se hizo análisis interino^{8,16,17}.

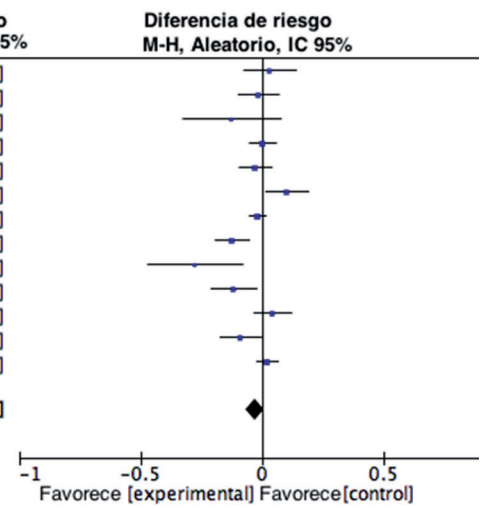
Efectos de la intervención

Desenlace primario (NIC). La incidencia de NIC osciló entre el 1.67% y el 17.06% en el brazo de BS y entre 1.12% y el 34.48% en el brazo de SSN 0.9%; al evaluar el porcentaje de pacientes con NIC de todos los estudios, esto ocurrió en 589 de los 5,686 pacientes evaluados (10.36%); en los pacientes que utilizaron BS fue de 9.03% (255/2,824) y en el grupo SSN 0.9% fue 11.67% (334/2,862). En total se analizaron 22 estudios (n= 5,686). Al evaluar el

Medio de contraste hipo-osmolar

Estudios	Bicarbonato		Solución salina		Peso	Diferencia de riesgo M-H, Aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Boucek (30)	7	61	5	59	6.1%	0.03 [-0.08, 0.14]
Brar(34)	26	158	30	165	7.8%	-0.02 [-0.10, 0.07]
Cho(16)	2	21	6	27	2.6%	-0.13 [-0.33, 0.07]
Gomes(27)	9	150	9	151	10.1%	0.00 [-0.05, 0.05]
Hafiz(28)	14	159	19	161	9.0%	-0.03 [-0.10, 0.04]
Koc(29)	15	94	6	101	7.4%	0.10 [0.01, 0.19]
Kooiman(18)	8	264	14	274	11.6%	-0.02 [-0.05, 0.01]
Mahmoodi(31)	12	175	34	175	8.8%	-0.13 [-0.20, -0.06]
Masuda (15)	2	30	10	29	2.8%	-0.28 [-0.47, -0.08]
Merten (8)	1	60	8	59	7.0%	-0.12 [-0.21, -0.03]
Nieto Rios	12	107	8	113	8.2%	0.04 [-0.03, 0.12]
Ozcan(32)	4	88	12	88	7.7%	-0.09 [-0.17, -0.01]
Yang (35)	8	159	5	161	10.9%	0.02 [-0.02, 0.06]
Total (95% CI)		1526		1563	100.0%	-0.03 [-0.07, 0.01]
Total de eventos	120		166			

Heterogeneidad: Tau²=0.00; Chi²=39.06, df=12 (p=0.0001); I²=69%
Efecto resumen: Z=1.55 (p=0.12)



Medio de contraste iso-osmolar

Estudios	Eventos total		Eventos total		Peso	Diferencia de riesgo M-H, Aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Adolph (21)	3	71	2	74	13.7%	0.02 [-0.04, 0.07]
Briguori (19)	2	108	12	111	13.3%	-0.09 [-0.15, -0.03]
Castini (24)	7	52	7	51	7.0%	-0.00 [-0.14, 0.13]
Klima (17)	8	87	1	89	13.1%	0.08 [0.02, 0.15]
Lee(26)	17	188	10	187	14.5%	0.04 [-0.02, 0.09]
Maioli (22)	25	247	29	248	14.2%	-0.02 [-0.07, 0.04]
Manari (33)	51	299	56	293	13.4%	-0.02 [-0.08, 0.04]
Pakfetrat (23)	4	96	16	96	10.9%	-0.13 [-0.21, -0.04]
Total (95% CI)		1148		1149	100.0%	-0.01 [-0.06, 0.03]
Eventos totales	117		133			

Heterogeneidad: Tau =0.00; Chi =25.13, df=7 (p=0.0007); I =72%
Efecto resumen: Z=0.56 (p=0.58)

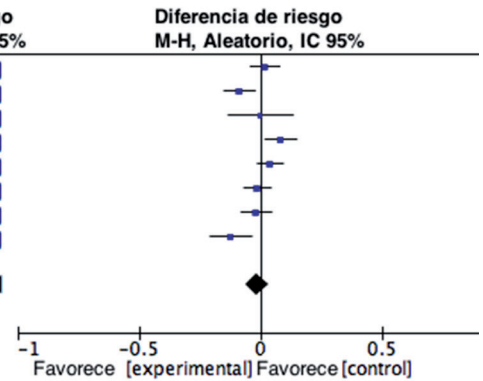


Figura 5. Nefropatía por medio de contraste de acuerdo al medio de contraste utilizado. Diagrama de bosque agrupando los estudios según el medio de contraste utilizado (iso-osmolar, hipo-osmolar), los resultados se expresan como diferencias de riesgos con sus respectivos intervalos de confianza.

Estudios que utilizaron N acetil cisteína

Estudios	Bicarbonato		Solución salina			Diferencia de riesgo M-H, Aleatorio, IC 95%	Diferencia de riesgo M-H, Aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso		
Briguori (19)	2	108	12	111	15.6%	-0.09 [-0.15, -0.03]	
Castini (24)	7	52	7	51	8.1%	-0.00 [-0.14, 0.13]	
Hafiz (28)	14	159	19	161	15.1%	-0.03 [-0.10, 0.04]	
Lee (26)	17	188	10	187	17.0%	0.04 [-0.02, 0.09]	
Mahmoodi(31)	12	175	35	175	14.6%	-0.13 [-0.20, -0.06]	
Maioli (22)	25	247	29	248	16.7%	-0.02 [-0.07, 0.04]	
Ozcan(20)	4	88	12	88	12.9%	-0.09 [-0.17, -0.01]	
Total (95% CI)		1017		1021	100.0%	-0.05 [-0.09, 0.00]	
Total de eventos	81		124				
Heterogeneidad: Tau =0.00; Chi =19.89, df=6 (p=0.0003); I =70%							
Efecto resumen: Z=1.89 (p=0.06)							

Estudios que no utilizaron N acetil cisteína

Estudios	Bicarbonato		Solución salina			Diferencia de riesgo M-H, Aleatorio, IC 95%	Diferencia de riesgo M-H, Aleatorio, IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso		
Adolph (21)	3	71	2	74	8.1%	0.02 [-0.04, 0.07]	
Boucek (30)	7	61	5	59	5.2%	0.03 [-0.08, 0.14]	
Brar (34)	26	158	30	165	6.6%	-0.02 [-0.10, 0.07]	
Cho (16)	2	21	6	27	2.2%	-0.13 [-0.33, 0.07]	
Gomes(27)	9	150	9	151	8.5%	0.00 [-0.05, 0.05]	
Klima(17)	8	87	1	89	7.8%	0.08 [0.02, 0.15]	
Koc (29)	15	94	6	101	6.3%	0.10 [0.01, 0.19]	
Koolman (18)	8	264	14	274	9.8%	-0.02 [-0.05, 0.01]	
Maioli (22)	18	150	34	150	6.4%	-0.11 [-0.19, -0.02]	
Manari (33)	51	299	56	293	8.0%	-0.02 [-0.08, 0.04]	
Masuda (15)	2	30	10	29	2.4%	-0.28 [-0.47, -0.08]	
Merten (8)	1	60	8	59	5.9%	-0.12 [-0.21, -0.03]	
Nieto Rios (32)	12	107	8	113	7.0%	0.04 [-0.03, 0.12]	
Pakfetrat (23)	4	96	16	96	6.5%	-0.13 [-0.21, -0.04]	
Yang (35)	8	159	5	161	9.2%	0.02 [-0.02, 0.06]	
Total (95% CI)		1807		1841	100.0%	-0.02 [-0.05, 0.02]	
Total de eventos	174		210				
Heterogeneidad Tau ² =0.00; Chi ² =46.59, df=14 (p=0.0001); I ² =70%							
Efecto resumen Z=0.94 (p=0.35)							

Figura 6. Nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes agrupado por el uso o no de N acetil cisteína. Diagrama de bosque agrupando los estudios según el uso o no de N acetil-cisteína como conintervención adicional a la solución salina o bicarbonato, los resultados se expresan como diferencias de riesgos con sus respectivos intervalos de confianza.

desenlace primario, el riesgo de presentar NIC fue menor en el grupo similar que recibió BS, sin embargo se observó una alta heterogeneidad para todos los estudios (DR= -0.03 IC 95%= -0.05-0.00, I²= 70%, $p < 0.001$) (Fig. 3). No obstante en el análisis de subgrupo se encontró que en los estudios de buena calidad metodológica (generación aleatoria de la secuencia, ocultamiento de la asignación y cegamiento de los participantes y del personal), 82 de 794 pacientes presentaron NIC en el grupo de BS vs 83 de 810 pacientes en el grupo control (DR= 0.00 IC 95%= -0.02-0.03; $p = 0.83$ I²= 0%) (Fig. 4). Al evaluar los estudios con alto riesgo de sesgos, los resultados favorecen el uso de BS, sin embargo la heterogeneidad es alta (DR= -0.04, IC 95%= -0.08-0.00, I²= 77% $p < 0.001$) (Fig. 4).

Análisis por subgrupo

Medio de contraste utilizado. Para el análisis de subgrupos según el medio de contraste utilizado, en los estudios donde se utilizó medio de contraste hipo-osmolar, el grupo que recibió BS presentó 120 eventos de 1,526 (7.86%) vs 166 eventos de 1,563 (10.62%) en el grupo de SSN 0.9% (DR= -0.03 IC 95%= -0.07-0.01, I²= 69% $p < 0.001$) (Fig. 5); en los estudios donde se utilizó medio de contraste iso-osmolar se encontraron 117 eventos de 1,148 (10.2%) en el grupo BS vs 133 eventos de 1,149 (11.50%) en el grupo de SSN 0.9 % (DR= -0.01, IC 95%= -0.06 a 0.03; I²= 72%, $p < 0.001$) (Fig. 5). Se excluye del análisis un estudio²⁶ debido a que no se especifica el tipo de medio de contraste utilizado.

Nefropatía inducida por el contraste en pacientes en quienes se utilizó NAC. Al analizar cómo se comportaron los estudios que incluyeron intervención con NAC, se encontró una DR para NIC de -0.05 con un IC 95%= -0.09-0.00, I²= 70%; $p < 0.001$ (Fig. 6); en los estudios donde no se utilizó la NAC tampoco se encontró ninguna diferencia (DR= -0.02, IC 95%= -0.05-0.02 I²= 70% $p < 0.001$) (Fig. 6). No se realizó el análisis en los estudios con bajo riesgo de sesgos ya que sólo un estudio se podría incluir en el grupo de NAC.

Metaregresión

Se realizó análisis de metaregresión para evaluar si la cantidad del medio de contraste puede explicar el desarrollo de NIC a través de los estudios primarios, se encontró que la variable volumen de contraste no tiene un efecto estadísticamente significativo sobre el riesgo de NIC ($p = 0.59$). Por el contrario, al evaluar si el antecedente de diabetes se relaciona con el riesgo de NIC, si se encontró una relación estadísticamente significativa ($p = 0.034$). Dado que se requieren más de 10 estudios para evaluar esta variable por metaregresión, no es posible hacerlo con los estudios con bajo riesgo de sesgos ya que sólo fueron incluidos 6 estudios.

Desenlaces secundarios

Terapia de reemplazo renal (TRR). Diez y seis estudios reportaron dentro de sus resultados la necesidad de TRR posterior a la exposición del medio de contraste. Sin embargo la cantidad de eventos fueron escasos en todos los estudios; se encontró

una DR= 0.00, IC 95%= -0.00-0.00, I² de 0%, p= 1 (Fig. 7); este resultado como ya se advirtió, fue esperado dado que en casi todos los estudios donde se evaluó este desenlace no se reportaron eventos. De manera similar se observó cuando se evaluó TRR en los estudios catalogados como de buena calidad metodológica, con una DR= 0.00 (IC 95%= -0.001-0.01), I² 0%, p= 0.99 (Fig. 7).

Mortalidad. Diez y seis estudios reportaron mortalidad dentro de sus desenlaces. De manera similar al desenlace de TRR, este evento fue infrecuente en ambos grupos; con una DR= 0.00(IC 95%= -0.00-0.01, I²= 0%, p= 0.95). Cuando se evaluaron los estudios de buena calidad metodológica, tampoco se encontró una disminución estadísticamente significativa del riesgo con una DR= -0.00 (IC 95%= -0.001-0.001, I²= 0%, p= 0.51) (Fig. 8).

Sesgos de publicación

Al realizar la Figura de embudo se encontró poca asimetría entre los estudios (Fig. 9). El Test Egger de regresión generó una p= 0.69 (IC 95%= -2.11-1.44) la cual nos habla sobre el poco riesgos de sesgo de publicación entre los estudios.

Discusión

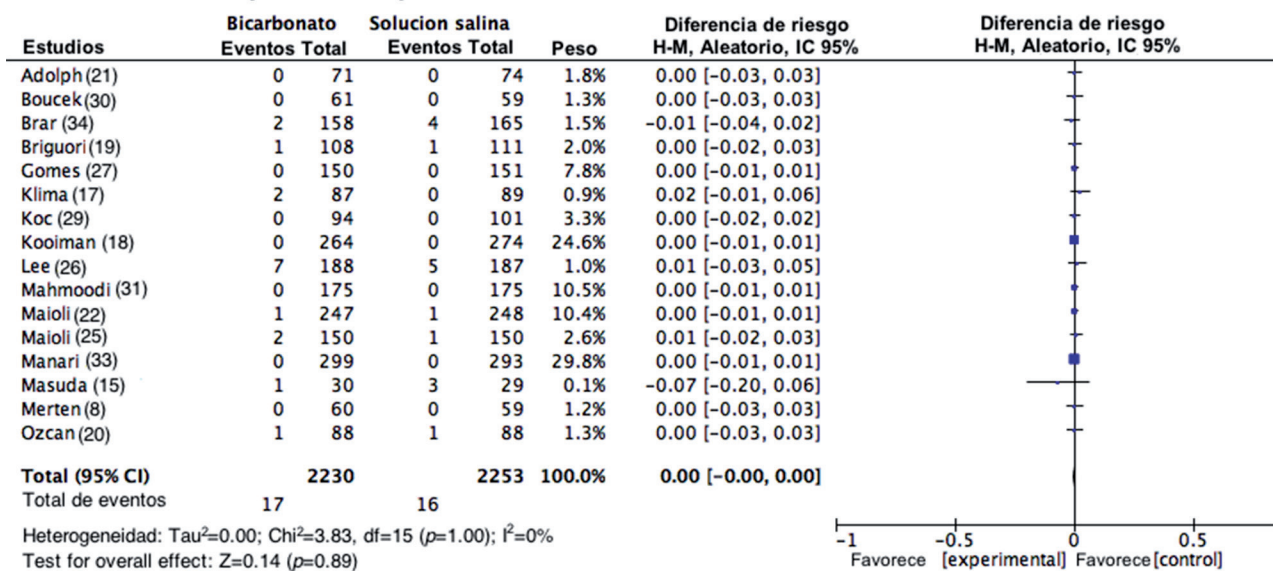
El número de procedimientos que requieren el suministro de medio de contraste se ha incrementado significativamente en

la última década. En Estados Unidos por ejemplo, más de 10 millones de pacientes utilizan algún medio de contraste por año³⁶. Por otro lado, cerca de 658,000 personas son llevadas a Intervención Coronaria Percutánea anualmente, lo que equivale a un incremento del 32.6% entre 1987 y el año 2004⁵. Sin embargo el uso de medio de contraste no está exento de riesgos y se han catalogado como sustancias nefrotóxicas.

La tasa mundial de NIC está cercana a los 150,000 pacientes cada año⁴. Su incidencia oscila entre el 0.6 al 3.0% de la población general³⁷ y hasta en el 25.0% en los pacientes de alto riesgo, como lo son los diabéticos, sujetos con historia de falla cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica³⁸, edad avanzada, desnutrición o el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos (anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor 1 de angiotensina II y aminoglucósidos)^{1,38}. Otros factores de riesgo reportados en la literatura son el volumen del medio de contraste y la vía de administración utilizada (arterial vs intravenosa)^{1,39}.

Aunque la NIC esta generalmente definida como un deterioro transitorio en la función renal después de procedimientos con medio de contraste, no se puede considerar como una complicación benigna, hasta 0.8% de los pacientes pueden necesitar diálisis temporal y un 13.0% de ellos requerir TRR permanente¹⁷, además prolonga la estancia hospitalaria, incrementa los costos médicos

Necesidad de terapia de reemplazo renal en todos lo estudios



Necesidad de terapia de reemplazo renal en los estudios con menor riesgo de sesgos

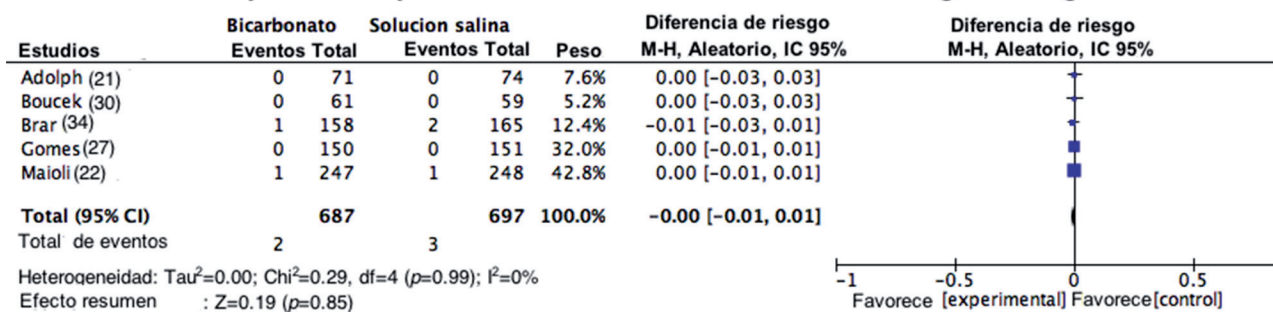


Figura 7. Necesidad de Terapia de Reemplazo Renal encontrada en todos los estudios y en aquellos con menor riesgo de sesgos. Diagrama de bosque donde se evalúa la necesidad de terapia de reemplazo renal posterior a la administración del medio de contraste, los resultados se expresan como diferencias de riesgos con sus respectivos intervalos de confianza.

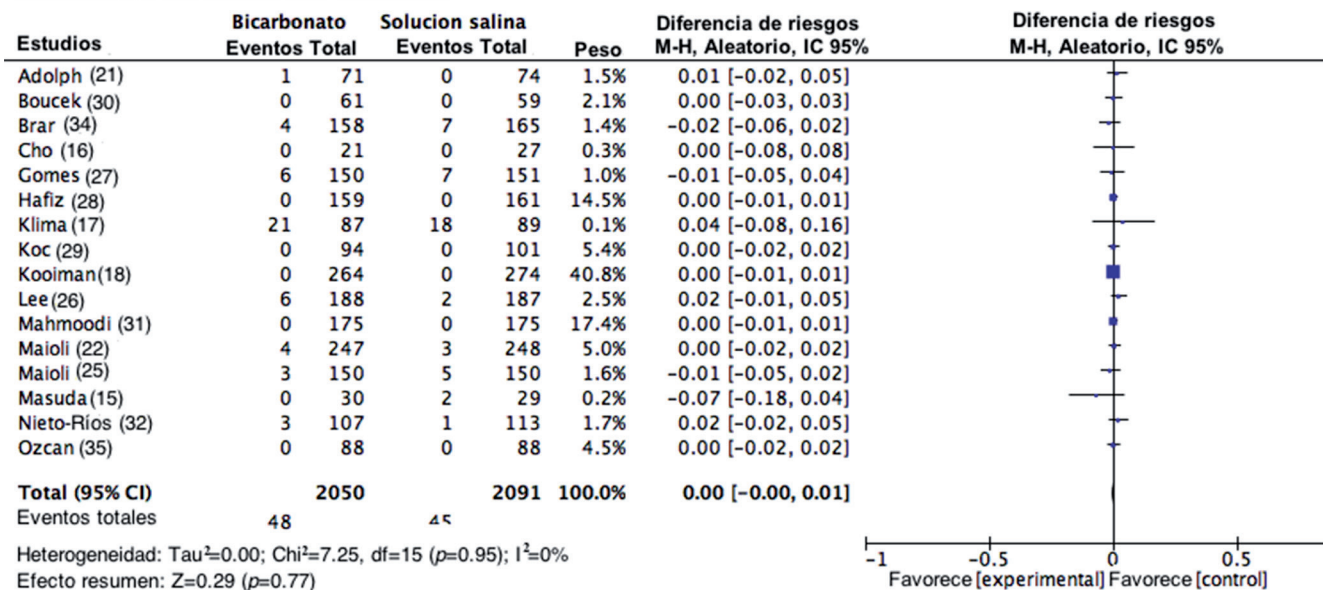
y el riesgo de morbi-mortalidad a corto y a largo plazo^{26,27}. Por esta razón cada vez han adquirido mayor relevancia los esfuerzos enfocados al estudio de estrategias preventivas de las posibles complicaciones derivadas del uso de medios de contraste.

Varios mecanismos fisiopatológicos se han sugerido para explicar la NIC; en condiciones normales la médula renal recibe poco oxígeno a pesar de que tiene alta actividad metabólica por la reabsorción de sustancias en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal y la porción ascendente gruesa del Asa de Henle; por este motivo se requieren mecanismos como la liberación de prostaglandinas, óxido nítrico y adenosina, que regulan el flujo sanguíneo renal y el transporte transtubular, para evitar hipoxia medular. El medio de contraste tiene efectos directos e indirectos sobre la fisiología renal; inicialmente produce disrupción de la microvasculatura y cambios hemodinámicos que conducen a vasoconstricción intrarrenal prolongada, aumento de la resistencia vascular, disminución del flujo sanguíneo y diuresis osmótica, incrementando el consumo de oxígeno local y generando hipoxia medular. Este efecto induce la formación de especies reactivas de oxígeno que disminuyen la cantidad de óxido nítrico, además, al mezclarse con el anión superóxido forman el más poderoso oxidante: el peroxi-nitrito, causando mayor daño de las células endoteliales. También se presenta una actividad incrementada de los vasoconstrictores renales (vasopresina, angiotensina II, dopamina, endotelina y adenosina) y una disminución de la actividad de los vasodilatadores renales

(óxido nítrico y prostaglandinas). Por otra parte, la inyección de medio de contraste tiene efectos citotóxicos directos sobre el endotelio y las células tubulares renales: contracción celular, protrusión nuclear, fenestración de la capa endotelial, formación de microvellosidades en la membrana celular y apoptosis^{3,5}.

Las medidas de prevención son la mejor opción para todos los pacientes con factores de riesgo de desarrollar NIC. Se han propuesto diferentes estrategias que pueden interrumpir la fisiopatología de la NIC como el uso de: 1) fármacos con propiedades antioxidantes (N-acetilcisteína (NAC), ácido ascórbico, vitamina E, estatinas, bicarbonato de sodio y teofilina), 2) vasodilatadores (prostaglandinas, dopamina y fenoldopam), 3) alcalinizantes (bicarbonato de sodio) y 4) la expansión del volumen intravascular con solución salina (SSN)^{5,18,40}. La utilidad de la expansión del espacio intravascular con SSN 0.9% radica en que el volumen bloquea el efecto vasoconstrictor del medio de contraste en la médula renal al suprimir la secreción de vasopresina, inhibe el sistema renina angiotensina aldosterona e incrementa la síntesis de prostaglandinas; por otra parte, atenúa los efectos tóxicos directos del contraste sobre las células epiteliales tubulares gracias a la disminución de la reabsorción tubular de sal y agua, que permite la dilución del líquido y menor viscosidad intratubular. El BS produce la alcalinización del líquido intratubular reduciendo la lesión por radicales hidroxilos, lo que supone un mayor beneficio que la SSN 0.9%¹⁸.

Mortalidad en todos los estudios



Mortalidad en los estudios con menor riesgo de sesgos

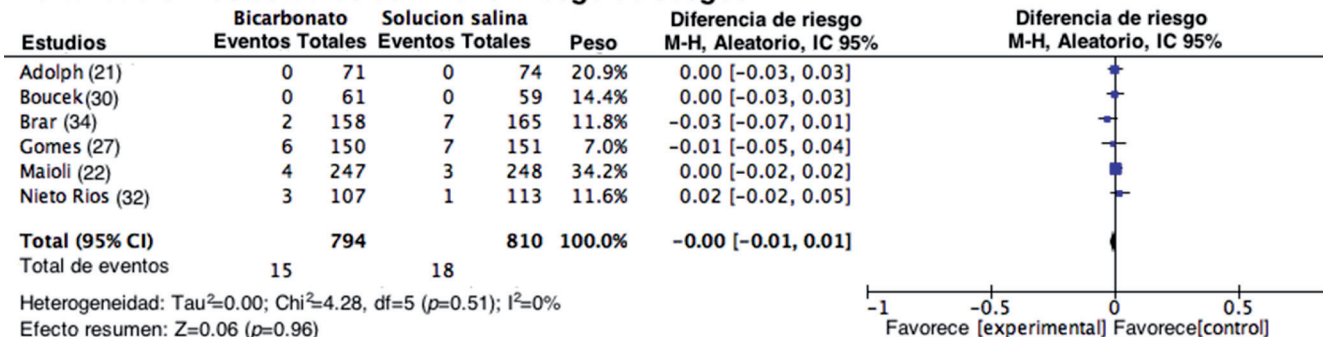


Figura 8. Mortalidad encontrada en todos los estudios y en aquellos con menor riesgo de sesgos. Diagrama de bosque donde se evalúa la mortalidad encontrada en los primeros 28 días posterior a la administración del medio de contraste, los resultados se expresan como diferencias de riesgos con sus respectivos intervalos de confianza.

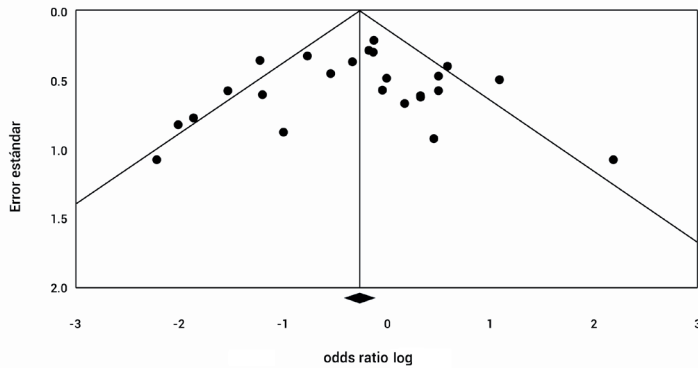


Figura 9. Gráfico de embudo de todos los estudios evaluados. Gráfico que ilustra la dispersión de las estimaciones de los efectos de la intervención contra la precisión de cada estudio la cual aumenta cuando incrementa el tamaño de la muestra, como se puede observar, esta gráfica tiene una presentación simétrica de sus estudios, lo que sugiere poco riesgo de sesgo de publicación en los estudios evaluados.

Estudios pequeños aleatorizados han mostrado que la nefroprotección con BS iniciada una hora antes de la administración del medio de contraste, puede ser útil para evitar la NIC⁴¹. Merten *et al.*, fueron los primeros en reportar una importante reducción en el riesgo de NIC en pacientes hidratados con BS (1.7% vs 13.6% $p=0.02$), sin embargo, fue un estudio en un único centro, con sólo 119 pacientes y que se terminó prematuramente sin justificación clara⁸. Otro estudio retrospectivo realizado en 7,977 pacientes expuestos a medio de contraste realizado en la clínica Mayo Rochester no pudo confirmar este hallazgo inicial del efecto protector encontrado por Merten *et al.*, y por el contrario encontró un incremento de NIC en los pacientes en quienes se administró BS⁴². Varias revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados al respecto, han mostrado que el BS fue beneficioso para evitar la NIC; sin embargo estos meta-análisis presentaron sesgos de publicación y una heterogeneidad significativa^{11,12}.

El principal resultado de nuestro meta-análisis donde se incluyeron 22 ensayos clínicos controlados, aleatorizados ($n=5,686$ pacientes), es que la administración de BS en pacientes de alto riesgo, que fueron expuestos a medios de contraste, comparada con el uso de SSN 0.9%, no redujo la incidencia de NIC, la necesidad de terapia de reemplazo renal, la tasa de muerte, ni se encontró diferencia en los cambios de creatinina sérica luego de la aplicación del medio de contraste.

Cuando se analizaron todos los estudios, se encontró un efecto resumen a favor del uso del BS para prevención de NIC, hallazgo similar a lo reportado por otros metaanálisis⁴³⁻⁴⁶, sin embargo muchos de estos estudios presentaron alto riesgo de sesgos; en muchos no se logró determinar la realización adecuada de la asignación aleatoria y ocultamiento de la secuencia, lo que puede llevar a un error sistemático intra y entre los estudios; adicionalmente en gran parte de ellos no se realizó cegamiento de los pacientes, los médicos o en los que evaluaron los desenlaces. Por el contrario cuando se analizaron solo los estudios con bajo riesgo de sesgos, este efecto protector del BS desaparece al igual que la heterogeneidad (DR= 0.00 IC 95%= -0.02-0.03; $p=0.83$, $I^2=0\%$).

Otro de los objetivos de este estudio fue evaluar si el tipo de contraste utilizado podía influir en el efecto del bicarbonato sobre una potencial nefroprotección; al hacer el análisis de subgrupo no se encontró diferencias significativas al utilizar medio de contraste hipo-osmolar (DR= -0.03, IC 95%= -0.07-0.01, $I^2=69\%$, $p<0.001$) vs iso-osmolar (DR= -0.01, IC 95%= -0.06-0.03;

$I^2=72\%$, $p<0.001$); esto coincide con estudios recientes, que también han fallado en demostrar una diferencia estadística en la incidencia de NIC después de la administración de medio iso-osmolar vs. medios de contraste de baja osmolaridad^{38,47}.

En el análisis de metaregresión se quiso evaluar si la cantidad de volumen de contraste usado tenía alguna relación con el potencial efecto protector del bicarbonato para evitar el desarrollo de NIC. En los estudios que reportaron esta variable no se logró establecer una relación directa cuando se administró BS, hallazgo diferente a lo reportado en la literatura donde se ha demostrado que el volumen del medio de contraste utilizado aumenta el riesgo de NIC⁴⁸; sin embargo se debe hacer la salvedad que los estudios que soportan dicha evidencia no aportan la mejor calidad metodológica posible. También se evaluó la asociación entre el antecedente de Diabetes Mellitus y el riesgo de NIC, encontrándose este como un factor de riesgo, con una relación estadísticamente significativa ($p=0.034$).

En el presente estudio los desenlaces secundarios como muerte, requerimiento de TRR y cambios en el valor de creatinina, no tuvieron ninguna mejoría cuando se comparó el uso de BS vs SSN 0.9%; esto se puede deber al pequeño tamaño de sujetos incluidos en los ensayos, a la metodología empleada con un diseño y poder insuficientes para detectar estas diferencias y el seguimiento a corto plazo. Incluso al analizar los desenlaces de acuerdo a la calidad metodológica no se modifican los resultados.

Limitaciones del estudio

La principal limitación encontrada en este meta análisis fue la pobre calidad metodológica de mucho de los estudios incluidos, esto por problemas en cuanto a la aleatorización, el ocultamiento y el cegamiento de los grupos, aspectos que influyeron de manera negativa cuando se generó un estimador del efecto de los diferentes desenlaces.

Con respecto a los criterios de inclusión, la definición de enfermedad renal crónica fue muy heterogénea, además de sólo estar basado en el valor de creatinina y/o tasa de filtración glomerular, los puntos de corte para estas variables fueron muy amplios, sin tener en cuenta el género, la edad y la masa corporal. La mayoría de los ensayos incluidos en nuestro estudio, utilizaron la elevación de la creatinina dentro de las 48 h después de la exposición a medio de contraste como la definición de NIC, sin tener presente que la elevación de la creatinina sérica se puede presentar después de 4 a 5 días de la exposición y por tanto el efecto de los protocolos de hidratación pueden no ser bien estimados.

Otra limitante importante es la falta de uniformidad en la dosis y duración de las terapias con BS o SSN 0.9% entre los diferentes ensayos clínicos. De igual forma el volumen promedio de medio de contraste fue variable y en ninguno de los estudios se reportó el peso de los pacientes, para poder estimar la dosis por kilogramo de peso. Finalmente consideramos que estos resultados no pueden ser generalizables, por una parte se debe recordar que los pacientes incluidos en su mayoría eran pacientes llevados a procedimientos específicamente cardíacos y además el tamaño de muestra no permite dar el suficiente poder y el tiempo de seguimiento en todos los estudios fue muy corto.

Conclusiones

El presente meta-análisis de ensayos clínicos demuestra que la administración de BS no es superior al suministro de SSN 0.9%, solo o con el uso concomitante de NAC, en la prevención de NIC en pacientes con factores de riesgo para ERC expuestos a medio

de contraste. Tampoco se evidencia un mayor efecto benéfico con ninguna de las dos intervenciones en términos de la reducción de mortalidad y el requerimiento de terapia de reemplazo renal. Estos resultados deben ser considerados en el contexto de la marcada heterogeneidad entre los diferentes ensayos. Se requiere por tanto la realización de nuevos estudios con mayor poder y protocolos mejor estandarizados, esto con el objetivo de realizar un meta-análisis con estudios con bajo riesgo de sesgos, lo cual permita determinar cuál es la intervención ideal para prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste.

Conflicto de interés:

Ninguno de los autores tiene una relación comercial o de otro tipo que puedan suponer algún conflicto de intereses en la realización de este estudio o la publicación de los resultados.

Agradecimientos:

Al Hospital Pablo Tobon Uribe por el apoyo para la realización de este estudio.

Referencias

- Chao C-T Epidemiology, clinical features and diagnosis of contrast induced nephropathy: a brief review. *Gen Med (Los Angel)* 2013; 1:102.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner H, Petersen J, Perruchoud A, Eriksson U, *et al* . Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002; 162(3): 329–36.
- Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Russo D, Michael A. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors. *Scientific World J.* 2014; 2014: 823169.
- Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy; A literature review. *J Nephropathol.* 2014; 3(2): 51–6.
- Au T, Bruckner A, Mohiuddin S, Hilleman D. The prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(10): 1332–42.
- Silva RG, Silva NG, Lucchesi F, Burdmann EA. Prevention of contrast-induced nephropathy by use of bicarbonate solution: preliminary results and literature review. *J Bras Nefrol.* 2010; 32(3): 292–302.
- Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, *et al* . Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: The MYTHOS (induced diuresis with matched hydration compared to standard hydration for contrast induced nephropathy prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(1): 90–7.
- Merten GJ, Burgess WP, Gray L V, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, *et al* . Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(19): 2328–34.
- Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR. Bicarbonate inhibits n-nitrosation in oxygenated nitric oxide. *J Biol Chem.* 1996; 271(42): 25859–63.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Internat Suppl.* 2012; 2: 1–138.
- Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Weiliang Q. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: A metaanalysis of published clinical trials. *Eur J Radiol.* 2011; 79(1): 48–55.
- Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *asystematic review and meta-analysis.* *Circ J.* 2012; 76: 2255–65.
- Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5.1.0. The Cochrane collaboration; 2011. Available from: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf.
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(11): 507–11.
- Nieto-Ríos JF, Salazar WAM, Sánchez OMS, Ortega JLJ, Caro JIG, Aristizabal JMA, *et al* . Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate (the PROMEC study) *J Bras Nefrol.* 2014; 36(3): 360–6.
- Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, *et al* . Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol.* 2007; 100(5): 781–6.
- Cho R, Javed N, Traub D, Kodali S, Atem F, Srinivasan V. Oral hydration and alkalinization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *J Interv Cardiol.* 2010; 23(5): 460–6.
- Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, *et al* . Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012; 33(16): 2071–9.
- Kooiman J, Sijpkens YWJ, de Vries J-PPM, Brulez HFH, Hamming JF, van der Molen AJ, *et al* . A randomized comparison of 1-h sodium bicarbonate hydration versus standard periprocedural saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing intravenous contrast-enhanced computerized tomography. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(5): 1029–36.
- Briguori C, Airoidi F, *et al* . D'Andrea D. Bonizzoni E. Morici N. Focaccio A Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007; 115(10): 1211–7.
- 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 patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled. *Am Heart J.* 2007; 154(3): 539–44.
- 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 hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis.* 2008; 19(6): 413–9.

23. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, *et al* . 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; 52(8): 599–604.
24. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L, Tabandeh M, Roozbeh J, Nasab MH, *et al* . A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(3): 629–34.
25. Castini D, Lucreziotti S, Bosotti L, Salerno Uriarte D, Sponzilli C, Verzoni A, *et al* . Prevention of contrast-induced nephropathy: a single center randomized study. *Clin Cardiol*. 2010; 33(3): E63–8.
26. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4(5): 456–62. Zapata-Chica CA /et al/Colombia Médica - Vol. 46 N°3 2015 (Jul-Sep) 101
27. Lee S-W, Kim W-J, Kim Y-H, Park S-W, Park D-W, Yun S-C, *et al* . Preventive strategies of renal insufficiency in patients with diabetes undergoing intervention or arteriography (the PREVENT Trial) *Am J Cardiol*. 2011; 107(10): 1447–52.
28. Gomes VO, Lasevitch R, Lima VC, Jr FSB, Perez-alva JC, Moulin B, *et al* . Hydration with Sodium Bicarbonate Does Not Prevent Contrast Nephropathy?: A Multicenter Clinical Trial. *Arq Bras Cardiol*. 2012;9 9(6): 1129–34.
29. Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Shaikh F, Wallach J, Bajwa T, *et al* . Prevention of contrast-induced acute kidney 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; 79(6): 929–37.
30. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, Celik A, Dogdu O, Karayakali M, *et al* . Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med*. 2013; 61(5): 872–7.
31. Boucek P, Havrdova T, Oliyarnyk O, Skibova J, Pecenkova V, Pucelikova T, *et al* . Prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients with impaired renal function: a randomized, double blind trial of sodium bicarbonate versus sodium chloride-based hydration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 101(3): 303–8.
32. Mahmoodi K, Sohrabi B, Ilkhchooyi F, Malaki M, Khaniani ME, Hemmati M. The efficacy of hydration with normal saline versus hydration with sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Heart Views*. 2014; 15(2): 33–6.
33. Manari A, Magnavacchi P, Puggioni E, Vignali L, Fiaccadori E, Menozzi M, *et al* . Acute kidney injury after primary angioplasty: effect of different hydration treatments. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014; 15(1): 60–7.
34. Brar SS, Yuh-Jer A, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian V, Desai N, *et al* . Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast undergoing coronary angiography. *JAMA*. 2008; 300(9): 1038–146.
35. Yang K, Liu W, Ren W, Lv S. Different interventions in preventing contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol*. 2014; (2): 1801–7.
36. Sanaei-Ardekani M, Movahed M-R, Movafagh S GN. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2005; 6(2): 82–8.
37. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores-Ríos X, Marzoa-Rivas R, *et al* . Contrast-induced nephropathy and acute renal failure following emergent cardiac catheterization: incidence, risk factors and prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(10): 1026–34.
38. Wessely R, Koppa T, Bradaric C, Vorpahl M, Braun S, Schulz S, *et al* . Choice of contrast medium in patients with impaired renal function undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2(5): 430–7.
39. Au TH, Bruckner A, Mohiuddin SM, Hilleman DE. The prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(10): 32–1342.
40. Vasheghani-farahani A, Sadigh G. Sodium bicarbonate in preventing contrast nephropathy in patients at risk for volume overload?: a randomized controlled trial. *J Nephrol*. 2010; 23(2): 216–23.
41. Sanaei-Ardekani M, Movahed M, Movafagh S, Ghahramani N. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2005; 6(2): 82–8.
42. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. 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: 10–8.
43. Kanbay M, Covic A, Coca SG, Turgut F, Akcay A, Parikh CR. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(3): 617–27.
44. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(4): 617–27.
45. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009; 7: 23.
46. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2010; 74(4): 288–96.
47. Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Liistro F. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012; 109: 67–74.
48. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1419–28.