

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES
FACULTAD DE MEDICINA



**PROFILAXIS DE LA INSUFICIENCIA RENAL
AGUDA POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA
ABDOMINAL MAYOR ELECTIVA CON SOLUCIÓN
SALINA ISOTÓNICA INTRAVENOSA.**

Tesis Doctoral

Presentada por Ana Belén Serrano Romero

Para optar al grado de Doctor

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Hospital Universitario Ramón y Cajal bajo la codirección del Dr. **Fernando Liaño García** (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal) y del Dr. **Javier Zamora Romero** (Senior Lecturer in Biostatistics - Queen Mary University London. Unidad de Bioestadística, Hospital Universitario Ramón y Cajal)

MADRID, 2014



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comunidad de Madrid

Don Fernando Liaño García, Doctor en Medicina y Cirugía y

Don Javier Zamora Romero, Doctor en Biología

CERTIFICAN

Que Doña Ana Belén Serrano Romero, Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “*Profilaxis de la insuficiencia renal aguda postoperatoria en cirugía abdominal mayor electiva con solución salina isotónica intravenosa*”, que presenta como Tesis Doctoral para obtener el grado Doctor por la Universidad de Alcalá.

En Madrid a 5 de Marzo de 2014

Directores:

Fdo. Dr. Fernando Liaño García

Fdo. Dr. Javier Zamora

Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid

Código del Protocolo: Nefrane001

Registros del estudio:

- EUDRA CT: 2005-004755-35
- “Clinical trials. gov” NCT00953940

Dedico esta tesis a mi hijo Pablo, con el deseo y la ilusión de que adquiriera la capacidad de trabajo y de superación que a mí me han transmitido mis padres.

También a Jorge, mi marido quien ha elaborado la base de datos informática utilizada. Gracias por su constante ayuda y por todo el tiempo que nos ha quitado esta tesis.

Y a mis padres y hermanas, por su amor incondicional. Tengo la certeza de que se sentirán orgullosos de que ahora sea doblemente doctora.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos cuantos habeis hecho posible esta tesis, pues se trata de un trabajo del que me siento muy orgullosa y ha sido fruto de mucho esfuerzo y muchas más horas. Esta tesis se ha realizado gracias a la colaboración de un grupo de personas sin las cuales ésta hubiese sido imposible. Por ello aprovecho este espacio para los agradecimientos y para recordar de manera especial:

- A los pacientes que han participado en este estudio contribuyendo al desarrollo científico en el campo de la IRA perioperatoria.

- Al personal de enfermería de las plantas de hospitalización quirúrgica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, sobre todo de las plantas 3^a, 9^a, 10^a y 11^a izquierda y al personal de la UVI de la 9^a, por su valiosa ayuda con la extracción de muestras de sangre, necesaria para las analíticas de este estudio. Gracias también por contar con vuestra amistad.

- A los cirujanos generales del mismo Centro, por facilitarme siempre la entrevista con los pacientes.

- A Jose Manuel del Rey, adjunto del Servicio de Bioquímica del Hospital Ramón y Cajal, por su accesibilidad, sugerencias y paciencia.

- A Itziar de Pablo y Maria Angeles Gálvez del CEIC del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, por su inestimable ayuda y orientación desde el inicio, sin las cuales este trabajo nunca habría podido ponerse en marcha.

- A Ana Castro, mi inseparable amiga y compañera de fatigas, por su trabajo como data manager y por estar dispuesta a ayudar en cualquier momento.

- A Alfonso Muriel, por su paciencia, sabiduría y buena predisposición durante todos estos años. Sin él aún seguiría analizando los resultados.

- A Juan Avellanosa, Roberto Hiller, Adrián Mira, Raúl Villalba, Pilar Cobeta, Bea Prada, Nuría Mané, Eva Ureta, y sobre todo a Jorge Vera, por su participación en la difícil tarea de reclutar pacientes.
- A mis amigos de la novena, por su apoyo y ánimo todos estos años y por estar siempre a mi lado.
- A María Soledad Asuero, por su estímulo y ayuda constante y por la lectura crítica de esta tesis.
- A Angel Candela, por su amistad y por su apoyo infinito desde que era médico residente. Gracias por su ayuda en la corrección de esta tesis y por los consejos sabios que me ha dado siempre.
- A Javier Zamora, por codirigirme esta tesis y por guiarme desde los comienzos de este proyecto, tanto en el diseño como en el análisis estadístico del mismo.
- A Fernando Liaño, mi amigo y maestro. Por su paciencia, tiempo, trabajo e ilusión. Gracias por haberme mostrado el mundo de la investigación médica y haberme enseñado con tu ejemplo que ésta, sólo merece la pena si va dirigida al cuidado óptimo de nuestros pacientes. Personas como tú hacen posible una medicina de excelencia y por todo ello una vez más te doy las gracias.

Quiero agradecer también al Instituto de Salud Carlos III por concedernos un Proyecto de Investigación en Salud (**FIS: ECO007/90461**) y al programa estatal de ayudas públicas (**Ministerio de Sanidad y asuntos sociales: EC10-103**) cuyas aportaciones han servido para la financiación parcial de este ensayo clínico.

Muchas gracias a todos.

CONTENIDOS

“Para ser exitoso no tienes que hacer cosas extraordinarias. Haz cosas ordinarias extraordinariamente bien”

AGRADECIMIENTOS	9
CONTENIDOS	13
ABREVIATURAS	21
INTRODUCCIÓN	27
1.- Concepto, definición y clasificación de la insuficiencia renal aguda (IRA):	27
1.1.- Concepto de IRA	29
1.2. - Definición de IRA.	30
1.3 - La estandarización de la IRA: Las clasificaciones funcionales.	30
1.3.1- Clasificación RIFLE	30
1.3.2- Clasificación AKIN	31
1.3.3- Clasificación KDIGO	33
1.3.4- Clasificación cinética de la creatinina	33
1.4.- Insuficiencia renal aguda frente “acute kidney injury”: consideraciones idiomática	33
2.- Carga de la enfermedad:	36
2.1.- Epidemiología.	36
2.2.- Duración de la estancia hospitalaria.	37
2.3.- Mortalidad.	38
2.4.- Evolución de la IRA.	39
2.5.- Coste.	41
3.- Fisiopatología general:	41
3.1.- Generalidades.	41
3.2.- Circulación, endotelio y musculo liso vascular.	44
3.3.- Inflamación.	44

3.4.- Epitelio Tubular.	46
4.- IRA asociada a cirugía:	48
4.1.- Aspectos generales	48
4.2.- IRA asociada a cirugía cardíaca	53
4.3.- IRA en cirugía abdominal	55
4.4.- IRA inducida por contrastes radiológicos	56
4.5.- IRA en otros contextos hospitalarios	58
5.- Marcadores de IRA:	58
5.1.- Marcadores convencionales	59
5.2.- Nuevos biomarcadores	60
5.2.1.- Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos(NGAL):	61
5.2.2.- Cistatina C	61
5.2.3.- KIM-1	62
5.2.4.- IL-8	63
5.2.5.-NAG (N-acetil-B-D-glucosaminidasa)	63
5.2.6.- Feuín-A.	63
6.- Estrategias publicadas para profilaxis de la IRA:	67
6.1.- Mantener el volumen intravascular	67
6.2.- Optimización de la fluidoterapia perioperatoria	68
6.3.- Mantener una perfusión renal adecuada	70
6.3.1.- Regulación intrínseca	71
6.3.2.- Balance tubuloglomerular y feedback	71
6.3.3.- Regulación hormonal	71
6.3.4.- Regulación neuronal	72
6.4.- Evitar la administración de fármacos nefrotóxicos	73
6.5.- Estrategia farmacológica	75
6.5.1- Dopamina y análogos.	75

6.5.2- Diuréticos	75
6.5.3- Bloqueantes de los canales de calcio	76
6.5.4- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	76
6.5.5- Péptido atrial natriurético.	76
6.5.6- Estatinas	77
6.5.7- N-acetilcisteína	77
6.5.8- Antagonistas de la adenosina	77
6.5.9- “Insulin growth factor”	77
6.5.10- EPO	78
6.6.- Terapia renal sustitutiva	78
RESUMEN Y ENUNCIADO DE LA TESIS	79
HIPÓTESIS	83
OBJETIVOS	87
1.- Objetivo principal	89
2.- Objetivos secundarios	89
PACIENTES Y MÉTODOS	91
1.- Diseño	93
2.- Participantes:	94
2.1.- Criterios de selección de los pacientes	94
2.1.1- Criterios de inclusión	94
2.1.2- Criterios de exclusión	94
2.2- Procedencia de los participantes	95
3.- Grupos de estudio e intervenciones para los grupos	97
4.- Variables analizadas:	97
4.1- Generalidades	97
4.2- Detalle de las variables estudiadas	97
5.- Tamaño muestral:	100

5.1- Determinación del tamaño muestral	100
5.2- Análisis intermedio y reglas de interrupción	100
6.- Aleatorización	101
7.- Mecanismos de la ocultación de la asignación	101
8.- Implementación	101
9.- Enmascaramiento	102
10.- Métodos estadísticos	102
10.1.- Comparación de las variables estudiadas en los dos grupos	102
10.2.- Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	102
RESULTADOS	105
1.- Flujo de participantes	107
2.- Reclutamiento	108
3.- Datos basales	109
3.1- Manejo general preoperatorio	109
4.- Poblaciones de análisis	111
5.- Resultados principales	113
5.1 Manejo intraoperatorio	113
5.2 Manejo postquirúrgico	113
5.3 Análisis del objetivo principal	115
5.4 Análisis de los objetivos secundarios	123
5.5 Evolución	136
5.6 Índices pronósticos	136
5.7 Analíticas durante el postoperatorio	136
6.- Análisis secundario	145
7.- Acontecimientos adversos	145

DISCUSIÓN	149
1.- Interpretación de los resultados:	151
1.1.- Resumen de los resultados claves	151
1.2.- Posibles mecanismos y explicaciones de los resultados	156
1.3.- Comparación con otros trabajos similares	160
1.4.- Limitaciones del estudio	162
1.5.- Implicaciones para futuras investigaciones	164
1.6.- Implicaciones clínicas	165
1.7.- Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual	165
CONCLUSIONES	167
BIBLIOGRAFIA	171
ANEXOS	199
ANEXO I: Indices pronósticos	201
ANEXO II: Cuaderno de recogida de datos	202
ANEXO III: Hoja de consentimiento informado	223
ANEXO IV: Comunicaciones	231
ANEXO V: Aprobación del CEIC y de la AEMPS.	236
ANEXO VI: Registros del estudio	239
ANEXO VII: Futilidad del Estudio Clínico	242

ABREVIATURAS

- ADQI*** – “Adequate Dialysis Quality Initiative”.
- ADNc** – Acido desoxirribonucleico complementario.
- AEMPS** – Agencia española del medicamento y productos sanitarios.
- AINEs** – Antiinflamatorios no esteroideos.
- AKI*** – “Acute kidney injury”.
- AKIN*** – “Acute Kidney Injury Network”.
- AL** – Anestésico local.
- APACHE*** – “Acute Physiologyc And Chronic Health Evaluation”.
- ARA II** – Antagonista de los receptors de angiotensina II.
- ARFS*** - “Acute Renal Failure Syndrome”.
- ARI*** - “Acute Renal Injury”.
- ASA*** – “American Society of Anesthesiologists”.
- CEC** – Circulación extracorpórea.
- CEIC** – Comité de Ensayos e Investigación Clínica.
- CI** – Consentimiento informado.
- CIERM** – Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.
- COMT*** – “Catechol-o-methyltransferase”.
- CRD** – Cuaderno de Recogida de Datos.
- Crs** – Creatinina Sérica.
- CYR61*** – “Cysteine rich protéin”.
- DA1** – Dopaminérgico A1 (receptor).
- DM** – Diabetes mellitus.
- DRA** – Daño renal agudo.
- DVA** – Drogas vasoactivas.
- EC** – Ensayo Clínico.
- EDTA*** – “Ethylenediaminetetraacetic Acid”.
- EF%Na** – Excreción fraccional de sodio.
- EPOC** – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- EPOrhu** – Eritropoyetina recombinante humana.
- ERAS*** - “Enhaced recovery after surgery”.
- ERC** – Enfermedad renal crónica.
- FMO** – Fracaso multiorgánico.
- FRA** – Fracaso renal agudo.
- FRAS** – Fallo Renal Agudo Severo.

- FSR** – Flujo sanguíneo renal.
- GC** – Gasto cardíaco.
- GOT*** – “Glutamic Oxaloacetic Transaminase”.
- GPT*** – “Glutamic Pyruvic Transaminase”.
- GSTα*** - “Glutathione –S- transferase”.
- HAD** – Hormona antidiurética.
- HTA** – Hipertensión arterial.
- IAM** – Infarto agudo de miocardio.
- ICC** – Insuficiencia cardíaca congestiva.
- IECAs** – Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- IGFBP7*** “Insulin like growth factor binding protein “.
- IL-6** – Interleucina 6.
- IL-18** – Interleucina 18.
- IMC** – Índice de masa corporal.
- IRA** – Insuficiencia renal aguda.
- IRC** – Insuficiencia renal crónica.
- IRS** – Índice renal simplificado.
- ISI** – Índice de severidad individual.
- KDIGO*** – “Kidney Disease Improving Global Outcomes”.
- KIM-1*** – “Kidney injury molecule-1”.
- MCP-1*** - “Molybdenum cofactor carrier protein-1”.
- MMP9*** - “Matrix metalloproteinase 9”.
- MRDR*** – “Modification of diet in renal disease”.
- NAG** – N - acetil-glucosaminidasa.
- NGAL** – Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos.
- NHE*** - “Na⁺ / H⁺ hydrogen exchanger3”.
- NIC** – Nefropatía inducida por contrastes.
- NTA** – Necrosis tubular aguda.
- PAN** – Péptido Atrial natriurético.
- PIA** – Presión intraabdominal.
- PCN** – Péptido Cerebral natriurético.
- PCR** – Proteína C reactiva.
- PGD2** – Prostaglandina D2.
- PGE2** – Prostaglandina E2.

PGI₂ – Prostaglandina I₂.
QX – Cirugía.
RBP * - “Retinol binding protein”.
RIFLE* – “Risk, Injury, Failure, loss, End system”.
RFA – Reactantes de fase aguda.
SAPS 3 * – “Simplified Acute Physiology Score” 3.
SARFS* – “Severe acute renal failure syndrome”.
SDRA – Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
SFMO – Síndrome de Fracaso Multiorgánico.
SOFA* – “Sequential organ failure assessment”.
SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona.
TAM – Tensión arterial media.
TEP – Tromboembolismo pulmonar.
TIMP-2 * ”Tissue inhibitor of metalloproteinase-2”.
TIVA – “Total intravenous anesthesia”.
TFG – Tasa de filtrado glomerular.
TGF- β * – “Tissue growth factor β ”.
TNF- α * - “Tumor necrosis factor α ”.
TRS – Terapia renal sustitutiva.
TX – Trasplante.
UCI – Unidad de cuidados intensivos.

* En algunas abreviaturas hemos mantenido las siglas inglesas al uso en la literatura médica. Ej: EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid.

INTRODUCCIÓN

1.- Concepto, definición y clasificación de la insuficiencia renal aguda (IRA):

1.1 - Concepto de IRA.

La IRA es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal, que altera la homeostasis del organismo, se asocia frecuentemente con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre^(1, 2). Para el funcionamiento renal son necesarias tres premisas: una perfusión sanguínea adecuada, la integridad del parénquima renal y la permeabilidad de las vías excretoras. La alteración súbita de cualquiera de estos elementos puede ocasionar un deterioro de la función renal denominado IRA o fracaso renal agudo (FRA). Dependiendo del elemento funcional alterado la IRA se etiquetará como prerrenal si lo que falla es la perfusión renal; como parenquimatososa o intrínseca si la alteración radica en las estructuras renales y de obstructiva o post-renal si el flujo urinario está interrumpido (**figura 1**)⁽³⁾.

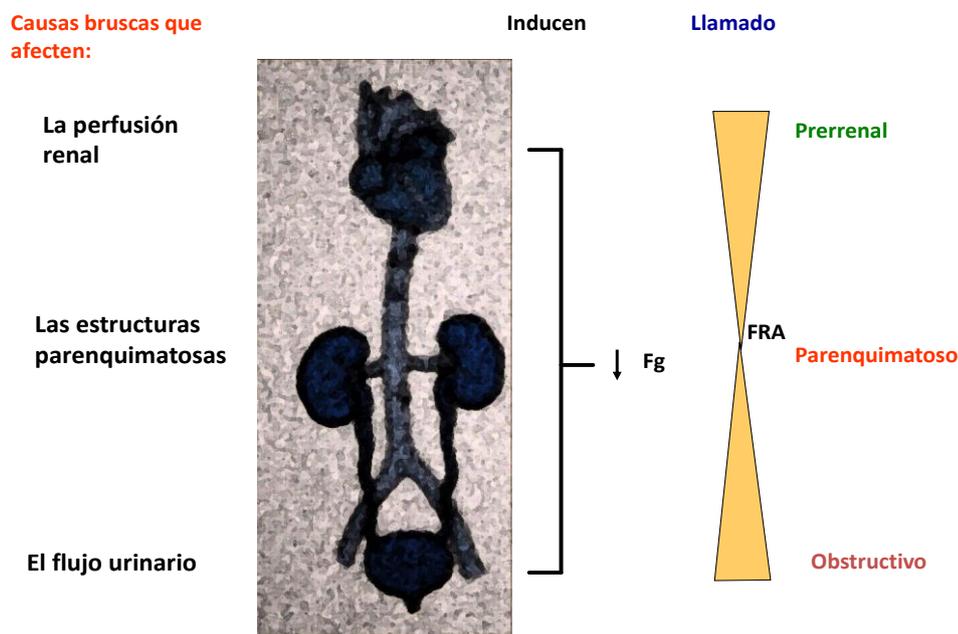


Figura 1.- Clasificación etiopatogénica del fracaso renal agudo. FRA - fracaso renal agudo, Fg - filtrado glomerular (modificada de referencia 3).

1.2 - Definición de IRA.

En medicina definir implica imponer límites metodológicos a un concepto. La IRA se definía en función de incrementos diferentes y poco consensuados, en la concentración de productos nitrogenados en sangre, del descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y/o del volumen de diuresis. En el año 2003 Metha y cols⁽⁴⁾ pusieron en evidencia la coexistencia de múltiples definiciones diferentes de IRA. Dicha especie de Babel conllevaba la imposibilidad de que los resultados publicados pudieran extrapolarse o compararse entre sí, dificultando el progreso en este campo. Esta falta de consenso impuso la necesidad de estandarizar la definición de IRA. Dicho proceso lo iniciaron un año después Bellomo y cols. en un artículo donde proponen una clasificación funcional, en tres niveles de gravedad progresiva de la IRA. Este sistema denominado RIFLE⁽⁵⁾ es el más utilizado en la actualidad.

1.3 - La estandarización de la IRA: Las clasificaciones funcionales.

Tras el trabajo anterior, a lo largo de los últimos 8 años, se ha producido una aceleración en los intentos normativos de la IRA. En este breve periodo, han aparecido tres nuevas clasificaciones funcionales además de RIFLE: AKIN⁽⁶⁾, cinética de la creatinina⁽⁷⁾ y KDIGO⁽⁸⁾.

1.3.1- Clasificación RIFLE.

Es el acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a riesgo (*Risk*), daño (*Injury*), fallo (*Failure*), pérdida (prolongada de la función renal) (*Loss*) y fin irreversible de la función renal- (*End*) (**tabla 1**). Es un sistema desarrollado durante la 2ª conferencia de consenso de la “*Adequate Dialysis Quality Initiative*” (*ADQI*) celebrada en Vicenza en 2.002⁽⁵⁾. Los parámetros utilizados para estratificar el deterioro agudo de la función renal son: El descenso del filtrado glomerular basal, el incremento de la creatinina sérica (Crs), y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros elementos del acrónimo R,I,F y la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución en los dos últimos L,E. Los valores correspondientes a cada nivel del sistema aparecen en la **Tabla 1**. Para clas-

ficar a un paciente se debe utilizar el peor criterio que le sitúe en un estadio de mayor gravedad. La especificidad diagnóstica del sistema RIFLE aumenta conforme nos desplazamos por las letras del acrónimo hacia la derecha, mientras que la sensibilidad lo hace en sentido contrario. Hasta el momento ha sido el sistema más utilizado. Se ha empleado tanto en enfermos ingresados en planta de hospitalización⁽⁹⁾, como en pacientes críticos^(10, 11) o en estudios epidemiológicos^(12 - 15). También se ha comprobado su validez en otros contextos clínicos como quemaduras⁽¹⁶⁾ y cirugía cardíaca⁽¹⁷⁾. Esta clasificación además de la gravedad funcional ha demostrado su utilidad como estimación pronóstica⁽¹⁸⁾, relacionándose el grado de deterioro funcional con la mortalidad intrahospitalaria y en las unidades de cuidados intensivos (UCIs)^(19, 20), con la necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS)⁽²⁰⁾ y con la evolución a largo plazo⁽²⁰⁾. Existe también una adaptación de RIFLE para la población pediátrica⁽²¹⁾.

Sin embargo, a pesar de los aspectos positivos que conlleva la clasificación RIFLE, pronto se observó una ausencia de concordancia entre los incrementos en la concentración de Crs y el descenso de la TFG utilizados en los tres estadios iniciales. Así se vió que un incremento del 150% en la Crs corresponde a un descenso del 33% en la TFG (y no del 25%; como se sugirió para el estadio R), mientras que una elevación del 300% se corresponde con un descenso del 67% (y no del 75% propuesto para el estadio F). Este hecho junto a la publicación casi simultánea de dos trabajos que ponían de manifiesto la importancia pronóstica de pequeñas elevaciones de la Crs^(22, 23) motivaron la aparición de otras clasificaciones para este síndrome, que se detallan a continuación.

1.3.2- Clasificación AKIN.

Es una clasificación consensuada por la “Acute Kidney Injury Network”, un nuevo grupo de trabajo formado por la mayoría de los autores que constituyeron la “ADQI”, auspiciados ahora por las sociedades internacionales de nefrología y cuidados intensivos⁽⁶⁾.

La clasificación “AKIN” es una modificación del sistema “RIFLE” que siendo coincidente con éste en lo esencial, se diferencia en los siguientes aspectos: 1) Se centra en el grado de deterioro agudo de la función renal olvidándose de los aspectos evolutivos, clases L y E de RIFLE, que se pierden. 2) Utiliza niveles de deterioro funcional identificados por números y no letras. Con ligeras diferen

cias sus niveles 1, 2 y 3 se corresponden con las letras R, I y F de la anterior clasificación (**tabla 1**). 3) Deja de emplear el descenso del filtrado glomerular. En esta clasificación el incremento agudo de la creatinina debe ocurrir en menos de 48 horas, sin que este incremento sea necesariamente con respecto a la Crs basal. Además incorpora la consideración de que pequeños incrementos agudos de la creatinina sérica, iguales o superiores a 0,3 mg/dl, son indicativos de IRA, que también se alcanza si se produce un aumento de la creatinina superior al 150% respecto a la basal. Establece asimismo que, con independencia del volumen de diuresis y del aumento de creatinina, cualquier paciente que precise diálisis alcanza el nivel 3, el máximo de la clasificación. Para que pueda hacerse el diagnóstico de IRA hay que descartar una causa prerrenal con hidratación previa.

Debido a su aparición posterior, las publicaciones que utilizan la clasificación AKIN no son tan frecuentes. Sin embargo, con ella se ha demostrado también una adecuada correspondencia entre el nivel de gravedad y la evolución de los pacientes en UCIs⁽²⁴⁻²⁶⁾, cirugía cardíaca⁽²⁷⁾ y en el trasplante de médula ósea⁽²⁸⁾. En teoría, la definición y clasificación AKIN buscaba ampliar la capacidad de detectar el síndrome, es decir aumentar su sensibilidad. En la práctica no está claro que lo haya conseguido. El número de publicaciones que han comparado ambos sistemas es reducido, y la mayoría se han realizado en el ámbito de los cuidados intensivos. Un estudio realizado por Bagshaw y cols⁽²⁴⁾ donde analizaron más de 120.000 pacientes de una base de datos australiana, encontraron diferencias de clasificación en menos del 1% de los pacientes. El comportamiento respecto a la predicción de mortalidad fue similar con ambos sistemas. No obstante, un estudio más reciente que analizó la base de datos utilizada para desarrollar SAPS 3 (más de 14.000 pacientes) sugiere que el sistema RIFLE es más sensible⁽²⁹⁾. No obstante, en el momento actual no parece que ninguno de los 2 sistemas tenga una clara superioridad (al menos en términos de sensibilidad) con respecto al otro. La incidencia global de IRA es similar cuando se utilizan los criterios RIFLE y AKIN, aunque difiere la de los distintos estadios⁽³⁰⁾.

Ambos sistemas han supuesto un gran avance en la clasificación y estandarización de la IRA, pero también presentan inconvenientes comunes⁽³¹⁾: 1) basarse en un marcador de función renal como la creatinina sérica, que se eleva de forma tardía y no refleja el momento en el que se produce la lesión, y 2) hacer si-

nónima la terminología inglesa de “*acute kidney injury*” con necrosis tubular aguda, olvidando que la IRA es un síndrome⁽²⁾.

1.3.3- Clasificación KDIGO.

La “National Kidney Foundation”, a través del grupo de trabajo “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO), ha publicado en 2012 una guía de práctica clínica para la IRA, donde ésta se define en función del nivel de aumento de creatinina en relación al tiempo que tarda en producirse y/o al volumen de diuresis (**Tabla 1**)⁽⁸⁾. También propone, manteniendo tres niveles de gravedad del deterioro funcional, una nueva clasificación de la IRA basada en las dos clasificaciones anteriores (**Tabla 1**). Un avance importante de esta clasificación es la recuperación del concepto de síndrome, que se había perdido en los sistemas RIFLE y AKIN, recomendando determinar la causa/tipo de la IRA siempre que sea posible. Es esperable que el empleo de la clasificación KDIGO se generalice en la práctica clínica y en los estudios epidemiológicos futuros.

1.3.4- Clasificación cinética de la creatinina.

La clasificación de la IRA mediante la cinética de la Crs⁽⁷⁾ difiere ligeramente de las anteriores. Se basa en la demostración de que los cambios absolutos de la Crs son capaces de detectar la caída del filtrado glomerular antes que los cambios porcentuales, especialmente en sujetos con IRC previa. Esto implicaría una detección más precoz y posiblemente un aumento de la sensibilidad para un periodo concreto. Al igual que las clasificaciones anteriores, tiene tres estadios identificados según los incrementos absolutos de la creatinina sérica (0,3 mg/dl, 0,5 mg/dl, 1 mg/dl, y 1,5 mg/dl), en intervalos de tiempo definidos (24 y 48h) tal y como se representa la **tabla 1**. Este sistema no considera la influencia del tratamiento renal sustitutivo ni recoge la diuresis.

1.4.- Insuficiencia renal aguda frente “acute kidney injury”: consideraciones idiomáticas.

Como explican Liaño y cols en diversas publicaciones^(1, 32) en nuestro idioma no existen razones que justifiquen sustituir el término insuficiencia renal aguda por

el “acute kidney injury” anglosajón y por eso hemos mantenido aquel en esta tesis.

Tabla 1. Clasificaciones RIFLE⁽⁵⁾, AKIN⁽⁶⁾, Cinética de la creatinina⁽⁷⁾ y KDIGO⁽⁸⁾

Tabla 1A-RIFLE⁽⁵⁾*

Estadío	Incremento de Crs	Descenso TFG	Diuresis
R	Crs x 1,5	> 25%	< 0,5 ml/kg/h durante 6h
I	Crs x 2	> 50%	< 0,5 ml/kg/h durante 12h
F	Crs x 3, o bien si Crs basal \geq 4 mg/dL un aumento \geq 0,5 mg/dL	> 75%	< 0,3 ml/kg/h durante 24h o anuria en 12h

* ADULTOS (los cambios pueden producirse en 7 días)

Tabla 1B-AKIN⁽⁶⁾**

Estadío	Incremento de Crs	Diuresis
1	Crs \geq 0,3 mg/dL ó Cr x 1,5	< 0,5 ml/kg/h durante 6h
2	Crs x 2	< 0,5 ml/kg/h durante 12h
3	Crs x 3, o bien Crs \geq 4 mg/dL con aumento \geq 0,5 mg/dL, o bien paciente con TRS	< 0,3 ml/kg/h durante 24h o anuria en 12h

** (Los cambios deben ocurrir en 24 ó 48h)

Continuación tabla1.

Tabla 1C. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA IRA SEGÚN LA KDIGO⁽⁸⁾***

Estadio	Incremento de Crs	Diuresis
1	1,5-1,9 veces la basal ó $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h durante 6 horas
2	2,0-2,9 veces la basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 horas
3	≥ 3 veces la basal o Aumento de la Crs $\geq 4,9$ mg/dl ó Inicio de TRS ó en enfermos < 18 años descenso del Fg-e a < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 horas o Anuria durante ≥ 12 horas

***(las variaciones pueden ocurrir en 48h o 7 días)

Tabla 1D. Clasificación Cinética⁽⁷⁾****

Estadio	Incremento Crs en 24H	Δ Cr en 48H
1	0,3 mg/dL	0,5 mg/dL
2	0,5 mg/dL	1 mg/dL
3	1 mg/dL	1,5 mg/dL

****(las modificaciones de la Crs acontecen en 48h).

2.- Carga de la enfermedad:

Un problema médico alcanza importancia sociosanitaria cuando su incidencia y prevalencia son elevadas, la mortalidad alta, la recuperación de la enfermedad incompleta y sus costes cuantiosos. A la vista de estas premisas la IRA es un problema importante⁽³³⁾.

2.1.- Epidemiología.

La incidencia de IRA ha aumentado progresivamente desde la década de los 90 ^(34, 35), manteniéndose al alza en los últimos años. Así Susantitaphong y cols publican en 2013 que la IRA en todo el mundo se observa en 1 de cada 5 pacientes adultos hospitalizados⁽³³⁾. Esto es debido a cambios:

- a) En los pacientes, que cada vez son más añosos, presentan mayor comorbilidad y tienen menor reserva orgánica^(36, 37).
- b) Asociados al propio desarrollo de la medicina que conlleva un incremento de situaciones clínicas con riesgo de desarrollar IRA, como son cirugías agresivas, trasplantes de órganos sólidos, proliferación de técnicas radiológicas que utilizan contrastes y la generalización de los cuidados críticos, entre otras⁽³⁷⁾.
- c) En los criterios diagnósticos de la IRA, que al ser más sensibles que los clásicos, aumentan el número de pacientes con esos criterios^(12, 22,) y
- d) En la metodología, donde la utilización de grandes bases de datos administrativas se ha impuesto recientemente, permitiendo que se analice más exhaustivamente la incidencia de este síndrome ^(35, 38, 39, 40).

La desarmonización en la definición de IRA que existía en el pasado, ha sido la responsable de que la incidencia de IRA haya sido tan dispar al comparar unas publicaciones con otras. Por ello podemos encontrar trabajos en los que se estima la incidencia de IRA hospitalaria en torno al 2%⁽⁴¹⁾, hasta otros trabajos más recientes, que empleando la clasificación RIFLE elevan, la incidencia de IRA hasta casi un 20%⁽⁹⁾. Hoste y colaboradores ponen en mayor evidencia la falta de estandarización en la definición de IRA encontrando valores de incidencia que oscilan entre el 1 y el 44% (**figura 2**), dependiendo de la clasificación empleada ⁽⁴²⁾. Por otro lado Hsu y colaboradores demuestran que la IRA que no requiere diálisis ha aumentado del año 1996 al 2003, de 322,7 a 522,4 casos por

100.000 personas y año, mientras que el incremento de IRA con necesidad de diálisis ha sido de 19,5 a 29,5 casos por 100.000 personas y año⁽⁴³⁾.

Con respecto a los pacientes ingresados en UCI, la incidencia de IRA varía dependiendo de la serie consultada y de cómo se haya definido este síndrome, de tal manera que puede oscilar entre un 5,7 %⁽⁴⁴⁾, o entre 1 al 25%⁽¹¹⁾, según algunos autores y hasta el 35,8% ⁽¹⁰⁾ según otros. En cualquier caso, la tendencia a aumentar la incidencia de la IRA es indiscutible. Dos estudios norteamericanos que abarcan los últimos 22 años muestran un incremento anual de los casos de IRA en torno al 10%^(35, 40).

El tipo de IRA depende en gran parte del lugar donde se produzca ésta. En el medio extrahospitalario predominan las de causa obstructiva, las vasculitis, glomerulonefritis y otras formas asociadas a enfermedades sistémicas⁽³⁴⁾. En el hospital, la NTA es la forma más frecuente de IRA, siendo casi la forma exclusiva entre los enfermos ingresados en las UCIs^(45, 46). En este contexto, la sepsis, la ventilación mecánica, la cirugía previa, los procesos asociados con alteración hemodinámica y los agentes nefrotóxicos, de forma aislada o asociada, son los responsables del fallo renal^(43 - 47). Por su parte, estudios epidemiológicos recientes realizados mediante el análisis de grandes bases de datos, han demostrado que ciertas patologías crónicas, principalmente la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica⁽³⁸⁾, la existencia basal de proteinuria⁽⁴⁸⁾, así como la edad avanzada^(38, 49), son factores predisponentes para desarrollar fracaso renal agudo.

Shusterman y cols realizaron un estudio de casos control para evaluar los potenciales factores de riesgo de IRA hospitalaria, encontrándose que la deplección de volumen era el factor de riesgo más importante ⁽⁴¹⁾.

2.2.- Duración de la estancia hospitalaria.

La estancia hospitalaria puede ser utilizada como un indicador de gravedad de una enfermedad y como una evaluación indirecta de su coste. La estancia de los enfermos con IRA, tanto la hospitalaria en general⁽²²⁾, como en UCIs⁽⁴²⁾, es siempre mayor que la de los enfermos sin alteración aguda de la función renal. Por otra parte, también se ha demostrado que entre los pacientes con IRA, cuanto mayor es el grado de deterioro funcional, más prolongado es el ingreso

hospitalario, lo que conlleva un mayor consumo de recursos^(14, 19, 22, 42). La duración de la IRA también influye en el pronóstico, y a mayor duración se incrementa el riesgo de mortalidad de los pacientes que la padecen^(42, 50).

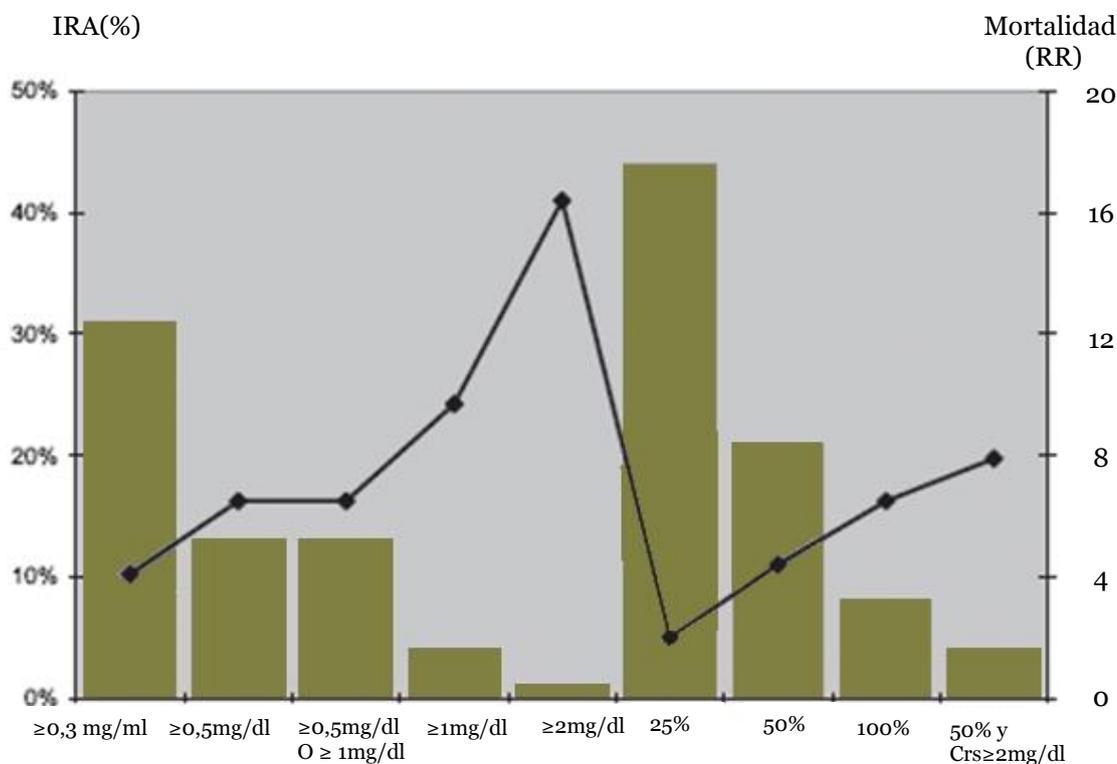


Figura 2. Diferentes definiciones de IRA y su efecto sobre la incidencia y los resultados. La misma cohorte se clasifica de IRA por nueve definiciones distintas, tal y como se indica en el eje horizontal: incremento absoluto de Crs $\geq 0,3$ mg/dl, $\geq 0,5$ mg/dl, $\geq 0,5$ mg/dl si Crs basal < 2 mg/dl o ≥ 1 mg/dl si la Crs basal > 2 mg/dl y < 5 mg/dl, 1 mg/dl, y 2 mg/dl o aumento relativo del 25%, 50%, 100% o 50% hasta pico mínimo de 2 mg/dl. RR = riesgo relativo. En eje de la izquierda se representa el porcentaje de IRA en columnas que corresponden a las diferentes definiciones de IRA. En el eje de la derecha se representan los puntos que corresponden a la mortalidad expresada en riesgo relativo. (Modificada de la referencia 42).

2.3.- Mortalidad.

La IRA se asocia con una elevada mortalidad^(22, 23, 51, 52) en cualquier contexto clínico donde se analice. En series generales de enfermos hospitalizados la mortalidad de los pacientes con IRA es muy elevada, cercana al 30%^(33, 42, 52). En las UCIs esta cifra puede ser aún mayor, alrededor del 80%, aunque existe una gran variabilidad entre los trabajos publicados (rango del 28% al 90%)⁽¹¹⁾. La pre-

gunta de si la tasa de mortalidad ha descendido a lo largo de los últimos años, en relación con los avances médicos, no puede responderse con facilidad. En una revisión sistemática de los artículos publicados desde 1956, Ympa y cols encuentran que la tasa de mortalidad se ha mantenido constante y en torno al 50%⁽⁵³⁾. Sin embargo, otros autores analizando la información de dos grandes bases de datos administrativas americanas de sendos periodos de 15 y 10 años, sugieren un descenso de la mortalidad en enfermos con IRA, tanto entre los que necesitaron TRS de forma aguda, como entre los que no precisaron soporte diálítico^(40, 54). En los pacientes ingresados en UCI, la mortalidad de la IRA parece estar disminuyendo en los últimos años cuando se ajusta para la severidad de las enfermedades y de la disfunción orgánica, aunque las cifras generales siguen siendo elevadas en este contexto clínico (en torno al 50%)⁽⁵⁵⁾.

La mortalidad de la IRA también se relaciona con la intensidad del deterioro de la función renal. En un estudio realizado en Pittsburgh se observó que la mortalidad entre los pacientes que desarrollaron IRA aumentaba conforme lo hacía el nivel de deterioro funcional valorado con la clasificación RIFLE (R, 8,8%; I, 11,4%; F, 26,3%) y que ésta era significativamente mayor a la observada entre los pacientes sin IRA (5,5%)⁽⁴⁹⁾. La misma relación se observa en presencia de sepsis⁽⁵⁶⁾.

2.4.- Evolución de la IRA.

Con independencia de la evolución vital, tras el desarrollo de IRA pueden ocurrir varios supuestos. Uno que la función renal mejore, recuperando los valores basales de la Crs y otro que la función renal no mejore o incluso empeore progresivamente hasta llegar a una enfermedad renal en estadio final⁽⁵⁷⁾. Los datos publicados en este contexto también son controvertidos.

Felipe⁽⁵⁸⁾ realizó un análisis de las series americanas de IRA publicadas en los años 80 y 90. En ellas, entre el 10 y 30 % de los pacientes nunca se recuperaron de la IRA y precisaron continuar en diálisis de forma crónica. Sin embargo la mayoría de las series no facilitaban datos de la función renal basal de esos pacientes, no pudiendo descartarse la presencia de ERC previa al daño renal. Estudios más recientes provenientes de cohortes europeas⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ y Canadá⁽⁶²⁾ donde solo se incluían IRA secundarias a NTA, mostraron que de los pacientes super-

vivientes al alta, el 57% habían recuperado totalmente su función renal basal; mientras que en el 33% de ellos la recuperación había sido parcial, precisando TRS el 10%⁽⁶¹⁾.

Estudios experimentales en animales, demuestran que la IRA puede causar un daño permanente en la microvasculatura, que conlleva anormalidades en la estructura y en la función renal^(63, 64). En humanos, se han publicado trabajos en los que se demuestra que los enfermos que han padecido IRA, incluso aunque recuperen aparentemente la función renal, normalizando las cifras de Crs, presentan una disminución en la supervivencia a largo plazo^(62, 65). Esta supervivencia todavía es menor si no se recupera dicha función^(57, 66). Sabemos que entre los pacientes con IRA, una importante proporción de los mismos, ya presentaban ERC en el momento de la reagudización de la disfunción renal. En esta población el riesgo de desarrollar una enfermedad renal en estadio final es superior respecto a los individuos sanos⁽⁵⁹⁾.

Recientemente, se ha publicado un trabajo en el que se han desarrollado tres modelos predictivos de progresión de IRA a ERC estadio 4, en los pacientes que han sobrevivido a un episodio de IRA⁽⁶⁷⁾. Los predictores utilizados en esos modelos han sido el sexo, edad, raza, presencia de diabetes, TFGe, necesidad de terapia renal sustitutiva, hemoglobina y albúmina. Las conclusiones principales a las que han llegado los autores son, por un lado que los pacientes que requieren diálisis y después se recuperan, tienen un alto riesgo de progresar a enfermedad renal crónica y por otro, que la gravedad de la IRA sufrida, es un predictor potente de progresión a enfermedad renal crónica posterior. Estos modelos deberían ser utilizados para identificar los pacientes de máximo riesgo ya que se beneficiarían de un seguimiento adicional tras el alta hospitalaria, pues a largo plazo también se ha visto que el haber padecido IRA se asocia con resultados negativos⁽⁶⁸⁾. En otro estudio, multicéntrico en el que se reclutaron más de 29.000 pacientes de UCI, el 13,8 % de la población con IRA, desarrolló una enfermedad renal en estadio final (RIFLE E), necesitando TRS en el momento del alta⁽⁴⁴⁾.

La IRA además de producir fibrosis en el riñón, también puede inducir daño en otros órganos o sistemas, como el corazón (apoptosis) y pulmón (pérdida de la integridad vascular) tal como han publicado recientemente Basile y sus colabo-

radores en estudios experimentales⁽⁶³⁾ y Coca y cols en un metanálisis reciente⁽⁵¹⁾.

De todos estos datos que objetivan un incremento de la incidencia de IRA y de la posibilidad de evolucionar hacia ERC, se infiere que el número de enfermos que pueden llegar a necesitar TRS crónica como consecuencia de una IRA es elevado. Si además tenemos en cuenta los gastos que esta terapéutica conlleva, es fácil entender que la IRA es un problema importante de salud para el cual se deberían encontrar urgentemente, actuaciones preventivas eficaces⁽³³⁾.

2.5.- Coste.

Estudios focalizados en el análisis directo del coste, confirman que la IRA se asocia a un elevado consumo de recursos. Este consumo es proporcional a la gravedad de la misma⁽⁴²⁾. En Estados Unidos se calcula que entre los pacientes hospitalizados, unos 17 millones se complican anualmente con IRA, generando un coste adicional de 10 billones de dólares⁽⁵¹⁾. Probablemente Chertow y cols hayan sido los autores que con mayor claridad han relacionado conjuntamente el nivel de deterioro funcional de la IRA, con los efectos que se observan en cuanto a mortalidad, duración de la estancia hospitalaria e incremento del gasto⁽²²⁾. A modo de ejemplo, saber que un incremento de 0,5 mg/dl en la creatinina sérica basal puede suponer 6,5 veces mayor probabilidad de muerte, 3,5 días más de ingreso hospitalario y unos 7.500 dólares extra de gasto hospitalario. Otros autores han demostrado que en los pacientes que desarrollan IRA durante el periodo postoperatorio, el coste es mayor que en los pacientes sin IRA, siendo el coste proporcionalmente mayor según la gravedad de la IRA^(69 - 71).

3.- Fisiopatología general:

3.1.- Generalidades.

A lo largo de los últimos 70 años se han escrito millares de artículos sobre la fisiopatología de IRA. Entre los primeros trabajos destacan los de Oliver⁽⁷²⁾ que encontró la presencia de necrosis en las células tubulares y la formación de cilindros intratubulares que impedían el flujo urinario, lo que junto a la pérdida

de la integridad de la membrana basal tubular o tubulorrexis favorecía el flujo retrogrado del filtrado glomerular hacia el intersticio. Estas alteraciones se encontraron tanto el túbulo proximal como en el distal. Cuando la causa es de origen isquémico son más intensas en el primero aunque también se aprecian con etiologías tóxicas. Los estudios de Oliver dieron lugar al concepto anatomopatológico de necrosis tubular aguda, que se extendió rápidamente y pronto se trasladó a la clínica para definir la forma paradigmática de la IRA secundaria a agresiones hemodinámicas o tóxicas. Sin embargo en las biopsias realizadas a estos pacientes no siempre se encontraban datos de NTA⁽⁷³⁾.

Los años siguientes se centraron en el estudio de la participación del sistema nervioso simpático, de la interacción glomerulo-tubular (*“feedback”*), ambos con efectos vasoconstrictores y de diferentes moléculas, unas con características endocrinas con capacidad para regular la presión arterial y la redistribución del volumen sanguíneo corporal y otras con acción paracrina o yuxtacrina que además de efecto sobre la circulación intrarrenal facilitaban la interrelación entre las diferentes estirpes celulares presentes a nivel renal^(74, 75).

Investigaciones posteriores han permitido alumbrar nuevos conocimientos, como el papel crucial de la apoptosis en esta patología y los mecanismos moleculares que rigen la respuesta celular al estrés. En esta tesis se resume la fisiopatología asociada con la isquemia-reperfusión (I/R) renal, que es el escenario que creemos con más frecuencia se observa en la IRA perioperatoria. Para facilitar la integración de los procesos involucrados en esta fisiopatología, que pueden resultar complejos, se deben hacer las siguientes consideraciones generales:

- a) El mantenimiento del FSR es esencial para mantener la función del órgano. Cualquier causa que produzca una reducción del mismo puede originar una IRA (**Figura 3**).
- b) El curso del deterioro funcional renal por I/R es dinámico y pasa por diferentes fases que tienen un correlato histológico- anatómico (**Figura 4**).
- c) En todas las fases de la I/R existen sustancias y/o mecanismos favorecedores del daño y otras reparadoras del mismo. El predominio de las primeras o de las segundas condiciona la situación en cada momento y su evolución

- d) La afectación renal por I/R es diversa, participando no sólo las células epiteliales tubulares, sino las células endoteliales, los fenómenos trombóticos de los capilares peritubulares y el sistema inmunitario.
- e) Los diferentes elementos celulares involucrados se relacionan entre sí influyendo unos sobre los otros a través de interleuquinas, generación de moléculas vasoactivas, de radicales libres de oxígeno. Dicha comunicación se observa desde el inicio de la agresión que ocasiona el daño pluri-celular hasta que concluye el proceso de reparación.



Figura 3. Causas de IRA relacionada con disminución sistémica o regional del flujo sanguíneo renal.

ICC - Insuficiencia cardiaca congestiva, FSR - flujo sanguíneo renal, IECAs - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, AINEs - Antiinflamatorios no esteroideos, IRA - Insuficiencia renal aguda, SHU - síndrome hemolítico urémico, PTT - púrpura trombótica trombocitopénica (Modificada de la referencia 76).

3.2- Circulación, endotelio y músculo liso vascular.

Una disminución del FSR puede ocasionar un descenso del filtrado glomerular. Sin embargo durante la IRA no es infrecuente encontrar un FSR relativamente conservado que pese a todo se acompañe de deterioro funcional renal. Este hallazgo se explica por una redistribución del FSR que se reduce a niveles extremos a nivel de la médula externa (un área renal basalmente hipóxica, pero metabólicamente muy activa), donde se hallan el segmento 3 del túbulo contorneado proximal y la porción gruesa del asa de Henle⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾. La hipoxia de las células endoteliales es la responsable de la liberación de sustancias vasoconstrictoras (endotelina 1, angiotensina II, tromboxano A2, entre otras) que actúan sobre las células musculares lisas del vaso y potencian la vasoconstricción arteriolar. Al mismo tiempo la vasodilatación que se produce por acetilcolina, bradiquinina u óxido nítrico disminuye. La vasoconstricción a su vez facilita la agregación plaquetaria y trombosis de los capilares peritubulares de la médula externa, agravando así la hipoxia, que perpetúa el daño de las células endoteliales, que se hinchan y aumentan la expresión de moléculas de adhesión tubular VCAM 1 e ICAM 1. Esto promueve la extravasación de leucocitos y macrófagos al intersticio aumentando el daño de las células epiteliales tubulares^(76, 79). Estas últimas acaban cerrando un círculo vicioso, al verter hacia el intersticio y a los capilares citoquinas y quimioquinas, que a su vez empeoran la lesión endotelial y la inflamación del intersticio⁽⁷⁵⁾.

3.3- Inflamación.

En la última década el sistema inmune está adquiriendo un papel importante en la comprensión de la fisiopatología de la I/R⁽⁸⁰⁾. El componente innato que comprende neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y células “*natural killer*”, interviene de forma no específica en la respuesta precoz al daño. El componente adaptativo, que se inicia a las pocas horas de la I/R, en respuesta a antígenos específicos suele durar varios días. Este componente conlleva la maduración de las células dendríticas y su presentación del antígeno, la proliferación y activación de los linfocitos T y las interacciones de los linfocitos B y T (Figura 5).

Como ocurría a nivel del endotelio, las células epiteliales también contribuyen en la respuesta inflamatoria asociada a la I/R mediante la generación de citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas como TNF- α ; MCP-1, IL-8, IL-6, TGF- β , o la expresión en las propias células epiteliales de receptores Toll-like (TLRs), complemento y sus receptores que también atraen células inflamatorias.

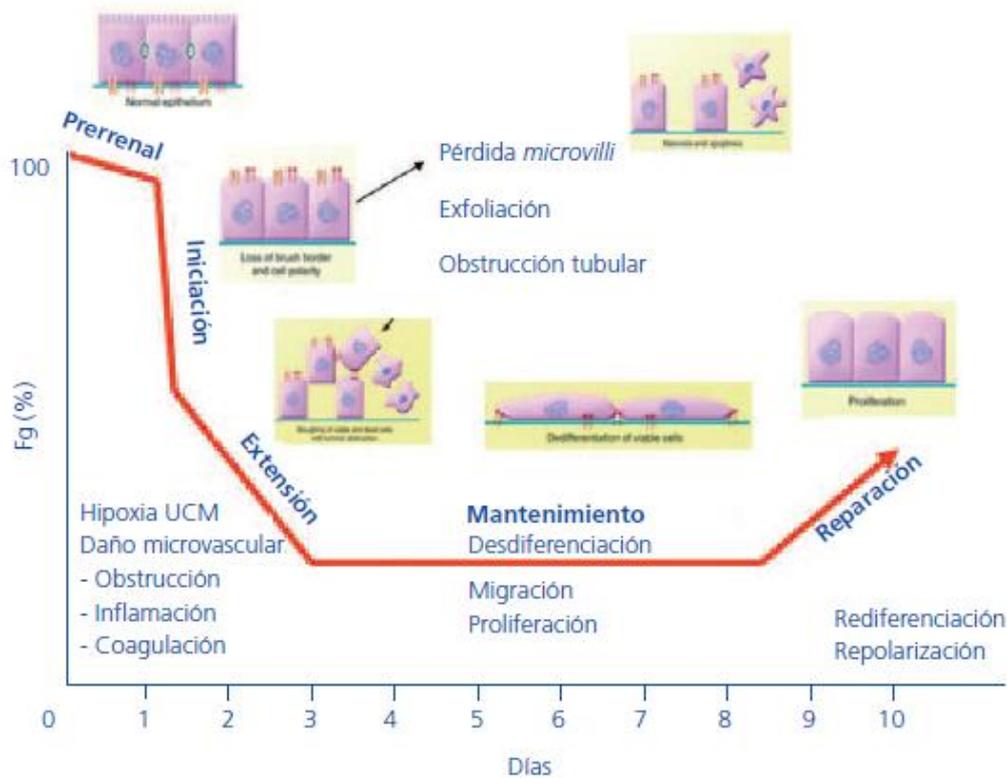


Figura 4. Fisiopatología de la IRA. Relación entre las fases clínicas y las fases celulares de la IRA y el impacto temporal en la función representada como TFG. La azoemia prerrenal existe cuando la reducción del FSR causa una reducción de la TFG. Una variedad de adaptaciones celulares y vasculares mantienen la integridad celular del epitelio renal durante esta fase. La fase de iniciación ocurre cuando una reducción mayor en el FSR resulta en daño celular, particularmente las células del epitelio tubular renal, seguido de un descenso de la TFG. Los procesos vasculares e inflamatorios que contribuyen a que progrese el daño celular y el descenso de la TFG contribuyen a la fase de extensión propuesta. Durante la fase de mantenimiento, la TFG alcanza el punto más bajo y estable. En esta fase el proceso de regeneración se inicia para restablecer la integridad del órgano. La fase de recuperación está marcada por el retorno de la función normal celular y del órgano que resulta en una mejora de la TFG (modificada de la referencia 77).

Los macrófagos presentan un papel dual en esta respuesta ya que contribuyen a perpetuar el daño mediante la liberación de radicales libres de oxígeno en una primera etapa (macrófagos M1) y a la reparación tisular más adelante (macrófagos M2). Un proceso en el que participan, además inhibidores de la inflamación como la hemo-oxigenasa -1 de las células epiteliales, la proteína Tamm-Horsfall o moléculas como las resolvinas o la proteína D1 de marcado carácter antiinflamatorio.

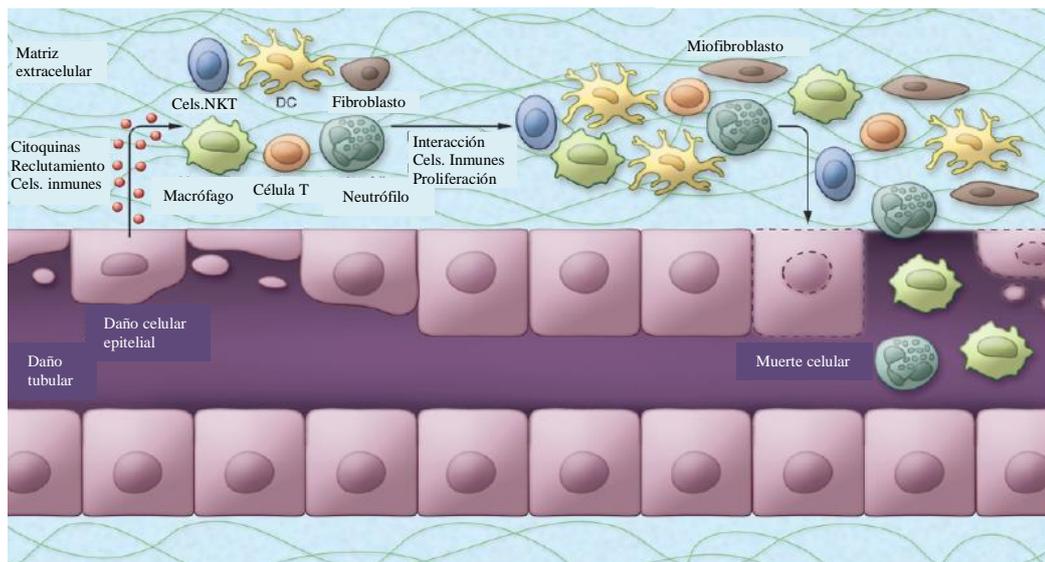


Figura 5. Participación del sistema inmune en la fisiopatología de la IRA (modificada de referencia 76). Respuesta inmune a la I/R renal con maduración de las células dendríticas y presentación del antígeno con proliferación y activación de los linfocitos T y de los linfocitos T y de las interacciones de los linfocitos B y linfocitos T.

3.4- El epitelio tubular.

Como se indica al inicio de esta sección, el daño de las células epiteliales tubulares fue el primero que se describió y quizá el más conocido. La primera alteración que se observa durante el proceso de I/R es la pérdida del borde en cepillo de las células tubulares proximales producido por la alteración del citoesqueleto de las microvellosidades. Este hecho se acompaña de la pérdida de polaridad de las moléculas de adhesión celular y de la sodio-potasio ATPasa^(80, 81). Ambas, de localización basolateral en condiciones normales, se traslocan hacia el borde luminal perdiéndose la funcionalidad tubular y la adhesión celular tanto de la membrana basal como de la intercelular. Desde aquí el proceso sigue inexorable

hacia la muerte por necrosis y apoptosis de las células tubulares. La descamación a la luz tubular de las mismas y de otras células viables, que carecen de anclaje a la membrana basal, ocasionan junto a la proteína de Tomm-Harsfal cilindros intratubulares. En este momento se observan áreas desnudas de la membrana basal, junto a mitosis de células viables próximas a ellas, que proliferando migrarán para cubrir las zonas acelulares con nuevas células viables. Finalmente se recupera la polaridad basolateral perdida, se reestablece el citoesqueleto, reaparecen las microvellosidades y con ello la función tubular⁽⁸²⁾ (**figura6**). Habitualmente los mecanismos de reparación suelen triunfar, pero en otras ocasiones se desencadenan mecanismos de perpetuación de los daños inflamatorios y microvasculares que pueden condicionar áreas de fibrosis con atrofia tubular y conducen a una ERC^(63, 76).

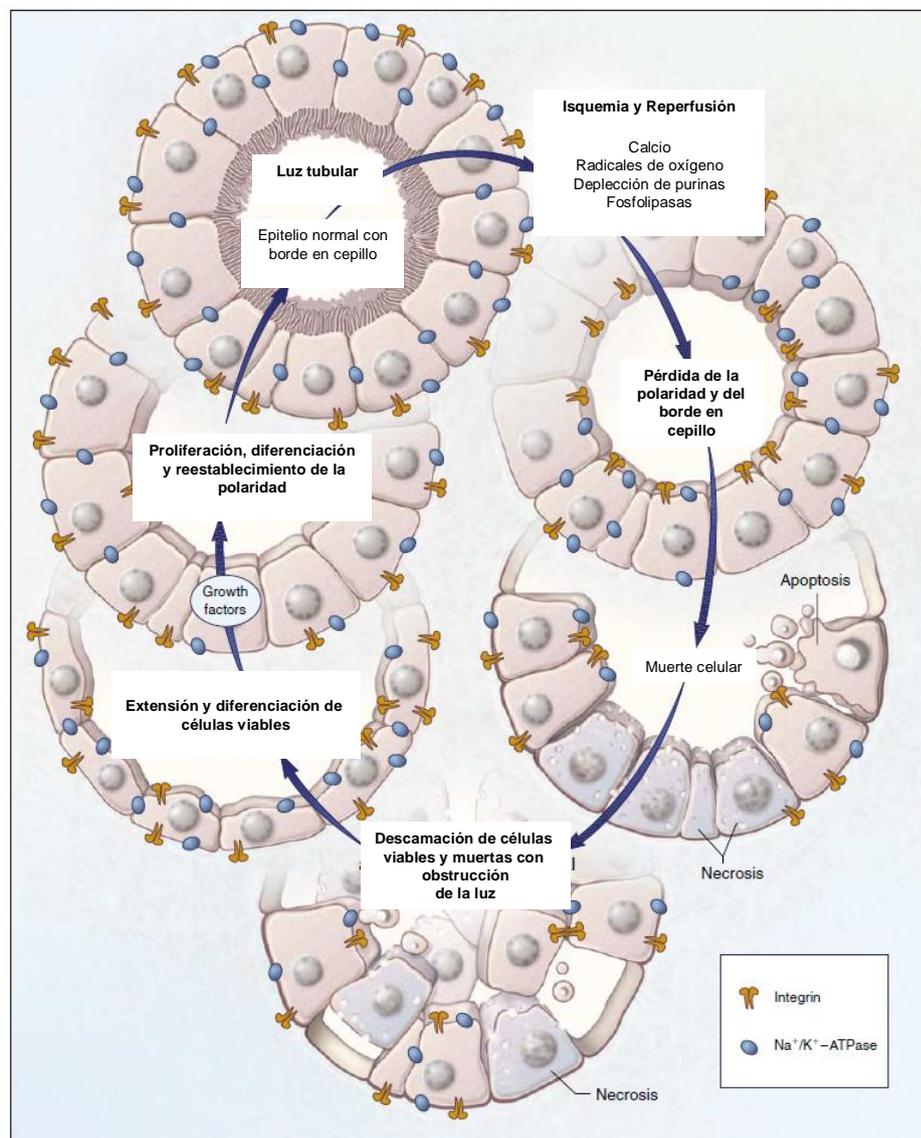


Figura6. Papel del epitelio tubular en la fisiopatología de la IRA. (modificada de referencia 82)

4.- IRA asociada a cirugía:

4.1.- Aspectos generales.

Los procedimientos quirúrgicos representan una parte muy importante de la actividad hospitalaria. En España en el año 2010 se realizaron 4.657.900 intervenciones quirúrgicas de las que 3.400.000 requirieron hospitalización⁽⁸³⁾. Ante este volumen de actividad no sorprende que se puedan producir complicaciones entre las que se encuentra la IRA. Estas complicaciones derivan tanto de la cirugía como de la anestesia, pues ambas pueden desencadenar respuestas que influyan nocivamente sobre las funciones renales. Desconocer este hecho, puede ocasionar en los pacientes sobrecargas de volumen, situaciones de hipovolemia y trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base, que deriven en una disfunción renal.

La IRA perioperatoria es un problema frecuente que representa la segunda causa de IRA hospitalaria⁽⁸⁴⁾ tras la sepsis y/o las alteraciones hemodinámicas que son la primera causa⁽¹⁵⁾. A pesar de que entre el 18 y 47% de los casos de IRA hospitalaria ocurren asociados a cirugía⁽⁸⁴⁾, en la literatura médica se dispone de escasa información al respecto. En la década de los noventa, en un estudio epidemiológico realizado en Madrid ya se publicó la relación existente entre IRA y cirugía⁽³⁴⁾. En los pacientes quirúrgicos, el riesgo de sufrir IRA se estima en torno al 1%, aunque ciertas cirugías específicas como la cardíaca, la vascular o el trasplante hepático tienen un riesgo mucho mayor de padecer esta complicación⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾. Concretamente, la incidencia IRA se ha estudiado ampliamente en la cirugía cardíaca. Sin embargo hasta fecha reciente, la IRA en cirugía abdominal mayor ha sido escasamente analizada a pesar de ser una de las que con mayor frecuencia asocia IRA⁽⁸⁶⁾. No obstante en los últimos años hay más trabajos que la incluyen.

La necesidad elevada de cuidados críticos postoperatorios contribuye a aumentar la incidencia de IRA. Esta complicación asociada con un incremento de la mortalidad a corto⁽²²⁾ y largo plazo⁽⁶⁸⁾, con la duración de la estancia⁽²²⁾, el aumento de los costes hospitalarios⁽²²⁾ y la posibilidad de progresión hacia la ERC⁽⁶⁷⁾, hace prioritaria su prevención.

La IRA que se asocia a cirugía tiene una etiología prerrenal en el 90% de los casos según algunos autores⁽⁸⁴⁾, mientras que otros⁽⁸⁹⁾ piensan que la primera cau-

sa es la NTA. Las variables que condicionan la IRA perioperatoria pueden incidir antes, durante y después de la intervención^(87, 88). Dependen de forma genérica de: a) el paciente, su comorbilidad previa y la enfermedad de base así como del estado de hidratación y volemia^(85, 86); b) el carácter del acto quirúrgico (urgente, programado)⁽⁸⁵⁾; c) el tipo de cirugía (abdominal, cardíaca...)⁽⁸⁹⁾ y d) las alteraciones hemodinámicas que ocurran durante y tras la cirugía que puedan disminuir la perfusión renal y de la posible administración de fármacos nefrotóxicos y de los agentes anestésicos que se utilicen, que puedan modificar la autorregulación renal⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

Todas las variables citadas producen, tanto durante la anestesia general como en la regional una disminución reversible del flujo sanguíneo renal, del flujo urinario y de la excreción urinaria de sodio⁽⁹¹⁾. Estas modificaciones suelen ser menos marcadas durante la anestesia regional. La mayoría de estos cambios están mediados por respuestas autonómicas y hormonales (activación simpática, del sistema renina angiotensina, aldosterona, vasopresina, etc). Estos efectos se pueden evitar, al menos parcialmente si se mantienen normales el volumen intravascular y la presión arterial^(88, 89).

Además de las alteraciones generales producidas por la anestesia, también la respuesta neuroendocrina al estrés, la hipovolemia asociada a las pérdidas intraoperatorias, y ciertos procedimientos quirúrgicos, pueden alterar de forma específica e importante la fisiología renal^(84, 87, 89). Este es el caso de la cirugía con derivación cardiopulmonar en la que intervienen una gran cantidad de factores fisiopatológicos intra y postoperatorios⁽⁹²⁾, de la cirugía vascular⁽⁹³⁾, en la que un porcentaje elevado de pacientes ya presentan ERC previa a la intervención (lo que supone un factor de riesgo para presentar IRA postoperatoria) y en la cirugía laparoscópica, al insuflar el neumoperitoneo y producir una elevación de la presión intraabdominal, con probable compromiso del flujo sanguíneo esplácnico⁽⁹⁴⁾. Todos estos supuestos se acompañan de una serie de connotaciones fisiopatológicas que resumimos en la **tabla 2**.

Josephs y colaboradores han publicado una lista de factores de riesgo de IRA asociado a diferentes tipos de cirugías⁽⁸⁷⁾ (**Tabla 3**). Así mismo, Reddy y cols⁽⁹⁵⁾ han demostrado que la incidencia de IRA postoperatoria es directamente proporcional al número de factores de riesgo que presenta el paciente en el periodo perioperatorio. Carmichael en una revisión sistemática, publica que el factor de

riesgo preoperatorio que más se asocia a IRA es la enfermedad renal previa conocida⁽⁸⁴⁾.

Tabla 2. Fisiopatología de la IRA según el tipo de cirugía.

CAUSAS DE IRA	CAUSA FISIOPATOLÓGICA DE IRA	TIPO DE IRA
<p>Relacionadas con el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad avanzada. IRC. ▪ Patología de base (cirrosis, ICC, síndrome nefrótico). ▪ Grupos de riesgo⁽⁸⁴⁾. ▪ Predisposición genética ⁽⁸⁸⁾. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reserva funcional reducida. ▪ Isquemia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NTA isquémica.
<p>Relacionadas con la Anestesia general:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármacos anestésicos. ▪ Fármacos nefrotóxicos⁽⁹⁶⁾ (algunos gases halogenados, aminoglucósidos y anfotericina B). ▪ IECAS y AINES. ▪ Fármacos ▪ HTA maligna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depresión cardíaca e hipotensión. FSR y TFG bajos. Oliguria. Baja EFNa. Activación del SRAA y del sistema simpático. ▪ Toxicidad renal. ▪ Disfunción de los mecanismos adaptativos renales. Bajo FSR. ▪ Disfunción inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IRA prerrenal/NTA isquémica. ▪ NTA tóxica. ▪ Nefritis intersticial. ▪ IRA vascular o tóxica.
<p>Relacionadas con la anestesia regional:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloqueo central con anestésicos locales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloqueo simpático. Hipotensión. FSR y TFG bajos. Oliguria. EF%Na baja. Activación del SRAA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IRA prerrenal/NTA isquémica
<p>Relacionadas con todas las cirugías:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Respuestas de estrés con activación simpática y disminución de FSR. ▪ Larga duración. Rabdomiolisis. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IRA prerrenal/NTA isquémica. ▪ NTA tóxica.

Cirugía laparoscópica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumenta la PIA. Compresión Venas cava inferior y renal. Retorno venoso bajo, GC y FSR, compresión renal y activación del SRAA. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oliguria reversible.
Cirugía con derivación cardiopulmonar ⁽⁹²⁾	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isquemia-reperfusión (complemento, shock cardiogénico, hipovolemia, embolismo arterial). ▪ Factores metabólicos. ▪ Activación neurohormonal (simpático y SRAA). ▪ Inflamación (RFA, albúmina, IL6). ▪ Estrés oxidativo con liberación de mediadores. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NTA isquémica-tóxica.
Cirugía Aortica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Clampado aórtico (simpático y SRAA).. ▪ Hipovolemia por sangrado 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NTA isquémica.
Neurocirugía	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración de ADH. ▪ Hipotensión por embolismo aéreo, sangrado, enclavamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poliuria por diabetes insípida. ▪ IRA prerrenal-NTA isquémica.
Cirugía ortopédica y traumática	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipovolemia por sangrado ▪ Hipotensión por síndrome de implantación de cemento óseo o TEP). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IRA prerrenal. ▪ NTA isquémica.

FSR – Flujo sanguíneo renal, TFG – Tasa de filtrado glomerular, IECAs – Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, AINEs – Antiinflamatorios no esteroideos, EF%Na - Excreción fraccional de sodio, PIA – presión intraabdominal, SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona, ADH – hormona antidiurética, TEP – Tromboembolismo pulmonar, GC – Gasto cardiaco, RFA – Reactantes de fase aguda.

Tabla 3. Factores de riesgo para IRA perioperatoria.

Tipo de cirugía	Reddy y cols ⁽⁹⁵⁾	Josephs y cols ⁽⁸⁷⁾
Cardiaca y Vascular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inestabilidad hemodinámica. ▪ ICC. ▪ Derivación Ao-Co. ▪ Clampaje aórtico. ▪ QX vascular mayor. ▪ HTA. ▪ Infección-sepsis. ▪ FMO. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad avanzada. ▪ Función renal. ▪ DM mal controlada. ▪ ICC. ▪ FE % baja. ▪ Enfermedad vascular periférica. ▪ Balón contrapulsación intraAo. ▪ Hipotermia/CEC. ▪ Síndrome bajo GC. ▪ DVA preoperatorias. ▪ Derivación Ao-Co >100-120 minutos. ▪ Transfusión excesiva. ▪ IAM. ▪ QX urgente. ▪ QX abierta.
Cirugía abdominal: Gastrointestinal/endocrina	<p><u>Renal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TX. ▪ Oliguria (<400ml/h). ▪ Crs >4,7 mg/dl. ▪ Enfermedad renal preexistente. <p><u>Otras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrosis. ▪ QX biliar. ▪ DM. ▪ Ictericia obstructiva. 	<p><u>TX hepático</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Albumina <3,2mg/dl. ▪ Crs > 1,5mg/dl. ▪ DM. ▪ CH transfundidos. ▪ Hipotensión. ▪ Acidosis láctica severa. ▪ Dopamina prolongada. ▪ Reintervención. ▪ Infección bacteriana postQX. <p><u>Derivación gástrica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IECAs preQX. ▪ ARA II preQX. ▪ IMC > 30. ▪ Hiperlipidemia.

Laparoscópica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexo masculino. ▪ IMC elevado. ▪ Decúbito lateral. ▪ > 4 horas. 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad avanzada. ▪ Trauma. ▪ Transfusión masiva de sangre. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad avanzada. ▪ Hepatopatía. ▪ IMC elevado. ▪ Enfermedad vascular periférica. ▪ EPOC. ▪ QX urgente. ▪ DVA. Media de los bolos administrados. ▪ Administración de furosemida. ▪ Administración de manitol

ICC - Insuficiencia cardíaca congestiva, Ao - Aortico, Co - coronaria, QX - cirugía, HTA - hipertensión arterial, TX - trasplante, DM - Diabetes mellitus, IECAs - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II - Anti receptor de angiotensina II, IMC - Índice de masa corporal, CH - Concentrados de hematíes, EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FMO - Fracaso multiorgánico, CEC - Circulación extracorpórea, GC - Gasto cardíaco, DVA - Drogas vasoactivas, IAM - Infarto agudo de miocardio, FE - Fracción de eyección.

4.2.- IRA asociada a cirugía cardíaca.

La cirugía cardíaca ha sido la cirugía más estudiada en la literatura médica en relación con el fallo renal. El rango de incidencia de IRA oscila según las series estudiadas, entre el 0,3%-29,7% de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía⁽⁹⁷⁾. Estas diferencias responden a la utilización de definiciones de IRA no estandarizadas y a la disparidad en las características basales de los pacientes y de los diferentes tipos de cirugías cardíacas realizadas^(97, 98)(**Figura 7**). Entre el 2 y el 4,5 % de los enfermos que desarrollan IRA en este contexto requieren TRS y en este grupo la mortalidad aumenta hasta un 50-60%^(99, 100).

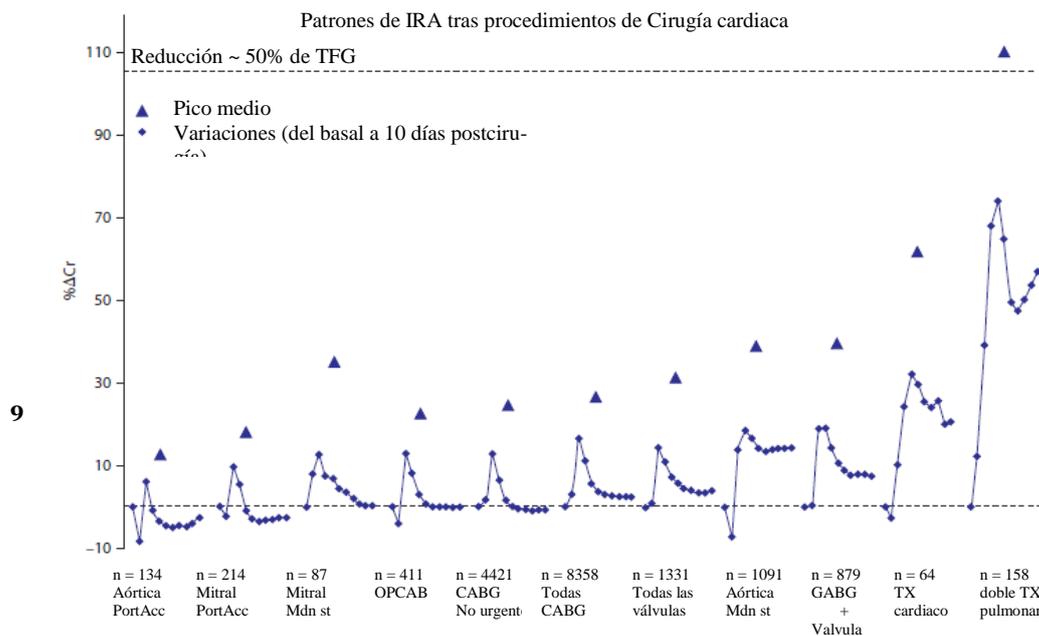


Figura 7. IRA tras procedimientos de cirugía cardíaca. Media diaria (diamantes) y pico de valores de Crs (triángulos) relativos al periodo preoperatorio y a los diez primeros días del postoperatorio de diferentes procedimientos de cirugía cardíaca⁽⁹⁸⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos generales, asociados a la IRA durante el periodo de una cirugía cardíaca, incluyen: factores exógenos (nefrotóxicos), toxinas endógenas, factores metabólicos (diabetes, obesidad), isquemia-reperusión (activación del complemento, radicales libres de oxígeno...), activación neurohormonal (activación renina-angiotensina y del sistema simpático), inflamación (como componente de la enfermedad aterosclerótica) y estrés oxidativo^(92, 98). Algunos autores recomiendan clasificar la IRA en esta población, en “temprana”, si aparece en los primeros siete días tras la cirugía y en “tardía” si ocurre entre los 7 y 30 días postcirugía cardíaca, ya que las causas de cada una de ellas pueden ser diferente⁽⁹⁷⁾. En la temprana son más frecuentes las causas hemodinámicas seguidas de las nefrotóxicas, mientras que la tardía guarda más relación con la sepsis⁽³⁷⁾. Por su parte factores genéticos, como la homocigosis COMT LL, pueden contribuir al desarrollo de shock e IRA tras cirugía cardíaca⁽¹⁰¹⁾.

Existen modelos para estimar el pronóstico de los pacientes con IRA tras la cirugía cardíaca. Estos modelos pueden ayudarnos a corregir las variables modificables, a poner en marcha estrategias preventivas y a mejorar la factibilidad de los estudios de medidas preventivas y/o tratamientos al aplicarlos a subgrupos de población con mayor riesgo, además de informar mejor al paciente.

El primero de estos modelos fue publicado por Chertow⁽⁹⁹⁾ y está basado en una muestra de más de 43.000 pacientes, validado posteriormente en EEUU y en Europa. En 2005 Thakar y cols⁽¹⁰²⁾, desarrollaron un “score” clínico (Cleveland Score), basado en una gran cohorte de pacientes (> 33.000) correspondientes a un centro único. Un año más tarde Mehta y cols⁽¹⁰³⁾ utilizando una base de datos de la sociedad de cirujanos torácicos, publicaron una herramienta de uso en la cabecera del paciente, que predecía el riesgo de hemodiálisis tras cirugía cardíaca. En el año 2007 aparecieron dos nuevos modelos. Wijeyesundera y cols⁽¹⁰⁴⁾ desarrollaron y validaron el índice renal simplificado (Simplified renal index (SRI)) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar en dos hospitales canadienses y finalmente Palomba y cols⁽¹⁰⁵⁾ diseñaron el índice de IRA tras cirugía cardíaca (“*acute kidney injury after cardiac surgery*” (AKICS)) basado en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía cardíaca en un centro brasileño. Este último modelo, a diferencia de lo que hacen el resto de modelos AKICS puede predecir formas menos graves (que no precisan TRS) de IRA⁽¹⁰⁶⁾.

4.3.- IRA en cirugía abdominal.

De todas las cirugías, la abdominal es una de las que con más frecuencia se asocia a IRA postoperatoria^(85, 86). A pesar de ello, existen pocos trabajos publicados al respecto, a excepción de la cirugía vascular abdominal, que suele englobarse en el término de cirugía cardiovascular. Aunque la fisiopatología de la IRA en la cirugía abdominal no se conoce en su totalidad, la alteración en la autorregulación producida por los fármacos anestésicos, la respuesta neurohormonal al estrés y al traumatismo, junto a posibles pérdidas hemáticas son factores etiopatogénicos a considerar. Además, hay que conocer que en la actualidad la mayoría de los pacientes sometidos a estas cirugías son frecuentemente ancianos con cierto grado de deshidratación, condicionado en parte por el ayuno preoperatorio.

rio y las preparaciones evacuanes de colon, todos ellos factores de riesgo para el daño renal.

Tras el trabajo de Khetherpal y cols en el año 2007⁽⁸⁶⁾, parece posible predecir la aparición de la IRA asociada a la cirugía general. Aplicando un modelo de regresión logística en 75.952 pacientes sometidos a cirugía abdominal, identificaron 11 variables independientes con las que predecir la aparición de IRA. Son las que siguen: Edad > de 56 años, sexo masculino, cirugía urgente, cirugía intraperitoneal, diabetes mellitus en tratamiento con ADO e insulina, insuficiencia cardiaca, ascitis, HTA, IRC leve e IRC moderada previa a la cirugía. Con ellos establecieron un índice con 5 clases de riesgo dependiente del número de variables presentes en el paciente. En la Clase I (de cero a dos factores de riesgo) la incidencia de IRA fue de 0,2%, mientras que en la clase V (seis o más factores) la incidencia de IRA ascendía al 8,9%^(85, 86). La capacidad discriminativa de este índice, medido por el área bajo la curva ROC es de $0,80 \pm 0,01$.

Que nosotros conozcamos no existe ningún trabajo prospectivo y aleatorizado realizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor en el que se haya demostrado una pauta eficaz para prevenir la IRA asociada a esta cirugía. No obstante algunos autores han publicado que en cirugía de pacientes con ictericia obstructiva la administración preoperatoria de 3 litros de cristaloides disminuye la incidencia de IRA y la mortalidad asociada⁽⁸⁸⁾.

4.4.- IRA inducida por contrastes radiológicos.

La nefropatía inducida por contrastes (NIC) es el nombre que recibe la IRA que aparece tras la administración intravascular de los contrastes yodados empleados en las técnicas de imagen. Su incidencia se estima entre el 3 y el 16% de los pacientes que precisan exploraciones radiológicas con uso intravascular de estos medios^(107, 108). La NIC es la tercera causa de IRA en los enfermos hospitalizados^(107, 108 - 110), demostrándose que alarga la estancia hospitalaria e incrementa la morbimortalidad de los pacientes y los costes de su cuidado⁽¹¹⁵⁾. La NIC no suele ser grave, pero aún así el 1% de estos pacientes requiere TRS⁽¹¹¹⁾.

Los factores involucrados en su desarrollo son variados. Unos se relacionan con características del contraste: osmolalidad, viscosidad, contenido de yodo, su capacidad de disociación iónica, volumen administrado, velocidad de administración y vía de perfusión utilizada. Otros se relacionan con el enfermo, espe-

cialmente con la presencia de enfermedad renal crónica previa, con el estado de la volemia, con el uso de diuréticos, de inhibidores del SRA, de AINEs o de antibióticos nefrotóxicos coincidiendo con la exploración. La diabetes mellitus, el mieloma múltiple, la cirrosis hepática o la coexistencia de sepsis también predisponen a la NIC. Puede emplearse el modelo pronóstico de Mehran para predecir la aparición de NIC ⁽⁹⁶⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos que median el daño en la NIC se relacionan fundamentalmente con la hipoxia medular producida por vasoconstricción secundaria a la liberación de adenosina y endotelina. La toxicidad directa de los contrastes sobre las células tubulares y la generación de radicales libres de oxígeno son mecanismos adicionales^(111, 112).

Las razones anteriores y el hecho de que conozcamos el momento de administración del contraste, nos sitúa como ocurre con la cirugía programada, en una situación *cuasi* experimental en la que se pueden investigar medidas profilácticas para la IRA. Las estudiadas en este contexto han sido numerosas, como: La administración de diuréticos, dopamina, inhibidores de los canales del calcio, teofilina o n-acetilcisteína entre otras. Algunas, como los diuréticos y la dopamina facilitaban la aparición de NIC⁽¹¹³⁾, otras como la teofilina y los inhibidores de los canales de calcio no se han generalizado debido a la escasa evidencia científica^(114, 115) y la n-acetilcisteína, sustancia inocua y barata que se usa con frecuencia, aún no ha podido demostrar inequívocamente su utilidad si se usa de forma aislada sin hidratación concomitante⁽¹¹⁶⁾. El empleo de técnicas depurativas renales realizadas simultáneamente con la administración del contraste yodado, o inmediatamente después, con el objetivo de prevenir su toxicidad en pacientes en riesgo, también se han empleado con fines profilácticos sin alcanzar mayor éxito ⁽¹¹⁷⁾. En la actualidad, la prevención de la NIC en pacientes con riesgo de padecerla se basa en tres conceptos, 1) evitar la utilización de dichas sustancias, salvo circunstancias de estricta necesidad; 2) emplear contrastes de “baja osmolalidad” (600mOsmol/l) o, mejor, iso-osmolares y 3) asegurar una hidratación adecuada del paciente antes e inmediatamente después de la inyección del contraste. Desde que Solomon y cols⁽¹¹³⁾ demostraron la utilidad de esta última medida, todos los protocolos profilácticos que se han publicado incluyen la hidratación del paciente. Esta medida se realizó inicialmente con solución glucosalina, con cloruro sódico al 0,45%⁽¹¹³⁾. Con posterioridad la solución con

cloruro sódico al 0,9% demostró mayor eficacia⁽¹⁰⁸⁾. Desde hace una década, basados en el potencial efecto barredor de los radicales libres de oxígeno del bicarbonato sódico, algunos autores se inclinan por emplear soluciones intravenosas de esta sustancia manteniendo un contenido en sodio similar al empleado en las soluciones salinas^(118, 119).

4.5.- IRA en otros contextos hospitalarios.

La incidencia de IRA en los pacientes ingresados en UCI oscila del 30-70%^(20, 120). Esta incidencia parece cada vez más alta debido a la mayor edad y comorbilidad de los enfermos, a la realización más frecuente de pruebas diagnósticas invasivas, cirugías más complejas y al desarrollo de IRA en el contexto de fallo multiorgánico^(44, 55, 98, 120). Alrededor del 5% de los enfermos en UCI con IRA necesita TRS⁽¹²⁰⁾. La sepsis es la etiología más frecuente en este contexto (35-50%)^(44, 121). Además, cuando se aplican los índices SOFA y APACHE II, los enfermos con sepsis que desarrollan IRA en la UCI están más graves que los pacientes sin sepsis⁽¹²¹⁾. La mortalidad de los pacientes ingresados en UCI que presentan IRA grave se estima próxima al 80%^(11, 45). Su fisiopatología no está clara pero parece que lo más probable es que se deba a una combinación de factores inmunológicos, tóxicos e inflamatorios que afecten a la microvasculatura y a las células tubulares⁽¹²²⁾. En cualquier caso, maniobras terapéuticas implementadas en la última década: terapia anticoagulante, resucitación precoz, tratamiento de la hiperglucemia, corticoides, ventilación mecánica de corta duración y varios tipos de TRS, parecen tener un efecto favorable tanto en la incidencia de IRA como en la mortalidad asociada⁽¹²³⁾.

El padecer IRA también empeora los resultados en otros escenarios. Así, la disfunción renal tiene serias consecuencias en la duración de la ventilación mecánica, en la desconexión del respirador y en la mortalidad de los pacientes oncológicos críticamente enfermos⁽¹²⁴⁾.

5.- Marcadores de IRA:

La causa más importante del escaso progreso y desarrollo de tratamientos para la IRA, ha sido la inexistencia de herramientas que permitan un diagnóstico precoz y una estimación pronóstica de este síndrome. Desafortunadamente la Crs, marcador clásico de IRA, carece de precocidad y de alta especificidad en el

diagnóstico de este síndrome, por ello la Crs es una mala herramienta para indicar el inicio de una posible estrategia terapéutica (**Figura 9**). Estas deficiencias en los estándares actuales de diagnóstico de IRA, hacen mandatorio la búsqueda urgente de nuevos biomarcadores de IRA.

5.1.- Marcadores convencionales.

De forma clásica, el diagnóstico de IRA se sospecha cuando se aprecia un descenso brusco de la diuresis y se confirma, cuando se observa un incremento, también agudo, de la concentración de Crs o una disminución del filtrado glomerular^(1, 125). Estos criterios, particularmente los dos primeros, siguen utilizándose en las nuevas clasificaciones diagnósticas de IRA, siendo la concentración de Crs el más generalizado en la literatura para definir el síndrome⁽¹²⁶⁾. La determinación de Crs tiene aspectos favorables como su bajo coste, la familiaridad del médico al interpretarla y su especificidad diagnóstica sindrómica. Sin embargo adolece de la precocidad de predicción, aspecto clave en el diagnóstico de la IRA⁽¹²⁷⁾. Sabemos que el aumento de Crs que ocurre en la IRA se produce con retraso respecto al momento en que ha disminuido la diuresis o se ha producido un descenso del filtrado glomerular, de manera que el uso de posibles tratamientos con frecuencia llegan tarde, pues ya se ha producido un daño estructural^(120, 128). Otros factores, como las diferencias observadas en la concentración de Crs en relación con la edad, el sexo, la raza o el estado nutricional, al igual que el aumento de la secreción tubular de creatinina, en presencia de insuficiencia renal o interferencias en su determinación (fármacos, cetoacidosis o ictericia en algunos métodos), deben tenerse también en cuenta cuando interpretamos los valores de Crs en la IRA⁽¹²⁹⁾.

La medida del FG⁽¹³⁰⁾, en el contexto de la IRA, se ha utilizado en contadas ocasiones en la literatura y aunque podría hacerse colectando la diuresis en cortos periodos de tiempo, esta práctica no se ha generalizado. En situaciones metabólicamente estables (normalidad o la ERC estable), el FG se puede estimar de forma eficaz empleando diversas ecuaciones, si se conoce el valor de la Crs y ha demostrado ser eficaz⁽¹³¹⁾. Sin embargo esta aproximación no es adecuada en la IRA donde los cambios metabólicos se producen con rapidez⁽⁵⁾. La determinación del FG por medio de inulina, isótopos o contrastes yodados no es útil en la práctica cotidiana.

Aunque las concentraciones de urea y ácido úrico están elevadas en la IRA, los factores que las condicionan son aún mayores que los que influyen sobre la Crs, por lo que no se utilizan para su diagnóstico. Diversos índices diagnósticos (razones entre las concentraciones plasmáticas de urea y Crs, la excreción fraccional de sodio o el índice de fallo renal agudo), la determinación del sodio urinario o la osmolalidad urinaria, pese a su utilidad en el diagnóstico diferencial en la IRA^(132, 133) no son biomarcadores. Por su parte, el análisis de la proteinuria y del sedimento urinario, válidos para el establecimiento de la causa de la IRA y para estimar la evolución tardía, tampoco pueden considerarse marcadores específicos de la misma⁽⁴⁸⁾.

5.2.- Nuevos biomarcadores.

Los nuevos biomarcadores de IRA además de ser no invasivos y sencillos de obtener, pretenden compartir estos objetivos ^(125, 134 - 136) (**figura 8**): 1) Diagnosticar precozmente el fallo renal (IRA, IRA sobre ERC.), 2) Ayudar a identificar la localización primaria del daño renal (túbulo proximal, túbulo distal, intersticio, vasculatura.), 3) Diferenciar IRA de otras formas de enfermedad renal aguda (infección urinaria, glomerulonefritis, nefritis intersticial), 4) Predecir la duración del fallo renal, 5) Estratificar riesgo y pronóstico respecto a la necesidad de terapia renal sustitutiva, estancia hospitalaria y mortalidad y 6) Permitir monitorizar el tratamiento, y modificar éste en función del valor o tipo de biomarcador. Los biomarcadores plasmáticos de IRA más prometedores son la Cistatina C y NGAL.

Los que se miden en orina se clasifican en tres grupos⁽¹³⁷⁾: 1) Enzimas liberadas por las células tubulares renales disfuncionantes, dañadas o en necroapoptosis, (y glutamil transpeptidasa, alanina amino peptidasa, GST α , GST II, NAG, CYR61), 2) Proteínas de bajo peso molecular excretadas en orina porque no se han podido reabsorber en el túbulo proximal (α 1 y β 2 microglobulina, proteínas ligadas al retinol, Cistatina C,) y 3) Proteínas producidas específicamente en el riñón durante el curso de la IRA (NGAL, CYR61, KIM1, IL8, F-actin, NHE3).

Entre los biomarcadores más utilizados hasta la fecha destacan los siguientes^(135, 138) (**Tabla 4**):

5.2.1- Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL, siderocalina, LCN2):

Es una proteína unida a la gelatinasa de los neutrófilos que se expresa habitualmente, aunque a niveles muy bajos, en muchos tejidos humanos (riñón, pulmón, estómago y colon). Se induce cuando existe un daño epitelial. Desde el punto de vista fisiopatológico se produce una regulación al alza tras la lesión. Parece uno de los marcadores más precoces tras la isquemia renal o el daño por nefrotóxicos⁽¹³⁹⁾. Muchos estudios ya han confirmado estos resultados en distintos contextos clínicos. Así en niños intervenidos de cirugía cardiaca, los niveles en orina de NGAL a las 2h han demostrado una sensibilidad y especificidad cercana al 100% para predecir IRA en esta población y se correlacionan con la duración y la gravedad de IRA, con la estancia hospitalaria y con la mortalidad⁽¹⁴⁰⁾. Lo mismo se ha observado en adultos que desarrollan IRA y presentan elevación de este marcador entre 1-3 horas tras la cirugía cardíaca⁽¹⁴¹⁾. Se ha comprobado que éste también es un marcador de retraso en el funcionamiento del injerto renal tras el trasplante, teniendo valor predictivo de IRA desde el día cero⁽¹⁴²⁾. La NGAL se ha evaluado como predictor de IRA en pacientes que reciben contrastes radiológicos⁽¹⁴³⁾ y en pacientes ingresados en UCI con resultados positivos^(144 - 146). Por sus propiedades predictivas NGAL también está siendo utilizado como biomarcador en estudios intervencionistas, sirviendo como elemento de referencia para iniciar y monitorizar nuevas terapias y como biomarcador cuando se usan nefrotóxicos⁽¹³⁹⁾. En la actualidad se considera que NGAL, tanto en plasma como en orina, es un predictor potente de IRA^(125, 134, 136, 147), aunque su eficacia en población adulta no llega a ser tan alta como en pacientes pediátricos.

No obstante sus valores pueden verse alterados si existe enfermedad renal previa y/o infecciones, HTA crónica, anemia, hipoxia, inflamación sistémica, y neoplasias⁽¹³⁹⁾.

5.2.2- Cistatina C:

Es una proteína que se sintetiza por todas las células nucleadas y se libera a la sangre de forma constante. Se filtra libremente, se reabsorbe completamente y no se secreta en la orina en condiciones normales. No se ve afectada por la edad, sexo, raza o masa muscular^(148 -150). Tiene la peculiaridad de ser un marcador

tanto de función como de lesión. Cuando lo que se lesiona es el glomérulo deja de filtrarse y se acumula. Por otro lado si lo que se produce es una lesión en el TCP (el más sensible a la isquemia) deja de reabsorberse a ese nivel y aparece en orina dónde en condiciones normales es indetectable. Algunos autores han publicado que la determinación sérica de cistatina C en pacientes críticos predice la aparición de IRA 1-2 días antes que se eleve la creatinina sérica^(149, 151). Sin embargo, otros aseguran que la cistatina C en plasma, no es un predictor precoz (primeras horas) de IRA tras cirugía cardiaca en pacientes adultos pero sí lo es cuando este biomarcador se mide en orina⁽¹⁵²⁾. La elevación precoz y persistente de la misma, se correlaciona con el desarrollo y severidad de IRA⁽¹⁵³⁾.

La cistatina C se ha comparado con NGAL en la predicción de IRA tras cirugía cardiaca; ambos predijeron IRA a las 12h, pero NGAL superó a la cistatina C con mejores tiempos⁽¹⁵⁴⁾. La consideración conjunta de estos dos biomarcadores, pueden representar una combinación del daño renal funcional y estructural, ya que la cistatina C en sangre, es un biomarcador de la reducción del filtrado glomerular, pero no del daño tubular⁽¹³⁶⁾. Ambos son biomarcadores prometedores para la detección precoz de IRA en diversos contextos clínicos, incluyendo cirugía cardiaca, la NIC, en el retraso en la función del injerto tras el trasplante renal y la sepsis^(155 - 159).

5.2.3- KIM-1:

Es una glicoproteína transmembrana específica del riñón pero no de IRA. Esta molécula se expresa mayoritariamente en las células del túbulo proximal en regeneración, que se están desdiferenciando y proliferando del túbulo proximal. Transforma las células del epitelio tubular en fagocitos, limitando la respuesta inflamatoria. Es una proteína que se detecta en orina tras la isquemia de las células del túbulo proximal. Es un marcador específico de IRA isquémico (NTA) y no de azoemia prerrenal, ni de enfermedad renal crónica ni de NIC⁽¹⁶⁰⁾. Se utiliza tanto en niños como en adultos intervenidos de cirugía cardiaca para la detección de IRA 2-24h tras derivación cardiopulmonar, aunque su capacidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) aumenta cuando se combina con otros biomarcadores. Los niveles urinarios de KIM-1 pueden predecir la disfunción del injerto en los pacientes sometidos a trasplante renal. Es uno de los biomarcadores de lesión tubular proximal más prometedores gracias a su alta especifi-

cidad y su sensibilidad para detectar precozmente varias formas de daño tubular (isquemia y tóxicos). Podría llegar a ser la “troponina del riñón”.

5.2.4- IL-18:

Es una citoquina proinflamatoria que puede medirse en orina tras isquemia aguda en el túbulo proximal. Los niveles de este biomarcador pueden elevarse hasta 48h antes de lo que lo hace la creatinina sérica. Niveles elevados en orina, tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 90% para el diagnóstico de IRA establecida y por tanto parece una excelente herramienta para diferenciar entre NTA y otros tipos de enfermedad renal, ya que no se modifica en la enfermedad renal crónica, ni en la insuficiencia renal prerrenal, ni en la infección urinaria⁽¹³⁶⁾. Los niveles de IL-18 en orina pueden utilizarse para hacer un diagnóstico precoz de IRA. Se ha comprobado su utilidad para diagnóstico de disfunción del injerto renal tras las 24h de la cirugía. También se han utilizado como predictor independiente de mortalidad en pacientes con SDRA ingresados en UCI y que desarrollan IRA⁽¹⁶¹⁾. Sin embargo una respuesta sistémica inflamatoria aumenta la IL-8 independientemente de si existe IRA, por lo que la utilización de este biomarcador todavía es controvertida y se requieren más estudios que dilucidan su comportamiento.

5.2.5- NAG (N-acetil-B-D-glucosaminidasa):

Es una enzima lisosomal del borde en cepillo del túbulo proximal renal que se utiliza como indicador de daño del tubo proximal renal^(162,163). Algunos nefrotóxicos y metales pueden inhibir su actividad⁽¹⁶²⁾.

5.2.6- Fetuín-A^(138, 168):

Parece que puede ser un marcador precoz de IRA pero su uso es de momento experimental.

La lista de biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la IRA crece de forma considerable. Además de los referidos existen otros biomarcadores no tan difundidos como RBP⁽¹⁶⁴⁾, MMP-9⁽¹⁶⁵⁾ y $\alpha 2$ microglobulina⁽¹⁶⁶⁾ entre otros. Algunos de ellos quedan citados en la **Tabla 4**. Existen ya disponibles asociaciones de dos biomarcadores en un mismo kit diagnóstico que se comercializa como Nefrochek[®] ⁽¹⁶⁷⁾ y se trata de una mezcla de IG FBP7 y de TIMP-2.

La cistatina C, IL-18 y KIM-1 en orina parecen los mejores marcadores para hacer diagnóstico diferencial de la IRA establecida, mientras que NAG, KIM-1 y la IL-18 en orina predicen su evolución⁽¹²⁵⁾. Sin embargo debido a la heterogeneidad de las situaciones clínicas que se relacionan con IRA y a la secuencia temporal⁽¹²⁰⁾ en las proteínas urinarias tras el daño renal, una “proteína única” es muy poco probable que sea un buen marcador de este síndrome⁽¹⁶⁸⁾. Por ello la evolución más probable hacia el futuro, será la aparición de un panel de biomarcadores que combinen sus mejores características para hacer un diagnóstico precoz. Gracias también a este panel podremos medir la duración de la IRA, distinguir su etiopatogenia y predecir su pronóstico en cuanto a necesidad de diálisis y mortalidad ⁽¹⁶²⁾. Malyszko y cols han publicado cuáles serían los biomarcadores de IRA a utilizar según los diferentes contextos clínicos⁽¹³⁸⁾. Este abordaje aporta una esperanza para el diagnóstico precoz y la posibilidad de instaurar medidas profilácticas de este síndrome (**figura 8**).

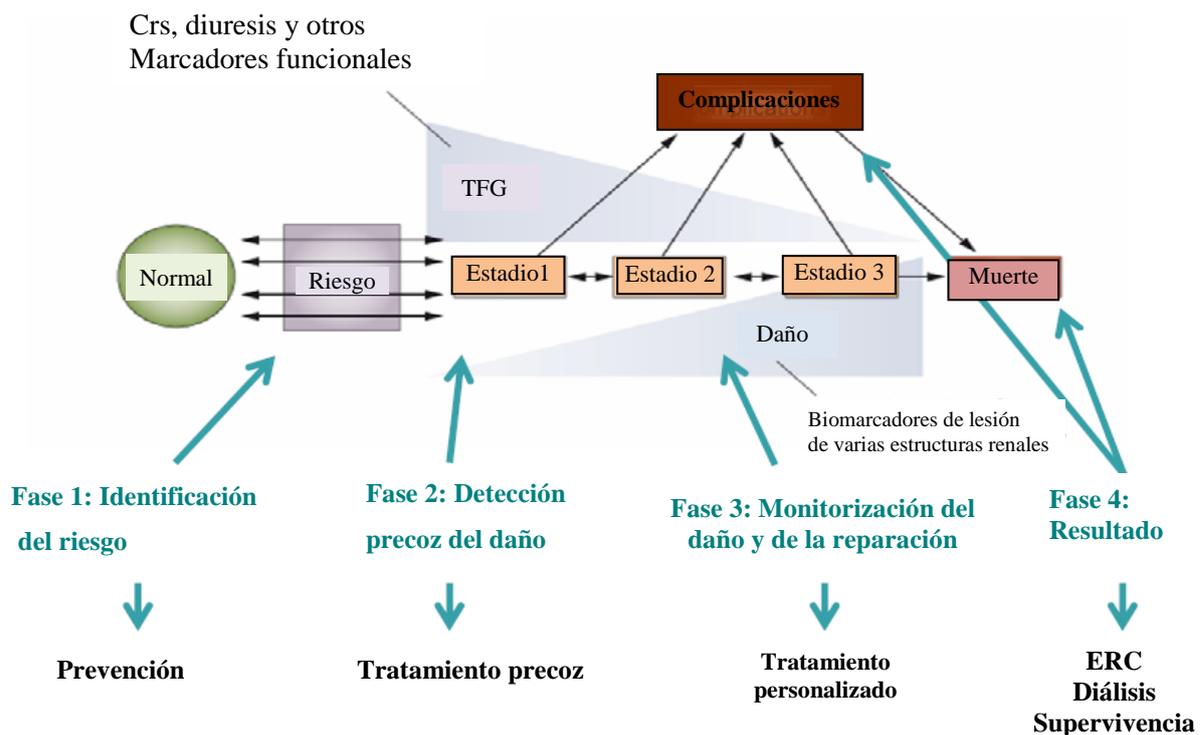


Figura 8. Modelo conceptual de IRA. El nuevo modelo conceptual de IRA incorpora cambios en la estructura y en la función renal. Se ilustra la relación inversa que existe entre los cambios en la función renal y la estructura renal con respecto a los marcadores de lesión. Riesgo incorpora tanto a los pacientes susceptibles como las exposiciones. Cuando las susceptibilidades son grandes, la exposición debe ser limitada y todavía puede ocurrir la IRA. (Modificada de referencia 169).

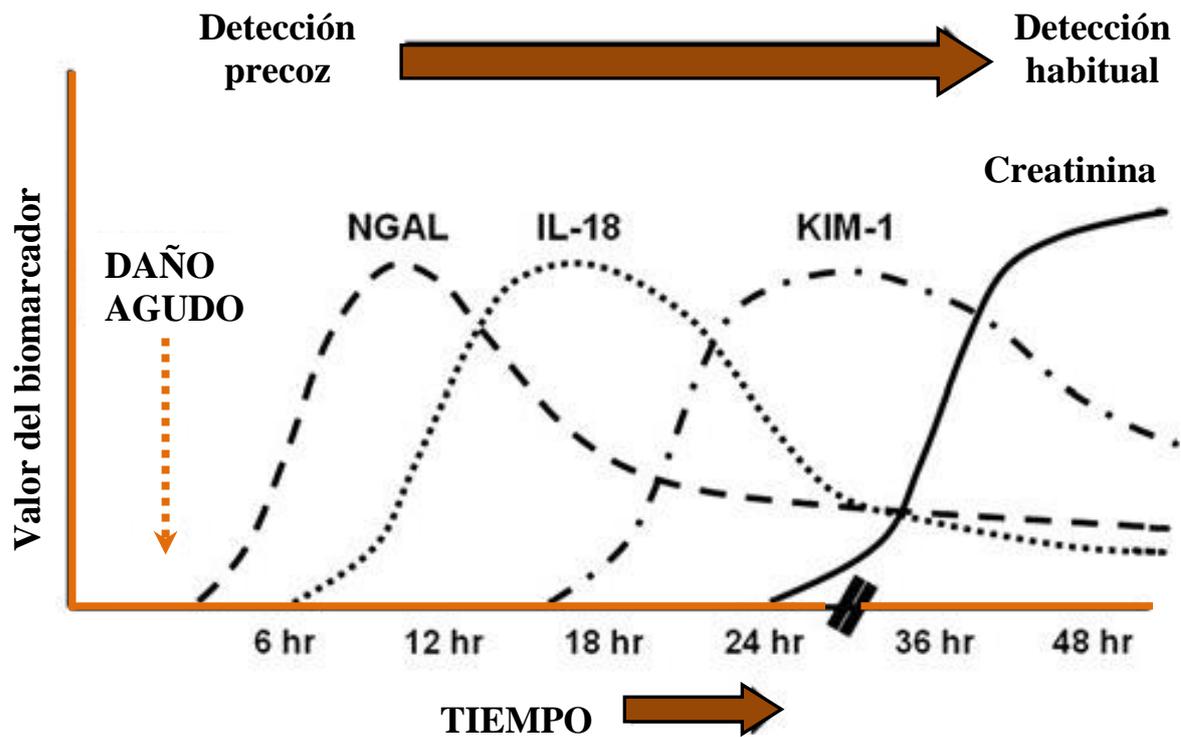


Figura 9. (modificado de la referencia 120). Resumen del perfil temporal de los nuevos biomarcadores de daño renal y de los marcadores convencionales de función renal en relación al daño agudo.

Tabla 4. Biomarcadores para detección precoz de la IRA. (Modificado de las referencias 135 y 138)

Biomarcador	Daño asociado
Cistatina C	Daño tubular proximal.
KIM -1	Isquemia y nefrotóxicos.
NGAL	Isquemia y nefrotóxicos.
NHE3	Isquemia, IRA prerrenal y postorrenal.
Citoquinas (IL-6, -8, -18)	Toxicidad, retraso de funcionamiento del injerto.
F Actin	Isquemia y retraso del funcionamiento del injerto.
α-GST	Daño tubular proximal, toxicidad por ciclosporina.
Π-GST	Daño tubular distal, rechazo agudo.
L-FABP	Isquemia y nefrotoxicidad.
Fetuin-A ^(138,168)	Fase experimental.
IGFBP-7 ⁽¹⁶⁷⁾	IRA en pacientes críticos.
TIMP-2 ⁽¹⁶⁷⁾	IRA en pacientes críticos.
RBP ⁽¹⁶⁴⁾	Mínimo fallo tubular renal.
MMP9 ⁽¹⁶⁵⁾	FMO primeras 6h tras trauma o infección.
α 2 microglobulina ⁽¹⁶⁶⁾	Nefrotoxicidad e hipoxia.
α 1 microglobulina	Daño tubular proximal.
NAG	Daño túbulo proximal renal.

KIM = “*Kidney injury molecule*”, NGAL = “*Neutrophil gelatinase-associated lipoclin*”, NHE3 = , α-GST = “*α glutathione transferase*”, Π-GST = “*Π glutathione transferase*” , L-FABP = “*Liver type fatty acid binding protein*” , IGFBP-7 = “*Insulin-like growth factor binding proteína 7*”, TIMP2 = “*Tissue inhibitor of metalloproteinases 2*”, NAG= “*N-acetyl-B-D-Glucosaminidasa*”, RBP = “*Retinol binding protein*”, MMP9 = “*matrix metalloproteinase9*”.

6.- Estrategias publicadas para profilaxis de la IRA:

Dada la alta incidencia de IRA, sus consecuencias a corto y largo plazo y los costes asociados, evitar su aparición se ha convertido en una prioridad. En el periodo perioperatorio, el anestesiólogo tiene un papel importante en la profilaxis de la IRA, ya que es el responsable de la monitorización hemodinámica y del manejo de la volemia del paciente, así como de la administración de gran cantidad de fármacos potencialmente nefrotóxicos. La identificación de los factores de riesgo de IRA y el mantenimiento de la normovolemia, preservando la adecuada perfusión renal son los elementos clave para la prevención de este síndrome^(89, 92, 170). Los epígrafes que revisamos a continuación se refieren a las estrategias publicadas hasta la fecha, para proteger la función renal en los pacientes que se someten a cirugía. A efectos didácticos se desglosan en seis, aunque realmente estas estrategias se solapan unas con otras.

6.1.- Mantener el volumen intravascular.

Preservar la normovolemia es la primera medida profiláctica para la IRA en el paciente quirúrgico, aunque este objetivo es difícil de conseguir. Podemos asumir que existe normovolemia cuando el volumen de sangre intravascular es tal, que asegura perfundir adecuadamente los tejidos (y por tanto mantener un FSR normal). Medir el estado de la volemia no es una tarea fácil⁽¹⁷¹⁾ y errores en su estimación pueden conducir a terapias equivocadas. Tanto la hipovolemia como la hipervolemia pueden resultar dañinas y hay que evitarlas (**Figura 10**)^(172, 173). Los enfermos que van a ser intervenidos, pueden encontrarse en cualquiera de esos dos supuestos y la labor del anestesiólogo debe ser diagnosticarlo cuanto antes para poder hacer un manejo hemodinámico óptimo^(89, 174). Diversos trabajos han demostrado que cuando mantenemos la normovolemia, el riesgo de presentar IRA es menor^(175, 176). De forma clásica y muy simplificada se puede decir, que para que un enfermo este normovolémico durante el intraoperatorio, hay que mantener en rangos normales el valor de los parámetros hemodinámicos habituales (tensión arterial, presión venosa central y el volumen de diuresis entre otros). Sin embargo actualmente sabemos que esto no es suficiente. Para asegurar un estado normovolémico del paciente, deberíamos utilizar protocolos

basados en la respuesta hemodinámica tras la administración intravenosa de volumen⁽¹⁷⁷⁾. En ese sentido, se ha demostrado que la terapia de fluidos, guiada por objetivos reduce la estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a cirugía mayor⁽¹⁷⁸⁾ e incluso evita la aparición de IRA⁽¹⁷⁶⁾. Un manejo similar se utiliza en el tratamiento del shock por objetivos⁽¹⁷⁴⁾.

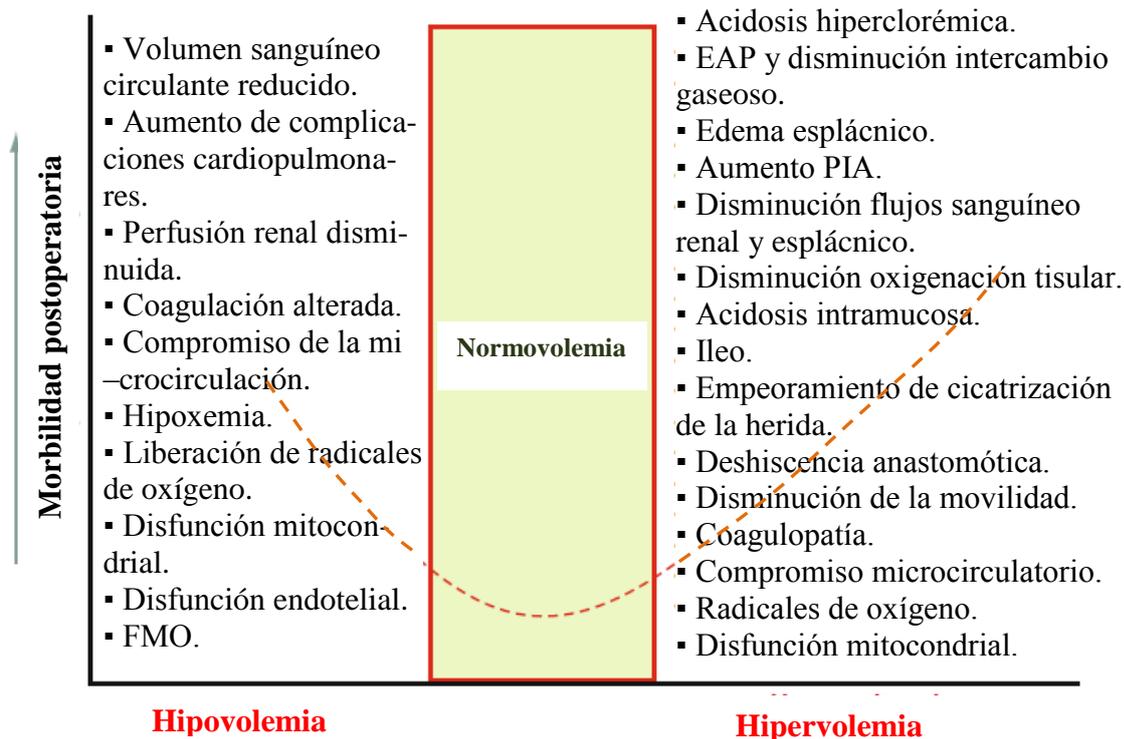


Figura 10. Efectos asociados a la hipervolemia y a la hipovolemia (Modificado de la referencia 179).

6.2.- Optimización de la fluidoterapia perioperatoria.

La fluidoterapia intravenosa es un componente del cuidado perioperatorio en los pacientes quirúrgicos, que hasta ahora se ha realizado en base a poca evidencia y mucho dogma. El interés científico por la fluidoterapia perioperatoria ha resurgido en este nuevo siglo, ya que se ha evidenciado que el manejo óptimo de los fluidos en el periodo perioperatorio es un determinante importante en el

resultado de la cirugía⁽¹⁸⁰⁾. Uno de los dogmas ha sido mantener un ayuno prolongado (8h) previo a la cirugía. Esta actuación, además de producir una resistencia a la insulina, es la responsable de que el paciente llegue a quirófano depleccionado de volumen⁽¹⁸¹⁾, especialmente si se ha administrado una solución evacuante de colon⁽¹⁸²⁾, medida que aunque es habitual en este tipo de cirugía, tampoco ha demostrado efecto positivo en el resultado de la cirugía. Por otro lado también ha existido la postura de administrar en el perioperatorio gran cantidad de fluidos que contienen sal, como la solución salina isotónica, asociándose con resultados quirúrgicos negativos⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾. El grupo de trabajo ERAS (“enhanced recovery after surgery”) ha reconocido la importancia de optimizar el aporte de fluidos y evitar la sobrecarga de volumen para mejorar los resultados quirúrgicos⁽¹⁸⁶⁾. En la actualidad se aconseja que el balance hídrico en los pacientes sea lo más cercano posible a cero, para evitar tanto la sobrecarga de volumen como la deshidratación^(183, 187, 188).

Sin embargo los datos son contradictorios. Mientras que varios estudios realizados encuentran que en pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, la utilización intraoperatoria de un régimen de fluidoterapia restrictivo, reduce las complicaciones postoperatorias y acorta la estancia hospitalaria^(185,189-191), otros demuestran lo contrario^(192, 193). Intentando clarificar esta discrepancia Varadhan y cols⁽¹⁸³⁾ realizaron un metanálisis cuya conclusión es que efectivamente lo óptimo es mantener un balance hídrico en torno a cero, administrando la cantidad de fluidos necesaria para conseguirlo. Por tanto reemplazar los líquidos perdidos durante el perioperatorio evitando la sobrecarga de volumen^(172, 194) parece ser la clave para conseguir mejores resultados postoperatorios⁽¹⁸⁴⁾.

Clásicamente el balance hídrico intraoperatorio se obtenía restando a los aportes las pérdidas estimadas. Los aportes totales son los correspondientes a los requerimientos de mantenimiento, a las pérdidas preoperatorias y a la pérdida de fluidos que ocasiona la herida quirúrgica. El cálculo de cada una de ellas puede encontrarse en la literatura médica⁽¹⁹⁵⁾.

El problema también radica en que no todos los autores se ponen de acuerdo en cómo estimar la pérdida de líquidos en el paciente que está siendo intervenido. Por todo ello, el tema de la fluidoterapia intraoperatoria sigue siendo muy controvertido. Estos problemas, como veremos más adelante, nos llevan a pensar que se debería reemplazarse el concepto de “balance”, que no hace otra cosa que

confundirnos, por el de “respuesta del paciente a la administración de fluidos”. Este último concepto sirve para individualizar la necesidad de hidratación de cada paciente y es seguramente mucho más acertado.

Es difícil decir cuál es el fluido ideal para el mantenimiento y resucitación de los pacientes en riesgo de desarrollar IRA⁽¹⁹⁶⁾.

Los fluidos de mantenimiento más utilizados en quirófano son las soluciones cristaloides y dentro de este grupo, el suero salino isotónico (0,9%) y las soluciones balanceadas de ringer lactado. La solución salina isotónica ha sido hasta ahora el cristaloides más utilizado y sin embargo existe poca evidencia para su uso⁽¹⁹⁷⁾. Entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentran la acidosis hiperclorémica⁽¹⁹⁸⁾, el estado hiperosmolar⁽¹⁹⁹⁾ y disminución del FSR y de la TFG, lo que exacerba la retención de sodio⁽²⁰⁰⁾. Al comparar la solución salina isotónica con el ringer lactado, se comprueba que este último consigue mejor balance ácido-base, menor pérdida de sangre, mejor función renal, menores náuseas y vómitos y probablemente mejor supervivencia⁽¹⁹⁸⁾. Las soluciones salinas hipertónicas deben utilizarse con precaución en los pacientes con riesgo de IRA. Las soluciones coloides tienen peor perfil en los pacientes con lesión renal o en riesgo de IRA y a veces pueden incluso favorecer la aparición de IRA (nefropatía osmótica) y por ello no suelen ser de primera elección en esta población⁽²⁰¹⁾, aunque se pueden administrar durante la resucitación de estos enfermos^(202, 203). Si se utilizan, deberían ser coloides isooncóticos de bajo peso molecular.

En suma, la hidratación perioperatoria pretende disminuir el riesgo de producir IRA, asegurando un FSR adecuado para evitar el estímulo vasoconstrictor y limitar la exposición a posibles nefrotóxicos mejorando el volumen de diuresis⁽⁸⁴⁾. Para la realización de este ensayo clínico, decidimos utilizar cloruro sódico isotónico a 1,5ml/Kg/h durante 12h previas a la cirugía abdominal programada. Esta es una pauta similar a las que ya han demostrado su eficacia para prevenir la NIC^(204, 205).

6.3.- Mantener una perfusión renal adecuada.

La regulación del FSR se consigue por los siguientes mecanismos, que son la base conceptual de todas las estrategias farmacológicas probadas para la prevención de la IRA.

6.3.1- Regulación intrínseca:

La autorregulación del FSR ocurre normalmente entre cifras de TAM de 80 y 180 mmHg. El FSR decrece cuando la TAM es menor de 70mmHg. Aunque el mecanismo exacto no se conoce, se cree que es debido a un efecto miogénico intrínseco de las arteriolas aferentes debido a cambios en la presión arterial. Dentro de los límites de presión citados, el FSR y la TFG son relativamente constantes gracias a la vasodilatación o vasoconstricción de la arteriola aferente. Fuera de esos límites el FSR es dependiente de la presión arterial. La filtración glomerular cesa cuando la TAM cae por debajo de 40-50mmHg.

6.3.2- Balance tubuloglomerular:

Cambios en la tasa de flujo tubular renal afectan a la TFG, de tal forma que incrementos en el flujo tubular tienden a reducir la TFG, mientras que descenso en el flujo favorece el aumento de la TFG. Este mecanismo juega un papel importante manteniendo constante la TFG por encima de un amplio rango de presiones de perfusión. Aunque el mecanismo no es claramente entendible, la mácula parece ser la responsable del feedback tubuloglomerular, induciendo cambios reflejos en el tono de la arteriola aferente y en la permeabilidad capilar glomerular. La angiotensina II probablemente juega un papel permisivo en este mecanismo. La liberación local de adenosina (que ocurre en respuesta a la expansión de volumen), puede inhibir la liberación de renina y dilatar la arteriola aferente.

6.3.3- Regulación hormonal:

El aumento en la presión de la arteriola aferente estimula la liberación de renina y la formación de angiotensina II. Esta última produce una vasoconstricción arterial generalizada que secundariamente reduce el FSR. Tanto las arteriolas aferentes, como las eferentes están constreñidas, pero debido a que la arteriola eferente es más pequeña, su resistencia es mayor, lo que tiende a preservar la TFG. Niveles muy altos de angiotensina II constriñen marcadamente ambas arteriolas, disminuyendo la TFG. Las catecolaminas adrenales (adrenalina y nora-drenalina) incrementan directa y preferentemente el tono de la arteriola aferente, pero la disminución marcada de la TFG se minimiza de forma indirecta a través de la activación del eje renina-angiotensina II. Parte de la preservación de la TFG durante el aumento de aldosterona o catecolaminas parece estar mediado al menos en parte por la síntesis de prostaglandinas inducida por angiotensina y

es bloqueada por los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (AINEs). La síntesis renal de las prostaglandinas renales vasodilatadoras (PGD₂, PGE₂ Y PGI₂), es un mecanismo protector importante durante los periodos de hipotensión e isquemia renal.

El péptido atrial natriurético (PAN) se libera desde los miocitos de la aurícula en respuesta a su distensión. Este antagoniza la acción vasoconstrictora de la noradrenalina y de la angiotensina II. Parece que de forma preferente dilata la arteriola aferente, constriñe la arteriola eferente y relaja las células mesangiales, aumentando de forma efectiva la TFG. El PAN también inhibe la liberación de aldosterona liberada por renina-angiotensina II y antagoniza la acción de la aldosterona en el túbulo colector distal^(206, 207).

6.3.4-Regulación neuronal:

Los nervios simpáticos inervan el aparato yuxtaglomerular (β_1), la vasculatura renal (α_1). Esta inervación es probablemente la responsable de la reducción de la TFG inducida por estrés. Los receptores alfa1 aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, mientras que los receptores alfa2 disminuyen su reabsorción y promueven la excreción de agua. Dopamina y fenoldopam dilatan las arteriolas aferente y eferente activando los receptores D1. La activación pre-sináptica postganglionar simpática de los receptores D2 también puede vasodilatar las arteriolas a través de la inhibición de noradrenalina. La dopamina que se sintetiza en el túbulo proximal reduce la reabsorción proximal de sodio. Algunas fibras colinérgicas también están presentes en este mecanismo aunque es pobremente entendido.

En el periodo perioperatorio los mecanismos que aseguran la autorregulación renal pueden verse alterados, al igual que el resto de factores que regulan el FSR, haciendo que éste pueda verse también peligrosamente afectado. Mención especial recibe la cirugía laparoscópica. Se han descrito en la literatura médica 4 mecanismos que explican el posible daño renal en relación con este abordaje quirúrgico y son: La compresión del parénquima renal y de los vasos que conlleva una activación de SRAA, la liberación de HAD, la acidosis respiratoria que conduce a una vasoconstricción y la hipoperfusión cortical por una mayor afluencia de sangre a la médula renal (shunt).

En este EC no se han incluido pacientes intervenidos de cirugía abdominal, cuyo abordaje ha sido laparoscópico con el fin de no introducir ningún efecto potencialmente nocivo para la función renal⁽⁹⁴⁾.

6.4- Evitar la administración de fármacos nefrotóxicos.

Recibe el nombre de agente nefrotóxico toda estructura química presente en el parénquima renal, capaz de producir perturbaciones y desequilibrios en sus aspectos morfológicos y/o fisiológicos y que conducen a lesión o disfunción de este órgano. Por sus características funcionales, los riñones entran en contacto con una gran cantidad de fármacos y sustancias químicas que circulan por la sangre. Los procesos que intervienen en la concentración de la orina sirven también para concentrar los tóxicos. Estos llegan finalmente al líquido tubular por filtración glomerular o, una vez que se ha favorecido su penetración, por difusión pasiva a través de las células tubulares. Por ello, puede ocurrir que un agente químico cuya concentración no llegue a ser dañina en el plasma, si alcance una concentración tóxica en los riñones.

Existen muchos fármacos, sustancias químicas ambientales y metales que pueden causar nefrotoxicidad con lesiones de localización específica, pudiendo causar IRA. Su evolución puede ser muy variable, desde la recuperación completa hasta la aparición de lesiones renales permanentes que pueden obligar a tratamientos con diálisis o incluso al trasplante renal. Aunque potencialmente hemos de considerar que cualquier fármaco puede tener un efecto deletéreo sobre el riñón, los que constan en la **Tabla 5** son los grupos más característicos. Muchos de los fármacos descritos como nefrotóxicos, son utilizados a diario durante el periodo perioperatorio. Es el caso de los antibióticos, antiinflamatorios, anestésicos, fluidos intravenosos (almidones, diuréticos osmóticos), antifibrinolíticos...etc. Debemos siempre minimizar su administración y en caso de que estos fármacos no puedan sustituirse por otros que no sean nefrotóxicos habrá que ajustar la dosis a la función renal, valorando la concentración plasmática del tóxico y además monitorizar la función renal.

Tabla 5. Fármacos nefrotóxicos.

FÁRMACOS	
AINES (aspirina, indometacina, otros)	<ul style="list-style-type: none"> • IRA en pocas horas, muchas veces funcional tras su administración. • Nefropatía analgésica crónica e irreversible. • Nefritis intersticial con recuperación en 1-3 meses.
Antibióticos (Aminoglucósidos, cefalosporinas, tetraciclinas, vancomicina, otros)	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso FSR. • NTA. • Nefritis intersticial. • Síndrome de Fanconi.
Antineoplásicos (Cisplatino, otros)	<ul style="list-style-type: none"> • NTA. • Síndrome de lisis tumoral. • Trastornos tubulares.
Contrastes radiológicos (Iodo hipuramato, otros)	<ul style="list-style-type: none"> • NIC.
Anestésicos (Agentes halogenados) ^(208, 209)	<ul style="list-style-type: none"> • Compuesto A-nefrotoxicidad.
Otros (Antifibrinolíticos, almidones, otros)	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de vías urinarias. • Nefropatía osmótica.
Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrólimus)	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso del FSR. • Fibrosis intersticial.

Algunos fármacos como los hipotensores, en particular los IECAs y ARA II y los AINES pueden ejercer un efecto adverso sobre la función renal por su efecto sobre la hemodinámica intrarrenal, no por acción tóxica directa.

6.5 - Estrategia farmacológica.

Se han utilizado múltiples fármacos en el periodo perioperatorio con la intención de prevenir y/o tratar la disfunción renal asociada a la cirugía pero la mayoría de ellos con poco éxito⁽²¹⁰⁾. Las más estudiadas han sido:

6.5.1- Dopamina y análogos.

Dopamina. La administración de dopamina a dosis bajas para prevenir o tratar la disfunción renal en pacientes en riesgo de IRA, ha sido una práctica habitual. Sin embargo, esta estrategia no previene la IRA, ni la necesidad de diálisis, ni la mortalidad asociada a la misma. Por tanto su utilización rutinaria para ese fin debería desaparecer^(211, 212). Algunos autores han demostrado que incluso puede ser dañina⁽²¹³⁾.

Fenoldopam. Es un fármaco análogo de la dopamina. Es selectivo de los receptores dopaminérgicos A₁ (DA₁). Existen numerosos estudios que sugieren un efecto renoprotector tras la cirugía cardíaca^(214 - 216). En una revisión sistemática, se demuestra que tras su administración en perfusión continua, durante más de 24h, se asocia a menor estancia en UCI, menor necesidad de terapia renal sustitutiva y menor mortalidad global⁽²¹⁷⁾. Otros trabajos realizados con fenoldopam, para prevenir IRA tras cirugía cardíaca en pacientes con catecolaminas por bajo GC, han conseguido que su incidencia sea cero, en el grupo en el que se utilizó este fármaco⁽²¹⁸⁾. Hasta la fecha, que nosotros conozcamos, no existe ningún trabajo realizado en pacientes intervenidos de cirugía abdominal (no vascular) tratados con fenoldopam con la intención de prevenir la IRA perioperatoria.

6.5.2- Diuréticos.

Furosemida. Es un diurético de asa que disminuye la demanda metabólica de las células del túbulo renal, al bloquear la bomba Na⁺/K⁺ + ATPasa y reducir el consumo de ATP. De esta manera se disminuye el requerimiento de oxígeno y aumenta su resistencia a la isquemia. Ha sido ampliamente utilizado cuando aparece oliguria, con la esperanza de que la inducción de la diuresis proteja al riñón⁽²¹⁵⁾. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia científica para recomendar la administración de diuréticos de asa en la profilaxis de la IRA en cirugía cardíaca, ni en la nefropatía asociada a contrastes ni en la IRA de otra

etiología^(219, 220). Es más, se ha observado que inducir la diuresis con furosemida sin expandir previamente la volemia, puede producir daño renal^(213, 221).

Manitol. Es un diurético osmótico. Aumenta el flujo sanguíneo renal al liberar prostaglandinas y péptido atrial natriurético. Este agente ha sido utilizado ampliamente como profiláctico para minimizar el riesgo de IRA en pacientes con inestabilidad hemodinámica⁽²²²⁾, en la nefropatía inducida por contrastes⁽²²³⁾, en la cirugía cardíaca⁽²²⁴⁾ y en la cirugía aórtica⁽²²⁵⁾ pero en ninguno de ellos se ha demostrado efecto beneficioso ni prevención de la IRA postoperatoria⁽²¹⁵⁾. Su uso puede producir nefropatía osmótica⁽²¹⁵⁾.

6.5.3- Bloqueantes de los canales de calcio.

Ejercen un efecto directo sobre la vasculatura, preservando la autorregulación y facilitando la recuperación del flujo sanguíneo renal, la TFG y la natriuresis⁽²¹⁵⁾. En pacientes sometidos a trasplante renal se ha confirmado su beneficio⁽²²⁶⁾. Sin embargo, estos fármacos no deben utilizarse de forma rutinaria para la prevención de la IRA perioperatoria, pues no existe evidencia científica que lo avale⁽²¹³⁾.

6.5.4- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La activación del eje renina- angiotensina juega un papel importante en el desarrollo de la IRA perioperatoria, así como en su progresión a ERC. Por ello, la inhibición de esta respuesta podría ser un pilar básico en su prevención⁽²²⁷⁾. Aunque estos fármacos reducen la proteinuria y la progresión a enfermedad renal crónica⁽²²⁸⁾, potencialmente podrían inducir IRA funcional.

6.5.5- Péptido atrial natriurético.

El péptido atrial natriurético (PAN), el péptido cerebral natriurético (PCN) y sus análogos, tienen un efecto diurético, natriurético, vasodilatador e inhibidor de los efectos de la aldosterona⁽²²⁹⁾. También aumentan la TFG. Existe evidencia, cada vez mayor, de que poseen efecto renoprotector cuando se administran a pacientes sometidos a cirugía cardíaca^(230 - 232). Sin embargo no se ha demostrado que este efecto beneficioso se traduzca en una prevención de la IRA y por tanto no puede recomendarse su utilización de forma rutinaria en la cirugía abdominal⁽²³³⁾.

6.5.6- Estatinas.

Las estatinas tienen efecto antiinflamatorio al bloquear la llegada de células inflamatorias al riñón y la disminución en la expresión de mediadores inflamatorios como la IL-6 y la PCR. Poseen también efecto antioxidante y mejoran la función endotelial liberando óxido nítrico. Estudios en animales han comprobado que la administración de estatinas antes de un evento isquémico, reduce significativamente la incidencia de IRA. En humanos también se han demostrado que la administración perioperatoria de estatinas, disminuye el riesgo de IRA tras la realización de cirugía cardíaca y cirugía mayor electiva⁽²³⁴⁾, reduciendo la mortalidad perioperatoria⁽²³⁵⁾. La incidencia de IRA postoperatoria es menor en los pacientes con medicación habitual crónica de estatinas, si las reanudan precozmente tras la cirugía cardíaca⁽²³⁶⁾.

6.5.7- N-acetilcisteína.

Es un fármaco antioxidante que ha demostrado su efecto protector en la NIC en los pacientes de alto riesgo^(237, 238). Sin embargo, en la literatura los datos existentes no demuestran este efecto, ni en la cirugía cardíaca, ni abdominal^(239 - 242).

6.5.8- Antagonistas de la adenosina (teofilina).

Los trabajos publicados con este fármaco son discordantes aunque parece que los pacientes en los que se ha utilizado teofilina, la elevación de la creatinina sérica se ha elevado menos tras la administración de contraste con respecto al grupo control, pero no hay estudios realizados en la población quirúrgica⁽²¹³⁾.

6.5.9- “Insulin growth factor”.

A finales de los noventa se sugirió que este factor podía disminuir la incidencia de IRA en pacientes de riesgo⁽²⁴³⁾, pero su uso no se ha generalizado con estos fines profilácticos.

En el futuro, nuevas estrategias farmacológicas, ahora en fase de estudio⁽²²⁷⁾, como la terapia con células madres estromales, podrían ser capaces de preservar la función renal en el periodo perioperatorio⁽²⁴⁴⁾.

6.5.10- EPO.

La eritropoyetina recombinante humana (EPOhu) posee un efecto renoprotector que va más allá de su efecto hematopoyético en los pacientes con IRC. Este fármaco juega un rol importante como antiapoptótico, antiinflamatorio y antioxidante en muchos modelos animales de enfermedad renal. En un trabajo publicado recientemente, se observó que su administración intravenosa antes de la cirugía cardíaca disminuye tanto la incidencia de IRA asociada a esta cirugía, como el NGAl urinario, consiguiendo reducir la estancia hospitalaria global y la de UCI⁽²⁴⁵⁾.

6.6 -Terapia Renal Sustitutiva.

Varios estudios realizados en un número pequeño de pacientes con ERC sometidos a angioplastia coronaria, en los que se utilizó TRS profilácticamente para disminuir la concentración del medio de contraste y prevenir el empeoramiento de la función renal, sugieren un efecto beneficioso^(246 - 248), que debe confirmarse con futuros estudios.

RESUMEN Y ENUNCIADO DE LA TESIS

RESUMEN Y ENUNCIADO DE LA TESIS

Como ya se ha expuesto anteriormente, la IRA puede ser un síndrome grave muy prevalente que asocia una elevada morbimortalidad, una estancia hospitalaria prolongada y altísimos costes, por lo que supone un problema sanitario de gran importancia. Por eso, encontrar una prevención eficaz se ha convertido en un reto para la medicina actual. Hasta el momento, en la bibliografía disponible, no existe evidencia fiable, para recomendar ninguna de las intervenciones profilácticas de IRA en el periodo perioperatorio de una cirugía abdominal mayor⁽²⁴⁹⁾, por lo que se necesitan grandes estudios aleatorizados y prospectivos para llenar esta laguna de conocimiento.

El régimen preventivo que mejores resultados ha demostrado de forma global, ha sido la hidratación previa a la exposición del agente nefrotóxico en la NIC.

Nuestro grupo ha utilizado una pauta de hidratación similar a la utilizada en la prevención de la NIC, para ver si con ella también es posible la profilaxis de la IRA, tras cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica.

HIPÓTESIS

Las hipótesis de esta tesis son:

- De eficacia:

La administración intravenosa de solución salina isotónica a 1,5ml/kg/h 12h antes de la cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica, es eficaz en la disminución de la incidencia de IRA postoperatoria.

- De seguridad:

La administración intravenosa de dicha solución salina isotónica en esta población carece de efectos adversos, por lo que se considera una terapia segura.

Para la demostración de esta tesis, se ha planteado un riguroso estudio experimental controlado y aleatorizado (Ensayo Clínico) cuyas características metodológicas se describen en las siguientes secciones.

OBJETIVOS

1.- Objetivo principal:

Determinar si la administración intravenosa de solución salina isotónica a 1,5 ml/kg/hora, 12h antes de la cirugía, disminuye la incidencia de IRA según RIFLE y AKIN, en la primera semana tras la cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica.

2.- Objetivos secundarios:

- Determinar la incidencia de IRA postoperatoria (según RIFLE y AKIN) en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica durante la hospitalización.
- Determinar la necesidad de TRS en los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica durante su ingreso hospitalario.
- Determinar la necesidad de ingreso en UCI en los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica durante su ingreso hospitalario.
- Determinar la tasa de mortalidad al alta de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor no laparoscópica.
- Determinar la aparición de efectos adversos y su importancia clínica.

PACIENTES Y MÉTODOS

1.- Diseño:

Para la demostración de esta tesis se ha planteado un EC en fase III, abierto, unicéntrico, prospectivo y aleatorizado, en el que los pacientes fueron asignados a dos brazos posibles: a) un grupo de tratamiento y b) un grupo control.

Un EC es un estudio experimental, analítico, prospectivo, aleatorizado, controlado y si es posible doble ciego⁽²⁵⁰⁾.

Los EC surgen como respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes; y proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible, para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud, permitiendo de esta forma establecer una opinión objetiva sobre su utilidad. Esta forma de estudio clínico que posee el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento y lo que lo diferencia del estudio observacional es su condición experimental. En el EC, el investigador interviene en el curso normal del acontecimiento, ya que asigna los sujetos del estudio a uno de los grupos de la intervención. Son siempre prospectivos, es decir, se planifican y luego se realizan, siguiendo la evolución del sujeto a lo largo del tiempo. El EC se puede realizar en fase I, II, III, y IV, dependiendo de cuan avanzado esté el medicamento que se pretende testar en cuanto a farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, y seguridad⁽²⁵⁰⁾.

Los ensayos clínicos se deben realizar en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica de acuerdo con el contenido de los códigos éticos como el Código de Nuremberg⁽²⁵¹⁾, el Convenio de Oviedo⁽²⁵²⁾ y la Declaración de Helsinki⁽²⁵³⁾. De forma paralela al desarrollo de la bioética y sus códigos, se ha ido desarrollando legislación específica en la que se contemplan muchos de los principios éticos ya comentados⁽²⁵⁴⁾. En nuestro país, ningún EC puede ser realizado sin informe previo de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), debidamente acreditado por la autoridad sanitaria competente. En concordancia con lo anterior, el Comité Internacional de editores de Revistas Médicas (CIERM), considera necesario que los EC sean registrados en bases de datos públicas⁽²⁵⁵⁾. El objetivo es mejorar la credibilidad de los trabajos finalmente publicados y garantizar que la metodología empleada, los resultados y la infor-

mación científica generada por estos estudios puedan estar libremente disponibles para ser analizados por la comunidad científica internacional⁽²⁵⁶⁾. El registro de los mismos debe ser universal, público, fácilmente accesible y gratuito. Debe permanecer abierto de forma prospectiva, para permitir actualizar todos los datos y debe estar gestionado por una organización sin ánimo de lucro.

Cada EC tiene un número de registro único que debe figurar al final del resumen del estudio. El registro norteamericano ClinicalTrial.gov cumple todos los requisitos del CIERM y en él está registrado nuestro EC (**Anexo V**). También lo está en la base de datos europea EudraCT, que aunque no cumple con todos los requisitos del CIERM, es una base de datos muy útil para los investigadores europeos (**Anexo V**).

Tras el inicio de este Ensayo Clínico no ha sido necesario realizar ningún cambio en la metodología.

2.-Participantes:

2.1- Criterios de selección de los pacientes.

Los participantes han sido pacientes adultos, programados para cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica que habiendo dado su CI explícito (**ver anexo III con las hojas de Información al paciente**), cumplieran además los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

2.1.1- Criterios de inclusión:

- a)** Ser mayor de 18 años, **b)** Estar en plenitud de sus facultades mentales y **c)** En el momento de la entrevista tener un ASA comprendido entre 2 y 4.

2.1.2- Criterios de exclusión:

- a)** Tener menos de 18 años, **b)** Ser mujer embarazada, **c)** Indicación de cirugía laparoscópica, **d)** Haber recibido aporte hidrosalino preoperatorio intravenoso no contemplado en el protocolo del estudio, **e)** Cirugía menor (sinus pilonidal, hernioplastias, drenaje de abscesos y otros similares), **f)** Cirugía urgente, **g)** Padeecer enfermedad renal crónica con Crs basal $\geq 3,0$ mg/dl, **h)** Pacientes con ASA 1 y 5, e, **i)** Presentar patologías que pudieran complicarse con la administración de fluidos intravenosos

como la insuficiencia cardiaca (grados de la NYHA III-IV), y/o hepatopatías con descompensación hidrónica o antecedente de síndrome hepatorenal.

2.2- Procedencia de los participantes.

Los pacientes incluidos estuvieron adscritos al Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Este fue el único centro que participó en este estudio.

3.- Grupos de estudio e intervenciones para los grupos:

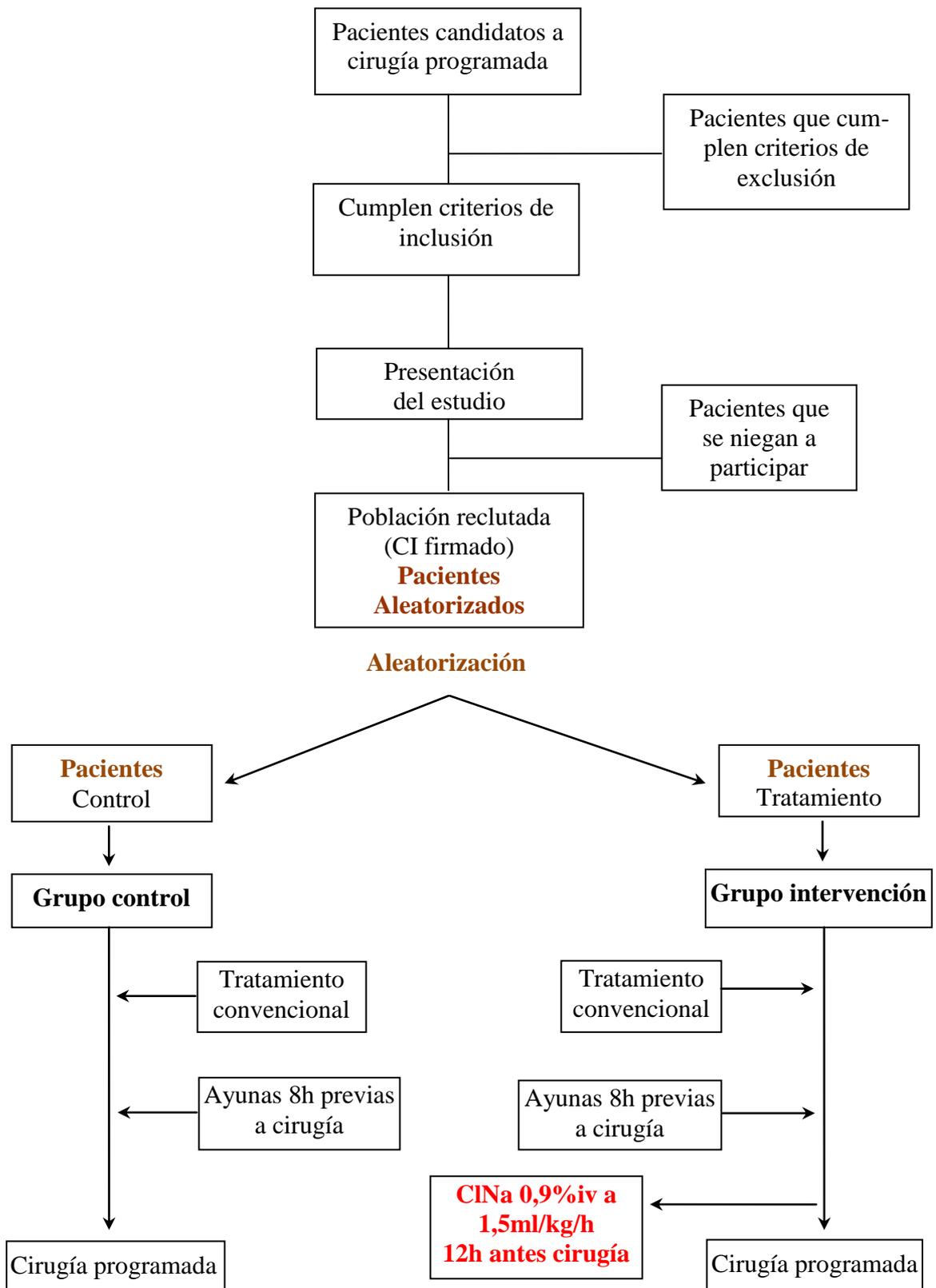
Se establecieron dos grupos:

Grupo A: Fue el grupo experimental de intervención. A los pacientes que pertenecieron al mismo se les administró una solución salina isotónica (ClNa 0,9%) intravenosa, suministrada por la farmacia del hospital (Grifols vidrio de 500ml o Bieffe merital Baxter de 500ml), a una dosis de 1,5 ml/Kg/h en perfusión continua durante las 12h previas a la cirugía.

Grupo B: Fue el grupo control. Los enfermos incluidos en este grupo no recibieron tratamiento profiláctico con solución salina isotónica.

A excepción de la hidratación preoperatoria, ambos grupos recibieron el mismo manejo preoperatorio durante su estancia hospitalaria, adecuado siempre a las necesidades individuales según criterio de sus médicos. Cuando el paciente era asignado al grupo A, además de los cuidados preoperatorios habituales, recibía la solución salina isotónica previamente detallada. En caso de asignarse al grupo B, el paciente solo recibía un manejo convencional que consistía en mantenerle en ayunas 8h antes de la cirugía durante la noche, permitiéndole realizar una dieta normal hasta ese momento. Los enfermos que por alguna razón recibieron fluidoterapia de cualquier tipo, incluyendo nutrición parenteral total, durante este tiempo se excluyeron del estudio. En cualquiera de los grupos los pacientes podían recibir soluciones evacuantes de colon a criterio del Servicio de Cirugía.

Figura 11. Flujo de pacientes propuesto.



CI = consentimiento informado.

4.- Variables analizadas:

4.1- Generalidades.

Para analizar el objetivo principal utilizamos la creatinina sérica. Definimos IRA de acuerdo a las definiciones de las clasificaciones RIFLE y AKIN (apartado 1 de la introducción de esta tesis). La Crs se determinó por protocolo antes de la cirugía, a las 24, 48 y 72 horas y a los 7 y 21 días y al alta. La realización de pruebas analíticas adicionales se hizo de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente.

El objetivo secundario, mortalidad, se consideró a lo largo del ingreso, analizando el porcentaje de pacientes fallecidos.

Para analizar el resto de objetivos secundarios, necesidad de TRS y/o de UCI, utilizamos como variable el porcentaje de pacientes que precisaron de UCI y/o de TRS durante el periodo de estudio.

Las características demográficas, antropométricas, índice de comorbilidad de Charlson, ASA, índices pronóstico, el tipo de cirugía, tratamiento perioperatorio, así como los datos analíticos y la evolución también se analizaron.

A efectos prácticos las variables se recogieron en el cuaderno de recogida de datos (CRD) creado al efecto, en el que se agruparon 15 secciones identificadas por las letras A a T. (**Anexo II**)

4.2- Detalle de las variables estudiadas (tal y como aparecen en el CRD).

A) Datos de filiación:

- Código del paciente:
- Area sanitaria:

B) Datos demográficos y antropométricos:

- Sexo:
- Edad:
- Peso:
- Talla:

C) Fechas de:

- Ingreso en Hospital:

- Ingreso en UCI (si precisó):
- Alta Hospital:
- Alta de UCI (si precisó UCI):
- Cirugía:
- Exitus (si ocurrió):

D) Índice de comorbilidad de Charlson en preoperatorio⁽²⁵⁷⁾:

E) Clasificación ASA⁽²⁵⁸⁾:

F) Tratamiento y exploraciones radiológicas previos a la cirugía (si/no):

- AINES:
- IECAS:
- ARA II:
- DIURETICOS:
- ANTIARRITMICOS:
- ADO:
- INSULINA:
- OTROS:
- Exploración radiológica con contraste en las 72h previas(si/no):

G) Enfermedad quirúrgica de base:

H) Cirugía:

- Tipo: Esofágica, gástrica, colorrectal, hepatoesplénica, biliopancreática, otras.
- Duración: En horas y minutos.
- Estabilidad hemodinámica (si/no): Considerando inestabilidad hemodinámica cuando la TAS disminuye por debajo de 100mmHg a pesar de resucitación con volumen y/o fármacos vasoactivos.
- Necesidad de fármacos vasoactivos intraoperatorios: (si/no y tipo).
- Necesidad de transfusión: (si/no y nº de unidades).
- Balance intraoperatorio: Es el resultado de la diferencia entre los fluidos que se administran por vía intravenosa y la pérdida estimada de volumen del enfermo durante la cirugía⁽²⁵⁹⁾. El dato correspondiente al balance se obtiene de la gráfica de anestesia, que está incluida en la historia clínica del paciente. Ver detalles en el CRD.

- Preparación intestinal: (si/no) con solución evacuante y/o enemas de limpieza.
- Profilaxis antibiótica: (si/no y fármaco).
- AINES intraoperatorios: (si/no y tipo).
- Tipo de anestesia: Anestesia total intravenosa/Inhalatoria/Balanceada.

I) Tratamiento postquirúrgico:

- Protector gástrico: (si/no).
- Analgesia tipo: (AINES/opioides/otros).
- Antibioterapia: (si/no y tipo).
- Fármacos vasoactivos: (si/no).
- Heparinas: (si/no).
- Antieméticos: (si/no).
- Antihipertensivos: (si/no).
- Antidiabéticos orales: (si/no).
- Insulina: (si/no).
- Otros: (si/no).

J) Índice APACHE II:⁽²⁶⁰⁾

- A las 24h de la cirugía.
- A las 72h de la cirugía.

K) ISI:⁽²⁶¹⁾

- A las 24h de la cirugía.
- A las 72h de la cirugía.

L) Índice de SOFA:⁽²⁶²⁾

- A las 24h de la cirugía.
- A las 72h de la cirugía.

M) Datos analíticos:

Ver detalles en páginas 15 y 16 del CRD

N) Función renal:

Para describir la función renal se valoraran las siguientes variables:

- Creatinina sérica (Crs).
- Aclaramiento de creatinina estimado por Cockcroft⁽²⁶³⁾.
- Aclaramiento de creatinina estimado por MRDR⁽²⁶⁴⁾.

- Cistatina C sérica.
- Aclaramiento estimado con Cistatina C⁽²⁶⁵⁾.

La función renal se calculó antes de la cirugía, a las 24, 48 y 72 horas, a los 7 y 21 días y el día del alta hospitalaria. También se calcularon estas variables en función de la clínica del paciente entre los 7 y 21 días y el alta.

T) Necesidad de TRS(si/no):

5.- Tamaño muestral:

5.1- Determinación del tamaño muestral.

En el momento de diseñar este estudio, existía escasa información sobre la tasa de enfermos con deterioro de la función renal en cirugía abdominal. Por dicho motivo realizamos un estudio piloto en el año 2004⁽²⁶⁶⁾ que consistió en el análisis de una serie retrospectiva de 100 pacientes consecutivos ingresados en UCI, que tenían al menos dos determinaciones de Crs y habían sido intervenidos de cirugía abdominal no laparoscópica. Siguiendo una clasificación similar a RIFLE, el 7% de estos enfermos presentó alteración de la función renal. Para el EC se planteó que el tratamiento profiláctico reduciría esa incidencia del 7 al 2 % (es decir una reducción absoluta del 5% y relativa del 71%). Para comprobar dicha hipótesis en un contraste bilateral, con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%, se estimaron necesarios 269 pacientes en cada grupo. Calculando unas pérdidas en el seguimiento de aproximadamente un 10% se consideró preciso incluir 300 sujetos por grupo, 600 pacientes en total.

5.2- Análisis intermedio y reglas de interrupción.

En el momento de diseñar el EC se acordó realizar un análisis intermedio cuando se hubiera reclutado la mitad de los pacientes estimados (n=300). El objetivo principal de este análisis era comparar las proporciones de eventos de IRA en ambos grupos del estudio en la primera semana del postoperatorio. Los resultados de este análisis intermedio se valorarían por un comité externo independiente de monitorización de datos y a la vista de los mismos y de acuerdo a las reglas de parada habituales que fijan el nivel de significación para el único análisis intermedio en un $\alpha=0,0054$ (Regla de Pocock), el comité independiente de monitorización, podría recomendar la suspensión del ensayo, si se

hubiera demostrado la superioridad manifiesta de una de las ramas ensayadas, la suspensión por motivos de seguridad o suspenderlo por motivos de futilidad, es decir, si el ensayo tuviera escasas probabilidades de alcanzar resultados concluyentes.

De igual forma en todo momento, cualquier paciente pudo libremente suspender su participación en el estudio. El médico investigador podía también decidir la retirada del estudio de algún enfermo si su situación clínica y/o su seguridad así lo aconsejaban.

6.- Aleatorización:

Para garantizar el equilibrio entre las ramas, la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal creó mediante un software específico (nQuery versión 7,0) una lista de aleatorización por bloques de 6. El grupo asignado a cada paciente se introdujo en un sobre opaco y cerrado, numerado de forma consecutiva que se abría en el momento en que un paciente era incluido en el estudio.

7.-Mecanismos de la ocultación de la asignación:

En conformidad con los criterios exigibles a las normas de buena práctica clínica, cada sobre contenía una ficha explicativa indicando que el enfermo estaba incluido en un ensayo clínico e informando del grupo (tratamiento/control) al que había sido asignado. Esta ficha se adjuntó en la historia clínica. El diseño del estudio no permitió ocultar el tratamiento una vez que se habían abierto los sobres. En este sentido el ensayo fue abierto (no ciego) (ver sección 9).

8.- Implementación:

Cada día, un investigador valoraba los pacientes que iban a ser sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica el día siguiente y comprobaba si alguno de los posibles pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Tras esta comprobación, entrevistaba al paciente candidato para informarle acerca del estudio. Si el paciente aceptaba participar en el mismo firmaba el CI y procedía a la apertura del sobre numerado correspondiente. Una vez conocido el grupo al que pertenecía el paciente se procedía a la preparación de la intervención o del control por parte de uno de los investigadores colaboradores de nuestro grupo.

9.- Enmascaramiento:

Es un estudio abierto en el que no se realizó ninguna técnica de enmascaramiento ya que el grupo control no recibió la hidratación y el grupo de intervención sí.

10.- Métodos estadísticos:

10.1- Comparación de las variables estudiadas en los dos grupos.

El estudio se ha realizado por intención de tratar. Para el análisis de la variable principal de eficacia de este EC, se realizó la comparación de las proporciones de eventos de fracaso renal agudo los días establecidos en el protocolo entre ambas ramas del ensayo. Para dicha comparación se realizó una prueba univariante de chi cuadrado. En el caso de que las frecuencias esperadas en las tablas de doble entrada fuesen inferiores a 5 en más de un 20% de las celdas, se emplearía la prueba exacta de Fisher.

Las variables categóricas se han descrito mediante las frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas mediante media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico en caso de distribuciones asimétricas. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante pruebas de t-de Student (apareadas o muestras independientes según cada caso) o sus correspondientes alternativas no paramétricas (U de Mann-Whitney o Wilcoxon), en caso de distribuciones de probabilidad no normales. Las pruebas de normalidad se basaron en el estadístico de Kolmogorov-Smirnov.

En los casos en que no tuvimos recogidos todos los valores de una variable, se realizó una estrategia de imputación que consistió en quedarse con el peor valor obtenido de esa variable durante el estudio.

10.2- Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.

Se planteó con fines exploratorios analizar el posible efecto confusor de algunas variables como edad, sexo, administración de AINEs y la presencia de diabetes mellitus, sobre la eficacia del tratamiento profiláctico en la prevención de eventos de IRA mediante modelos de regresión logística multivariable. La estrategia

para dicho análisis fue de modelización hacia atrás y eliminación de variables desde un modelo máximo. Para evaluar la presencia de confusión se utilizó el criterio habitual consistente en observar modificaciones del efecto del tratamiento profiláctico superiores al 10%, cuando se tengan en consideración los distintos potenciales confusores. Para todos los análisis mencionados en este apartado se realizaron contrastes bilaterales con un nivel de significación del 5%.

En las tablas correspondientes a los resultados de este EC se muestran la media y desviación típica (Dt) en las variables cuantitativas, salvo que se indique lo contrario. Los datos que aparecen reflejados con un asterisco (*) muestran los valores correspondientes al número y su porcentaje [n (%)].

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico Stata en su versión IC/12.

RESULTADOS

Los resultados que se presentan a continuación son los obtenidos tras el análisis intermedio, que se realizó en febrero de 2012, cuando habíamos reclutado la mitad de los pacientes previstos incluir en el estudio. El Comité externo de monitorización de datos, que evaluó estos resultados, informó que la incidencia real de IRA era menor que la esperada y dada la igualdad observada entre los dos grupos valorados, junto al hecho de que todos los ítems considerados estaban bien equilibrados, la continuación del EC sería fútil. Por ello se estableció la futilidad del estudio y éste finalizó prematuramente sin reclutar todos los pacientes estimados inicialmente (**Anexo VII**).

Los resultados finales corresponden al análisis de 336 pacientes, 36 pacientes más del análisis intermedio. Estos últimos son los que se reclutaron durante el tiempo que se organizó el Comité externo y se confirmó la futilidad del Ensayo. En ese momento, se dió por concluida la fase de reclutamiento.

1.-Flujo de participantes:

Valoramos inicialmente 769 sujetos. De ellos 433 quedaron excluidos, 307 al no cumplir criterios de inclusión o cumplir alguno de exclusión, 116 se negaron a participar en el estudio y 10 se desestimaron por cancelación de la cirugía programada. De los 336 pacientes que finalmente se reclutaron, tras la aleatorización, 170 se asignaron al grupo control y 166 al grupo de tratamiento.

Completaron el estudio 166 pacientes del grupo control y 162 del grupo tratamiento (ver diagrama de flujo de pacientes en la **Figura 12**). El análisis estadístico se realizó por intención de tratar, asumiendo que todos los pacientes del grupo intervención recibieron el tratamiento y no así los pacientes del grupo control. Una vez comenzado el estudio, y hecha la aleatorización, 7 pacientes (3 del grupo control y 4 del grupo de tratamiento) se excluyeron del análisis porque finalmente no fueron intervenidos quirúrgicamente (**Figura 12**). Los motivos por los que no se realizó la cirugía programada fueron: retraso de la fecha quirúrgica, enfermedad intercurrente, alteración de las pruebas de coagulación y suspensión de la misma por el propio cirujano por cambio en la indicación quirúrgica en el último momento, realizándose cirugía laparoscópica en lugar de cirugía abierta. Perdimos un sobre de aleatorización correspondiente al grupo control, por lo que en este grupo se ha considerado para el estudio un paciente

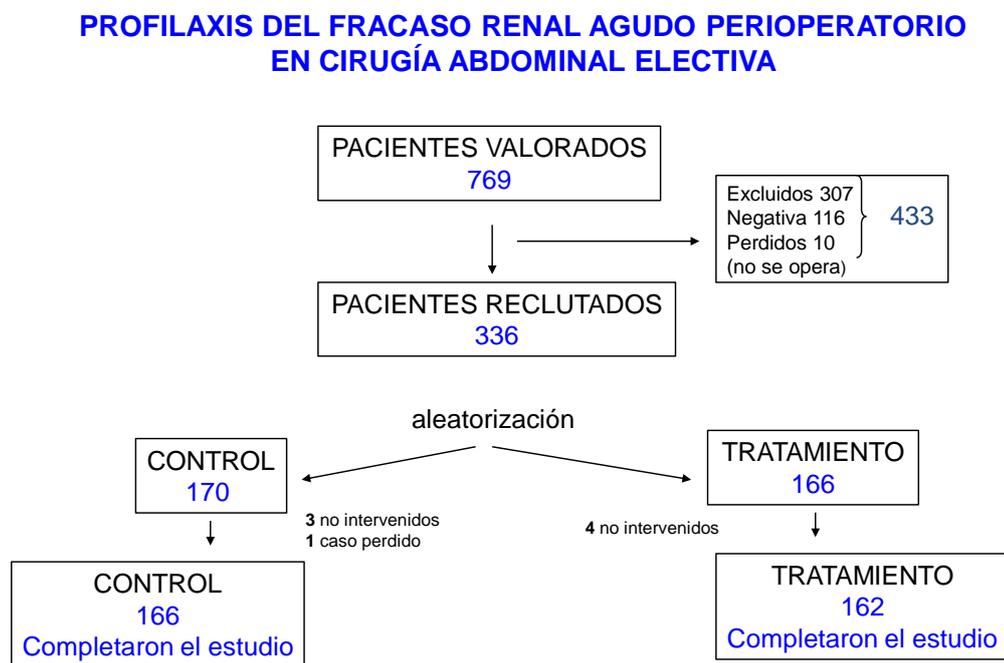
menos. Por tanto a efectos del análisis se han considerado 166 enfermos del grupo control y 162 del grupo tratamiento, 328 pacientes en total.

Siete pacientes (5 del grupo de intervención y 2 del control) abandonaron el estudio una vez comenzado, negándose a que se les realizaran más extracciones de sangre para las analíticas previstas por protocolo. Sin embargo, para el análisis estadístico se utilizó la información recogida hasta ese momento.

2.-Reclutamiento:

El primer paciente se reclutó el 5 de junio de 2006 y el último el 14 de febrero de 2011. A todos los pacientes incluidos se les hizo un seguimiento desde el día de la inclusión hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento de los mismos.

Figura 12. Flujo de pacientes.



3.-Datos basales:

Antes de la cirugía las dos poblaciones analizadas fueron semejantes en lo que atañe a edad, sexo, datos antropométricos, presión arterial, comorbilidad (expresada por el índice de Charlson) y preparación intestinal previa a la misma. Por eso se consideró que las características basales analizadas estaban balanceadas en los dos grupos de estudio (**Tabla 6**). Tampoco el estado físico basal estimado con la clasificación ASA, mostró diferencias entre los grupos estudiados. Todos los pacientes incluidos en este EC excepto uno, fueron de raza caucásica. En cuanto al tipo de cirugía, en conjunto, no hubo diferencias entre las dos poblaciones analizadas, aunque la hepatoesplénica se realizó con más frecuencia en el grupo control (13,9% en el grupo control frente al 8,7% en el grupo de tratamiento). Al analizar la medicación pautaada la semana previa a la cirugía, se vió que los fármacos antiarrítmicos se administraron con más frecuencia en el grupo de intervención, mientras que con el resto de medicación no se encontraron diferencias en las poblaciones analizadas. De los 328 pacientes reclutados, 185 recibieron preparación intestinal con algún tipo de solución evacuante. Su distribución también fue equilibrada en ambos grupos de estudio. Las características analíticas basales fueron semejantes en 21, de los 24 parámetros considerados en el estudio. Las concentraciones basales de transferrina y proteínas totales fueron menores en el grupo de intervención que en el control, mientras que la urea precirugía fue mayor en el grupo de tratamiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, pero clínicamente poco relevantes. Las concentraciones de creatinina sérica basal ($0,95 \pm 0,21$) fueron idénticas en ambos grupos. Tampoco hubo diferencia significativa en las dos poblaciones de estudio en cuanto a la Cistatina C, ni la TFG basal estimada por distintas ecuaciones (MDRD, Cockcroft y Cistatina)^(264, 263, 265) (**Tabla 7**).

3.1- Manejo general preoperatorio.

Todos los pacientes permanecieron en ayunas, al menos, 8 horas antes de la cirugía. Por indicación de los cirujanos, 185 enfermos, (93 en el grupo de tratamiento y 92 en el control), recibieron preparación evacuante colónica antes de la intervención. Como se refiere en la sección de pacientes y métodos, ningún sujeto recibió líquidos intravenosos antes de la cirugía, con excepción de los

Tabla 6. Características basales.

	Global (n=328)	Salino (n=162)	Control (n=166)	P
Edad (años)	63,3(15,3)	64,6(14,9)	62,0(15,6)	0,119
Sexo *				
▪ Hombre	179(54,57)	84(51,85)	95(57,23)	0,328
▪ Mujer	149(45,43)	78(48,15)	71(42,77)	
Peso (Kg)	70,8(13,5)	70,5(13,7)	71,1(13,3)	0,591
Talla (cm)	163,6(9,0)	163,6(9,2)	163,6(8,8)	0,851
IMC (kg/m ²)	26,4(4,4)	26,3(4,7)	26,4(4,0)	0,641
Pliegue tricípital (mm)	16,5(10,4)	17,1(10,8)	15,9(10,0)	0,441
Perímetro abd. (cm)	96,1(18,9)	95,7(14,8)	96,6(22,3)	0,637
TA (mmHg)				
▪ Sistólica	125,5(17,2)	125,1(17,3)	125,9(17,1)	0,722
▪ Diastólica	71,7(9,3)	71,6(9,2)	71,8(9,5)	0,840
Índice de Charlson	5,4(3,0)	5,5(2,9)	5,3(3,2)	0,296
ASA *				0,356
(desconocido)	11(3,35)	6(3,70)	5(3,01)	
I	1(0,30)	0(0,00)	1(0,60)	
II	193(58,84)	89(54,94)	104(62,65)	
III	122(37,20)	67(41,36)	55(33,13)	
IV	1(0,30)	0(0,00)	1(0,60)	
V	0(0,0)	0(0,00)	0(0,00)	
Tipo Cirugía*				0,485
▪ Esofágica	10(3,05)	5(3,09)	5(3,01)	
▪ Gástrica	49(14,94)	28(17,28)	21(12,65)	
▪ Colo-rectal	182(55,49)	90(55,56)	92(55,42)	
▪ Hepato-esplénica	37(11,28)	14(8,64)	23(13,86)	
▪ Biliar/pancreática	22(6,71)	9(5,56)	13(7,83)	
▪ Otras	28(8,54)	16(9,88)	12(7,23)	
TTo antes cirugía:				
Ninguno *	111(33,8)	47(29,0)	64(38,6)	0,068
Alguno de los siguientes grupos farmacológicos: *				
▪ AINES	22(6,7)	11(6,8)	11(6,6)	0,953
▪ IECAS	47(14,3)	21(12,7)	26(16,0)	0,380
▪ ARA II	10(3,0)	4(2,5)	6(3,6)	0,546
▪ Diureticos	17(5,2)	7(4,3)	10(6,0)	0,487
▪ Antiarrítmicos	23(7,0)	16(9,9)	7(4,2)	0,045
▪ Otros (ADO, insulina, estatinas)	187(57,0)	99(61,0)	88(53,0)	0,139
Preparación intestinal*	185(56,4)	93(57,4)	92(55,4)	0,717

Se representa media y (Desviación típica) o n y (%) en aquellas variables marcadas con un asterisco (*). Perímetro abd. - perímetro abdominal.

adscritos al brazo de intervención, que recibieron solución salina isotónica de acuerdo al protocolo (1,5 ml/kg/h durante las 12 h previas a la cirugía). En este grupo la media del volumen de fluidos administrados preoperatoriamente fue de 1289,8 ml con una desviación típica de 245,11ml.

4.-Poblaciones de análisis:

Los pacientes aleatorizados fueron 336, pero ocho se excluyeron del estudio por las razones comentadas anteriormente (**Figura 12**) por lo que a efectos del análisis estadístico hay que contabilizar 328. La Crs (variable principal) no ha podido recogerse en la totalidad de los pacientes todos los días de seguimiento por diferentes motivos, principalmente porque no se extrajeron dichas analíticas. Para el análisis de los datos relacionados con la variable principal y para realizar un análisis, de acuerdo a los principios de intención de tratar, se ha realizado una maniobra de imputación de datos, que consiste en sustituir un valor perdido (si lo hay) por el peor valor de esa variable. En esta tesis se presentan en diferentes tablas tanto los datos reales como los imputados. Por ello en este análisis “n” debería ser siempre 328, sin embargo esto no siempre ocurre. La explicación a este hecho es que en algún paciente la Crs sólo se ha registrado previa a la cirugía y no se ha recogido en ningún otro momento después, de tal forma que en esos pacientes no se puede realizar la maniobra de imputación (ver las tablas con numeración “bis” que siguen). Estos pacientes corresponden a los que se negaron a que se les realizara más extracciones de sangre después de la cirugía, pero que ya estaban incluidos en el estudio. Tenemos el caso de un paciente que no tiene registrado el valor de la Crs basal, por lo que en él no hemos podido valorar si desarrolla IRA postoperatoria.

Con respecto a otras variables, hay que tener en cuenta que desde el inicio no se programó la realización de algunas analíticas a las 24, 48h y 21 días del estudio, por lo que no están registrados los valores de estas variables esos días.

Tabla 7. Datos analíticos basales.

	N	Global	Salino	Control	Diferencia [intervalo]	P
Hematocrito [%]	319	38,2(5,0)	38,0(5,2)	38,4(4,9)	0,4(-0,7;1,5)	0,435
Hemoglobina (g/dl)	320	12,8(1,8)	12,7(1,9)	13,0(1,8)	0,2(-0,2;0,6)	0,242
Prealbúmina (mg/dl)	272	29,6(125,0)	36,5(176,0)	22,6(6,8)	-13,9(43,6;15,8)	0,263
Albúmina (g/dl)	274	4,1(1,0)	4,0(0,6)	4,2(1,3)	0,2(0,0;0,4)	0,110
Transferrina (mg/dl)	272	244,8(55,2)	235,6(58,5)	254,3(50,0)	18,7(5,7;31,6)	0,007
Proteínas ligadas a retinol (mg/dl)	272	3,9(1,6)	3,8(1,2)	4,0(1,9)	0,2(-0,1;0,6)	0,781
Prot.totales (g/dl)	301	7,2(5,4)	6,7(0,7)	7,7 (7,5)	1,0(-0,2;2,2)	0,031
Colesterol (mg/dl)	288	189,7(71,7)	181,7(42,6)	197,8(91,4)	16,1(-0,4;32,6)	0,065
GOT (U/L)	308	29,8(50,6)	30,6(49,1)	29,0(52,2)	-1,6(-12,9;9,7)	0,742
GPT (U/L)	311	30,9(62,9)	33,6(78,6)	28,4(43,0)	-5,3(-19,3;8,7)	0,290
Bilirrubina (mg/dl)	304	1,0(1,8)	0,9(1,6)	1,0(2,0)	0,1(-0,3;0,5)	0,849
Urea sérica (mg/dl)	294	36,0(12,9)	38,5(14,8)	33,5(10,3)	-5,0(-7,9;-2,1)	0,007
Crs (mg/dl)	327	0,95(0,21)	0,95(0,21)	0,95(0,21)	0,0(-0,05;0,04)	0,769
Glucemia (mg/dl)	322	113,7(39,6)	113,1(35,2)	114,2(43,5)	1,1(-7,6;9,7)	0,579
Osmolaridad (mmol/Kg)	259	288,3(30,6)	285,3(42,0)	291,3(10,4)	6,0(-1,4;13,4)	0,734
Na (mM/L)	318	139,4(3,0)	139,7(2,8)	139,1(3,2)	-0,6(-1,3;0,1)	0,114
K (mM/L)	312	4,0(0,4)	4,0(0,4)	4,0(0,4)	0,0(-0,1;0,1)	0,807
Bicarbonato (mEq/L)	277	30,0(23,7)	30,1(24,7)	30,0(22,7)	-0,1(-5,7;5,4)	0,514
Cista C (mg/L)	258	0,8(0,2)	0,8(0,2)	0,8(0,2)	0,0(-0,1;0,0)	0,530
Act. Protrombina [%]	303	101,4(53,7)	98,9(12,7)	103,9(74,8)	4,9(-7,2;17,0)	0,168
INR	309	1,0(0,1)	1,0(0,1)	1,0(0,1)	0,00(-0,0;0,0)	0,077
TFG-e MDRD	327	79,6(19,9)	78,6(20,2)	80,6(19,6)	2,0(-2,3;6,3)	0,228
TFG –e Cockcroft-Gault	325	78,0(29,1)	76,3(29,8)	79,7(28,4)	2,0(-2,3;6,4)	0,350
TFG-e cistatina C	258	109,9(36,5)	108,4(37,1)	111,4(35,9)	3,0(-5,9;11,9)	0,384

Diferencia es control – salino, Intervalo es valor mínimo- valor máximo. Se representa media y (Desviación típica) o n y (%) en aquellas variables marcadas con un asterisco (*).

5.-Resultados principales:

5.1- Manejo intraoperatorio.

La duración media de la cirugía fue de 203,53 minutos (mínimo de 60 minutos y máxima de 660 minutos), sin que existiese diferencia significativa entre los dos grupos de estudio al realizar la comparación.

De igual modo, ambos grupos estudiados presentaron características balanceadas respecto a estabilidad hemodinámica y necesidad de fármacos vasoactivos durante la cirugía. El 21,3% de la población global estudiada necesitó transfusión intraoperatoria con alguna unidad de concentrado de hematíes. Este porcentaje fue equilibrado al estudiar por separado el grupo tratamiento y el grupo control. El tipo de anestesia utilizado se describe en la **Tabla 8**, donde se puede observar que no existe desbalance entre los grupos estudiados respecto a las técnicas anestésicas empleadas. Tampoco existe diferencia con respecto a la realización de la profilaxis antibiótica, ni con la administración de AINEs intraoperatorios. En el grupo control, la pérdida de líquido intraoperatorio estimada fue significativamente mayor, al compararla con el grupo de intervención que había sido tratado con hidratación preoperatoria. La reposición de fluidos en el grupo control también fue mayor aunque esta diferencia no fue significativa. Como resultado el balance global fue significativamente menor para el grupo control con una variación media 319 ml.

5.2- Manejo postquirúrgico.

En el periodo postoperatorio, los enfermos recibieron los cuidados habituales indicados por sus médicos en ambos grupos de estudio sin que se realizase ninguna intervención por nuestra parte en este periodo. A todos los pacientes se les administraron líquidos intravenosos al menos durante las primeras 6-8h y esta pauta se sustituyó por tolerancia oral en cuanto fue posible en cada enfermo. Ciento cuarenta y seis pacientes (44,5%) fueron ingresados en UCI, 68 (40,9%) pertenecientes al grupo control y 78 (48,1%) al de intervención. Con respecto al tratamiento analgésico administrado durante el postoperatorio no hubo diferencias entre los dos grupos de estudio. El 89,3% de los pacientes recibió AINEs. En lo referente a los fármacos antieméticos, fármacos vasoactivos, hepari-

na, antidiabéticos orales, antihipertensivos e insulina tampoco se observaron diferencias significativas. En el 70,1% de los pacientes se administró algún antibiótico en algún momento del periodo postoperatorio. Estos se distribuyeron de forma equilibrada en los dos grupos de estudio, excepto las quinolonas que se administraron con más frecuencia en el grupo de tratamiento. (Tabla 9)

Tabla 8. Manejo anestésico.

	Global (n=328)	Salino (n=162)	Control (n=166)	P
Duración cirugía (minutos)	203,53(101)	201,33(104)	205,60(98)	0,725
Estabilidad hemodinámica: *	301(91,8)	146(90,1)	155(93,4)	0,284
Fármacos vaso activos: *	7(2,1)	6(3,7)	1(0,6)	0,052
Necesidad de transfusión *	70(21,3)	33(20,4)	37(22,3)	0,672
Nº de concentrados de hematíes*				0,629
▪ no	257(78,59)	128(79,50)	129(77,71)	
▪ 1-3	60(18,35)	27(16,77)	33(19,88)	
▪ ≥ 4	10(3,06)	6(3,73)	4(2,41)	
Otros fármacos:				
▪ Furosemida*	35(10,7)	16(9,9)	19(11,4)	0,645
▪ AINES*	106(32,3)	52(32,1)	54(32,5)	0,933
Tipo de Anestesia: *				0,295
▪ TIVA	141(42,99)	69(42,59)	72(43,37)	
▪ Inhalatoria	7(2,13)	5(3,09)	2(1,20)	
▪ Balanceada	167(50,91)	79(48,77)	88(53,01)	
▪ Desconocido	13(3,96)	9(5,56)	4(2,41)	
BALANCE				
a) Pérdidas estimadas (ml)	3446,6(1821)	3156,5(1757,9)	3747,4(1848,6)	0,001
b) Reposición:	3440,9(1858,9)	3289,5(1739,4)	3561,6(1942,0)	0,208
1) Cristaloides(ml)	2809,9(1755,7)	2737,0(1778,2)	2881,0(1735,9)	0,306
2) Coloides (ml)	485,3(636,3)	444,1(539,1)	525,3(717,5)	0,549
Balance: (b-a) (ml)	-29,8(1195,5)	133,0(1094,3)	-186,4(1269,3)	0,006
Profilaxis antibiótica*	307(93,6)	149(92,0)	158(95,2)	0,236

Se representa media y (Desviación típica) o n y (%) en aquellas variables marcadas con un asterisco (*). TIVA - "Total intravenous anesthesia".

Tabla 9. Manejo postquirúrgico.

	Global (n=328)	Salino (n=162)	Control (n=166)	P
Ingreso en UCI*	146(44,5)	78(48,1)	68(40,9)	0,103
Protector gástrico*	291(88,7%)	141(87,0%)	150(90,3%)	0,341
Analgesia*:				
▪ AINEs	293(89,3)	146(90,1)	147(88,6)	0,645
▪ Opioides	260(79,3)	132(81,5)	128(77,1)	0,329
▪ Otros	40(12,2)	19(11,7)	21(12,7)	0,799
Antibioterapia*:	230(70,1)	114(70,4)	116(69,9)	0,923
▪ Aminoglucósidos	89(27,1)	43(26,5)	46(27,7)	0,812
▪ Glucopéptidos	5(1,5)	3(1,9)	2(1,2)	0,633
▪ Betalactámicos	132(40,2)	68(41,9)	64(38,5)	0,528
▪ Quinolonas	9(2,7)	8(4,9)	1(0,6)	0,016
▪ Otros	95(29,0)	48(29,6)	47(28,3)	0,793
Heparinas*	265(80,8)	132(81,5)	133(80,1)	0,754
Antieméticos*	256(78,0)	126(77,8)	130(78,3)	0,907
Antihipertensivos*	76(23,2)	44(27,2)	32(19,3)	0,091
ADO*	14(4,3)	8(4,9)	6(3,6)	0,553
Insulina*	47(14,3)	29(17,9)	18(10,8)	0,068
DVA *	9(2,7)	6(3,7)	3(1,8)	0,293
Otros*	208(63,4)	107(66,1)	101(60,8)	0,328

Se representa media y (Desviación típica) o n y (%) en aquellas variables marcadas con un asterisco (*). UCI - unidad de cuidados intensivos. ADO - antidiabéticos orales, DVA - drogas vasoactivas.

5.3- Análisis del objetivo principal.

El objetivo principal de este estudio es comprobar si la administración intravenosa de solución salina isotónica a 1,5 ml/kg/12h, previa a la cirugía abdominal electiva, disminuye la incidencia de IRA en la primera semana de la cirugía.

A tal efecto: a) Analizamos las variaciones en la concentración de Crs y del filtrado glomerular a las 24, 48, 72h y 7 días de la cirugía y entre las 72h y los 7 días, siempre que la situación clínica del paciente lo hubiera requerido y, b) Identificamos los casos que desarrollaron IRA según las clasificaciones RIFLE y AKIN. Tanto para RIFLE como para AKIN utilizamos los criterios referidos a incrementos de la Crs y solamente para RIFLE añadimos el descenso del filtrado glomerular. Dado que la diuresis no pudo recogerse adecuadamente durante la hospitalización en la planta en un número importante de casos (**Tabla 10**), no la consideramos para la estimación de la IRA en ninguna de estas clasificaciones. En la **Tabla 11** se detallan los incrementos de Crs a las 24, 48, 72h y 7 días de la intervención, no observándose diferencias significativas en ningún momento entre los dos grupos. Para minimizar artefactos derivados de la ausencia de algún dato, se repitió el análisis mediante la técnica de imputación de datos (ver pacientes y métodos). En el caso de las variaciones de la Crs (**Tabla 11**) no encontramos diferencias entre lo observado y lo imputado (**Tabla 11 bis**). La TFG se ha estimado según las fórmulas de MDRD⁽²⁶⁴⁾, Cockcroft⁽²⁶³⁾ y Cistatina C⁽²⁶⁵⁾, en los mismos tiempos (**tabla 12**).

Existe una disminución significativa de la TFG, a las 72h, en el grupo de tratamiento tanto con MDRD, como con Cockcroft. Sin embargo, esta disminución no se demuestra al estimar la TFG con la Cistatina C. Para estas variables la imputación de datos tampoco cambió los resultados.

Cuando se representa el incremento de Cistatina C sérica a las 24h respecto al incremento de la creatinina sérica a las 24, 48 y 72h de la cirugía no se observa una precocidad en la elevación de la cistatina C con respecto a la creatinina. Tampoco se observó precocidad en la elevación de Cistatina C a las 48h con respecto a la creatinina sérica a las 72h (**Figura 13**).

En algún momento, durante la primera semana del postoperatorio hasta 14 pacientes han desarrollado IRA según RIFLE (**Tabla 13**), 7 en el grupo de intervención y 7 en el control. El estadio R ha sido el más frecuente con esta clasificación. Al emplear AKIN (**Tabla 14**), han sido 28 los pacientes que desarrollaron IRA en la primera semana del postoperatorio. De ellos, 17 pertenecieron al grupo de intervención y 11 al grupo control. Esta diferencia tampoco ha sido

significativa estadísticamente, por lo que no puede demostrarse nuestra hipótesis de eficacia. Al aplicar la estrategia de imputación de datos tampoco se observaron modificaciones en los resultados.

Tabla 10. Volumen diario de diuresis.

	N	Global	N	Salino	N	Control	Diferencia [intervalo]	P
Volumen (ml/ diuresis)								
▪ 24h	255	2285,2 (1428,1)	129	2203 (1102,7)	126	2369,0 (1698,5)	165,7 [-185; 516]	0,408
▪ 48h	241	2230,6 (997,5)	121	2269,9 (1072,0)	120	2191,0 (919,2)	-78,8 [-331,1;173,4]	0,804
▪ 72h	207	2193,6 (967,1)	102	2113,7 (867,1)	105	2271,1 (1053,6)	157,4 [-106;420,7]	0,369
▪ 7d	85	1923,1 (909,8)	42	2070,7 (988,7)	43	1779,0 (811,3)	291,7 [-675;92,4]	0,199

Se representa media y (Desviación típica). Diferencia es Control – Salino, Intervalo es Valor Mínimo-Valor Máximo, n - número de pacientes.

Tabla 11. Variaciones de la Crs respecto al basal.

	N	Global	N	Salino	N	Control	Diferencia [Rango]	P
Δ Crs 24h (mg/dl)	289	-0,09 (0,19)	149	-0,09 (0,19)	140	-0,09 (0,18)	0,0 [-0,04;0,05]	0,474
Δ Crs 48h (mg/dl)	278	-0,06 (0,24)	135	-0,03 (0,28)	143	-0,08 (0,19)	-0,05 [-0,10;0,01]	0,380
Δ Crs 72h (mg/dl)	281	-0,06 (0,24)	140	-0,04 (0,28)	141	-0,09 (0,18)	-0,05 [-0,10;0,01]	0,072
Δ Crs 7d (mg/dl)	228	-0,01 (0,36)	112	0,01 (0,26)	116	-0,02 (0,43)	-0,03 [-0,12,0,07]	0,115

Se representa media y (Desviación típica). Δ Crs - incremento de Crs, Diferencia es Control – Salino, Intervalo es Valor Mínimo-Valor Máximo, N - número de pacientes.

Tabla 11 bis. Variaciones de la Crs respecto al basal. Análisis con estrategia de imputación de datos.

	N	Global	Salino	Control	Diferencia [Rango]	P
Δ Crs 24h (mg/dl)	319	-0,1(0,2)	-0,1(0,2)	-0,1(0,2)	-0,0[0,0;0,0]	0,697
Δ Crs 48h (mg/dl)	319	-0,1(0,2)	0,0(0,3)	0,1(0,2)	-0,1[-0,1;0,0]	0,086
Δ Crs 72h (mg/dl)	319	-0,1(0,2)	-0,0(0,3)	-0,1(0,2)	-0,1[0,1;0,0]	0,082
Δ Crs 7d (mg/dl)	319	-0,0(0,3)	0,0(0,3)	0,0(0,4)	0,0[-0,1;0,0]	0,031

Se representa media y (Desviación típica). Δ Crs - incremento de Crs, Diferencia es Control – Salino, Intervalo es Valor Mínimo - Valor Máximo. N - número de pacientes.

Tabla 12. Variaciones en el filtrado glomerular.

TFG	N	Global	N	Salino	N	Control	Diferencia [Rango]	P
MDRD								
• 24h	289	91,8(29,7)	149	91,9(33,6)	140	91,8(24,9)	-0,1[-7,0;6,7]	0,596
• 48h	278	88,8(25,9)	135	86,4(26,9)	143	91,0(24,8)	4,7[-1,4;10,8]	0,125
• 72h	281	89,1(27,5)	140	86,3(29,2)	141	92,0(25,4)	5,7[-0,7;12,1]	0,032
• 7d	228	86,5(30,0)	111	83,8(32,6)	116	89,0(27,2)	5,2[-2,6;13,0]	0,086
Cockroft								
• 24h	287	87,8(35,1)	148	86,1(35,8)	139	89,7(34,3)	3,7[-4,4;11,8]	0,205
• 48h	276	86,0(35,2)	134	82,9(34,9)	142	88,9(35,3)	6,0[-2,3;14,3]	0,153
• 72h	279	85,9(35,5)	139	81,4(34,8)	140	90,4(35,7)	9,0[0,7;17,3]	0,023
• 7d	227	81,8(33,4)	111	77,6(31,5)	116	85,7(34,7)	8,1[-0,6;16,7]	0,073
Cistatina								
• 24h	185	141,0(52,3)	93	133,0(48,2)	92	149,0(55,2)	16,0[1,0;30,9]	0,067
• 48h	209	133,4(47,7)	98	132,2(47,9)	111	134,4(47,8)	2,2[-10,8;15,2]	0,681
• 72h	221	131,7(52,0)	111	129,6(45,4)	110	133,9(58,0)	4,3[-9,4;18,1]	0,943
• 7d	152	114,3(41,5)	77	111,7(38,3)	75	116,9(44,6)	5,3[-7,9;18,5]	0,400

TFG (fórmula MDRD)= $186 \times (\text{CrS})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742$ si mujer. TFG (fórmula CG)= $(140 - \text{edad}) \times \text{peso}/(\text{creatinina} \times 72) \times 0,85$ si mujer. TFG (fórmula Cistatina C Larsson)= $133 \times (\text{CistC}/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{edad} \times 0,932}$ si mujer. Se representa media y (Desviación típica). Diferencia = Control – Salino, Rango= Valor Mínimo - Valor Máximo. N – número de pacientes.

Tabla 12 bis. Variaciones en el filtrado glomerular. Análisis con estrategia de imputación de datos.

TFG	N	Global	N	Salino	N	Control	Diferencia [Rango]	P
MDRD								
• 24h	319	91,2(28,7)	158	91,3(28,7)	161	91,1(24,0)	-0,2[-6,5;6,1]	0,618
• 48h	319	88,3(25,9)	158	85,7(27,1)	161	90,9(24,5)	5,2[-0,5;10,9]	0,055
• 72h	319	89,0(27,4)	158	86,6(29,2)	161	91,4(25,4)	4,7[-1,3;10,7]	0,070
• 7d	319	85,0(28,3)	158	82,8(31,0)	161	87,2(25,3)	4,4[-1,8;10,6]	0,069
Cockroft								
• 24h	317	87,3(34,6)	157	85,7(35,5)	160	88,8(33,7)	3,1[-4,5;10,7]	0,242
• 48h	317	85,3(34,4)	157	81,7(34,3)	160	88,7(34,3)	7,0[-0,6;14,5]	0,059
• 72h	317	85,8(34,9)	157	82,4(34,9)	160	89,0(34,8)	6,6[-1,1;14,3]	0,074
• 7d	317	82,0(33,9)	157	78,6(33,3)	160	85,4(34,3)	6,8[0,6;14,3]	0,059
Cistatina C								
• 24h	303	113,7(40,8)	148	134,6(47,2)	155	139,6(52,8)	5,0[-6,3;16,3]	0,653
• 48h	303	135,1(50,0)	148	132,9(49,5)	155	137,2(50,6)	4,4[-6,9;15,6]	0,535
• 72h	303	131,1(51,1)	148	127,4(44,6)	155	134,6(56,5)	7,2[-4,3;18,7]	0,583
• 7d	303	126,3(51,8)	148	121,6(45,1)	155	130,7(57,3)	9,2[-2,5;20,8]	0,208

TFG (fórmula MDRD)= $186 \times (\text{CrS})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742$ si mujer. TFG (fórmula CG)= $(140 - \text{edad}) \times \text{peso}/(\text{creatinina} \times 72) \times 0,85$ si mujer. TFG (fórmula Cistatina C Larsson)= $133 \times (\text{CistC}/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{edad} \times 0,932}$ si mujer. Se representa media y (Desviación típica). Diferencia = Control – Salino, Rango= Valor Mínimo - Valor Máximo. N- número de pacientes.

Figura 13. Incremento de Cistatina C a las 24h frente al incremento de Creatinina sérica a las 24, 48 y 72h. Los puntos corresponden a los 8 pacientes que desarrollaron IRA según AKIN en los tres primeros días tras la cirugía.

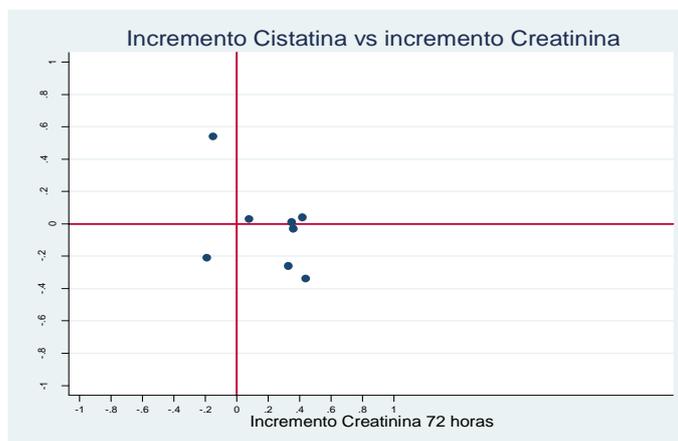
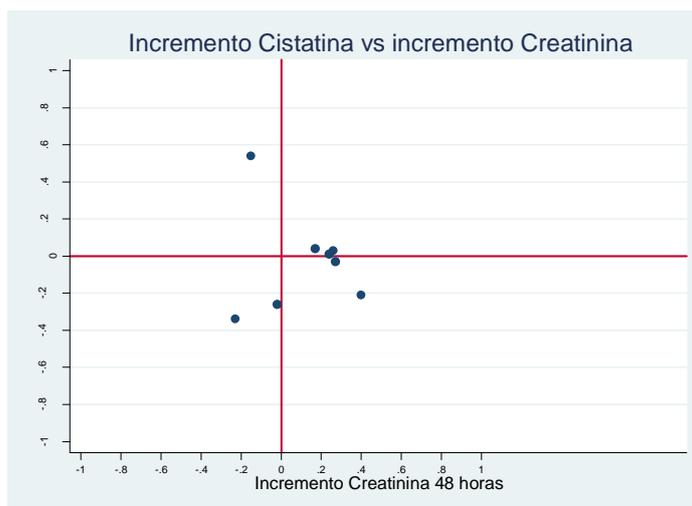
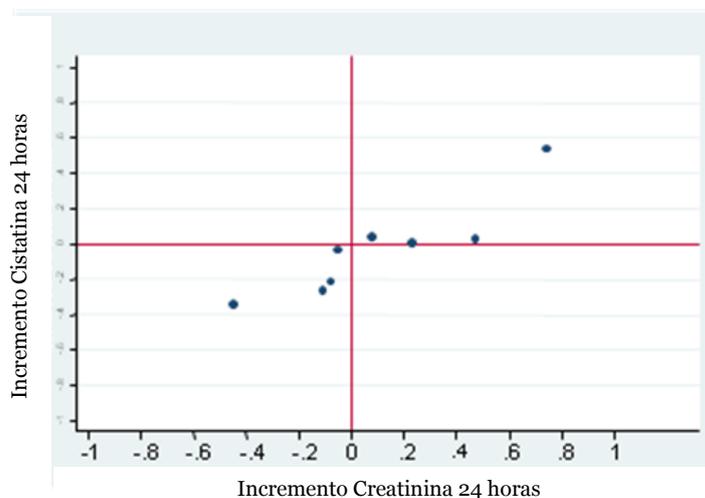


Tabla 13. IRA según la clasificación RIFLE en la primera semana postcirugía.

RIFLE	Global (N=289)	Salino (N=149)	Control (N=140)	P
IRA los primeros 7 días	14(4,8)	7(4,7)	7(5,0)	0,895
R algún momento	12(4,1)	7(4,7)	5(3,6)	0,640
I algún momento	3(0,9)	1(0,7)	2(1,3)	0,599
F algún momento	2(0,7)	1(0,7)	1(0,7)	0,965

Leyenda en pág 123.

Tabla 13bis. IRA según la clasificación RIFLE en la primera semana postcirugía.
Análisis con estrategia de imputación de datos.

RIFLE	Global (N=319)	Salino (N=158)	Control (N=161)	P
IRA Los primeros 7 días	14(4,4)	7(4,3)	7(4,4)	0,971
R Algún momento	12(4,1)	7(4,7)	5(3,6)	0,534
I Algún momento	3(0,9)	1(0,6)	2(1,3)	0,551
F Algún momento	2(0,6)	1(0,6)	1(0,7)	0,989

Leyenda en pág 123.

Tabla 14. IRA según la clasificación AKIN en la primera semana postcirugía.

AKIN	Global (N=289)	Salino (N=149)	Control (N=140)	P
1 / 2 / 3 Los primeros 7 días	28(9,7)	17(11,4)	11(7,9)	0,215
Estadio 1 En algún momento	26(9,0)	17(11,4)	9(6,4)	0,092
Estadio 2 En algún momento	3(1,0)	2(1,3)	1(0,7)	0,551
Estadio 3 En algún momento	2(0,7)	1(0,7)	1(0,7)	0,989

Leyenda en pág 123

Tabla 14 bis. IRA según la clasificación AKIN en la primera semana postcirugía.
Análisis con estrategia de imputación de datos.

AKIN	Global (N=319)	Salino (N=158)	Control (N=161)	P
1 / 2 / 3 Los 7 días primeros días	28(8,8)	17(10,8)	11(6,8)	0,215
Estadio 1 En algún momento	26(8,2)	17(10,8)	9(5,6)	0,551
Estadio 2 En algún momento	3(0,9)	2(1,3)	1(0,6)	0,551
Estadio 3 En algún momento	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	0,989

Leyenda en pág 123.

Continuación Tabla 13. Leyenda.

Se consideró IRA según criterios RIFLE (página 34) excluyendo el volumen de diuresis que no se consideró.

R = Incremento sobre basal ≥ 150 -200% o descenso de la TFG $> 25\%$

I = Incremento Creatinina sérica sobre basal > 200 -300% o descenso de la TFG $> 50\%$

F = Incremento Creatinina sérica sobre basal $> 300\%$ o descenso de TFG $> 75\%$ o elevación de la Crs $> 0,5\text{mg/dl}$ si Creatinina sérica basal $\geq 4\text{mg/dl}$ ($\geq 354\mu\text{mol/l}$)

Se representa media y (Desviación típica) o n y (%) en aquellas variables marcadas con un asterisco (*).

Continuación Tabla 14 bis. Leyenda.

Se consideró IRA según criterios AKIN (página 34) excluyendo el volumen de diuresis que no se consideró.

Estadio 1 = Incremento Creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dl}$.

Incremento sobre basal ≥ 150 -200%.

Estadio 2 = Incremento Creatinina sérica sobre basal > 200 -300%.

Estadio 3 = Incremento Creatinina sérica sobre basal $> 300\%$ o Creatinina sérica basal $\geq 4\text{mg/dl}$ ($\geq 354\mu\text{mol/l}$), tras incremento de $0,5\text{mg/dl}$ o tratamiento con TRS.

Se representa N y (%).

5.4- Análisis de los objetivos secundarios.

Incidencia de la IRA precoz: La incidencia global de IRA en nuestra serie de pacientes en la primera semana tras la cirugía, es del 4,8% (14 pacientes) según RIFLE y del del 9,7 % (28 pacientes) según AKIN. Al utilizar la clasificación RIFLE no se ha objetivado diferencia significativa entre los dos grupos de estudio, siendo la frecuencia de IRA en el grupo tratamiento de 4,7% y en el grupo control de 5,0%. Esta diferencia tampoco ha resultado significativa al emplear la clasificación AKIN (11,4% en el grupo de tratamiento y 7,9% en el control). De todos los pacientes que han desarrollado IRA según RIFLE, el 85,7% ha presentado el estadio más leve de la enfermedad ("R"), mientras que al emplear AKIN el estadio más leve ("1") ha correspondido al 92,8% del total. La mayoría de los pacientes con IRA diagnosticados en la primera semana tras la cirugía son pacientes con IRA leve (estadios "R" o "1" según RIFLE o AKIN respectivamente).

En la **Tabla 15** se recoge un resumen de todos los casos que desarrollaron IRA en los primeros 7 días tras la cirugía. Ahí se indica el tipo de cirugía, el grado de deterioro funcional alcanzado con las clasificaciones RIFLE y AKIN, la necesidad de ingreso en UCI y de TRS, la mortalidad y la evolución funcional.

Incidencia de la IRA tardía: De los 6 pacientes (1,83% de la población de nuestro estudio) que han desarrollado IRA tardía, cinco pertenecían al grupo de tratamiento y 1 al grupo control sin que esta diferencia haya sido estadísticamente significativa. En 2 pacientes la IRA fue grave.

Si analizamos la incidencia de IRA durante todo el ingreso hospitalario el número de eventos asciende a 34 (10,4%) con la clasificación AKIN (21 del grupo de intervención y 13 del grupo control) y a 20 (6,1%) con la clasificación RIFLE (12 del grupo intervención y 8 del grupo control), sin que esta diferencia haya sido estadísticamente significativa (**Tablas 16A y 16B**). Tres pacientes con IRA han presentado dehiscencia de suturas desarrollando sepsis y 4 han precisado reintervención quirúrgica (**Tabla 15**).

Necesidad de UCI: El 44,5 % de los pacientes del estudio ha precisado ingreso en UCI, sin encontrarse diferencia significativa entre los dos grupos de estudio (48,1% del grupo tratamiento y 40,9% del grupo control). La mediana de la estancia en UCI es de un día, tanto para la globalidad de los pacientes como para los dos grupos de estudio por separado, con una “p” que no fue significativa. El 95% de los pacientes de nuestra población, requirieron un ingreso en UCI ≤ 3 días, sin que este valor fuera estadísticamente diferente para los dos grupos de estudio, indicando que la mayoría de estos enfermos no estaban muy graves. Un 1,5% de la población de nuestro estudio requirió ingreso en UCI \geq a 15 días (**Tabla 17**).

De los pacientes diagnosticados de IRA precoz con RIFLE, un 57,1% precisó ingreso UCI, siendo este valor idéntico para los dos grupos de estudio. Al emplear la clasificación AKIN, la necesidad de UCI se redujo a un 53,6% y aunque hubo diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Tablas 16A y 16B**).

Necesidad de TRS y mortalidad: Ocho pacientes (2,4%) de nuestro estudio fallecieron. Al emplear la clasificación RIFLE, cuatro de ellos (2 del grupo de tratamiento y 2 del control) habían sido diagnosticados de IRA precoz y 2(ambos del grupo de tratamiento) de IRA tardía. La tasa de mortalidad en los pacientes diagnosticados de IRA en la primera semana de la cirugía fue del 28,6 % (28,6% del grupo de tratamiento y 28,5% del grupo control), sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. La tasa de mortalidad en los pacientes con IRA tardía fue del 33,3%, perteneciendo todos ellos al grupo de tratamiento. De los 8 pacientes fallecidos, seis han presentado algún grado de IRA según RIFLE durante el ingreso. Al utilizar la clasificación AKIN, fallecieron 6 pacientes con IRA precoz (4 del grupo de tratamiento y 2 del grupo control) y 2 pacientes con IRA tardía (ambos del grupo de tratamiento). La tasa de mortalidad en pacientes diagnosticados de IRA en la primera semana de la cirugía fue del 21,4% (23,5% del grupo de tratamiento y 18, 2% del grupo control), sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. La tasa de mortalidad en los pacientes con IRA tardía fue del 33,3%, perteneciendo todos ellos al grupo de tratamiento. Con AKIN todos los pacientes fallecidos han presentado algún grado de IRA durante el ingreso hospitalario.

De los 14 pacientes que desarrollaron IRA según RIFLE en la primera semana tras la cirugía, 3 pacientes (21,4%) (2 del grupo de tratamiento y 1 del grupo control) precisaron TRS. Con respecto a los 6 pacientes que desarrollaron IRA tardía, 2 pacientes (40%) ambos del grupo de tratamiento precisaron TRS. De los 28 pacientes que desarrollaron IRA según AKIN en la primera semana tras la cirugía, 4 pacientes (14,3%) (3 del grupo de tratamiento y 1 del grupo control) precisaron TRS. Con respecto a los 6 pacientes que desarrollaron IRA tardía, 2 pacientes (33,3%) ambos del grupo de tratamiento precisaron TRS. En total el 1,83% de la población de nuestro estudio necesitó TRS (**Tablas 16A y 16B**).

En la **Tabla 18** se recoge un resumen de todos los casos que presentaron IRA, tanto precoz como tardía, dónde se indica el grado de deterioro funcional alcanzado con las clasificaciones RIFLE y AKIN así como los índices de gravedad y comorbilidad.

Tabla 15. Descripción de pacientes diagnosticados de IRA precoz (primera semana postcirugía) con las clasificaciones RIFLE y AKIN.

Código	Grupo	Sexo/Edad (años)	Cirugía (causa)	RIFLE (t)	AKIN (t)	UCI	TRS	Evolución Función renal	Exitus	Comentario
1	Tto	♂/32	Colectomía (benigna)	R (6)	1 (6d)	No	No	Recuperación total en 24 meses	No	--
94	Tto	♀/80	Colectomía (maligna)	No	1 (7d)	Si	No	Recuperación total al alta	No	--
120	Tto	♀/48	Tumor retroperitoneal (maligna)	No	1 (24h)	Si	No	Recuperación total a 1 año	No	--
150	Tto	♂/77	Gastrectomía (maligna)	No (7d) F (11d)	1 (7d) 3 (11d)	Si	Si	Exitus	Si	FMO+Sepsis+dehiscencia
174	Tto	♀/83	Colectomía (maligna)	No	1 (72h)	No	No	Recuperación total al alta	No	--
186	Tto	♂/73	Colectomía (maligna)	R (24h) F (48h)	1 (24h) 3 (48h)	Si	Si	ERC con TRS	Si	Dos episodios de IRA
219	Tto	♀/64	Colectomía+hepatectomía (maligna)	No (72h) R (7d) F (21d)	1 (72h) 1 (7d) 3 (21d)	Si	Si	Exitus	Si	--
224	Tto	♀/60	Colectomía (maligna)	No	1 (7d)	Si	No	Recuperación total al alta	No	--
240	Tto	♀/78	Colectomía (maligna)	No	1 (7d)	No	No	Recuperación total a 16 meses	No	--
244	Tto	♂/77	Colectomía (maligna)	No (72h) R (7d)	1 (72h) 1 (7d)	Si	No	Recuperación total al alta	No	Sesis+FMO Reintervención

t = momento en el que se diagnostica la IRA según RIFLE y/o AKIN. d = día y h = horas. AINEs = Antiinflamatorios no esteroideos. Tto – Tratamiento, C – control, UCI – Unidad de cuidados intensivos, TRS – Terapia renal sustitutiva, FMO – Fracaso multiorgánico.

Continuación tabla 15.

Código	Grupo	Sexo/Edad (años)	Cirugía (causa)	RIFLE (t)	AKIN (t)	UCI	TRS	Evolución Función renal	Exitus	Comentario
245	Tto	♂/74	Coledocoduo Denostomía (benigna)	No	1 (72h)	No	No	Recuperación total al alta	No	--
250	Tto	♂/68	Gastrectomía (maligna)	No	1 (24h)	No	No	Recuperación total al alta	No	--
267	Tto	♂/88	Colectomía (maligna)	No (48h) R (19d)	1 (48h) 1 (19d)	Si	No	exitus	Si	--
279	Tto	♂/62	Colectomía (maligna)	No	1 (7d)	Si	No	Recuperación total a 40 días	No	--
306	Tto	♂/67	Colectomía (maligna)	I (7)	2 (7)	No	No	Recuperación total al alta	No	--
329	Tto	♂/62	Colectomía + Hepa- tectomía (maligna)	R (24h) R (48h)	1 (24h) 2 (48h)	Si	No	Recuperación total al alta	No	--
330	Tto	♀/79	Colectomía (benigna)	R (7d)	1 (7d)	Si	No	Recuperación total	No	--
6	C	♂/57	Eventracion	No	1 (7d)	No	No	recuperación total alta	No	--
22	C	♀/70	Colectomía (benigna)	No	1 (72h)	No	No	recuperación total 2meses	No	--
32	C	♂/73	Colecistectomía (benigna)	R (24h)	1 (24h)	No	No	ERC-1 a los 2 años	No	--

t = momento en el que se diagnostica la IRA según RIFLE y/o AKIN. d = día y h = horas. AINEs = Antiinflamatorios no esteroideos. Tto – Tratamiento, C – control. UCI – Unidad de cuidados intensivos, TRS – Terapia renal sustitutiva, FMO – Fracaso multiorgánico, ERC – Enfermedad renal crónica.

Continuación tabla 15.

Código	Grupo	Sexo/edad (años)	Cirugía	RIFLE (t)	AKIN (t)	UCI	TRS	Evolución Función renal	Exitus	Comentario
53	C	♀/69	Colectomía (maligno)	R (24h)	1 (24h)	No	No	Recuperación total al alta	No	Dehiscencia. Reintervenida
113	C	♂/70	Colectomía + Cistectomía (maligna)	No	1 (7d)	Si	No	Recuperación total 1mes	No	--
124	C	♂/72	Colectomía (maligna)	F (7d)	3 (7d)	No	Si	ERC estadio 2	No	--
166	C	♂/87	Gastrectomía (maligna)	R (7d)	1 (7d)	Si	No	Exitus	Si	--
188	C	♂/77	Colectomía (maligna)	No	1 (72h)	No	No	Recuperación total al alta	No	--
218	C	♂/71	Colectomía (maligna)	R (7d)	1 (7d)	No	No	Recuperación total al alta	No	--
221	C	♂/69	Gastrectomía (maligna)	R (24h) R (48h)	1 (24h) 2 (48h)	Si	No	Exitus	Si	Sepsis+ dehiscencia+ FMO
310	C	♂/39	Gastrectomía (maligna)	R (6d)	1 (6d)	Si	No	Recuperación total	No	--

t = momento en el que se diagnostica la IRA según RIFLE y/o AKIN. d = día y h = horas. AINEs = Antiinflamatorios no esteroideos. Tto – Tratamiento, C – control, UCI – Unidad de cuidados críticos, TRS – Terapia renal sustitutiva, ERC – Enfermedad renal crónica, FMO – Fracaso multiorgánico.

Tabla 16A. Necesidad de UCI, de TRS y Tasa de mortalidad en la población total, en los pacientes con IRA precoz (7 primeros días) y tardía y en todos los pacientes con IRA en algún momento del ingreso según AKIN.

	Población total				IRA Precoz (AKIN)				IRA Tardía (AKIN)				IRA Total(AKIN)			
	Global (n=328)	TTo (n=162)	C (n=166)	P	Global (n=28)	TTo (n=17)	C (n=11)	P	Global (n=6)	TTo (n=5)	C (n=1)	P	Global (n=34)	TTo (n=21)	C (n=13)	P
UCI	146 (44,5)	78(48,1)	68(40,9)	0,231	15(53,6)	11(64,7)	4(36,4)	0,459	6(100)	5(100)	1(100)	1,000	21(61,8)	16(71,4)	5(46,1)	0,635
TRS	6(1,8)	5(3,1)	1(0,6)	0,205	4(14,3)	3(17,6)	1(9,1)	0,937	2(33,3)	2(40)	0(0,0)	0,438	6(17,6)	5(23,8)	1(7,7)	0,389
Mortalidad	8(2,4)	6(3,7)	2(1,2)	0,267	6(21,4)	4(23,5)	2(18,2)	0,736	2(33,3)	2(40)	0(0,0)	0,438	8(23,5)	6(28,6)	2(15,4)	0,378

Los datos se representan como n y (%).

Tabla 16B. Necesidad de UCI, de TRS y Tasa de mortalidad en la población total, en los pacientes con IRA precoz (7 primeros días) y tardía en todos los pacientes con IRA en algún momento del ingreso según RIFLE.

	Población total				IRA Precoz (RIFLE)				IRA Tardía (RIFLE)				IRA Total (RIFLE)			
	Global (n=328)	TTo (n=162)	C (n=166)	P	Global (n=14)	TTo (n=7)	C (n=7)	P	Global (n=6)	TTo (n=5)	C (n=1)	P	Global (n=20)	TTo (n=12)	C (n=8)	P
UCI	146(44,5)	78(48,1)	68(40,9)	0,231	8(57,1)	4(57,1)	4(57,1)	1,000	6(100)	5(100)	1(100)	1,000	13(65)	8(66,6)	5(62,5)	0,636
TRS	6(1,8)	5(3,1)	1(0,6)	0,205	3(21,4)	2(28,6)	1(14,3)	0,515	2(33,3)	2(40)	0(0,0)	0,361	5(25)	4(33,3)	1(12,5)	0,523
Mortalidad	8(2,4)	6(3,7)	2(1,2)	0,267	4(28,6)	2(28,6)	2(28,5)	1,000	2(33,3)	2(40)	0(0,0)	0,361	6(30)	4(33,3)	2(25)	0,979

Los datos se representa como n y (%).

Nota: Todos los enfermos que fallecieron en ambos grupos, tuvieron IRA. La clasificación AKIN detectó los 8 pacientes que fallecieron. RIFLE solo detecto 6 casos.

Tabla 17. Duración de la estancias hospitalaria y en UCI.

	Global (n=328)	Salino (n=162)	Control (n=166)	P
Duración de la estancia hospitalaria en días [(Mediana(P25/p75)]	14(9/26)	15(10/28)	14(9/25)	0,130
Estancia Hospitalaria*				0,240
▪ ≤ 3 días	40(12,20)	22(13,58)	18(10,84)	
▪ 4 a 7 días	36(10,98)	12(7,41)	24(14,46)	
▪ 7 a 14 días	109(33,23)	57(35,19)	52(31,33)	
▪ > 15 días	143(43,68)	71(43,83)	72(43,37)	
Duración de la estancia en UCI en días [(Mediana(P25/p75)]	1(1/2)	1(1/2)	1(1/2)	0,480
Estancia en UVI*				0.077
▪ 0 días	182(57,3)	98(60,5)	84(50,6)	
▪ 1-3 días	132(40,2)	73(45,1)	59(35,5)	
▪ 4 a 7 días	5(1,52)	0(0,00)	5(3,01)	
▪ 7 a 14 días	4(1,22)	2(1,23)	2(1,20)	
▪ ≥ 15 días	5(1,52)	3(1,85)	1(1,20)	

Se representan los datos en mediana y percentiles 25 y 75 (P25/p75) o n y (%) en aquellas variables marcadas con un asterisco (*).

Tabla 18. Pacientes con IRA en cualquier momento del postoperatorio. Comorbilidad e índices pronósticos.

Código	Grupo	RIFLE (a)	AKIN (a)	Comentario	ASA	Charlson	APACHE	SOFA	ISI
1	Tto	R (6d)	1 (6d)	--	2	0	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 2	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,066 ▪ 72h: 0,066
75	Tto	F (8d)	3 (8d)	--	2	4	▪ 24h: 8 ▪ 72h: 8	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 2	▪ 24h: 0,085 ▪ 72h: 0,085
94	Tto	No	1 (7d)	--	3	8	▪ 24h: 9 ▪ 72h: 8	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,312 ▪ 72h: 0,203
120	Tto	No	1 (24h)	--	2	3	▪ 24h: 4 ▪ 72h: 2	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,184 ▪ 72h: 0,184
150	Tto	F (11d)	3 (11d)	Dehiscencia. Sepsis y FMO.	3	6	▪ 24h: 11 ▪ 72h: 11	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,085 ▪ 72h: 0,085
174	Tto	No	1 (72h)	--	2	8	▪ 24h: 11 ▪ 72h: 8	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,312 ▪ 72h: 0,312
183	Tto	No (10d) R (11d) I (exitus)	1 (10d) 2 (11d) 2 (exitus)	--	3	14	▪ 24h: 8 ▪ 72h: 9	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 3	▪ 24h: 0,280 ▪ 72h: 0,280
186	Tto	R (24h) F (48h)	1 (24h) 3 (48h)	Dos episodios de IRA.	2	6	▪ 24h: 10 ▪ 72h: 19	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,303 ▪ 72h :0,303
219	Tto	No (72h) R (7d) F (21d)	1 (72h) 2 (7d) 3 (21d)	--	3	3	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 14	▪ 24h: 3 ▪ 72h: 4	▪ 24h: 0,248 ▪ 72h: 0,248
224	Tto	No	1 (7d)	--	2	5	▪ 24h: 8 ▪ 72h: 8	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,248 ▪ 72h: 0,248
240	Tto	No	1 (7d)	--	2	7	▪ 24h: 9 ▪ 72h: 8	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,280 ▪ 72h: 0,280

(a): momento en el que aparece la IRA, expresado en días u horas. Tto – Tratamiento, C – Control. FMO - fracaso multiorgánico.

Continuación tabla 18.

Código	Grupo	RIFLE (a)	AKIN (a)	Comentarios	ASA	Charlson	APACHE	SOFA	ISI
244	Tto	No (72h) I (7d)	1(72h) 1 (7d)	Reintervenido. Sepsis y FMO.	3	4	▪ 24h: 8 ▪ 72h: 11	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
245	Tto	No	1 (72h)	--	2	5	▪ 24h: 10 ▪ 72h: 10	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
250	Tto	No	1 (24h)	--	3	7	▪ 24h: 12 ▪ 72h: 12	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 2	▪ 24h: 0,162 ▪ 72h: 0,162
267	Tto	No (48h) R (19d)	1 (48h) 1 (19d)	--	3	9	▪ 24h: 14 ▪ 72h: 16	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,226 ▪ 72h: 0,226
279	Tto	No	1(7d)	--	3	5	▪ 24h: 12 ▪ 72h: 12	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,162 ▪ 72h: 0,162
304	Tto	No (8d)	1 (8d)	--	2	6	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 7	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 3	▪ 24h: 0,402 ▪ 72h: 0,280
306	Tto	I (7d)	2 (7d)	--	2	5	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 11	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,162 ▪ 72h: 0,162
316	Tto	R (11d)	2 (11d)	--	3	3	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 5	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,13 ▪ 72h: 0,13
329	Tto	R (24h) R (48h)	1 (24h) 2 (48h)	--	2	9	▪ 24h: 12 ▪ 72h: 12	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
330	Tto	R (7d)	1 (7)	--	3	4	▪ 24h: 10 ▪ 72h: 8	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,389 ▪ 72h: 0,280

(a): momento en el que aparece la IRA expresado en días u horas. Tto – Tratamiento, C – Control. FMO – Fracaso multiorgánico.

Continuación tabla 18.

Codigo	Grupo	RIFLE (a)	AKIN(a)	Comentario	ASA	Charlson	APACHE	SOFA	ISI
6	C	No	1(7d)	--	2	3	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 7	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,13 ▪ 72h: 0,13
22	C	No	1 (7d)	--	2	5	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 7	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,248 ▪ 72h: 0,248
32	C	R (24h)	1 (24h)	--	2	4	▪ 24h: 9 ▪ 72h: 11	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 2	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
53	C	R (24h)	1 (24h)	Dehiscencia. Reintervenido.	2	5	▪ 24h: 10 ▪ 72h: 7	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,248 ▪ 72h: 0,248
113	C	No	1 (7d)	--	3	6	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 7	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,162 ▪ 72h: 0,162
124	C	No (72h) F(7d)	1(72h) 3 (7d)	IRA por gen- tamicina y AINEs	2	4	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 9	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
147	C	R (13d)	1 (13d)	--	3	5	▪ 24h: 11 ▪ 72h: 12	▪ 24h: 3 ▪ 72h: 3	▪ 24h: 0,162 ▪ 72h: 0,162
166	C	R (7d)	1 (7d)	--	3	10	▪ 24h: 11 ▪ 72h: 11	▪ 24h: 1 ▪ 72h: 1	▪ 24h: 0,408 ▪ 72h: 0,408
188	C	No	1 (72h)	--	2	4	▪ 24h: 7 ▪ 72h: 10	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
218	C	R (7d)	1 (7d)	--	2	6	▪ 24h: 9 ▪ 72h: 9	▪ 24h: 0 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194

(a): momento en el que aparece la IRA expresado en días u horas. Tto – Tratamiento, C – Control.

Continuación tabla 18.

Código	Grupo	RIFLE (a)	AKIN(a)	Comentario	ASA	Charlson	APACHE	SOFA	ISI
221	C	R (24h) R (48h)	1 (24h) 2 (48h)	--	2	10	▪ 24h: 13 ▪ 72h: 13	▪ 24h: 4 ▪ 72h: 4	▪ 24h: 0,162 ▪ 72h: 0,162
305	C	I (8d) F (21d)	2 (8d) 3 (21d)	--	3	9	▪ 24h: 9 ▪ 72h: 12	▪ 24h: 3 ▪ 72h: 3	▪ 24h: 0,194 ▪ 72h: 0,194
310	C	R (6d)	1 (6d)	--	2	3	▪ 24h: 4 ▪ 72h: 2	▪ 24h: 2 ▪ 72h: 0	▪ 24h: 0,066 ▪ 72h: 0,066

(a): momento en el que aparece la IRA. (d)- día y (h) - horas. Tto – Tratamiento, C – Control.

5.5- Evolución.

De los 28 pacientes que con AKIN se diagnosticaron de IRA en el postoperatorio inmediato, 20 (71,4 %) (13 del grupo tratamiento y 7 del control) consiguieron recuperar “ad integrum” la función renal total en algún momento de su evolución, (uno de ellos a los 36 meses) (**Tabla 15**). Catorce pacientes (50%) ya presentaron una recuperación total de su función renal en el momento del alta a domicilio. Tres pacientes diagnosticados de IRA precoz (1 del grupo de tratamiento y 2 del grupo control) han desarrollado una ERC pero ninguno de ellos precisa actualmente TRS. De los 6 pacientes diagnosticados con AKIN de IRA tardía, solamente dos (ambos del grupo de tratamiento), consiguieron una recuperación total de su función renal. Dos de estos fallecieron manteniendo una función renal alterada y los dos pacientes que restan (1 del grupo de tratamiento y 1 del grupo control) mantienen en la actualidad una ERC que no precisa TRS.

5.6- Índices pronósticos.

La puntuación de los índices pronósticos ISI (**Tabla 19**), SOFA (**Tabla 20**) y APACHE II (**Tabla 21**) en el conjunto de pacientes incluidos en nuestro trabajo a las 24h y a las 72 h del ingreso hospitalario, ha sido equilibrada al comparar los dos grupos de estudio, tanto en pacientes de UCI como en los ingresados en planta. La media de ISI ha sido 0,2 para todos los grupos en todos los tiempos. La media de SOFA 0,8 a las 24h y 0,6 a las 72h y la de APACHE II 7,7 a las 24h y 7,8 a las 72h. Aunque no se ha demostrado diferencia significativa entre los dos grupos de estudio al analizar los índices pronósticos, sí se ha comprobado que la tendencia es que ISI y SOFA son mayores en los pacientes ingresados en UCI, mientras que con los valores de APACHE II ocurre al contrario. Al evaluar estos índices pronósticos en los pacientes que han desarrollado IRA en el periodo precoz, observamos que se trata de enfermos que no están muy graves. De hecho sólo 13 pacientes (46,4%) de los que hicieron IRA han presentado un APACHE II > 10, dos pacientes (7,1%) un APACHE II > 15 y ningún paciente ha llegado a un APACHE II de 20. Con el índice SOFA, sólo 2 pacientes (7,1%) han alcanzado una puntuación de 4. De igual modo ocurre con ISI. El valor más alto ha sido de 0,408, en solo 1 paciente (3,6%).

Tabla 19. Evolución de ISI.

ISI	N	Global	Salino	Control	P
A las 24h:					
▪ Global	327	0,20(0,10)	0,20(0,10)	0,20(0,10)	0,226
▪ Enfermos ingresados en UCI		0,21(0,10)	0,22(0,10)	0,20(0,10)	
▪ Enfermos ingresados en planta		0,20(0,09)	0,20(0,10)	0,20(0,07)	
A las 72h:					
▪ Global	327	0,21(0,09)	0,20(0,10)	0,20(0,10)	0,249
▪ Enfermos ingresados en UCI		0,21(0,10)	0,22(0,10)	0,20(0,09)	
▪ Enfermos ingresados en planta		0,20(0,08)	0,20(0,10)	0,20(0,07)	

Se representa media y (Desviación típica).

Tabla 20. Evolución SOFA.

SOFA	N	Global	Salino	Control	P
A las 24h:					
▪ General	327	0,80(1,40)	0,60(1,00)	0,70(1,30)	0,772
▪ Enfermos ingresados en UCI		0,96(1,60)	0,86(1,36)	1,08(1,83)	
▪ Enfermos ingresados en planta		0,56(1,00)	0,58(0,83)	0,58(1,21)	
A las 72h:					
▪ General	327	0,60(1,200)	0,60(1,00)	0,70(1,30)	0,925
▪ Enfermos ingresados en UCI		0,81(1,40)	0,68(1,16)	0,96(1,66)	
▪ Enfermos ingresados en planta		0,42(0,80)	0,42(0,74)	0,45(0,89)	

Se representa media y (Desviación típica) .

Tabla 21. Evolución de APACHE II.

APACHE II	N	Global	Salino	Control	p
A las 24h:					
▪ Global	327	7,7(3,1)	7,9(3,1)	7,50(3,20)	0,152
▪ Enfermos ingresados en UCI		7,6(2,9)	7,9(2,6)	7,3(3,2)	
▪ Enfermos ingresados en planta		7,7(3,4)	8,0(3,6)	7,6(3,2)	
A las 72h:					
▪ Global	327	7,8(3,2)	8,1(3,2)	7,50(3,1)	0,202
▪ Enfermos ingresados en UCI		7,6(2,8)	8,0(2,7)	7,2(3,0)	
▪ Enfermos ingresados en planta		8,2(3,7)	8,2(3,8)	7,8(3,3)	

Se representa media y (Desviación típica) .

5.7- Analíticas durante el postoperatorio.

En esta Tesis se estableció por protocolo que durante el periodo postoperatorio, se realizarían extracciones de sangre para determinaciones analíticas a las 24, 48, 72 horas y en los días 7 y 21, si el paciente seguía ingresado, y al alta. No se han programado las mismas analíticas todos los días. Se dió prioridad a la que incluyen la variable principal, mientras que se ha reducido el resto de analíticas, según las necesidades de cada paciente. En las tablas siguientes (**Tablas 22 a 27**), se muestran los datos analíticos desde las primeras 24h hasta el alta del paciente. A excepción del colesterol y de la actividad de protrombina que han sido más altos en el grupo de intervención a los 7 días y la actividad de protrombina más alta junto a la TFG estimada por MDRD y Cockcroft más baja en el grupo de tratamiento a las 72h, el resto de parámetros analíticos valorados no han mostrado diferencias significativas en ningún otro momento del seguimiento, entre los dos grupos de estudio.

Tabla 22. Datos analíticos a las 24h postcirugía.

	N	Global	Salino	Control	p
Hematocrito (%)	295	34,4(4,6)	34,5(4,9)	34,3(4,2)	0,875
Hemoglobina (g/dl)	296	11,5(1,6)	11,5(1,7)	11,5(1,5)	0,597
Prot.totales (g/dl)	244	4,9(0,8)	4,9(0,9)	5,0(0,8)	0,107
Colesterol (mg/dl)	211	111,1(36,3)	107,6(32,7)	115,0(39,6)	0,407
GOT (U/L)	245	74,8(164,8)	58,3(108,7)	91,3(205,8)	0,152
GPT (U/L)	245	78,9(168,1)	62,9(118,5)	95,1(205,7)	0,128
Bilirrubina(mg/dl)	245	1,1(1,6)	1,0(1,4)	1,2(1,7)	0,065
Urea sérica (mg/dl)	235	28,8(15,3)	28,4(14,0)	29,1(16,6)	0,946
Cr_s (mg/dl)	289	0,87(0,26)	0,87(0,29)	0,87(0,23)	0,685
Glucemia(mg/dl)	289	130,8(40,6)	132,0(38,1)	129,5(43,2)	0,296
Osmolaridad (mmol/Kg)	188	282,2(13,6)	281,5(15,6)	282,9(11,4)	0,521
Na (mM/L)	291	136,8(3,3)	136,9(3,1)	136,7(3,5)	0,477
K (mM/L)	291	3,9(0,5)	3,9(0,5)	3,9(0,5)	0,250
Bicarbonato (mEq/L)	232	25,9(3,0)	26,0(3,0)	25,8(3,1)	0,514
Cistatina C (mg/L)	185	0,7(0,3)	0,7(0,3)	0,7(0,2)	0,087
Act. Protrombina(%)	273	86,3(79,4)	93,7(108,8)	78,6(22,5)	0,456
INR	278	1,2(0,1)	1,1(0,2)	1,2(0,1)	0,185
TFG-e MDRD	289	91,8(29,7)	91,9(33,6)	91,8(24,9)	0,596
TFG –e Cockcroft-Gault	287	87,8(35,1)	86,1(35,8)	89,7(34,3)	0,204
TFG-e cistatina C	185	141,0(52,3)	133,0(48,2)	149,0(55,2)	0,067

Se representa media y (Desviación típica).

Tabla 23. Datos analíticos a las 48h post-cirugía.

	N	Global	Salino	Control	p
Hematocrito (%)	270	32,6(5,2)	32,9(5,6)	32,3(4,8)	0,370
Hemoglobina (g/dl)	273	11,0(2,1)	11,0(1,7)	11,0(2,4)	0,769
Prot.totales (g/dl)	262	5,0(0,8)	4,9(0,7)	5,0(0,8)	0,219
Colesterol (mg/dl)	240	107,5(32,8)	106,1(29,6)	108,7(35,7)	0,946
GOT (U/L)	266	50,4(131,7)	37,9(60,7)	62,1(173,3)	0,060
GPT (U/L)	267	68,6(185,6)	53,4(109,3)	82,9(235,8)	0,339
Bilirrubina(mg/dl)	264	0,8(1,2)	0,7(1,1)	0,9(1,3)	0,473
Urea sérica (mg/dl)	252	30,3(14,8)	30,8(14,8)	29,8(14,8)	0,444
Cr_s (mg/dl)	278	0,90(0,31)	0,92(0,36)	0,87(0,25)	0,410
Glucemia(mg/dl)	276	124,7(50,1)	124,5(45,3)	124,8(54,4)	0,925
Osmolaridad (mmol/Kg)	212	284,6(22,8)	282,9(31,1)	286,2(11,3)	0,979
Na (mM/L)	276	137,9(4,0)	138,1(3,4)	137,7(4,4)	0,588
K (mM/L)	276	4,0(2,2)	4,2(3,1)	3,9(0,5)	0,322
Bicarbonato (mEq/L)	247	27,6(16,8)	26,4(3,2)	28,6(23,0)	0,895
Cistatina C (mg/L)	209	0,7(0,2)	0,7(0,2)	0,7(0,2)	0,835
Act. Protrombina [%]	260	94,5(169,6)	106,2(241,4)	83,4(23,5)	0,121
INR	263	1,2(0,8)	1,1(0,2)	1,2(1,0)	0,210
TFG-e MDRD	278	88,8(25,9)	86,4(26,9)	91,0(24,8)	0,125
TFG –e Cockcroft-Gault	276	86,0(35,2)	82,9(34,9)	88,9(35,3)	0,153
TFG-e cistatina C	209	133,4(47,7)	132,2(47,9)	134,4(47,8)	0,681

Se representa media y (Desviación típica).

Tabla 24. Datos analíticos a las 72h post-cirugía.

	N	Global	Salino	Control	p
Hematocrito (%)	283	33,5(18,2)	35,0(25,3)	31,9(4,6)	0,176
Hemoglobina (g/dl)	283	10,8(1,5)	11,0(1,6)	10,7(1,4)	0,392
Prealbúmina (mg/dl)	219	17,7(72,3)	17,8(75,6)	17,6(69,1)	0,401
Albumina(g/dl)	220	2,8(0,5)	2,7(0,5)	2,9(0,6)	0,131
Transferrina (mg/dl)	328	101,7(77,9)	101,3(75,9)	102,2(80,0)	0,871
Proteínas ligadas a retinol (mg/dl)	220	1,9(0,9)	2,0(1,0)	1,9(0,7)	0,970
Prot.totales (g/dl)	266	5,2(0,7)	5,1(0,7)	5,2(0,7)	0,303
Colesterol (mg/dl)	249	115,2(34,7)	114,2(30,6)	116,2(38,4)	0,998
GOT (U/L)	271	35,7(76,7)	29,5(40,9)	41,8(100,2)	0,958
GPT (U/L)	272	53,0(142,0)	39,8(77,9)	65,9(184,1)	0,382
Bilirrubina(mg/dl)	272	0,7(1,1)	0,6(0,9)	0,8(1,3)	0,548
Urea sérica (mg/dl)	262	33,3(18,5)	34,8(20,8)	31,7(15,9)	0,330
Cr_s (mg/dl)	281	0,89(0,29)	0,92(0,35)	0,86(0,23)	0,303
Glucemia(mg/dl)	281	117,7(36,2)	117,6(37,4)	117,7(35,1)	0,754
Osmolaridad (mmol/Kg)	227	286,8(9,4)	287,3(9,4)	286,4(9,3)	0,418
Na (mM/L)	281	138,7(3,1)	138,8(3,1)	138,5(3,1)	0,625
K (mM/L)	281	3,9(0,5)	3,9(0,5)	3,9(0,5)	0,610
Bicarbonato (mEq/L)	263	27,5(16,4)	26,7(3,6)	28,3(22,9)	0,342
Cistatina C (mg/L)	221	0,7(0,3)	0,7(0,3)	0,7(0,2)	0,697
Act. Protrombina [%]	264	108,1(177,6)	126,2(250,2)	90,2(23,7)	0,038
INR	264	1,1(0,1)	1,0(0,1)	1,1(0,1)	0,094
TFG-e MDRD	281	88,7(28)	85,5(30,0)	92,0(25,4)	0,020
TFG –e Cockroft-Gault	279	85,9(35,5)	81,4(34,8)	90,4(35,7)	0,023
TFG-e cistatina C	221	131,7(52,0)	129,6(45,4)	133,9(58,0)	0,943

Se representa media y (Desviación típica).

Tabla 25. Datos analíticos a los 7 días postcirugía.

	N	Global	Salino	Control	p
Hematocrito (%)	227	33,2(4,7)	33,6(4,4)	32,7(4,9)	0,071
Hemoglobina (g/dl)	227	11,5(6,9)	11,2(1,5)	11,8(9,5)	0,107
Prealbúmina (mg/dl)	146	15,0(6,4)	15,1(6,0)	15,0(6,8)	0,782
Albumina(g/dl)	153	3,3(3,9)	3,0(0,5)	3,6(5,3)	0,441
Transferrina (mg/dl)	144	165,3(46,5)	163,2(42,6)	167,2(49,9)	0,909
Proteínas ligadas a retinol (mg/dl)	148	3,3(1,9)	3,3(1,5)	3,3(2,2)	0,549
Prot.totales (g/dl)	202	5,6(1,2)	5,6(1,5)	5,7(0,9)	0,604
Colesterol (mg/dl)	172	145,2(47,5)	150,2(37,1)	140,5(55,1)	0,014
GOT (U/L)	207	33,3(29,8)	33,6(32,1)	32,9(27,6)	0,453
GPT (U/L)	208	43,9(47,6)	41,2(42,6)	46,5(51,9)	0,791
Bilirrubina(mg/dl)	202	0,8(1,0)	0,7(0,5)	0,8(1,3)	0,859
Urea sérica (mg/dl)	195	40,1(25,0)	41,8(28,1)	38,4(21,5)	0,317
Crs (mg/dl)	228	0,94(0,41)	0,95(0,35)	0,93(0,46)	0,421
Glucemia(mg/dl)	226	118,7(40,2)	117,8(35,5)	119,6(44,4)	0,765
Osmolaridad (mmol/Kg)	152	289,4(20,6)	288,9(13,5)	289,8(25,5)	0,867
Na (mM/L)	226	138,9(3,4)	138,8(3,4)	139,1(3,5)	0,419
K (mM/L)	225	4,0(0,5)	4,0(0,6)	4,0(0,5)	0,682
Bicarbonato (mEq/L)	181	29,5(19,7)	27,9(3,6)	31,1(27,6)	0,499
Cistatina C (mg/L)	152	0,8(0,5)	0,8(0,3)	0,9(0,6)	0,400
Act. Protrombina [%]	204	97,9(64,9)	103,9(89,9)	92,3(24,6)	0,045
INR	209	1,0(0,2)	1,0(0,2)	1,1(0,2)	0,111
TFG-e MDRD	228	86,5(30,0)	83,8(32,6)	89,0(27,2)	0,086
TFG –e Cockroft-Gault	226	81,8(33,4)	77,6(31,5)	85,7(34,7)	0,073
TFG-e cistatina C	152	114,3(41,5)	111,7(38,3)	116,9(44,6)	0,400

Se representa media y (Desviación típica).

Tabla 26. Datos analíticos a los 21 días postcirugía.

	N	Global	Salino	Control	p
Hematocrito (%)	38	31,7(3,7)	31,5(3,5)	31,9(4,0)	0,630
Hemoglobina (g/dl)	38	10,5(1,3)	10,5(1,3)	10,6(1,2)	0,693
Prot.totales (g/dl)	27	6,1(1,0)	5,9(1,0)	6,3(1,1)	0,343
Colesterol (mg/dl)	17	132,3(53,8)	150,0(54,4)	116,6(51,0)	0,289
GOT (U/L)	32	36,6(30,2)	32,1(29,2)	41,7(31,6)	0,162
GPT (U/L)	32	39,6(35,4)	31,4(18,2)	48,9(47,2)	0,290
Bilirrubina(mg/dl)	31	2,3(8,1)	0,8(0,5)	4,1(12,1)	0,751
Urea sérica (mg/dl)	29	51,1(35,4)	55,9(37,9)	46,6(33,6)	0,600
Cr_s (mg/dl)	38	1,2(1,2)	1,0(0,6)	1,4(1,7)	0,609
Glucemia(mg/dl)	38	114,7(27,9)	113,6(25,9)	116,0(30,6)	0,599
Osmolaridad (mmol/Kg)	16	290,1(13,6)	289,6(8,8)	290,6(17,8)	0,958
Na (mM/L)	40	138,6(4,3)	139,3(3,5)	137,8(5,1)	0,080
K (mM/L)	39	4,2(0,5)	4,1(0,5)	4,2(0,4)	0,438
Bicarbonato (mEq/L)	21	27,7(5,8)	26,9(4,6)	28,8(7,6)	0,828
Cistatina C (mg/L)	-	-	-	-	-
Act. Protrombina [%]	31	76,3(19,3)	73,7(24,3)	79,1(12,1)	0,649
INR	31	1,2(0,6)	1,4(0,8)	1,1(0,1)	0,582
TFG-e MDRD	38	85,1(37,7)	88,2(37,3)	82,1(38,9)	0,759
TFG –e Cockcroft-Gault	36	81,0(44,1)	85,4(45,3)	76,8(43,7)	0,627
TFG-e cistatina C	-	-	-	-	-

Se representa media y (Desviación típica).

Tabla 27. Datos analíticos al alta.

	N	Global	Salino	Control	p
Hematocrito (%)	82	32,4(4,2)	32,3(3,7)	32,6(4,8)	0,603
Hemoglobina (g/dl)	81	10,9(1,3)	10,8(1,1)	11,0(1,5)	0,502
Prealbúmina (mg/dl)	26	17,0(4,1)	16,6(4,1)	17,4(4,2)	0,857
Albúmina(g/dl) [(X(DS)]	26	3,3(0,5)	3,3(0,5)	3,4(0,4)	0,797
Transferrina (mg/dl)	24	177,1(32,9)	169,3(39,7)	182,6(27,2)	0,558
Proteínas ligadas a retinol (mg/dl)	25	3,5(1,1)	3,6(1,1)	3,4(1,1)	0,584
Prot.totales (g/dl)	51	6,1(0,8)	6,0(0,8)	6,2(0,7)	0,303
Colesterol (mg/dl)	32	154,2(47,0)	158,6(35,9)	151,2(54,1)	0,420
GOT (U/L)	58	29,2(21,9)	34,5(27,5)	23,5(11,6)	0,105
GPT (U/L)	57	42,8(49,8)	53,0(64,2)	31,4(22,1)	0,182
Bilirrubina(mg/dl)	57	0,7(0,9)	0,9(1,2)	0,5(0,3)	0,344
Urea sérica (mg/dl)	49	40,3(32,2)	47,3(42,6)	33,0(12,5)	0,515
CrS (mg/dl)	82	1,0(0,5)	1,0(0,5)	1,0(0,5)	0,856
Glucemia(mg/dl)	83	112,8(38,9)	112,6(33,4)	113,1(43,7)	0,299
Osmolaridad (mmol/Kg)	32	285,4(11,2)	284,6(13,9)	286,0(9,0)	1,00
Na (mM/L)	80	138,2(3,8)	137,6(4,3)	138,9(3,1)	0,510
K (mM/L)	80	4,1(0,6)	4,2(0,5)	4,1(0,6)	0,954
Bicarbonato (mEq/L)	38	28,6(3,8)	28,5(4,2)	28,8(3,2)	0,930
Cistatina C (mg/L)	-	-	-	-	-
Act. Protrombina [%]	56	87,4(23,4)	87,4(24,7)	87,3(22,4)	0,844
INR	55	1,2(0,5)	1,1(0,4)	1,2(0,5)	0,572
TFG-e MDRD	82	83,0(28,7)	85,7(34,6)	80,3(21,4)	0,498
TFG –e Cockroft-Gault	80	82,8(39,0)	87,1(42,4)	78,5(35,3)	0,263
TFG-e cistatina C	-	-	-	-	-

Se representa media y (Desviación típica).

6.- Análisis secundarios:

Dado que no se ha demostrado la hipótesis de eficacia de esta tesis, no ha sido necesaria la realización de otros análisis secundarios tal y como estaba previsto en el diseño de este estudio.

7.- Acontecimientos adversos:

Los efectos adversos más prevalentes observados durante este estudio se detallan en la **Tabla 28**. La infección de la herida quirúrgica, la hipopotasemia, el sangrado postquirúrgico y el síndrome confusional agudo han sido más frecuentes en el grupo de intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa solamente en el caso de infección de la herida quirúrgica pero sin que esta diferencia tenga relevancia clínica. La anemia, la fiebre, la hiponatremia, las náuseas-vómitos, la diarrea, la extravasación de una vía y el dolor, han aparecido con más frecuencia en el grupo control, aunque esta diferencia sólo es significativa para el dolor y sobre todo para los grados más leves del mismo. Otros efectos adversos, han sido muy poco frecuentes y en ninguno de ellos se ha demostrado una diferencia significativa entre los dos grupos estudiados (**Tabla 29**).

Los efectos adversos más graves han sido la insuficiencia cardiaca, la angina, la dehiscencia de suturas y el shock séptico, perteneciendo todos ellos a efectos muy poco frecuentes ($< 1\% \geq 1\%$ según la medDRA) y con similar distribución en los dos grupos de estudio.

Tabla 28. Efectos adversos más frecuentes.

Efecto ² ario e intensidad	Global N=328	Salino N=162	Control N=166	P
Anemia	88(26,8)	43(26,5)	45(27,1)	0,098
▪ Grado 1	80(24,4)	37(22,8)	43(25,9)	
▪ Grado 2	8(2,4)	6(3,7)	2(1,2)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Fiebre	119(36,3)	57(35,2)	62(37,3)	0,084
▪ Grado 1	92(28,0)	44(27,1)	48(28,9)	
▪ Grado 2	26(7,9)	12(7,4)	14(8,4)	
▪ Grado 3	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	

Hiponatremia	23(7,0)	8(4,9)	15(9,0)	0,058
▪ Grado 1	22(6,7)	7(4,3)	15(9,0)	
▪ Grado 2	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
▪ Grado 3	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Hipopotasemia	28(8,5)	16(9,9)	12(7,2)	0,115
▪ Grado 1	27(8,2)	15(9,2)	12(7,2)	
▪ Grado 2	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Naúseas-Vómitos	37(11,3)	15(9,2)	22(13,2)	0,073
▪ Grado 1	33(10,0)	13(8,0)	20(12,0)	
▪ Grado 2	4(1,3)	2(1,2)	2(1,2)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Infec. Herida	35(10,7)	22(13,6)	13(7,8)	0,039
▪ Grado 1	20(6,1)	10(6,1)	10(6,0)	
▪ Grado 2	15(4,6)	12(7,4)	3(1,8)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Dolor	28(8,5)	5(3,1)	23(13,8)	0,001
▪ Grado 1	21(6,4)	3(1,8)	18(10,8)	
▪ Grado 2	5(1,5)	1(0,6)	4(2,4)	
▪ Grado 3	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
Sangrado Postqx	14(4,3)	9(5,5)	5(3,0)	0,112
▪ Grado 1	10(3,0)	7(4,3)	3(1,8)	
▪ Grado 2	3(1,0)	2(1,2)	1(0,6)	
▪ Grado 3	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Hiper glucemia	14(4,3)	7(4,3)	7(4,2)	0,214
▪ Grado 1	12(3,7)	6(3,7)	6(3,6)	
▪ Grado 2	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Diarrea	10(3,0)	4(2,5)	6(3,6)	0,212
▪ Grado 1	8(2,4)	3(1,8)	5(3,0)	
▪ Grado 2	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Extravasación vía	22(6,7)	10(6,2)	12(7,2)	0,164
▪ Grado 1	22(6,7)	10(6,2)	12(7,2)	
▪ Grado 2	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Síndrome Confusio- nal agudo	10(3,0)	7(4,3)	3(1,8)	0,110
▪ Grado 1	5(1,5)	2(1,2)	3(1,8)	
▪ Grado 2	5(1,5)	5(3,1)	0(0,0)	
▪ Grado 3	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	

Los datos se presentan en número de casos y (porcentaje).

Grado 1: leve, ocasiona ligeras molestias que no interfieren en su actividad.

Grado 2: moderada, suficiente como para reducir o afectar su actividad.

Grado 3: grave, incapacidad para llevar a cabo su actividad cotidiana.

Tabla 29. Efectos adversos poco frecuentes.

	Global (n=328)	Salino (n=162)	Control (n=166)	P
Cutáneos	13(3,9)	8(4,9)	5(3,0)	0,777
Urticaria	3(0,9)	3(1,85)	0(0,0)	
Rash cutáneo	2(0,6)	0(0,0)	2(1,2)	
Prurito	5(1,5)	3(1,85)	2(1,2)	
Eczema	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Flictenas	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Escara de decúbito	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Metabólicos	3(0,9)	0(0,0)	3(1,8)	0,103
Hipernatremia	2(0,6)	0(0,0)	2(1,2)	
Hipoglucemia	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Hemodinámicos	32(9,7)	18(11,1)	14(8,4)	0,235
Hipotensión	16(4,9)	6(3,7)	10(6,0)	
HTA	6(1,8)	5(3,1)	1(0,6)	
Arritmias (FA, taquicardia)	6(1,8)	4(2,5)	2(1,2)	
Insuficiencia cardiaca	3(0,9)	2(1,2)	1(0,6)	
Angina	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Respiratorios	29(8,7)	14(8,5)	15(9,0)	0,693
Tos	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
Disnea	6(1,8)	2(1,2)	4(2,4)	
Insuficiencia respiratoria	2(0,6)	0(0,0)	2(1,2)	
Infección respiratoria (neumonía, secreciones bronquiales)	13(3,9)	7(4,3)	6(3,6)	
Derrame pleural	3(0,9)	1(0,6)	2(1,2)	
Atelectasia	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Broncoespasmo	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Traqueotomía	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Gastrointestinales	36(9,9)	15(9,1)	21(12,6)	0,555
Epigastralgia/pirosis	3(0,9)	1(0,6)	2(1,2)	
Dehiscencia de suturas	3(0,9)	2(1,2)	1(0,6)	
Fístulas	6(1,8)	1(0,6)	5(3,0)	
Obstrucción/suboclusión /retraso funcionamiento colostomia	7(2,1)	4(2,5)	3(1,8)	
Hematoma abdominal	3(0,9)	2(1,2)	1(0,6)	
Abdomen agudo	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Ascitis	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Estenosis de la sutura	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Evisceración/eventración	3(0,9)	2(1,2)	1(0,6)	
Seroma/hematoma herida	2(0,6)	0(0,0)	2(1,2)	
Fecaloma	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Empaquetamiento	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Hemorragia digestiva al- ta/baja	4(1,2)	1(0,6)	3(1,8)	
Neurológicos	12(3,3)	6(3,6)	6(3,6)	0,768
Depresión	3(0,9)	1(0,6)	2(1,2)	
Insomnio	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Caida al suelo	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Ansiedad	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	
Ictus isquémico	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
Pérdida de fuerza en	2(0,3)	1(0,6)	1(0,6)	

miembros				
Crisis comicial	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Edema cerebral	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Infecciosos	20(6)	11(6,75)	9(5,4)	1,000
Shock séptico	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
Peritonitis	10(3,0)	4(2,5)	6(3,6)	
Absceso sacro	2(0,6)	2(1,2)	0(0,0)	
Celulitis	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
ITU	4(1,2)	3(1,85)	1(0,6)	
Vasculares	15(4,5)	9(5,5)	6(3,6)	0,793
Flebitis	11(3,3)	6(3,7)	5(3,0)	
TVP	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Edema de EEII	3(0,9)	2(1,2)	1(0,6)	
Hematológicas	5(1,5)	2(1,2)	3(1,8)	0,665
Plaquetopenia	2(0,6)	0(0,0)	2(1,2)	
Coagulopatía	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	
Eosinofilia	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Urinarias	2(0,6)	1(0,6)	1(0,6)	1,000
Uropatía obstructiva	1(0,3)	1(0,6)	0(0,0)	
Hematuria	1(0,3)	0(0,0)	1(0,6)	

Los datos se presentan en número de casos y (porcentaje).

DISCUSIÓN

1.- Interpretación de los resultados:

1.1 - Resumen de los resultados claves.

De los 328 pacientes incluidos en nuestro trabajo, 4,8% de los mismos, según RIFLE, ha desarrollado IRA en la primera semana tras la cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica. Sin embargo, al utilizar la clasificación AKIN, el porcentaje de los pacientes que ha desarrollado IRA se eleva hasta el 9,7%, demostrando que AKIN es una clasificación con más sensibilidad que RIFLE. Tanto el grupo hidratado como el grupo control han presentado características basales similares en cuanto a sexo, edad, datos antropométricos, comorbilidad, tratamiento previo, preparación colónica y tipo de cirugía, por lo que ambas poblaciones son homogéneas.

Con respecto a los datos analíticos basales, a excepción de la transferrina, las proteínas totales y la urea, el resto de datos han sido semejantes en los dos grupos de estudio. El valor de la transferrina y de las proteínas totales ha sido menor en el grupo de intervención que en el control, mientras que la urea ha sido mayor en el grupo de tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Tanto la transferrina como las proteínas totales se utilizan para valorar el estado nutricional de un paciente. Esta diferencia encontrada es un artefacto debido al número de comparaciones y pensamos que no tiene relevancia clínica. Ocurre lo mismo con el valor de la urea sérica basal.

No ha habido diferencias en cuanto a incidencia de IRA entre el grupo de intervención y el grupo control por lo que la hidratación que proponemos en el periodo preoperatorio no ha resultado eficaz para prevenir la IRA en este contexto. La IRA hospitalaria oscila entre un 5- 18%^(9, 41), dependiendo de las fuentes consultadas y de la definición de IRA empleada, siendo su incidencia progresivamente mayor en los últimos años^(33, 35, 40). En el ámbito quirúrgico, la IRA es una complicación grave y supone entre el 18-47%^(84, 267) de todos los pacientes con IRA hospitalaria. Un estudio retrospectivo⁽²⁶⁶⁾ realizado por nuestro grupo y en nuestro Centro, estimó la incidencia de IRA postoperatoria en un 7%. La población estudiada, en aquel momento, correspondió a pacientes sometidos a

cirugía abdominal mayor no laparoscópica que requirieron (por el motivo que fuese) ingreso en UCI como máximo de 48h.

Al utilizar RIFLE (clasificación similar a la que se empleó para estimar la incidencia en nuestro estudio piloto), la incidencia de IRA encontrada ha sido inferior a la esperada a la vista de los datos de aquel estudio. Dada la mayor sensibilidad de la clasificación AKIN, la incidencia de IRA obtenida con ella ha sido mayor, distanciándose de lo encontrado por otros autores^(84, 85). No es fácil comparar los datos publicados acerca de la incidencia de IRA postoperatoria con los datos obtenidos en nuestro trabajo. En la mayoría de estudios publicados en la literatura médica no se especifica el tipo de cirugía realizada y a veces tampoco se utiliza una definición de IRA estandarizada. Algunos autores emplean el término de “cirugía mayor no cardíaca” para incluir una gran variedad de cirugías, también vasculares que poco tienen que ver entre sí⁽⁸⁶⁾. Todas estas razones son las responsables de que la comparación entre estos estudios epidemiológicos nos den tan poca información útil y haga imposible extrapolar los resultados.

La gravedad del deterioro funcional renal en los casos que presentaron IRA fue similar en el grupo de tratamiento y en el grupo control. Esta similitud se observó tanto cuando se empleó la clasificación RIFLE, como cuando se utilizó AKIN. Con AKIN hemos clasificado a 26 pacientes de IRA en el grado más leve (1), mientras que con RIFLE (R) sólo hemos clasificado 12 pacientes, siendo este estadio de menor gravedad el que marca la diferente sensibilidad de las dos clasificaciones. En nuestra Tesis no hemos tenido ningún paciente con IRA en estadio ni “L” ni “E”.

Nuestra hipótesis de eficacia que proponía la administración de solución salina isotónica, para prevenir la IRA precoz en el postoperatorio de cirugía abdominal mayor no laparoscópica, en pacientes con función renal previa normal, puede descartarse, dado que la incidencia y la gravedad del daño funcional fueron semejantes en los dos grupos considerados.

En esta Tesis la variación media de la Crs respecto a las 24h, 48h, 72h y 7 días de la cirugía en relación con los valores basales fue similar en los dos grupos de

estudio. Sin embargo al analizar en esos tiempos la TFG media estimada por MDRD y por Cockcroft, se ha encontrado una diferencia significativa a las 72h entre estos grupos, demostrando una mayor TFG en el grupo de intervención, prehidratado con solución salina isotónica, respecto al grupo control, no prehidratado. Pero cuando la TFG se ha estimado con la Cistatina C, esta diferencia no se ha encontrado a las 72h, ni en ningún otro tiempo estudiado. Estos datos apuntan a que la TFG media estimada, tanto con MDRD como con Cockcroft, es más sensible para valorar cambios en el filtrado glomerular, que la TFG estimada con cistatina C. No obstante, aunque esta diferencia es estadísticamente significativa, a nivel global en el incremento medio de la TFG tiene poca relevancia clínica. Aunque en otros contextos, la cistatina C muestra una correlación elevada con la TFG y para algunos autores es el parámetro de elección para estimar la TFG, su uso en la IRA, una situación funcionalmente inestable, no se ha estudiado adecuadamente^(131, 268). Con respecto al volumen de diuresis no se ha observado ninguna diferencia significativa entre los grupos estudiados. Hay que considerar que el volumen de diuresis, ha sido una variable poco recogida debido a la amplitud de la muestra de pacientes, sobre todo a medida que va pasando el tiempo de ingreso, en los que la diuresis no se ha recogido ni medido en la planta. Por tanto, este valor no se ha considerado para estimar la incidencia de IRA con ninguna de las clasificaciones utilizadas. No obstante, los datos registrados de esta variable, demuestran que la distribución ha sido equilibrada en los dos grupos.

Para hacer el diagnóstico de IRA hemos utilizado las clasificaciones RIFLE y AKIN pues son las más utilizadas y han sido validadas en diversos contextos clínicos^(5, 6, 9, 24). No hemos utilizado explícitamente la clasificación KDIGO porque ha sido recientemente publicada⁽⁸⁾. Sin embargo, al haber considerado los casos de IRA, teniendo en cuenta ambas clasificaciones, podemos considerar que los casos identificados como IRA en esta Tesis cumplen los criterios de KDIGO. No utilizamos la cinética de la creatinina por ser un sistema de uso menos generalizado.

A efectos prácticos, también hemos presentado los resultados relacionados con la variable principal (Crs) en dos grandes grupos: Uno que corresponde a los acontecidos los primeros 7 días tras la cirugía y otro que incluye los resultados

que ocurren desde ese día al alta del paciente a su domicilio. De esta forma, podemos separar los casos de IRA precoz, relacionados directamente con la cirugía, alteraciones hemodinámicas y factores nefrotóxicos, de los de la IRA tardía que tienen que ver más con complicaciones de la cirugía, como sepsis y/o FMO y que pensamos serían difícilmente prevenibles con nuestra intervención⁽³⁷⁾.

La mortalidad global de la población de estudio ha sido del 2,4%, sin que se haya demostrado diferencia entre los dos grupos. La mortalidad en el subgrupo de pacientes con IRA analizando todo el periodo de ingreso hospitalario, fue de 23,5%, si consideramos 34 pacientes con IRA según AKIN y de 30%, si consideramos 20 pacientes con IRA según RIFLE. Las cifras publicadas en la literatura son más altas, en torno al 50% y depende de los diferentes trabajos publicados así como de la gravedad de la misma^(11, 42) esta diferencia puede radicar en que a todos nuestros pacientes se les sometió a cirugías programadas, mientras que otros trabajos incluyen también enfermos con cirugías urgentes. De los 8 pacientes que han fallecido en nuestro estudio, todos habían desarrollado algún grado de IRA según AKIN.

Seis de los pacientes con IRA (17,6% si consideramos AKIN) y cinco (25% si consideramos RIFLE) han necesitado TRS en algún momento del ingreso, sin que esta diferencia entre las dos ramas del estudio sea significativa. Por tanto un 1,8% de nuestra cohorte ha precisado tratamiento sustitutivo. Mientras que la tasa de TRS en pacientes sometidos a cirugía cardíaca reglada se estima en un 2% ⁽³⁷⁾, la necesidad de dicho tratamiento en pacientes intervenidos de forma programada de cirugía abdominal compleja no laparoscópica se desconoce. Nuestros datos son los primeros publicados al respecto en relación en una población con función renal basal normal.

En cuanto a la necesidad de UCI y tiempo de estancia en esta Unidad, tampoco ha habido diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Con respecto a las analíticas correspondientes al periodo postoperatorio no ha habido diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control, a excepción del colesterol y la actividad de protrombina al séptimo día, y la actividad de protrombina más alta junto a menor TFG (MDRD y Cockcroft) en el grupo de inter-

vención a las 72h, ambos valores más elevados en el grupo prehidratado con $p < 0,05$, aunque la trascendencia clínica de esta diferencia no parece relevante.

En los últimos años y como ya hemos comentado con anterioridad en esta Tesis, se está dando mucha importancia a la identificación temprana de la IRA con el objetivo de intentar mejorar la evolución clínica de los pacientes que la padecen^(134, 137). Para ello el empleo de un panel de biomarcadores en plasma y/o en orina, que permitan un diagnóstico y una intervención precoces, parece fundamental para conseguir dicho objetivo. A este respecto hemos intentado analizar el valor de la Cistatina C plasmática como biomarcador de IRA postoperatoria, en una población de cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica. Sin embargo, una vez concluido este trabajo y analizado los valores medidos en plasma, no hemos podido demostrar diferencia entre los dos grupos de estudio. Tampoco hemos podido demostrar que la elevación de la Cistatina C en los pacientes que desarrollan IRA en los tres primeros días tras esta cirugía, ocurra antes que la elevación de la creatinina sérica, por lo que no hemos demostrado su precocidad en el diagnóstico de IRA postoperatoria (**Figura 13**).

El abordaje laparoscópico se ha asociado a disfunción renal. Son cuatro⁽⁹⁴⁾ los mecanismos que explican el posible daño renal durante este abordaje quirúrgico: El aumento de la presión intraabdominal por el neumoperitoneo con la compresión del parénquima renal y de los vasos que conlleva una activación de SRAA, la liberación de HAD, la acidosis respiratoria que conduce a una vasoconstricción y la hipoperfusión cortical debido a la mayor afluencia de sangre a la médula renal. Para evitar artefactos en la interpretación de los resultados, en esta Tesis no se han incluido pacientes intervenidos de cirugía abdominal, cuyo abordaje haya sido por vía laparoscópica.

De todos los efectos adversos ocurridos, únicamente la infección de la herida quirúrgica y el dolor han demostrado una diferencia significativa entre los dos grupos de estudio. La infección de la herida quirúrgica ha sido más frecuente en el grupo de intervención que en el grupo control. Esta diferencia aunque es estadísticamente significativa no tuvo trascendencia clínica. Con respecto al dolor durante el postoperatorio, aunque también se ha demostrado una diferencia

estadísticamente significativa siendo más frecuente en el grupo control, no parece que clínicamente esta diferencia sea importante, máximo cuando la diferencia ha sido más notable para los grados menores de dolor, es decir para el dolor leve que ocasiona ligeras molestias y no interfiere con la actividad normal del paciente.

Tal como se requería por el diseño del estudio se realizó un análisis intermedio cuando alcanzamos los 300 pacientes reclutados.

El hecho de no encontrar diferencias significativas de incidencia de IRA postoperatoria entre los dos grupos analizados, unido a la baja incidencia de la misma, hizo que un comité externo considerara fútil continuar el estudio. Por ello éste finalizó sin completar el reclutamiento de todos los pacientes que inicialmente se estimaron necesarios. Por tanto la hipótesis de eficacia de esta Tesis, que suponía una disminución de la IRA tras cirugía abdominal mayor no laparoscópica al realizar una hidratación intravenosa preoperatoria, no ha quedado demostrada. No obstante, podemos afirmar que la administración preoperatoria de solución salina isotónica por vía intravenosa, aunque no ha tenido el efecto preventivo esperado, tampoco tuvo un efecto negativo de importancia clínica en estos pacientes y por tanto la hipótesis de seguridad sí ha sido demostrada.

No existen publicados hasta la fecha estudios aleatorizados y prospectivos cuyo objetivo principal sea la profilaxis de la IRA asociada a la cirugía abdominal mayor no laparoscópica con hidratación intravenosa previa a la cirugía. Este estudio es el primero que ha analizado si una pauta de hidratación intravenosa antes de la cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica previene la IRA.

1.2- Posibles mecanismos y explicaciones de los resultados.

Son varios los motivos que pueden justificar estos resultados. Una explicación puede ser que la incidencia real de IRA postoperatoria obtenida, es menor a la que estimó nuestro grupo en un estudio piloto antes de comenzar con este EC⁽²⁶⁶⁾. Es posible que el diseño estadístico y la estimación de la “n” necesaria, realizado en base a ese dato, pudiera haber provocado que el estudio se hubiera diseñado con menor potencia estadística que la necesaria y la magnitud del efec-

to que podría obtenerse con la profilaxis sería menor que el previsto. Probablemente la población del estudio piloto y la de este EC fueran diferentes y no equiparables, pues aquella incluye únicamente pacientes de UCI, mientras que la de este estudio incluyó todos los pacientes intervenidos, con independencia del lugar de hospitalización y cuidado en el postoperatorio inmediato. Sin embargo al analizar en los pacientes que precisaron UCI, la aparición de IRA según RIFLE en la primera semana del postoperatorio, encontramos que la incidencia es de 4,1%, un valor prácticamente igual al encontrado en el conjunto de nuestra población (ingresados en UCI + ingresados en planta). Este hecho puede deberse a que en nuestra población de estudio la gravedad de los pacientes de UCI era muy baja y podía equipararse a la de los pacientes hospitalizados en planta.

Otra posible explicación es que no hayamos seleccionado de forma adecuada los pacientes que podrían haberse beneficiado de la hidratación preoperatoria. Actualmente la evidencia científica sugiere evitar tanto la hipovolemia como la hipervolemia para la prevención de la IRA perioperatoria⁽¹⁷⁹⁾. Sin embargo, medir la volemia en un paciente es muy difícil⁽¹⁷¹⁾ y no se hace de forma rutinaria en los pacientes quirúrgicos. Tampoco la clínica clásica de hipotensión, taquicardia y oliguria, que acompañan a la hipovolemia nos ayuda mucho, pues estos signos a veces sólo aparecen cuando la hipovolemia es importante y se ha perdido más del 10% del volumen circulante. Se ha comprobado en voluntarios sanos que pueden perder hasta el 25% del volumen de la sangre total sin que haya un cambio significativo en la frecuencia cardiaca ni la presión arterial, mientras que en el mismo sujeto una monitorización avanzada es capaz de mostrar una reducción significativa en el volumen sistólico⁽¹⁷⁹⁾. Las técnicas estáticas de monitorización hemodinámica tradicionales no son útiles para conocer el estado de la volemia. En este sentido la PVC ha demostrado ser un predictor muy pobre de valoración de la respuesta a la administración de volumen, de tal forma que una revisión sistemática reciente⁽²⁶⁹⁾ recomienda no utilizarla de forma rutinaria para este fin en los pacientes de UCI ni de quirófano. Sin embargo, para nuestro estudio posiblemente habría sido mejor intentar medir la tendencia de este valor teniendo en cuenta este hándicap y asumiendo cierto error, al dar por hecho que todos los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor están hipovolémicos debido al ayuno, a factores de riesgo y/o a la utilización de soluciones eva-

cuantes de colon. Probablemente los pacientes beneficiados habrían sido aquellos con una hipovolemia subclínica o incluso aquellos que estando normovolemicos, pudieran mejorar su volumen sistólico tras la administración de fluidos, es decir todos aquellos pacientes situados a la izquierda de la curva de Frank-Starling⁽¹⁷⁹⁾, donde el incremento de la volemia es capaz de aumentar el volumen sistólico (**figura 17**).

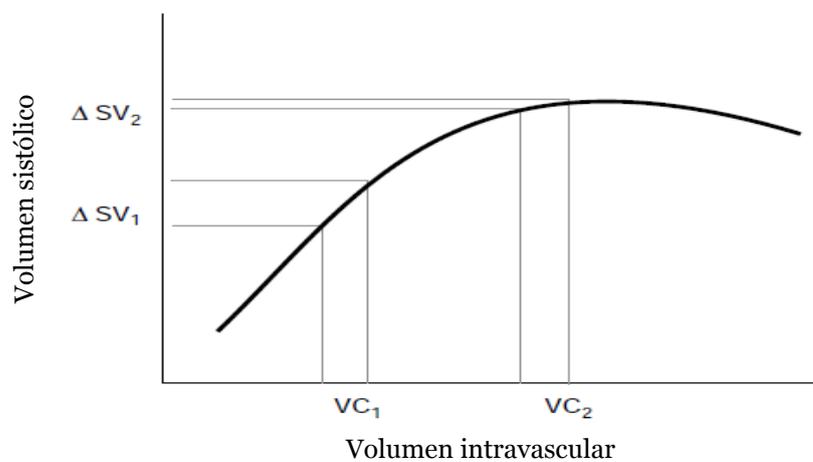


Figura 17. Curva Frank-Starling. (modificado referencia 179). Cambio del volumen sistólico dependiendo del volumen intravascular administrado.

A posteriori, pensamos que la hidratación preoperatoria debería haberse realizado, para conseguir como objetivo pacientes situados de forma óptima en dicha curva. Para que esto hubiese sido posible, tendríamos que haber monitorizado su respuesta hemodinámica no solamente durante la cirugía, si no 12h antes de la misma, que es cuando se realiza nuestra intervención e, idealmente, durante todo el periodo postoperatorio.

En los últimos años se han desarrollado métodos poco invasivos para monitorizar la volemia y evaluar cómo se modifica ésta tras el aporte de fluidos intravenosos⁽²⁷⁰⁾. Cuando diseñamos este EC estos dispositivos no estaban disponibles

en nuestro Centro y, aunque comenzaban a utilizarse en otros países europeos de forma rutinaria, en nuestro país esto era impensable. Durante el tiempo quirúrgico fue el anesestesiólogo responsable quien administró una fluidoterapia intraoperatoria en base al estado del paciente y los conocimientos teóricos clásicos⁽²⁵⁹⁾. Nosotros realizamos una hidratación 12 horas previas a la cirugía solamente al grupo de intervención, pensando que, como se ha demostrado en otros contextos (NIC, rabiomiolisis)^(108, 113, 203), sería suficiente para demostrar el efecto beneficioso. Con todo, una monitorización excesiva a todos los pacientes hubiera limitado el reclutamiento de los mismos y exigido la dedicación exclusiva al estudio de un anesestesiólogo, lo que lo hubiera hecho inviable el trabajo dada la ausencia de financiación para la totalidad de recursos humanos necesarios.

Otro motivo que puede explicar que no se hayan encontrado diferencias significativas de incidencia de IRA postoperatoria en los dos grupos de estudio, es que durante la cirugía, la administración de fluidos se realizó libremente por el anesestesiólogo responsable y sin someterse a ningún protocolo, de tal forma que el probable efecto preventivo de la hidratación del grupo tratamiento podría igualarse a la del grupo control, si estos pacientes reciben mayor aporte de fluidos en el periodo intra y postoperatorio inmediato. En nuestro estudio, con respecto al tiempo intraoperatorio, los pacientes del grupo control recibieron mayor cantidad de fluidos (cristaloides y coloides), aunque esta diferencia no fue significativa (3289 ml en el grupo tratado frente a 3561 ml en el grupo control). Sin embargo la pérdida de fluidos estimada durante la cirugía, también fue mayor en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (3156 ml en el grupo tratamiento frente a 3747 ml en el grupo control). Si tenemos en cuenta el balance intraoperatorio que resulta de la diferencia entre los líquidos administrados y las pérdidas estimadas, observamos que en el grupo control el balance es negativo al compararlo con el grupo de tratamiento. Aunque esta diferencia tiene significancia estadística ($p = 0,006$), pensamos que estos números no tienen relevancia clínica pues la diferencia media de volúmenes entre los dos grupos fue de 319,4 ml. Por tanto no parece que este hecho haya influido en el resultado. Hubiese sido muy interesante conocer la cantidad de fluidos que recibieron los pacientes en el periodo postoperatorio inmediato para valorar si en

efecto el grupo control recibió mayor aporte, hecho que sí hubiese podido diluir el efecto de nuestra profilaxis. Sin embargo este dato no ha sido recogido.

Durante los últimos dos años de este EC, la utilización de técnicas de monitorización hemodinámica más avanzadas y menos invasivas (Eco Doppler transesofágico, monitorización basada en la morfología de la onda de la presión arterial), nos han permitido realizar probablemente un manejo de líquidos más adecuado⁽²⁷⁰⁾, según unos objetivos hemodinámicos marcados, encaminadas al mantenimiento de la normovolemia perioperatoria del paciente. Es posible, que este manejo haya podido modificar la incidencia de IRA postoperatoria en nuestro hospital, un hecho decisivo en la reducción de la incidencia de IRA perioperatoria y por tanto en su profilaxis en nuestro Centro.

El escaso empleo de agentes nefrotóxicos en el periodo preoperatorio (ya no sólo antibióticos, si no contrastes radiológicos) en ambos grupos también podría ser un motivo, de baja incidencia de IRA.

1.3 - Comparación con otros trabajos similares.

Hace más de dos décadas que se publicó la asociación entre IRA hospitalaria y cirugía⁽³⁴⁾. Desde entonces han continuado apareciendo trabajos al respecto^(33, 84, 88, 271). Mientras la cirugía cardiaca ha sido ampliamente estudiada en relación con la IRA^(92, 98, 105), la abdominal no se ha estudiado con tanta frecuencia en la literatura médica^(86, 170). Como ya hemos explicado en la introducción de esta tesis, a veces los autores incluyen la cirugía abdominal en el término amplio de “cirugía no cardiaca”, lo que hace difícil saber con claridad de qué tipo de cirugía se trata. Dentro del término de cirugía abdominal se incluye muchas veces la cirugía vascular que conlleva con frecuencia la administración de contrastes radiológicos durante el periodo perioperatorio. Es por tanto este, un grupo heterogéneo de cirugías.

Se han estudiado diversas estrategias encaminadas a la profilaxis de la IRA asociada a cirugía, sin haber encontrado hasta el momento una que sea totalmente efectiva en este contexto. Sin embargo, con respecto a la NIC una gran cantidad de estudios han puesto de manifiesto que la hidratación previa a la exposición del contraste, es la estrategia más eficaz para su prevención. Así lo refleja el me-

tanálisis realizado por Ho y colaboradores⁽²⁷²⁾ y otros trabajos publicados^(204, 273). Existen estudios, en los que distintas pautas y tipos de fluidoterapia, han demostrado resultados positivos en la prevención de esta nefropatía^(273, 274). Mueller y cols en 2002, en un estudio prospectivo y aleatorizado, realizado con 1620 pacientes sometidos a angioplastia coronaria, publicaron que la hidratación con solución salina isotónica, fue superior para prevenir la NIC comparada con solución salina hipotónica⁽²⁰⁴⁾. Ho y Morgan⁽²⁷²⁾ demostraron que el bicarbonato sódico isotónico es efectivo y seguro, para reducir la NIC. En la literatura médica, también se han publicado estudios comparando diferentes tipos de fluidos, con diferentes concentraciones de sodio en solución⁽²⁷⁵⁾. Otros autores sugieren que el bicarbonato sódico es mejor que la solución salina isotónica para prevenir la NIC, aunque esta última también es efectiva ^(274 - 276). Estos resultados no mejoran si se añade N-acetilcisteína a esa hidratación⁽²⁷⁶⁾. Los mecanismos exactos por los que la expansión con volumen protege el desarrollo de NIC (inhibición de respuesta humoral, dilucional..etc) son desconocidos en su totalidad y ya han sido expuestos anteriormente.

Además de la NIC, sabemos también que se ha utilizado la hidratación preoperatoria, como prevención del fallo renal, en distintos tipos de cirugía cardiovascular obteniendo diferentes resultados^(176, 277). Aunque no todos los procedimientos cardiovasculares quirúrgicos se asocian a IRA con la misma intensidad⁽⁹⁸⁾, si parece que, de forma global, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar, la incidencia de IRA es menor cuando se administra hidratación previa a la cirugía⁽²¹⁴⁾. En el contexto de la cirugía cardíaca también se ha recomendado que la fluidoterapia debe estar basada en unos objetivos hemodinámicas, que aseguren la normovolemia del paciente con la finalidad de disminuir la IRA⁽²¹⁴⁾. Algunos autores han sugerido que la administración intravenosa de un bolo de bicarbonato sódico, seguido de una perfusión continua, disminuye la incidencia de fallo renal agudo en estos pacientes⁽²⁷⁷⁾ y este efecto beneficioso es mayor si se utiliza bicarbonato en vez de solución salina fisiológica⁽²⁷⁸⁾, lo que unido al efecto barredor de los radicales libres de oxígeno podría sugerir el uso de bicarbonato sódico en el ámbito quirúrgico. No obstante, recientemente se han publicado datos que niegan este efecto nefroprotector del bicarbonato en la cirugía cardíaca, por lo que su administración profiláctica no está tan clara⁽²⁷⁹⁾.

Con respecto a la cirugía abdominal, existen pocos trabajos que estudien la prevención de la IRA comparando diferentes fluidos entre sí y/o con placebo⁽¹⁹⁶⁾. La literatura recomienda, de forma genérica y refiriéndose a esta cirugía, con el término “cirugía mayor no cardíaca”⁽¹⁷⁰⁾, realizar una adecuada expansión de la volemia utilizando fluidos intravenosos, evitando la hipovolemia y la hipervolemia, sin concretar nada más en sus recomendaciones^(89, 95, 170, 175).

Otro problema que nos encontramos cuando revisamos trabajos de cirugía abdominal, es que se emplean de forma frecuente para referirse a la fluidoterapia, términos como administración de volumen criterio “restrictivo” y “liberal”, sin que éstos estén bien definidos, lo que impide conocer con exactitud la cantidad real del fluido administrado, siendo muy difícil evaluar los resultados y comparar unos estudios con otros. Se añade además, a estos resultados controvertidos, la escasez de datos sobre la función renal basal en estas publicaciones, lo que hace aún más difícil la interpretación de su utilidad en la prevención de la IRA asociada a cirugía abdominal.

Aunque Merten y cols⁽¹¹⁸⁾ habían apuntado un posible efecto superior del bicarbonato sódico iv sobre la prehidratación con solución salina isotónica en la prevención de la NIC, su uso en el momento de diseñar esta Tesis no se había generalizado, ni tampoco confirmado esa observación, por lo que no nosotros no lo consideramos.

Que nosotros conozcamos, hasta la fecha no existe publicado ningún estudio prospectivo y aleatorizado, realizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica en el que se haya probado una pauta de hidratación como profilaxis de la IRA. En este aspecto nuestro trabajo es muy novedoso, pues es el primero realizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal exclusivamente, que propone como profilaxis de la IRA un régimen de hidratación intravenosa prequirúrgico.

1.4- Limitaciones del estudio.

El hecho de no incluir pacientes intervenidos de urgencias nos permitió excluir situaciones complicadas donde la sepsis u otros mecanismos presentes pudieran ocasionar interferencias en la interpretación de los resultados.

Las limitaciones que tiene este estudio son las que siguen:

1.4.1.- Utilizar una incidencia de IRA estimada en pacientes con ingreso en UCI para calcular el tamaño muestral necesario en nuestro EC. Dado que la incidencia de IRA en pacientes con ingreso en UCI suele ser mayor que la de pacientes ingresados en planta, aceptar un valor del 7%, podría haber sobreestimado el número de pacientes que estando ingresados en planta ha desarrollado IRA. Esta diferencia entre la incidencia encontrada en el estudio piloto y la observada en las primeras 72h en nuestro de nuestro EC condicionó la interrupción prematura del EC.

En nuestro estudio piloto, la incidencia de IRA se calculó con una clasificación similar a RIFLE. En aquel entonces no utilizamos la clasificación RIFLE porque estaba recién publicada y todavía ho había sido ampliamente validada.

1.4.2.- Dar por hecho que los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica, presentan siempre cierto grado de hipovolemia durante el preoperatorio inmediato y la causa de IRA tras cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica es la hipovolemia cuando muy probablemente su etiología sea multifactorial.

La hipovolemia en esta población puede ser debida al periodo prolongado (8h) en ayunas previo a la cirugía, a la administración de soluciones evacuantes de cólon y a factores de riesgo propios de cada paciente ^(85, 86), como la edad o la toma crónica de diuréticos. En base a esta información deberíamos haber arbitrado una manera de seleccionar los pacientes que se hubiesen beneficiado de la administración de fluidos. Estos pacientes son los situados en la izquierda en la curva de Frank Starling y solo en éstos, deberíamos haber realizado la profilaxis propuesta.

1.4.3.-No intervenir en la pauta de hidratación durante el periodo intra ni postoperatorio. Durante la cirugía el anestesiólogo fue el responsable de la elección del tipo y cantidad de fluidos administrados en cada paciente. Durante el periodo postoperatorio, fue el cirujano encargado quien indicó la pauta de fluidoterapia a seguir en cada sujeto. En ninguna de las dos situaciones

se tuvo en cuenta el grupo de estudio en el que se habían incluido estos pacientes y la fluidoterapia durante estos periodos se hizo teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente por sus médicos responsables. Esta actuación ha podido permitir que finalmente los pacientes del grupo control hayan podido recibir mayor cantidad de líquidos en el postoperatorio que los del grupo de intervención, por lo que el efecto de la hidratación preoperatoria (intervención), podría haberse anulado. Sabemos que el balance de líquidos del periodo quirúrgico a pesar de demostrar una diferencia significativa a favor del grupo tratado, no es relevante clínicamente. Sin embargo no tenemos información acerca del balance durante el periodo postoperatorio.

1.4.4.-Tratarse de un estudio unicéntrico por lo que no tiene validez externa.

1.4.5.-No haber utilizado los volúmenes de diuresis para el cálculo de la incidencia de IRA. En esta Tesis hemos empleado las clasificaciones RIFLE y AKIN para el diagnóstico de IRA, utilizando únicamente el incremento de la Crs y el descenso de la TFG según correspondía. Las diuresis no las hemos considerado, como ocurre en muchos trabajos publicados al respecto, porque ha sido imposible medirlas y registrarlas en la totalidad de los pacientes. También sabemos que el volumen de diuresis se modifica de forma notable con la administración de diuréticos y esto hubiese limitado la interpretación de los resultados.

1.5- Implicaciones para futuras investigaciones.

La hidratación perioperatoria encaminada a conseguir la normovolemía parece un pilar fundamental en la prevención de la IRA postoperatoria y así ha sido demostrado en cirugía cardiaca. En la cirugía del trasplante renal una situación en la que a veces los pacientes están ligeramente depleccionados de volumen si se ha realizado una hemodiálisis preoperatoria, se ha comprobado que en los enfermos en los que se evitó realizar un balance negativo, quedando con un cierto exceso de volumen, la función renal precoz tras el trasplante era mejor. Para los estudios realizados con pacientes sometidos a cirugía abdominal, tendríamos que seleccionar a los pacientes de mayor riesgo (según nos aconseja la lite-

ratura médica con las escalas de riesgo, ayunas de 8 horas, edad avanzada y comorbilidad asociada, administración de solución evacuante, tipo de cirugía..etc). En estos pacientes, deberíamos monitorizar obligatoriamente su respuesta hemodinámica al aporte de líquidos y tener como objetivo el conseguir optimizar su volemia.

Dada la ausencia de estudios prospectivos previos sobre la incidencia de IRA en cirugía abdominal mayor programada no laparoscópica, los datos obtenidos en esta Tesis podrán ser utilizados como referencia en estudios posteriores.

Habría que diseñar estudios con el objetivo de esclarecer la fisiopatología de la IRA asociada a cirugía abdominal mayor, para que este conocimiento permita orientarnos hacia una estrategia más efectiva de prevención.

Es posible que la profilaxis de la IRA perioperatoria se consiga con la administración de estatinas y/o con la alcalinización urinaria con bicarbonato sódico, ya que es la pauta de hidratación más prometedora pero para demostrarlo se necesitan más estudios aleatorizados que comprueben estos datos.

1.6- Implicaciones clínicas.

Puesto que esta Tesis es un EC y su capacidad para demostrar hipótesis es la mayor existente, podemos afirmar una vez analizados los datos del mismo, que la administración intravenosa de solución salina isotónica a 1,5ml/kg/h, 12h antes de la cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica, no es eficaz como profilaxis de la IRA postoperatoria en cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica. Así mismo, esta pauta ha demostrado no provocar efectos adversos de relevancia clínica por lo que es una medicación segura.

1.7- Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual.

No debe realizarse profilaxis de la IRA en la cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica con la administración de solución salina isotónica intravenosa 12h antes de la misma. En la nefropatía inducida por contraste la prevención si se ha conseguido con una pauta similar .

CONCLUSIONES

1.- Nuestro estudio no ha demostrado eficacia en la prevención de la IRA en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica, tras la administración intravenosa de solución salina isotónica en perfusión continua, durante las 12 horas previas a dicha cirugía. Esta ausencia de efecto también se ha demostrado tanto en:

1.1- la necesidad de terapia renal sustitutiva,

1.2- la necesidad de UCI para estos pacientes durante su ingreso hospitalario como,

1.3- la tasa de mortalidad durante el ingreso.

2.- La frecuencia observada de IRA con la clasificación RIFLE en los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva no laparoscópica, es baja.

3.- Utilizando la clasificación AKIN, la frecuencia observada de IRA postoperatoria es mayor que con RIFLE, quedando demostrada así la mayor sensibilidad de aquella clasificación al menos en esta población.

4.- La gravedad de la IRA postoperatoria en nuestro estudio ha sido baja, clasificándose la mayoría de casos en los estadios más leves.

5.- El 18% según AKIN y el 30% según RIFLE, de los casos de IRA postoperatoria han sido tardíos y muy probablemente poco relacionados con las alteraciones hemodinámicas ocurridas en el periodo intraoperatorio, por tanto difícilmente modificables con la profilaxis que propone nuestro grupo.

6.- En este trabajo ha quedado demostrada la seguridad de la administración intravenosa de solución salina isotónica a 1,5 ml/kg/h, 12 horas antes de la cirugía ya que en ninguno de los grupos de estudio han aparecido efectos adversos clínicamente relevantes.

7.- No hemos podido demostrar que el incremento de la Cistatina C en los pacientes con IRA sea más precoz que la elevación de la creatinina sérica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Liaño F, Candela A, Tenorio MT, Rodriguez-Palomares JR.** La IRA en la UCI: Concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. En, Manejo de la disfunción aguda del riñón. Págs 1-22. Editores: Poch E, Liaño F, Gainza FJ. Ergon, 2011, Majadahonda.
- 2.- Abuelo JG.** Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007; 357: 797-805.
- 3.- Liaño F, Pascual J.** Acute renal failure: causes and prognosis. Págs 8-16. En, Atlas of diseases of the kidney. Editores: Schier RW, Besl T y V. Bonventre. J Blacwell science, Philadelphia, 1998.
- 4.- Metha R.** Acute renal failure definitions and classifications time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2178-2187.
- 5.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup.** Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 2004; 8:R204-R212.
- 6.- Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG.** Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
- 7.- Waikar SS, Bonventre JV.** Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:672-679.
- 8.- Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Biesen WV.** A european renal best practice (ERBP) position statement on the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:4263-4272.
- 9.- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C:** An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1913-1917.
- 10.- Ostermann M, Chang RW.** Acute Kidney Injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35:1837-43.

- 11.- Abosaif NY, Tolba YA, Russell J, El Nahas AM.** The outcome of acute Renal Failure in the Intensive Care Unit according to RIFLE: Model Application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:1038-1048.
- 12.- Hoste EA, Kellum JA.** Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007; 156:32-38.
- 13.- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C.** Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Int Care Med* 2007; 33:409-413.
- 14.- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C.** The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol.* 2007; 156:10-16.
- 15.- Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A.** Incidence and outcomes in acute kidney injury: A comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1292-1298.
- 16.- Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Carreira M, Gomes da Costa A, Cadeiro A, Martins-Prata M.** An assessment of rifle criteria for acute renal failure in severely burned patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:285.
- 17.- Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V.** Acute Renal Failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81:542-546.
- 18.- Chen YC, Chen TH.** The RIFLE criteria and renal prognosis in acute kidney injury. *Kidney International.* 2008; 74:1492-1493.
- 19.- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA:** RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73.
- 20.- Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R.** A multicenter evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1203-1210.
- 21.- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL.** Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71:1028-1035.
- 22.- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW.** Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3365-3370.

- 23.- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M:** Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1597-1605.
- 24.- Bagshaw SM, George C, Bellomo R.** A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:1569-1574.
- 25.- Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA:** Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36:1397-1403.
- 26.- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartell JE, Perkins RM.** Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 81:477-485.
- 27.- Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D.** Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008; 36:1129-1137.
- 28.- Lopes JA, Jorge S, Gonçalves S, Raimundo M, Resende L, Lourenço F, Lacerda JM, Prata MM:** Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury (AKI) after myeloablative hematopoietic cell transplantation on long-term patient's survival. *Bone Marrow Transplant.* 2008 ;42:619-626.
- 29.- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W et al.** Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Medicine* 2009;35:1692-1702.
- 30.- Ostermann M, Chang RWS.** Challenges of defining acute kidney injury. *Q J Med.* 2011; 104:237-243.
- 31.- Liaño F, Alvarez-Rangel, Junco E.** Definiciones de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología.* 2007; 27 (supl3): 3-14.
- 32.- Liaño F, Tenorio MT.** Fracaso renal agudo: conceptos y epidemiología. Págs 733-738. En, nefrología clínica. 3ª edición. Editor, Hernando L et al. Editorial Media-Panamericana. Madrid 2008.
- 33.- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL; for the acute kidney injury advisory group**

of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: A meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; Junio 6

34.- Liaño F, Pascual J y The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter community-based study. *Kidney Int.* 1996; 50: 811-818.

35.- Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring aki. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:37-42.

36.- Liaño F, Pascual J. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol.* 1998; 18:541-550.

37.- Hoste EAJ, Kellum JA, Katz NM, Rosner M, Haase M, Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2010; 165:1-8.

38.- Liangos O, Wald R, O´Bell JW, Price L, Pereira BJ y Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1:43-51.

39.- Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM et Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007; 27:208-212.

40.- Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ et al: incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992-2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1135-1142.

41.- Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med.* 1987; 83:65-71.

42.- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit Care Med.* 2008; 36(4suppl):s146-s151.

43.- Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007; 72:208-212.

44.- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294:813-818.

- 45.- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E:** The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998; 66:S16-S24.
- 46.- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ:** Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French study group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996; 4:192-198.
- 47.- WJK Santos, DMT Zanetta, AC Pires, SMA Lobo, EQ Lima, EA Burdmann.** Patients with ischemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit- a homogeneous population? *Crit Care.* 2006; 10:R68.
- 48.- James MT, Hemmelgarm BR, Wiebe N, Parnu N, Manns BJ, Klarenbach SW, Tonelli M.** Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376:2096-2013.
- 49.- Feest TG, Round A, Hamad S.** Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ.* 1993; 306:481-483.
- 50.- Coca SG, King TK, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR.** The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetes veterans. *Kid Int* 2010; 78:926-933.
- 51.- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR.** Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kid Dis* 2009; 53:961-973.
- 52.- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI:** The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996; 275:1489-1494.
- 53.- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL:** Has mortality from acute renal failure decreased?. A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005; 118:827-832.
- 54.- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM.** Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1143-1150

- 55.- Bagshaw SM, George C, Bellomo R:** Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007; 11:R68.
- 56.- Bagshaw SM, George C, Bellomo R and the ANZICS database management comité.** Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical Care*. 2008; 12:247.
- 57.- Macedo E, Bouchard J, Mehta R.** Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14:660-665.
- 58.- Felipe Fernández.** Evolución a largo plazo de la NTA:factores que influyen la supervivencia y la función renal. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. Departamento de Medicina. Director: Fernando Liaño. 2003.
- 59.- Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F.** Long-term functional evolution after acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:3859-3866.
- 60.- Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Saudan PS.** Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:2186-2189.
- 61.- Schiff H.** Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1248-1252.
- 62.- Bagshaw SM, Mortis G, Godinez-Luna T, Doig CJ, Laupland KB.** Renal recovery after severe acute renal failure. *Int J Artif Organs*. 2006; 29:1023-30.
- 63.- Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL;** Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 281:F887-F889.
- 64.-Yang L, Humphreys BD, Bonventre JV.** Pathophysiology of acute kidney injury to chronic kidney disease: maladaptive repair. *Contrib Nephrol*. 2011; 174:149-155.
- 65.- Bagshaw SM.** Epidemiology of renal recovery after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12(6):544-550.
- 66.- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eqgers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ:** Acute Kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:223-228.

- 67.- Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE.** The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79:1361-1369.
- 68.- Morgera S, Sneider M, Neumayer HH.** Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36:S193-S197.
- 69.- Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA.** Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:1970-1974.
- 70.- Brandt MM, Falvo AJ, Rubinfeld IS, Blyden D, Durrani NK, Horst HM.** Renal dysfunction in trauma: even a little costs a lot. *J Trauma.* 2007; 62:1362-1364.
- 71.- Fischer MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, Glazner JE, Parikh CR.** Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Disease.* 2005; 46:1049-1057.
- 72.- Oliver J.** Correlations of structure and function and mechanisms of recovery in acute tubular necrosis. *Am J Med.* 1953; 535-357.
- 73.- Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD.** The morphology of “acute tubular necrosis” in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore).* 1979; 58:362-376.
- 74.- Badr KF, Ichikawa I.** Prerenal Failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med.* 1988; 319:623-629
- 75.- Bonventre JV, Weinberg JM.** Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2199–2210.
- 76.- Bonventre JV, Yang L.** Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011; 121: 4210-4221.
- 77.- Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA.** Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002; 62:1539-1549.
- 78.- Conger J.** Hemodynamic factors in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther.* 1997; 4 (2 suppl 1):25–37.
- 79.- Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA.** Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285:F191-F198.

- 80.- Bonventre JV, Zuk A.** Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004; 66:480-485.
- 81.- Fish EM, Molitoris BA.** Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. *N Engl J Med* 1994; 330:1580-1588.
- 82.- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV.** Acute renal failure. *New Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
- 83.-** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2011. Disponible en www.msssi.gob.es
- 84.- Carmichael P, Carmichael AR.** Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg.* 2003; 73:144-153.
- 85.- Kheterpal S, Tremper K, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA.** Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery. *Anesthesiology.* 2009; 110(3):505-515.
- 86.- Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilley M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD:** Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology.* 2007; 107:892-902.
- 87.- Josephs SA, Thakar CV.** Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *Int Anesthesiol Clin.* 2009; 47:89-105.
- 88.- Sear JW.** Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2005;95:20-32.
- 89.- Jones DR, Lee HT.** Perioperative renal protection. *Best pract and Research Clinical Anaesth.* 2008; 22:193-208.
- 90.- Nash KN, Hafeez A, Hou S.** Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(5):930-936.
- 91.-** Fisiología renal y anestesia. En, *Anestesiología clínica.* Págs 701-716. Editores Morgan GE, Mikhail M, Murray MJ. Manual Moderno. 2007. Sandoval.
- 92.- Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C.** The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Art Org.* 2008; 31:166-178.

- 93.- Hagiwara S, Saima S, Negishi K, Takeda R, Miyauchi N, Akiyama Y, Horikoshi S, Tomino Y.** High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysms. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1361-1368.
- 94.- Demythenaere S, Feldam LS, Fried GM.** Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc.* 2007; 21:152-160.
- 95.- Reddy VG.** Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med.* 2002; 48:64-70.
- 96.- Liangos O.** Drugs and AKI. *Minerva Urol Nefrol.* 2012 ;64:51-62. Review.
- 97.- Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, Viscovo G, Ronco C.** The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Art Org* 2008; 31:158-165.
- 98.- Shaw A, Swaminathan M, Stafford-Smith M.** Cardiac surgery-associated acute kidney injury: putting together the pieces of the puzzle. *Nephron Physiol.* 2008; 109:55-60.
- 99.- Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J:** Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997; 95:878-884.
- 100- Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP:** Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am j Kidney Dis.* 2007; 50:703-711.
- 101.- Haase-Fielitz A, HaaseM, Bellomo R.** Decreased catecholamine degradation associates with shock and kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:1393-1403.
- 102.- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP:** A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:162-168.
- 103.- Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, Ferguson TB, Peterson ED for the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators:** Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006; 114:2208-2216.
- 104.- Wijeyesundera DN, Karkouti KM, Dupuis JY, Rao VM, Chan CT, Granton JT, Beattie WS:** Derivation and validation of a simplified predictive

index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA*. 2007; 297:1801-1809.

105.- Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L: Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS score. *Kidney Int*. 2007; 72:624-631.

106.- Candela A, Elías-Martín E, Abraira V, Tenorio MT, Parise D, De Pablo A, Centella T, Liaño F. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:1260-1265.

107.- McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Larreire N, Stacul F, Tumlin J, on behalf on the CIN consensus working panel. Epidemiology and prognostic implications of contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006; 98(suppl):5k-13k.

108.- Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int*. 1998; 53:230-242.

109.- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med*. 1983; 74:243-248.

110.- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:930-936.

111.- McCullough PA. Radiocontrast-induced Acute Kidney Injury. *Nephron Physiol*. 2008; 109:61-72.

112.- Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berq KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348:491-499.

113.- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P: Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994; 331:1416-1420.

114.- Mc Cullough PA, Larsen T, Brown JR. Theophylline or aminophylline for prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:338-339.

115.- Wang YX, Jia YF, Chen KM, Moncos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol*. 2001; 74:1103-1108.

- 116.- Sun Z, Fu Q, 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:e5512doi:10.1371/journal.pone.0055124
- 117.-Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perarella MA.** Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med.* 2012; 125:66-78.
- 118.- Merten GJ, Burgess WP, Crazy LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP.** Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004. 19; 291:2328-2334.
- 119.- Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, Urm SH, Seol SH, Kim DI, Cho KI, Kim BH, Park YH, Je HG, Ahn JM, Kim Wj, Lee JY, Lee SW.** Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury . *Circ J.* 2012; 76: 2255-2265.
- 120.- Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsiogiannis DJ, Mehta R, Pannu N, Romanosky A, Sheinfeld G, Taylor S, Zappitelli M, Gibney RTN.** Review article: Acute kidney injury in critically illness. *J Can Anesth.* 2010;57:985-998.
- 121.- Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA:** Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictivie factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:1022-1030.
- 122.- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C,Bellomo R.** Pathophysiology of septic acute kidney injury:what do we really know? *Crit Care Med.* 2008; 36(4Suppl):S198-203.
- 123.- Schier RW, Wang W.** Acute Renal Failure and sepsis. *New Eng J Med.* 2004; 351:159-172.
- 124.- Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore L, Imanishe M, Abdulkader RC, Deheinzelin D.** Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007; 35:184-191.

- 125.- Ronco C, Grammaticopoulos S, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, Piccinni P.** Oliguria, Creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2010; 164:118-127.
- 126.- Cruz DN, Ricci Z, Ronco C.** RIFLE and AKIN-time for reappraisal. *Crit Care.* 2009; 13:211.
- 127.- Bagshaw SM, Gibney N.** Clinical review: Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med.* 2008; 36: S152-S158.
- 128.- Endre ZH, Pickering W, Walker RJ.** Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurements and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 301:F697-F707.
- 129.- Tomlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, Stinson E, Myers BD.** Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1986; 8:332-337.
- 130.- Sellar-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Lozano-Sáez R, Quesada-García.** Validity of the CKD-EPI equation to estimate the creatinine clearance in patients admitted to intensive care. *Med Clin(Barc).* 19;137:617-618.
- 131.- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT.** A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:2024-2031.
- 132.- Schier RW.** Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea and flow. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(9):1610-1613.
- 133.- Tenorio MT, Galeano C, Rodriguez N, Iliño F.** Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefroplus.* 2010; 3:16-32.
- 134.- Devarajan P.** Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23:194-200.
- 135.- Coca SG, R Yalavathy, J Concato, CR Parikh.** Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73:1008-1016.
- 136.- Parikh CR, Devarajan P.** New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 34:S159-S165.
- 137.- Lisowska-Myjak B.** Serum and Urinary biomarkers of Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2010; 29:357-365.

- 138.- Malyszko J.** Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: A time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res.* 2010; 33:368-382.
- 139.- Devarajan P.** Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocain: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrol.* 2010; 15:419-428.
- 140.- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365:1231-1238.
- 141.- Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT:** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocain and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006; 105:485-491.
- 142.- Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P:** Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediath Nephrol.* 2006; 21:856-863.
- 143.- Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M, Lawnicki S, Szmitkowski S, Dobrzycki S.** Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30:408-15.
- 144.-de Geus HR, Betjes MG, Schaick RV, Groeneveld JA.** Plasma NGAL similarly predicts acute kidney injury in sepsis and nonsepsis. *Biomark Med.* 2013; 7:415-21.
- 145.- Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem.* 2013 Jun 6.pii: S0009-9120(13)00274-9.
- 146.- Zapitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney in critically ill children: a prospective cohort study. *Critical Care.* 2007; 11:R84

- 147.- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, and the NGAL Meta-analysis Investigator Group.** Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kid Dis.* 2009; 54:1012-1024.
- 148.- Mussap M, Plebani M.** Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004; 41:467-550.
- 149.- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al.** Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66:1115-1122.
- 150.- Royakkers AA, Van Suijlen JD, Hofstra LS, Kniper MA, Bouman CS, Spronk PE, Schultz MJ.** Serum cystatin C. A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for or with acute renal failure? *Curr Med Chem.* 2007; 14:2314-2317.
- 151.- Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casanovas P.** Serum cystatin C concentrations as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005; 9:R139-R143.
- 152.- Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT.** Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008 ;74:1059-1069.
- 153.- Krawczeski CD, Vandervoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, Criffiths RE, Devarajan P.** Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:1552-1557.
- 154.- VandeVoorde RG, Katlman TI, Ma Q, Kelly C, Mishra J, Dent CA, Mitsnefes MM, Devarajan P:** Serum NGAL and Cistatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:404.
- 155.- Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Frei U.** Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery- a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009; 37:553-560.
- 156.- Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvjanovich N, Wong HR.** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin

(NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36:1297-1303.

157.- Kanter J, Beltran S, Molina D, Vallecillo J, Sancho A, Gavela E, Avila A, Molina P, Gorriz JL, Pallardo L. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after kidney transplantation: is it a good biomarker to assess delayed graft function? *Transplantation Proceedings.* 2013. May; 45:1368-1370.

158.- Rodrigo E, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Fernández MD, Piñera C, Palomar, Monfá E, Gomez-Alamillo C, Arias M. Cystatin C and albuminuria as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2013; 27(2): E177-183.

159.- Alharazy SM, Kong N, Saidin R, Gafor AH, Maskon O, Mohd M, Zakaria SZ. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are early biomarkers of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Angiology.* 2013.

160.- Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadani R, Bonventre JV: Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62:237-244.

161.- Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-8 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:3046-3052.

162.- Bonventre J: Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers; in Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): *Acute Kidney Injury.* *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2007; 156:213-219.

163.- Jiang Ch, Qi Ch, Sun K, Xia L, Xue W, Huang Y. Diagnostic value of N-acetyl β -D-glucosaminidase for the early prediction of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy. *Experimental Ther Med.* 2013; 5:197-200.

164.- Titan SM, Vieira JM, Dominguez WV, Moreira SR, Pereira AB, Barros RT, Zatz R. Urinary MCP-1 and RBP: independent predictors of renal outcome in macroalbuminuric diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications.* 2012; 26:546-553.

165.- Teng L, Yu M, Li JM, Tang H, Yu J, Mo LH, Jin J, Liu XZ. Matrix metalloproteinase-9 as new biomarker of severity in multiple organ dysfunction

syndrome caused by trauma and infection. *Mol Cell Biochem.* 2012; 360:271-277.

166.- Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother.* Marz 7. 2013.

167.- Kashai K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau D, Joannidis M, Kim P, Koynier JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmelé T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R25.

168.- Devarajan P. Proteomics for the investigation of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2008; 160:1-16.

169.- Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7:209-217.

170.- Brienza N, Giglio MT, Marucci M. Preventing acute kidney injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16:353-358.

171.- Peacock WF, Soto KM. Current techniques of fluid status assessment. *Contrib Nephrol* 2010; 164:128-142.

172.- Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Research Clin Anesthesiology.* 2006; 20:265-283.

173.- Chappell D, Jacob M, Hofman-kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008; 109:723-740.

174.- Rivers EP, Coba V, Whitnill M. Early goal directed-therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Op Anesthesiol.* 2008; 21:128-140.

- 175.- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T.** Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009; 37:2079-2090.
- 176.- Bush HL, Huse JB, Johnson WC, O'Hara ET, Nabseth DC.** Prevention of renal insufficiency after abdominal aortic aneurysm resection by optimal volume loading. *Arch Surg.* 1981; 116:1517-1524.
- 177.- Vincent JL, Weil MH.** Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333-1337.
- 178.- Gang TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass P.** Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:820-826.
- 179.- Miller TE, Gan TJ.** Goal-directed fluid therapy. En, *Clinical fluid therapy in the perioperative setting.* Págs 91-102. Editor: Hahn RG. Cambridge University Press, 2011, New York.
- 180.- Varadhan KK, Lobo DN.** Perioperative fluid Management in enhanced recovery. En, *Manual of Fast track recovery for colorectal surgery.* Págs 73-94. Editores Nader F, Kennedy RH, Ljungqvist O, Mythen MG. Springer, 2012, New York.
- 181.- Ljungqvist O, Soreide E.** Preoperative fasting. *Br J Surg.* 2003; 90:400-406.
- 182.- Sanders G, Mercer SJ, Saeb-Darsey K, Akhavan MA, Hosie KB, Lambert AW.** Randomized clinical trials of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *Br J Surg.* 2001; 88:1363-1365.
- 183.- Varadhan KK, Lobo DN.** A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69:488-498.
- 184.- Lobo DN.** Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw. *Ann Surg.* 2009; 249:186-188.
- 185.- Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP.** Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002; 359:1812-1818.

- 186.- Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry Po, Spies C et al.** Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009; 144:961-969.
- 187.- Abbas SM, Hill AG.** Systematic review of the literature for the use of aoesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia.* 2008; 63:44-51.
- 188.- Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M et al.** British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients. GIFTASUP.2008. Available from: http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf. Accessed 1 Jan 2011.
- 189.- Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C.** Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103:25-32.
- 190.- Joshi GP.** Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg.* 2005; 101:601-605.
- 191.- Brandstrup B, Tonnesen Hanne, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, and the Danish Study Group on perioperative fluid therapy.** Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003; 238:641-648.
- 192.- Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, Ubbink DT.** Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials.* 2009; 10:50.
- 193.- Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P et al.** Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind surgery. *Br J Anaesth.* 2007; 99:500-508.
- 194.- Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J.** Meta-analysis of standard restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2009; 96:331-341.
- 195.- .-** Tratamiento con líquidos y transfusión. En, *Anestesiología clínica.* Págs 665-682. Editores Morgan GE, Mikhail M, Murray MJ. Manual Moderno. 2007. Sandoval.

- 196.- Kellum JA, Cerda J, Kaplan LJ, Nadim MK, Palevsky PM.** Fluids for prevention and management of acute kidney injury. *Int J Art Org* 2008; 31:96-110.
- 197.- Awad S, Allison SP, Lobo DN.** The history of 0,9% saline. *Clin Nutr.* 2008; 27:179-88.
- 198.-O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA et al.** A randomized, doubled-blind comparison of lactated ringer's solution and 0,9% NaCl during renal transplantation. *Anesth and Analg* 2005; 100:1518-1524.
- 199.- Gosling P.** Salt of the earth or a drop in the ocean? A patophysiological approach to fluid resuscitation. *Emerg Med J.* 2003; 20:306-315.
- 200.- Wilcox CS.** Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983; 71:726-735.
- 201.-Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L.** Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001; 24:911-916.
- 202.- Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP.** Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007594.
- 203.- Aksu U, Bezemer R, Demici C, Ince C.** Acute effects of balanced versus unbalanced colloid resuscitation on renal macrocirculatory and microcirculatory perfusion during endotoxemic shock. *Shock.* 2012; 37:205-209.
- 204.- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H.** Prevention of contrast media-associated nephropathy. Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 Patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-336.
- 205.- Baker CS, Wraqq A, Kumar S, de Palma R, Baker LR, Knight CJ.** A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction. The RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 18:2114-2118.
- 206.- Roland C, Blantz RC, Deng A, Miracle CM, Thomson SC.** Regulation of kidney function and metabolism: a question of supply and demand. *Trans Am Climatol Assoc.* 2007; 118:23-43.

- 207.- Robert M, Siragy HM.** Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine Reviews*. 2003; 24:261-271.
- 208.- Higuchi H, Sumikura H, Sumita S, Arimura S, Takamatsu H, Kanno, Satoh T.** Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1995; 83:449-458.
- 209.-Tung A, Jacobsohn E.** A case of nonoliguric renal failure alter general anesthesia with sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg*. 1997; 85:1407-1409.
- 210.- Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ.** Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2011; 16:553-567.
- 211.- Kellum JA, Decker JM.** Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001; 29:1526-1531.
- 212.- Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al:** Meta-analysis: low dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005; 142:510-524.
- 213.- Venkataraman R.** Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med*. 2008; 36:S166-S171.
- 214.- Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN.** Preventing acute kidney after cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol*. 2011; 24:70-76.
- 215.- Reddy VG.** Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med*. 2002; 48:64-70.
- 216.- Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P et al.** Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropaty. *JAMA*. 2003; 290:2284-2291.
- 217.- Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al.** Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008, 22:27-33.
- 218.- Ranucci M, De Benedetti D, Bianchini C, et al.** Effects of fenoldopam infusion in complex cardiac surgical operations: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:246-259.

- 219.- Kellum JA:** The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: A systematic review of the evidence. *Crit Care*. 1997; 1:53-59.
- 220.- Lucas CE, Zito JG, Carter KM, Cortez A, Stebner FC.** Questionable value of furosemide in preventing renal failure. *Surgery*. 1977; 82:341-320.
- 221.- Ho KM, Sheridan DJ:** Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006; 333:420.
- 222.- Schier RW, Arnold PE, Gordon JA, Burke TJ.** Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic acute renal failure. *Am J Physiol*. 1984; 247:F365-F369.
- 223.- Gubern JM, Sancho JJ, Simo J, Sitiges-Serra A.** A randomised trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in-patients with obstructive jaundice. *Surgery*. 1988; 103:39-44.
- 224.- Yallop KG, Sheppard SV et al.** The effect of manitol on renal function following cardio-pulmonary by-pass in patients with normal pre-operative creatinine. *Anaesthesia*. 2008; 63:576-582.
- 225.- Berman LM, Smith LL, Chisholm GD, Weston RE.** Mannitol and renal function in cardiovascular surgery. *Arch Surg*. 1964; 88:239-45.
- 226.-Wagner K, Albrecht S, Neumayer H-H.** Prevention of posttransplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol*. 1987; 7:287-291.
- 227.- François H, Jacquet A, Beaudreuil S, Seidowsky A, Hebibi H, Charpentier B, Durrbach A.** Emerging strategies to preserve renal function. *J Nephrol*. 2011; 24(2):133-141.
- 228.- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zuchelli P.** Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency StudyGroup. *N Engl J Med*. 1996; 334:939-945.
- 229.- du Cheyron D.** Atrial natriuretic peptide to prevent acute renal failure: old concept with new promise. *Crit Care Med*. 2004; 32:1421-1422.
- 230.- Beaver TM, Winterstein AG, Shuster JJ, Gerhard T, Martin T, Alexander JA, Johnson RJ, Ejaz A, Hartzema AG.** Effectiveness of nesiritide on dialysis or all-cause mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Cardiol*. 2006; 29:18-24.

- 231.- Swärd K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE.** Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2004; 32:1310.
- 232.- Nigwekar SU, Hix JK.** The role of natriuretic peptide administration in cardiovascular surgery-associated renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23:151-160.
- 233.- Lewis J, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC, Allgren RL.** Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:767-774.
- 234.- McNally MM.** Preoperative statin therapy is associated with improved outcomes and resource utilization in patients undergoing aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2010, 51:1390-1396.
- 235.- Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, AK Jain, Kitchlu A, Luo J, Parikh R, Paterson JM, Siddiqui N, Wald R, Walsh M, Gag AX.** Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:939-946.
- 236.- Billings FT, Pretorius M, Siew ED, Yu C, Brown NJ.** Early postoperative statin therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010,24 :913-920.
- 237.- Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P.** Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(8):1383-1388.
- 238.- Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF.** Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289(5):553-558.
- 239.- Baker WL, Anglade NW, Baker EL, White CM, Kluger J, Coleman CI.** Use of N-acetylcysteine to reduce postcardiothoracic surgery complications: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35:521-527.
- 240.- Ho KM, Morgan DJ.** Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53:33-40.
- 241.- Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Maxin CM, Stitt LW, Heidenheim AP, Myers ML, Moist L.** Perioperative N-acetylcysteine to

prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294:342-350.

242.- Ashwrth A, Webb SR. Does the prophylactic administration of N-acetylcysteine prevent acute kidney injury following cardiac surgery? *Int Cardiovasc Thorac surg*. 2010; 11:303-308.

243.- Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB. Insuline-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *AM J Physiol*. 1997; 272(2p+2):F257-259.

244.- Eliopoulos N, Zhao J, Bouchentouf M, Corner K, Birman E, Yuan S, Boivin MN, Martineau D. Human marrow-derived mesenchymal stromal cells decrease cisplatin renotoxicity in vitro and in vivo and enhance survival of mice post-intraperitoneal injection. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299:1288-1298.

245.- Tasanaroq A, Duanqchara S, Sumransump S, Homvises B, Satdhabudha O. Phrophylaxis with erythropoietin versus placebo reduces acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing cardiac surgery: a randomized, double-blind controlled trial. *BMC Nephrol*. 2013;14:136.

246.- Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, Atay Y, Engin C. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75:859-864.

247.- Bingol H, Akay HT, Lyem H, Bolcal C, Oz K, Sirin G, Dermirkilic U, Tatar H. Prophylactic dialysis in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2006; 354:353-365.

248.- Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanalli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*. 2003;349:1333-1340.

249.- Zacharias M, Muqawar M, Herbison GP, Walker RJ, Houthannisyank, Sivalingam P, Conlon NP. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; doi:10.1002/14651858.CD003590.pub4.

- 250.- Tordera m, Poveda JL.** Investigación e investigación con medicamentos. En, Ensayos clínicos en España. Ética, normativa metodología y aspectos prácticos. Págs 9-34. Editora Martinez C. Master Line and Prodigio SL, 2010. Madrid.
- 251.- The Nuremberg Code.** JAMA. 1996; 276: 1.691
- 252.- Convenio de Oviedo,** 4 de abril de 1997, sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE de Octubre de 1999.
- 253.- The World Medical Association, Inc. Declaration of Helsinki.** Recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, 1964. Amended by the 29th WMA, Tokio, 1975; 35th WMA, Venecia, 1983; 41th WMA, Hong Kong, 1989; 48th WMA, Somerset West, 1996; 52th WMA, Edimburgo, 2000.
- 254.- Real Decreto 223/2004,** de 7 de Febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 33, 2004.
- 255.- Comité internacional de editores de revistas médicas.** Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing. Rev Esp Cardiol. 2004; 57(6):538-556.
- 256.- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J.** Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. Rev Esp Cardiol. 2006; 59(11):1206-1214.
- 257.- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J.** Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994; 47(11):1245-1251.
- 258.- Keats AS.** The ASA classification of physical status-a recapitulation. Anesthesiology. 1978; 49(4):233-236.
- 259.- Tratamiento con líquidos y transfusión.** En, Anestesiología clínica. Págs 665-682. Editores Morgan GE, Mikhail M, Murray MJ. Manual Moderno. 2007. Sandoval.
- 260.- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 10:818-829.
- 261.- Liaño F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R, Orofino L, Orte L, Rivera M, Gallego N, Quereda C, Ortuño J.** Prognosis of acute tubular necrosis: An extended prospectively contrasted study. Nephron. 1993; 63:21-31.

- 262.- Vincent JL, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG.** The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22:707-710.
- 263.- Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31-41,
- 264.- Levy AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ:** A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* [abstract] 2000; 11:155A.
- 265.- Hojs R, Beuc S, Ekart R, Gorenja KM, Duklavec L.** Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010; 114:c118-c126.
- 266.- Serrano A.B, Vera J, Avellanosa J, Ruigomez A, Tenorio M.T, Asuero M.A, Liaño F.** Disfunción renal en cirugía electiva abdominal en pacientes con observación postoperatoria en una unidad de recuperación postanestésica. 1ª Reunión de la Sociedad Madrileña de nefrología. Aranjuez. Mayo 2005.
- 267.- Tang IY, Murray PT.** Prevention of perioperative acute renal failure: what works? *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2004; 18:91-111.
- 268.- Lipcsey M, Fuebring M, Rubertson S, Larsson A.** Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients. *Ups J Med Sci.* 2011; 116:39-46.
- 269.- Marik PE.** Does central venous pressure predict fluid responsiveness? An update meta-analysis and a plea for some common sense. A systematic review of the literatura and the tale of seven mares. *Crit Care Med.* 2013; 41:1774-1781.
- 270.- Greilich PhE, Johnston WE.** Invasive hemodynamic monitoring. En, *Clinical fluid therapy in the perioperative setting.* Págs 91-102. Editor: Hahn RG. Cambridge University Press, 2011, New York.
- 271.- Nagle PC, Warner MA.** Acute Renal Failure in a general surgical population. Risks profiles, mortality and opportunities for improvement. *Anesthesiology.* 2007; 107(6):869-874.

- 272.- Ho KM, Morgan DJ.** Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis.
- 273.- Weisbord S, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky PM.** Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1325-1332.
- 274.- Weisbord S, Palevsky PM.** Prevention of contrast-induced nephropathy with volumen expansion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:273-280.
- 275.- Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, Koerber T, Ince H, Steiner M, Schuff-Werner P, Nienaber CA.** Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coronary Artery Disease.* 2008; 19:413-419.
- 276.- Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O.** Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A Single-center prospective controlled trial. *Am Heart J.* 2007; 154:539-44.
- 277.- Shimada M, Dass B, Dhatt GS, Alsabbagh MM, Asmar AR, Ather IM, Sharma R, Ejaz AA.** Practice implications of recent clinical trials for the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery. *Hosp Pract (Minneapolis).* 2010; 38(2):67-73.
- 278.- Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D.** Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009; 37:39-47.
- 279.- Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, Murray PT, Bailey MJ, Bellomo R, Bagshaw SM.** A prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: A trial multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 10(4): e1001426.doi:10.1371/journal.pmed.1001426

ANEXOS

ANEXO I: Índices pronósticos

ASA “physical status classification system”⁽²⁵⁷⁾.

Se utiliza para valorar el estado físico del paciente previo a la cirugía.

- **I.- Sano.** Paciente sin afectación orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico para la intervención está localizado y no produce alteración sistémica.
- **II.- Enfermedad sistémica leve.** Afectación sistémica causada por el proceso patológico u otra afectación fisiopatológica.
- **III.- Enfermedad sistémica grave,** sin limitación funcional. Afectación sistémica grave o severa de cualquier causa.
- **IV.- Enfermedad sistémica grave con amenaza de la vida.** Las alteraciones sistémicas no son siempre corregibles con la intervención.
- **V.- Paciente moribundo.** Situación desesperada en la que el paciente tiene pocas posibilidades de sobrevivir.

APACHE II⁽²⁵⁹⁾ Es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. Ver en CRD.

ISI⁽²⁶⁰⁾

Es un índice pronóstico de IRA cuyo autor pertenece a nuestro grupo. Ver en CRD.

SOFA⁽²⁶¹⁾

Es un buen predictor del pronóstico en el paciente crítico. Nos da la información relacionada con el grado y progresión de la disfunción orgánica. Independientemente de su puntuación inicial, un aumento en este índice en las primeras 48h, predice una mortalidad de al menos el 50%. Ver en CRD.

CHARLSON⁽²⁵⁶⁾.

Este índice define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad al año en los pacientes quirúrgicos. Ver en CRD.

ANEXO II: Cuaderno de Recogida de datos**PROFILAXIS DEL FRACASO RENAL AGUDO
PERIOPERATORIO. UN PROYECTO DEL HOS-
PITAL RAMÓN Y CAJAL.****Código del paciente:** _____**Area Sanitaria:** _____**Sexo:** Hombre Mujer **Edad:** años**Peso:** , Kg**Talla:** cm

1.- FECHA DE: (dd/mm/aa)

- Ingreso Hospital: / /201
- Ingreso en UCI: / /201
- Cirugía: / /201
- Alta Hospital: / /201
- Alta UCI: / /201
- Exitus: / /201

2.- POSTOPERATORIO: (0= NO, 1= SÍ)

- En planta:
- En UVI:

3.- INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON: (0=NO, 1= SÍ; pueden co-existir varios).

- IAM (con clínica, excluir cambios ECG aislados)
- Insuficiencia cardiaca izda o congestiva
- Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma de Ao ≥ 6 cm)
- ACVA: leve, sin lesión neurológica residual o TIA
- Demencia
- Enfermedad Pulmonar crónica
- Enfermedad tejido conectivo
- Enfermedad ulcerosa péptica
- Enfermedad hepática leve (sin hipertensión portal, incluir hepatitis crónica)
- Diabetes sin fallo orgánico terminal (excluir si controlada con dieta)
- Hemiplejia
- IRC (Ccr basal entre 1.5-3mg/dl únicamente)
- DM con algún fallo orgánico severo (retinopatía, nefropatía, neuropatía)
- Tumor sin metástasis
- Leucemia (aguda o crónica)
- Linfoma
- Enfermedad hepática moderada o severa
- Tumor metastático sólido
- SIDA (no portadores de HIV)

RESULTADO:_____

4.- TRATAMIENTO RECIBIDO LA ÚLTIMA SEMANA ANTES DE LA CIRUGÍA (0=NO, 1=SÍ)

Para indicar sí, debe haber tomado la medicación al menos tres días.

- AINES
- IECAS
- ARA II
- DIURÉTICOS
- ANTIARRÍTMICOS
- ADO
- INSULINA

Exploración radiológica con contraste intravenoso/arterial en las 72h previas a la cirugía

OTROS _____

5.- ENFERMEDAD QUIRÚRGICA DE BASE: (indíquela y añada los AP)

6.- CIRUGÍA: (0=NO, 1=SÍ, especificar)

- Abierta
- Tipo: (0) = No (1)= Sí (especificar)
 - ⇒ Esofágica _____
 - ⇒ Gástrica _____
 - ⇒ Colónica/rectal _____
 - ⇒ Hepática/esplénica _____
 - ⇒ Vía biliar/pancreática _____
- Duración: hs y min
- Estabilidad hemodinámica:
- Necesidad de d. vasoactivas:
- ⇒ Dopa _____ $\mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$ Noradrenalina _____ $\mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$

- e) Lincosaminas (clindamicina) _____
- f) Anfenicoles (cloranfenicol) _____
- g) Sulfamidas (incluida cotrimoxazol) _____
- h) Macrólidos (eritromicina) _____
- i) Glucopéptidos (vanco/teicoplanina) _____
- j) Nitroimidazoles (metronidazol) _____
- k) Quinolonas (floxacinos) _____
- ⇒ Heparinas _____
- ⇒ Antieméticos _____
- ⇒ Antihipertensivos _____
- ⇒ Antidiabéticos orales _____
- ⇒ Insulina _____
- ⇒ Aminas _____
- ⇒ Otros _____

8- APACHE: (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

¿Continúa el paciente formando parte del estudio? (**0= NO, 1= SÍ, especificar**)

(Si no continua cumplimentar hoja “FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO”).

APACHE I: A las 24h de la cirugía (haga un círculo donde corresponda)

FC (24h): _____ lpm

FR (24h): _____ rpm

T^a (24h): _____ °C

Codificación de variables para el componente APS del índice APACHE I									
	Por exceso					Por defecto			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Tensión arterial media	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Frecuencia cardiaca	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación A-aDO₂ o PaO₂ (mm Hg) a) FIO ₂ ≥ 0,5 sólo A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Oxigenación A-aDO₂ o PaO₂ (mm Hg) b) FIO ₂ < 0,5 sólo PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55
pH arterial	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na sérico (mMol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K sérico (mMol/L)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/100 ml) Puntúa doble en FRA	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Valor hematocrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (total/mm³) (en miles)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow del Coma (EGC: normal 15)	Añadir a los puntos de las otras variables: 15 menos el valor de la EGC del enfermo								

*Escala de Glasgow:

'Apertura ocular' (E)

- Espontánea: '4'
- Estímulo Al verbal (al pedírselo): '3'
- Al Recibir un Estímulo doloroso: '2'
- No responde: '1'

'Respuesta verbal' (V)

- Orientado: '5'
- Confuso: '4'
- Palabras inapropiadas: '3'
- Sonidos incomprensibles: '2'
- No responde: '1'

'Respuesta motora' (M)

- Cumple Órdenes Expresadas por voz:'6 '
- Localiza el Estímulo doloroso:'5 '
- Retira ante el Estímulo doloroso:'4 '
- Respuesta en flexión (postura de [decorticación](#)):'3 '
- Respuesta en extensión (postura de [descerebración](#)):'2 '
- No responde:'1 '

Glasgow: _____ Entre: 15 y 13: Normal

12 y 8: Somnolencia

< que 7: Coma

Codificación de la edad para APACHE I					
Puntuación por edad					
Edad	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
Puntos	0	2	3	5	6

Codificación relacionada con la comorbilidad para APACHE I	
Puntuación	
Si el ingreso es no quirúrgico, o quirúrgico urgente	5
Si el ingreso es por cirugía electiva	2

*, Sólo si el enfermo presenta insuficiencia severa de algún sistema orgánico de los incluidos en las definiciones que siguen o está inmuno-comprometido antes del ingreso en el que se calcula el APACHE II. En ausencia de estos trastornos se puntúa como cero. HEPÁTICO: Cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal; episodios previos de hemorragia digestiva por HTP o de encefalopatía o coma hepáticos. CARDIOVASCULAR: Clase IV de la New York Heart Association. RESPIRATORIO: restricción u obstrucción crónicas severas que le impidan subir escaleras o realizar las tareas domésticas; o que tengan documentadas de forma crónica hipoxia, hipercapnia, policitemia, hipertensión pulmonar grave (>40 mmHg) o dependencia respiratoria. RENAL: necesidad de diálisis periódicas. INMUNOLÓGICO: Tratamientos inmunosupresores previos como radioterapia, quimioterapia, o dosis altas de Esteroides o tengan enfermedades que por si puedan predisponer a la infección como leucemias, linfomas o SIDA.

Puntuación APACHE I: APS+ Edad + Comorbilidad

RESULTADO: _____

APACHE II: A las 72 horas de la cirugía. Haga un círculo donde corresponda.

¿Continúa el paciente formando parte del estudio? (**0= NO, 1= SÍ, especificar**)

(Si no continua cumplimentar hoja “FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO”).

FC (72h): _____ lpm

FR (72h): _____ rpm

T^a (72h): _____ °C

Codificación de variables para el componente APS del índice APACHE II									
	Por exceso					Por defecto			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
<i>Temperatura</i>	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
<i>Tensión arterial media</i>	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
<i>Frecuencia cardíaca</i>	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
<i>Frecuencia respiratoria</i>	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
<i>Oxigenación A-aDO₂ o PaO₂ (mm Hg)</i> <i>a) FIO₂ □ 0,5 sólo A-aDO₂</i>	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
<i>Oxigenación A-aDO₂ o PaO₂ (mm Hg)</i> <i>b) FIO₂ < 0,5 sólo PaO₂</i>					> 70	61-70		55-60	< 55
<i>pH arterial</i>	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
<i>Na sérico (mMol/L)</i>	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
<i>K sérico (mMol/L)</i>	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
<i>Creatinina sérica (mg/100 ml)</i> <i>Puntúa doble en FRA</i>	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
<i>Valor hematocrito (%)</i>	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
<i>Leucocitos (total/mm³) (en miles)</i>	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
<i>Escala de Glasgow del Coma (EGC: normal 15)</i>	Añadir a los puntos de las otras variables: 15 menos el valor de la EGC del enfermo								

Codificación de la edad para APACHE II					
Puntuación por edad					
Edad	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
Puntos	0	2	3	5	6

Codificación relacionada con la comorbilidad para APACHE II	
Puntuación	
Si el ingreso es no quirúrgico, o quirúrgico urgente	5
Si el ingreso es por cirugía electiva	2

RESULTADO: _____

9- ISI: (Índice de Severidad Individual)

$$\text{ISI} = 0,032 (\text{edad en décadas}) - 0,086 (\text{sexo varón}) - 0,109 (\text{nefrotóxico}) + 0,109 (\text{oliguria}) + 0,116 (\text{hipotensión}) + 0,122 (\text{ictericia}) + 0,150 (\text{coma}) - 0,154 (\text{consciencia}) +$$

ISI a las 24h de la cirugía: (0= NO, 1=SÍ)

- Oliguria
- Respiración asistida
- Ictericia (BilT ≥ 2mg/dl)
- Hipotensión mantenida (TA < 100mmHg en 10h usando drogas vasoactivas)
- Nivel de conciencia: Normal Sedado Coma profundo (Glasgow ≤ 8)

RESULTADO: _____

ISI a las 72h de la cirugía: (0= NO, 1=SÍ)

- Oliguria
- Respiración asistida
- Ictericia (BilT \geq 2mg/dl)
- Hipotensión mantenida (TA < 100mHg en 10h usando drogas vasoactivas)
- Nivel de conciencia: Normal Sedado Coma profundo (Glasgow \leq 7)

RESULTADO: _____

10- ASA: (al ingreso)

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ASA

Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.

Clase I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
Clase IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
Clase V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.

1- 2- 3- 4- 5-

11- **SOFA:** (Sepsis- related Organ Failure Score)

SOFA a las 24 de la cirugía:

♦ Codificación de variables clínicas para el índice SOFA					
<i>Variable</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Respiratorio <i>PaO₂/FiO₂</i>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 (con soporte respiratorio)	≤ 100 (con soporte respiratorio)
Coagulación <i>Plaquetas (x10³/mm³)</i>	>150	≤ 150	≤100	≤ 50	≤ 20
Hígado <i>Bilirrubina (mg/dl)</i> <i>(μmol/l)</i>	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (> 204)
Cardiovascular <i>Hipotensión</i>	No	TAM<70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina > 5 o Epinefrina ≤ 0,1 o Norepinefrina ≤ 0,1*	Dopamina > 15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina > 0,1*
Sistema Nervioso Central: <i>Puntuación de la escala de Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Riñón <i>Creatinina mg/dl</i> <i>o volumen de orina</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o < 500 ml/día	> 5,0 o < 200 ml/día

*, Los fármacos vasoactivos deben administrarse al menos durante una hora. Las dosis se expresan en μg/kg/min.

RESULTADO: _____

SOFA a las 72 horas de la cirugía:

♦ Codificación de variables clínicas para el índice SOFA					
<i>Variable</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Respiratorio <i>PaO₂/FiO₂</i>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 (con soporte respiratorio)	≤ 100 (con soporte respiratorio)
Coagulación <i>Plaquetas (x10³/mm³)</i>	>150	≤ 150	≤100	≤ 50	≤ 20
Hígado <i>Bilirrubina (mg/dl)</i> <i>(μmol/l)</i>	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (> 204)
Cardiovascular <i>Hipotensión</i>	No	TAM<70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina > 5 o Epinefrina ≤ 0,1 o Norepinefrina ≤ 0,1*	Dopamina > 15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina > 0,1*
Sistema Nervioso Central: <i>Puntuación de la escala de Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Riñón <i>Creatinina mg/dl</i> <i>o volumen de orina</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o < 500 ml/día	> 5,0 o < 200 ml/día

12- RECOGIDA DE DATOS:

	preoperatorio	24h	48h	72h	7d	21d	ALTA
Hemograma	Hto: Hgb: Plaquetas: Leucocitos:						
Prealbúmina							
Albúmina							
Transferrina							
Prot li retinol							
Proteinas T							
Colesterol							
GOT							
GPT							
BilirrubinaT							
Urea sérica							
Creatinina sérica							
Glucemia							
Osm plasm							
Na/k							
Bicarbonatos (venosos)							
Diuresis/d							
Cistatina C							
Act protom							
INR							
Talla							
Peso							
Pliegue trici							
TA							
P. abdominal							

13- FUNCIÓN RENAL PREVIA A LA CIRUGÍA:

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl) , mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

$$[Ccr = (140 - edad) \times peso (kg) / 72 \times Crs \times (0.85 \text{ si } \text{♀})]$$

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

$$[Ccr = 186 \times (Crs)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano) }]$$

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

$$[Ccr = 69,3 \times Cistatina C (mg/L)]$$

FUNCIÓN RENAL A LAS 24H

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl) , mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

$$[Ccr = (140 - edad) \times peso (kg) / 72 \times Crs \times (0.85 \text{ si } \text{♀})]$$

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

$$[Ccr = 186 \times (Crs)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano) }]$$

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

$$[Ccr = 69,3 \times Cistatina C (mg/L)]$$

FUNCIÓN RENAL A LAS 48H

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl) mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

$$[Ccr = (140 - edad) \times peso (kg) / 72 \times Crs \times (0.85 \text{ si } \text{♀})]$$

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

[$Ccr = 186 \times (Crs)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano})$]

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

[$Ccr = 69,3 \times \text{Cistatina C (mg/L)}$]

FUNCIÓN RENAL A LAS 72H

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl , mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

[$Ccr = (140 - edad) \times \text{peso (kg)} / 72 \times Crs \times (0,85 \text{ si } \text{♀})$]

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

[$Ccr = 186 \times (Crs)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano})$]

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

[$Ccr = 69,3 \times \text{Cistatina C (mg/L)}$]

FUNCIÓN RENAL A LOS 7 días

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

[$Ccr = (140 - edad) \times \text{peso (kg)} / 72 \times Crs \times (0,85 \text{ si } \text{♀})$]

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

[$Ccr = 186 \times (Crs)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano})$]

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

[$Ccr = 69,3 \times \text{Cistatina C (mg/L)}$]

FUNCIÓN RENAL A LOS 21 días

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl) mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

$$[\text{Ccr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{Crs} \times (0.85 \text{ si } \text{♀})]$$

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

$$[\text{Ccr} = 186 \times (\text{Crs})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano) }]$$

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

$$[\text{Ccr} = 69,3 \times \text{Cistatina C (mg/L) }]$$

FUNCIÓN RENAL AL ALTA

A) Indicar cifra de Crs en mg/dl) mg/dL

B) Ccr según Cockcroft , mL/min

$$[\text{Ccr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{Crs} \times (0.85 \text{ si } \text{♀})]$$

C) Ccr según MRDR , mL/min/1,73m²

$$[\text{Ccr} = 186 \times (\text{Crs})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,210 \text{ si africano/americano) }]$$

D) Ccr según Cistatina C , mL/min

$$[\text{Ccr} = 69,3 \times \text{Cistatina C (mg/L) }]$$

VALORACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

<i>ACONTECIMIENTO ADVERSO</i>	<i>Fecha inicio</i>	<i>Fecha fin</i>	<i>Intermitente¹</i>	<i>INTENSIDAD²</i>	<i>GRAVEDAD³</i>	<i>RELACION CAUSAL⁴</i>	<i>ESPERABILIDAD⁵</i>	<i>ACTITUD⁶</i>
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>					
			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No					

1. Siempre que ocurran varios episodios del mismo acontecimiento adverso en cortos intervalos de tiempo se considerará éste como intermitente y se reflejará la fecha de inicio del primer episodio y la fecha de fin del último episodio.
2. Leve (ligeras molestias que no interfieren en su actividad), Moderada (suficiente como para reducir o afectar su actividad cotidiana), Grave (incapacidad para trabajar o llevar a cabo su actividad cotidiana).
3. Gravedad: muerte (1), amenaza para la vida (2), hospitalización o prolongación de la hospitalización (3) Medicamento importante (4) otros (5). En caso positivo incluir el código que corresponda al criterio de gravedad. Si es RAGI cumplimentar formulario dCIOMs.
4. Probable, Posible (se considerarán como relacionados a efectos de notificación) Improbable, No relacionado (se considerarán como no relacionados a efectos de notificación)
5. Esperabilidad según Ficha Técnica del medicamento
6. Actitud tomada: Ninguna, Tratamiento (si se necesita tratamiento concomitante, se debe anotar en la página de tratamientos concomitantes), abandono del estudio (en caso positivo se debe anotar en la página de finalización del estudio).

Firma del investigador / Fecha:

REGISTRO TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	PAUTA		INICIO	FINAL	¿Continua al final del estudio?	MOTIVO DEL TTO.
FARMACO*	Dosis única	Posología	Fecha	Fecha	(SI / NO)	
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	___mg/___				

*Indicar la especialidad farmacéutica comercial y el nombre del principio activo que contiene.

Comentarios:

Firma del investigador / Fecha:

INFORME DE EXITUS

Fecha del fallecimiento [_ / _ / _]

Causa de la muerte []

1: relacionada con la enfermedad en estudio: SCOP.

2: no relacionada con la enfermedad en estudio: SCOP.

Especificar la causa _____

Firma del investigador / Fecha:

ANEXO III: Hoja de consentimiento informado.

INFORMACIÓN A LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO PERIOPERATORIO

Nos dirigimos a Usted para informarle sobre el desarrollo del ensayo clínico en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación, o si fuera necesario puede ponerse en contacto con el investigador principal/promotor en la siguiente dirección o teléfono.

Dr. Fernando Liaño

Tels: 91-3368815

91-3368000 (busca 341; si no lo llevara en ese momento dejar el mensaje)

Fax: 91-3368800

Correo-e:lianof@yahoo.es

¿Qué es el fracaso renal agudo?

Es una enfermedad grave que se produce porque los riñones dejan de funcionar de forma brusca. Su intensidad es variable y suele aparecer asociado con otras complicaciones y enfermedades graves y su mortalidad es elevada. Cuando el deterioro de la función renal se produce, aumenta la mortalidad de las enfermedades por las que un enfermo acude al hospital.

El objetivo del estudio es disminuir la incidencia de fracaso renal agudo asociado a la cirugía abdominal aumentando la hidratación previa a dicha cirugía. Realmente no se conoce la incidencia de fracaso renal agudo asociado a este tipo de cirugía, pero sí se sabe que cuando aparece constituye un problema grave. En otras situaciones acompañadas de fracaso renal agudo la hidratación ha demostrado ser una buena medida preventiva. Si Usted acepta participar en este estudio podría contribuir al conocimiento y mejora de otras personas en su misma situación. Participar en el estudio no garantiza que usted tenga un beneficio derivado del tratamiento, pero tampoco creemos que le plantee ningún problema.

¿Con qué frecuencia se produce deterioro de la función renal en la cirugía abdominal?. No se conoce con exactitud, pero estudios previos sugieren que en un 7% de los casos intervenidos y que este deterioro sería grave en un 2% de las cirugías abdominales no urgentes.

Este protocolo pretende valorar si una medida preventiva sencilla disminuye el riesgo de que la función renal se altere en los días que siguen a la cirugía.

¿Qué medida preventiva proponemos? Hidratar con una solución salina isotónica (conocida popularmente como “suero”) a un grupo de personas que van a ser intervenidas de cirugía abdominal no urgente. La administración se hará por vía intravenosa 8 a 12 horas antes de la cirugía.

¿Por qué se propone administrar solución salina isotónica? Porque en otras circunstancias la hidratación de estas características ha demostrado ser eficaz en prevenir el deterioro de la función renal.

¿Si Ud acepta participar en el estudio va a recibir con seguridad solución salina antes de la cirugía?. Lo que se intenta verificar es que esa solución tenga realmente un efecto beneficioso. Por tanto unos pacientes recibirán ese “suero” y otros no.

¿Quién determina que UD, si acepta participar en el estudio, va a recibir o no solución salina intravenosa? En el momento en que le informamos no lo sabe nadie. La decisión no la hace ningún médico, pues para garantizar la imparcialidad del estudio la decisión se hace extrayendo el contenido de un sobre cerrado y opaco que determina quién recibe la hidratación previa a la cirugía y quién no.

¿El médico que me informa no influye en la decisión de quien recibe la hidratación previa? No, le reiteramos que no. Sin embargo sí que le valorará previamente por si Ud tuviera alguna enfermedad donde la administración de solución salina isotónica pudiera tener algún inconveniente. En este caso Ud no participaría en el estudio.

A nivel personal ¿Voy a obtener algún beneficio? Como hemos dicho antes, para eso se hace el estudio y no se puede asegurar. Tampoco creemos que pueda plantear complicaciones. Los enfermos en los que existe una posibilidad remota conocida de que se pudieran producir, no se incluirán en el protocolo.

¿Alguien va a recibir alguna compensación económica por este estudio?. No, el protocolo es una iniciativa del Hospital Ramón y Cajal para tratar de mejorar la asistencia. No existe ningún apoyo financiero para el estudio y por tanto nadie, ni médico ni pacientes recibirán ninguna retribución económica ni ningún otro personal por llevar a cabo este estudio.

Entonces, ¿qué beneficios van a derivarse de este trabajo? Conocer si es posible, con la administración de solución salina isotónica disminuir la incidencia de disfunción renal en los pacientes sometidos a cirugía abdominal programada.

Si la respuesta fuera positiva, muchas personas en un futuro podrían beneficiarse de esta medida.

Tras esta presentación, le ampliamos algunos aspectos.

1.- RESUMEN DEL ESTUDIO

- El ensayo clínico que se va a llevar a cabo es un estudio que pretende determinar si la administración intravenosa de suero salino preoperatoriamente disminuye la incidencia de fracaso renal en las primeras 48h tras la cirugía abdominal.
- Para ello se administrará de forma continua líquido intravenoso (“suero salino” 1000-1500 cc según su peso) 12h antes de la cirugía y se realizarán toma de datos antropométricos así como la realización de analíticas previas y posteriores a la cirugía.

2.- BENEFICIOS Y RIESGOS DEL ESTUDIO

- El beneficio que esperamos obtener es al menos reponer el volumen perdido tras la preparación intestinal previa y durante la cirugía, con la consiguiente prevención de la insuficiencia renal secundaria a dicha pérdida y estudiar si de este modo se reduce la morbimortalidad. Existen estudios clínicos hechos con pacientes que se operan de cirugía cardíaca que muestran una menor mortalidad en los que no sufrieron fracaso renal agudo.
- Los riesgos son los derivados de la enfermedad del paciente así como del tipo de cirugía que se vaya a realizar. Estos riesgos son independientes del estudio. Los riesgos asociados a la solución salina isotónica administrada como se propone en este estudio son escasos, prácticamente no se prevé, dado que no se incluirán en el mismo enfermos en situación de insuficiencia cardíaca, fallo renal, insuficiencia respiratoria o descompensación hidrópica de una hepatopatía
- Durante la administración del “suero salino” tendrá canalizada una vía periférica, con las consecuentes molestias o complicaciones que eso puede asociar. En cualquier caso, aunque Ud no quiera libremente adherirse al estudio, va a precisar una canalización venosa, pues es necesaria para la anestesia y cirugía.

3.- ALTERNATIVAS

Habrán dos grupos de estudio; uno que recibirá la reposición de “suero” tal y como se ha explicado previamente y otro grupo control que no recibirá tal reposición. Los grupos se designarán de forma aleatoria por azar. Existe un 50% de posibilidad de recibir uno u otro tipo de tratamiento.

Los pacientes que no deseen colaborar en este ensayo clínico, serán tratados según la forma habitual de trabajo que corresponde a este hospital.

4. INFORMACIÓN

Para que el paciente pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo del ensayo y ninguno de exclusión. El paciente está recibiendo información por escrito, pero también recibirá información adicional oral, momento en el que podrá aclarar todas sus dudas referentes a cualquier aspecto del estudio y así estando de acuerdo, firmar la hoja de consentimiento que le adjuntamos. No obstante si éste desea ampliar dicha información puede ponerse en contacto con el Dr Fernando Liaño en el teléfono 91-3368815 o con la Dra Serrano en el teléfono 91-3368838. Si tiene alguna duda adicional puede ponerse en contacto con el Servicio de atención al paciente del Hospital Ramón y Cajal.

5.- VOLUNTARIEDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que PODRÁ, así mismo, ABANDONARLO EN CUALQUIER MOMENTO, sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento. También debe saber que puede ser excluido del ensayo si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no esta

cumpliendo con los procedimientos establecidos, ya que usted al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Todos los datos que usted nos facilitará, quedarán archivados en nuestro servicio. Estos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 994/99. Tampoco se revelará su identi-

dad si se publican los resultados del estudio. En caso de duda respecto a sus derechos debe dirigirse al comité ético de investigación clínica o al defensor del paciente.

El paciente tiene el derecho de acceso, rectificación y cancelación de su adhesión a nuestro estudio.

6.- En este estudio en concreto, no habrá NINGÚN TIPO DE COMPENSACIÓN ECONÓMICA para los investigadores principales ni los colaboradores, ya que no existe promotor externo del estudio. Del mismo modo, ningún paciente que desee participar en el mismo, recibirá compensación económica. El estudio no supondrá ningún coste para el paciente.



CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

SERVICIOS: Anestesiología y Reanimación/Nefrología

Título del ensayo: “Profilaxis del fracaso renal agudo perioperatorio. Un proyecto del hospital Ramón y Cajal de Madrid”

Yo (nombre y apellidos):

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

EL PACIENTE

EL INVESTIGADOR

Fdo

Fdo.

Fecha

Fecha



CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

SERVICIOS: Anestesiología y Reanimación/Nefrología

Título del ensayo: “Profilaxis del fracaso renal agudo perioperatorio. Un proyecto del hospital Ramón y Cajal de Madrid”

Yo (nombre y apellidos) declaro bajo mi responsabilidad que: (nombre del participante en el ensayo)

- Ha recibido la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha sido informado por:
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

EL TESTIGO

EL INVESTIGADOR

Fdo

Fdo.

Fecha

Fecha



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE

SERVICIOS: Anestesiología y Reanimación/Nefrología

Título del ensayo: “Profilaxis del fracaso renal agudo perioperatorio. Un proyecto del hospital Ramón y Cajal de Madrid”

Yo (nombre y apellidos) en calidad de (relación con el paciente) de (nombre del participante).

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:
- Comprendo que la participación es voluntaria.
- **Comprendo que puede retirarse del estudio:**
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia (nombre del participante) se ha dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante) participe en este estudio.

EL REPRESENTANTE

EL INVESTIGADOR

Fdo

Fdo.

Fecha

Fecha

ANEXO IV: Comunicaciones.

1.-Comunicación oral en la VII Reunión de la Sociedad Madrileña de Nefrología. Año 2011.

VII REUNIÓN de la Sociedad Madrileña de Nefrología

Sábado, 11 de Junio de 2011

09:00 SESIÓN NEFROLOGÍA CLÍNICA

MODERADORES: ANA TATO Y JESÚS BENITO .

Miniconferencia Estudio de concordancia entre distintos métodos de estimación del filtrado glomerular en enfermedad renal crónica

ALMUDENA VEGA

COMO RESUMEN DE LAS SIGUIENTES COMUNICACIONES:

La ecuación CDK-EPI como alternativa en el estudio del filtrado glomerular

A. VEGA, S. GARCÍA DE VINUESA, U. VERDALLES, M GOICOECHEA, F. GÓMEZ CAMPDERÁ, A. RINCÓN, L. BUCALO, M.L. MARTÍNEZ PUEYO, A. CHACÓN, J. LUÑO

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El estadio de enfermedad renal crónica influye en la precisión para la estimación del filtrado glomerular mediante diferentes métodos

A. VEGA, S. GARCÍA DE VINUESA, U. VERDALLES, M. GOICOECHEA, F. GÓMEZ CAMPDERÁ, C. YUSTE, D. BARRACA, M.L. MARTÍNEZ PUEYO, A. CHACÓN, J. LUÑO

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Situación actual de aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas en la enfermedad renal crónica

A. VEGA, S. GARCÍA DE VINUESA, U. VERDALLES, M. GOICOECHEA, F. GÓMEZ CAMPDERÁ, N. PANIZO, D. ARROYO, M.L. MARTÍNEZ PUEYO, A. CHACÓN, J. LUÑO

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Concordancia entre distintos métodos de estimación del filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica

A. VEGA, S. GARCÍA DE VINUESA, U. VERDALLES, M. GOICOECHEA, F. GÓMEZ CAMPDERÁ, B. QUIROGA, J. REQUE, M.L. MARTÍNEZ PUEYO, A. CHACÓN, J. LUÑO

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Comunicaciones orales:

Profilaxis de la insuficiencia renal aguda en cirugía abdominal electiva

A. SERRANO, B. PRADA, T. TENORIO, E. URETA, J. VERA, A. CASTRO, A. MURIEL, J. ZAMORA, F. LIAÑO

Servicios de Anestesia y Reanimación, Nefrología, Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. CIFRA, CIBERESP, IRYCIS y Deptº Medicina Universidad de Alcalá. Madrid

2011

ANEXOS de la Sociedad Española de Nefrología

Profilaxis de la insuficiencia renal aguda en cirugía abdominal electiva

A. Serrano, B. Prada, T. Tenorio, E. Ureta, J. Vera,
A. Castro, A. Muriel, J. Zamora, F. Liaño

Servicios de Anestesia y Reanimación, Nefrología, Unidad de Bioestadística
Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. CIFRA, CIBERESP,
IRYCIS y Deptº Medicina Universidad de Alcalá. Madrid

41



La insuficiencia renal aguda (IRA) asociada con cirugía abdominal no es infrecuente y cuando aparece se presenta morbilidad y mortalidad elevadas. Para estudiar y prevenir esta complicación se diseñó este estudio teniendo como objetivo principal evitar el desarrollo de IRA en enfermos intervenidos de cirugía hepato-bilio-intestinal electiva no laparoscópica y por objetivo secundario determinar la incidencia de IRA en este contexto.

Metodología

Ensayo en fase III, unicéntrico, prospectivo, aleatorio, abierto y controlado con grupo sin tratamiento, del efecto de la administración profiláctica de solución salina isotónica (SSI) en cirugía abdominal electiva en pacientes mayores de 18 años que aceptaron participar (Eudra 2005-004755-35 ; Clinical Trial Gov. NCT 00953940). Se excluyeron las cirugías menores, pacientes con ASA extremos (1 y 5), enfermos con creatinina basal mayor que 3,0 mg/dl y sujetos con insuficiencia cardíaca. La población muestral para demostrar una reducción de la IRA del 5% (con $p < 0,05$ y potencia del 80%) se estimó en 300 pacientes por rama. En el brazo de tratamiento se administraron 1,5 ml/kg/h i.v. en las 12h previas a la cirugía. La función renal se controló con la Crs y cistatina C a las 24, 48 y 72 h. Se previó un análisis intermedio tras haber estudiado los primeros 300 pacientes incluidos. Los resultados presentados corresponden a este análisis.

Resultados:

Ambos grupos fueron similares en datos demográficos, antropométricos, comorbilidad, función renal basal (mediana y rangos) [grupo tratado Crs 0,92 (0,58-1,86); no tratados Crs 0,92 (0,49-1,57)] (datos similares para cistatina C) y comorbilidades preoperatorias. No difirieron en los tipos de cirugía, necesidad de volumen intraoperatorio, necesidad de UCI postcirugía ni en las estancias en UCI y hospitalaria. Empleando las clases R, I y F de la clasificación RIFLE 3 pacientes (1 con SSI) fueron R a las 24h; 2 sin prevención fueron R y F respectivamente a las 48 y 72 horas de la cirugía. Usando cualquiera de los 3 estadios de la clasificación AKIN, más sensible que RIFLE, 7 pacientes (3 en el grupo SSI) tuvieron deterioro funcional a las 24 horas. A las 72 h, 3 enfermos tratados con SSI y 4 sin SSI presentaron deterioro funcional.

Conclusiones:

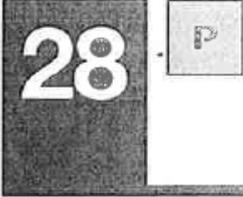
En cirugía abdominal electiva no laparoscópica la tasa de deterioro funcional renal estimada con la clasificación AKIN es baja (2,33%). La hidratación profiláctica preoperatoria no es necesaria.

2.- Comunicación tipo Póster en 1ª Reunión de la Sociedad Madrileña de nefrología. Aranjuez. Mayo 2005.

Primera reunión de la Sociedad Madrileña de Nefrología

Disfunción renal en cirugía abdominal electiva, en pacientes con observación postoperatoria en una unidad de cuidados intensivos

Serrano AB*, Vera J*, Avellanosa J*, Ruigómez A*, Tenorio MT**, Asuero MA*, Líaño F**,
*Servicio de Anestesiología y Reanimación.
**Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid



Introducción: Aunque se afirma que la cirugía es la segunda causa más frecuente de fracaso renal agudo, a excepción de estudios relacionados con pacientes intervenidos de cirugía cardíaca o vascular, la información disponible es **escasa**, en especial en relación con el fracaso renal agudo asociado a cirugía abdominal. Por ello, hemos realizado este trabajo, intentando valorar la disfunción renal asociada a cirugía abdominal.

Material y métodos: Revisamos la aparición de disfunción renal aguda en 101 pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, durante un período de tiempo comprendido entre octubre de 2004 y marzo de 2005. De ellos, 11 fueron hepatectomías, 35 cirugías de vía biliar y colecistectomías, 52 resecciones de intestino delgado, 6 gastrectomías y 4 otros procedimientos. Los enfermos se trasladaron a la UVI tras la cirugía, estando ingresados un máximo de 48 h. Los pacientes con un ingreso de mayor duración se excluyeron del análisis. La edad media fue de 66 años. La mediana del ASA de 2 y el tiempo medio de cirugía de 195 minutos (rango entre 50 y 360 minutos). Tres pacientes fallecieron; uno de ellos había sido diagnosticado previamente de fracaso renal agudo.

Se estudiaron las cifras de creatinina sérica (Cr_s) preoperatoriamente (basal) y se dispuso, al menos, de otro valor de creatinina en las siguientes 24-72 h. En función a estos datos dividimos a los enfermos en tres grupos:

1. *Disfunción renal leve:* incremento en la cifra de Cr_s basal de 0,5 mg/dl.
2. *Disfunción renal moderada:* si el incremento es de al menos 1 mg/dl.
3. *Fracaso renal agudo:* Cr_s superior a 2 mg/dl en enfermos con cifras preoperatorias inferiores a 1 mg/dl o incremento de Cr_s superiores al 50% de la basal si ésta estaba entre 1,5 y 3,0 mg/dl.

Resultados: En este trabajo; un total de 7 pacientes presentaron algún grado de disfunción renal aguda en el postoperatorio inmediato: en 4 la disfunción renal fue leve, en 2 la disfunción renal fue moderada y sólo 1 presentó fracaso renal agudo.

Conclusiones: En nuestro medio, la incidencia de disfunción renal tras cirugía abdominal electiva fue del 7%.

Los datos obtenidos representan un primer paso en la valoración de la contribución de este tipo de cirugía al desarrollo de insuficiencia renal aguda y en la puesta en marcha de estudios posteriores que permitan la realización de una profilaxis perioperatoria.

3.- Comunicación POSTER en ASN Kidney week. Año 2011.



JASN Abstract Supplement ASN Kidney Week 2011 November 8 – 13, 2011

Abstract Publication

More than 4,000 abstracts are published in this supplement. Abstracts are arranged by the abstract type**, then by presentation date*, and then by chronological publication number. Abstracts with a "PUB" number will not be presented at the ASN Annual Meeting.

* TH = Thursday, FR = Friday, SA = Saturday

** OR = Oral, PO = Poster, PUB = Publication Only

The presenting author's name is underlined. For the poster sessions, the publication numbers and poster board numbers are the same.

Abstract Author Index

The Author Index lists all abstract authors in alphabetical order. To locate an abstract, first reference the abstract type (OR, PO, or PUB) and then the presentation day (TH, FR, or SA), and then the chronological publication number.

Abstract Subject Index

The Subject Index lists major keywords from each abstract in alphabetical order. To locate an abstract, first reference the abstract type (OR, PO, or PUB) and then the presentation day (TH, FR, or SA), and then the chronological publication number.

Abstract Reference Format

To cite abstracts in this publication, please use the following format: Author Names: Abstract Title [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 22, 2011: Page(s).

For example: Parapas NA, Qui A, Barasch JM: The Kidney Defends the Urinary System from Infection by Secreting NGAL [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 22, 2011: 1A.

Abstract Experts

Abstract submissions were rigorously reviewed and graded by multiple experts. ASN thanks the abstract category chairs and reviewers for assistance with the abstract process. The *Onsite Program* lists all abstract experts.

Abstract Disclaimer and Copyright

The Abstract Issue of JASN® contains proprietary information belonging to the American Society of Nephrology (ASN). It is published as a service for the personal, noncommercial, and informational use only of its members and Kidney Week participants. Any commercial use is strictly prohibited. ASN's program materials and publications facilitate scientific discourse for educational purposes. ASN accepts no responsibility for any products, presentations, opinions, statements, or positions expressed, and inclusion of such material within Kidney Week and other ASN publications, or online postings does not constitute an endorsement by ASN.

ASN General Information

Kidney Week Program and Presentations

The Kidney Week 2011 program, which can be found in the *Onsite Program*, includes:

- Early Programs' content
- Plenary Sessions
- Basic and Clinical Science Symposia
- Clinical Nephrology Conferences
- Special Sessions
- Educational Symposia
- Late-Breaking Clinical Trials Session
- Oral Abstract Sessions
- Poster Sessions

Disclosure Statement

ASN requires all individuals in a position to control content for Kidney Week 2011 to complete a disclosure form. Responses are listed in the Kidney Week 2011 *Disclosure Digest*, which is available to each meeting participant.

Program Builder

All abstracts and the complete Kidney Week 2011 program are viewable online through the Program Builder at www.asn-online.org/KidneyWeek with features including keyword search and PDA download.

Support is provided by Mitsubishi Tanabe Pharma.

Top Abstracts — New for 2011

ASN is pleased to award Top Abstracts for young investigators and physicians-in-training as lead authors. The *Onsite Program* lists all top oral and poster presentations by young investigators and physicians-in-training as lead authors.

Posters On-Demand™ — New for 2011

Fully paid participants can access electronic versions of the Kidney Week 2011 posters at no additional cost. Search and locate posters easily by authors, categories, or keywords during and after the meeting. Posters can be accessed online at www.asn-online.org/KidneyWeek/PostersOnDemand.

Support is provided by Amgen, Genentech, a Member of the Roche Group, and Mitsubishi Tanabe Pharma.

Trademark

The American Society of Nephrology®, ASN®, Kidney Week®, CJASN®, JASN®, NephSAP®, and *ASN Kidney News*® are registered trademarks of ASN.

Contact ASN

American Society of Nephrology
1510 H Street, NW, Suite 800
Washington, DC 20005
202-640-4660 phone, 202-637-9793 fax
email@asn-online.org, www.asn-online.org

TH-PO344

Assessment of Quality Incentive Program (QIP) Preparedness in Hospital-Based Dialysis Centers (HBDCs) and Independent Dialysis Organizations (IDOs) in 2010 George N. Coritsidis,¹ Gregory A. Maglinte,¹ Chun-Lan Chang,² Anjali Acharya,³ Nathan Thompson,¹ Jerrold W. Hill,³ Ze Cong,¹ Akhtar Ashfaq,¹ Jeffrey Petersen,¹ ¹Amgen; ²SDI Health; ³NYC Health and Hospitals Corporation.

Background: QIP was implemented by Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) in 2011 to ensure that Prospective Payment System changes would not adversely impact ESRD dialysis programs. We assessed preparedness of HBDCs and IDOs for QIP in 2010 compared to 2008 national averages, per CMS methodology.

Methods: We conducted a retrospective analysis of an electronic medical record database from 6348 hemodialysis patients in 52 HBDCs and 31 IDOs in the US (15 states and all payer types) from Jan 1-Dec 31 2010. Analytic cohorts based on QIP criteria each comprised patients ≥ 18 years of age at first dialysis, and administered erythropoiesis stimulating agents ≥ 90 days after first dialysis with ≥ 4 hemoglobin (Hb) measures 5-20 g/dL (Hb cohort), or dialysis < 5 times/week with ≥ 4 urea reduction ratios (URRs) ≥ 183 days after first dialysis (URR cohort). The proportion of facilities meeting 2008 national performance rates ($\leq 2\%$ of patients with mean Hb < 10 g/dL, $\leq 26\%$ of patients with Hb > 12 g/dL, and $\geq 96\%$ of patients with mean URR $\geq 65\%$) was assessed.

Results: Demographics among the cohorts were comparable: 55% men, mean age 60 years, $> 40\%$ diabetes, $> 60\%$ hypertension, mean Hb 11.3, and mean URR 73.4%. In 2010, the proportion of patients with mean Hb < 10 g/dL, mean Hb > 12 g/dL, and mean URR $\geq 65\%$ were similar in HBDCs and IDOs (Table 1). Although 93% of facilities in 2010 met criteria for limiting high Hb, 66% of facilities failed to meet criteria for low Hb and 60% failed to meet URR criteria.

	HBDCs		IDOs	
	Patient level	Facility level	Patient level	Facility level
mean Hb value < 10 g/dL	4.2%	3966	4.2%	2382
mean Hb value > 12 g/dL	12.8%	3966	9.8%	2382
mean URR $\geq 65\%$	92.8%	2311	46.8%	59

¹Proportion of patients with annual mean Hb or URR values as indicated.
²Percent of facilities achieving performance rates based on 2008 national averages; $\leq 2\%$ of patients with mean Hb < 10 g/dL, $\leq 26\%$ of patients with Hb > 12 g/dL, and $\geq 96\%$ of patients with mean URR $\geq 65\%$.

Conclusions: Improved performance is needed, as only 16.0% of HBDCs and 10.0% of IDOs would have achieved 100% QIP performance.

Funding: Pharmaceutical Company Support

TH-PO345

Community Based Participatory Approach to Interrelated Epidemics of Obesity Diabetes and Kidney Disease in the Zuni Pueblo Vallabh O. Shah, Donica M. Ghahate, Jeanette Bobelu, Phillip Sandy, Mick T. Romancito, Arlene Bobelu, Philip Zager. *University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM.*

Background: The Zuni Pueblo has a relatively endogamous population of 6,300. The socio-economically disadvantaged Pueblo faces a public health challenge from interrelated epidemics of obesity, diabetes and kidney disease. Decreasing the impact of these epidemics is complicated by historical, economic and cultural barriers, which limit health care utilization. The Zuni Health Initiative (ZHI) is a chronic care model that accounts for the demographics, family structure, culture and traditions in the pueblo.

Methods: Prior to implementing the ZHI, we conducted a series of 1 hour focus groups with community members of different ages, healthcare workers and public school employees to identify perceived barriers to health care utilization. Community health representatives (CHR) led the sessions and presented a series of questions, developed from a literature review and designed to elicit information on perceived barriers to health care. These included: (1) Are your health care needs being met; if not, why not? (2) What help do you need? (3) What barriers do you encounter? (4) How does your diet and level of physical activity impact your risk for diabetes and kidney disease? Probes and follow-up questions were used to explore dominant themes. Audiotapes were translated and transcribed by bilingual ZHI staff. We reduced text to thematic categories, and constructed a coding dictionary and inserted these into Atlas-TI program.

Results: We identified the following perceived barriers to the participation of the community members in their care: (1) inadequate transportation infrastructure in the pueblo; (2) inadequate transportation between the pueblo and secondary and tertiary care sites; (3) inadequate staffing; (4) lack of staff continuity among Zuni Indian Health Service providers; and (5) lack of awareness of existing health promoting programs in the community.

Conclusions: Development of a CCM that addresses these perceived barriers will improve community access to health care and decrease the impact of interrelated epidemics of obesity, diabetes and kidney disease.

Funding: Other NIH Support - NCRR supported New Mexico INBRE

TH-PO346

Assessment of Body Composition by Dry Mass Index and a Ratio of Total Body Water to Estimated Volume Based on Bioimpedance Analysis in Chronic Kidney Disease Patients Yasushi Ohashi,¹ Takatoshi Otani, Reibin Tai, Ken Sakai, Sonoo Mizuiri, Atsushi Aikawa. *Nephrology, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan.*

Background: Adequate assessment of fluid and nutritional status is of major importance in monitoring Chronic Kidney Disease (CKD) patients; Body Mass Index and Bioimpedance analysis (BIA) have been proposed as acceptable markers. There remains uncertainty, however, regarding the impact of fluid status in CKD on BMI and the BIA measurements. Dry Mass Index (DMI), which removes TBW from weight, might be able to more adequately assess fluid status. The aim of this study was, first, to assess agreement between TBW and estimated Volume (eV) by the Watson formula and second, to assess the reliability of the DMI as a marker of nutritional status.

Methods: A total of 45 CKD patients randomly were measured TBW, Intracellular Water (ICW), Extracellular Water (ECW) and a ratio of ECW to TBW as edematous index using the BIA. The participants were surveyed for age, gender, underlying disease, BMI, blood pressure (BP), serum albumin (Alb), eGFR, and proteinuria. The DMI was calculated by the formula [(weight - TBW)/height²], and the correlation between DMI and BMI was assessed. As a marker of fluid status, we also evaluated a ratio of TBW to eV. The range of euvoletic status was defined from 0.970 to 1.029.

Results: The formula indicating relationship between BMI and DMI is obtained as [DMI = 0.5595 \times BMI - 2.091] by the linear regression analysis. Based on BMI, DMI and TBW/eV, the numbers of the participants were categorized among the following: BMI ≥ 25 with hypovolemia: 6, with euvoolemia: 10 or with hypervolemia: 3; 18.5 \leq BMI < 25 with hypovolemia: 11, with euvoolemia: 9 or with hypervolemia: 5; and BMI < 18.5 with euvoolemia: one patient. The TBW/eV was positively-correlated BP ($p=0.02$), %ECW ($p<0.01$) and %ECW in BW ($p<0.01$), and negatively-correlated age ($p=0.01$) and Alb ($p=0.03$). In contrast, the increase in ECW/TBW was not correlated ECW volume excess, but ICW deficit with aging ($p<0.01$).

Conclusions: Combining DMI to BMI could assess body composition in changes of body weight. The ratio of TBW to eV could be a suitable tool to assess fluid volume status in CKD patients.

TH-PO347

Prevention of Acute Kidney Injury (AKI) in Elective Abdominal Surgery Ana Serrano, Javier Villacorta, Javier Zamora, Beatriz Prada, Alfonso Muriel, Maria Teresa Tenorio, Susana Iglesias, Fernando Liano. *Nephrology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain.*

Background: AKI after abdominal surgery is not uncommon and is associated with high morbi-mortality.

Methods: The primary objective was to evaluate the effect of isotonic saline solution (ISS) administration in preventing AKI in patients undergoing elective non-laparoscopic abdominal surgery (Eab-surg). Secondary objective was to determine the incidence of AKI in this context.

Study design: A single center, prospective, randomized, controlled, open label, phase III trial. The study population included adult patients undergoing elective non-laparoscopic abdominal surgery (Eab-surg). Minor surgery procedures, patients with heart failure, GFR < 60 ml/min and ASA classification ends scores (1 and 5) were excluded. The sample population necessary to demonstrate a 5% reduction of AKI ($\alpha=0.05$ and 80% power) was estimated at 300 patients per arm. Intravenous ISS was administered in the treatment group at a dose of 1.5 ml/kg/h 12h before surgery. The control group did not receive prior hydration. Serum creatinine and cystatin C were measured before and 24, 48 and 72h after surgery. These results are from an interim analysis performed with the first 300 patients enrolled.

Results: Both groups were similar in demographics, comorbidity, type of surgery, baseline renal function (median and range) [Cr treated group 0.92 (0.58 to 1.86) SCr untreated 0.92 (0.49 - 1.57)] (similar data for cystatin C) and need for intraoperative volume or ICU requirement. Using the RIFLE classification, 1 patient with ISS was R at 24 hours and 2 patients without prophylaxis were R and F respectively at 48 and 72 hours after surgery. The AKIN classification identified 7 patients (3 in the ISS group) with functional impairment at 24 hours, 3 patients treated with ISS and 4 controls with AKI at 72h.

Conclusions: In non-laparoscopic elective abdominal surgery preoperative hydration in patients with normal renal function does not provide any protection against AKI. In this setting the rate of decline in renal function estimated by AKIN classification was low (2.33%).

Funding: Government Support - Non-U.S.

TH-PO348

Coronary Angiography with Online Hemodialysis To Prevent Contrast-Induced Nephropathy in CKD Patients Georg Schlieper,¹ Thilo Krueger,¹ Malte Kelm,² Jürgen Floege,¹ Ralf Westenfeld,² ¹Nephrology, RWTH University Hospital, Aachen, NRW, Germany; ²Cardiology, Heinrich-Heine University Hospital, Düsseldorf, NRW, Germany.

Background: Optimal therapy to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) in high risk patients with CKD remains a challenge. Hemodialysis after exposure to radiocontrast agents seems to have no benefit for the prevention of CIN but may be too late. In this study we analyzed the effect of online hemodialysis performed during coronary angiography on kidney function.

Key: TH - Thursday; FR - Friday; SA - Saturday; OR - Oral Abstract; PO - Poster; PUB - Publication Only
 Underline represents presenting author.

192A

ANEXO V: Aprobación del Comité de ensayos e investigación clínica (CEIC) y de la Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS).

Aprobación del CEIC:

 <p>SaludMadrid</p>	<p>Hospital Universitario Ramón y Cajal Comité Ético de Investigación Clínica</p>	 <p>Comunidad de Madrid</p>
--	---	---

INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dra. **M^a. ANGELES GALVEZ MUGICA**, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica ha evaluado la propuesta del Promotor: **DR. DR. FERNANDO LIAÑO GARCIA** para que sea realizado en este Hospital el Ensayo Clínico con código de Protocolo: **Nefrane001**, N^o EUDRACT: **2005-004755-35**, titulado:

PROFILAXIS DEL FRACASO RENAL AGUDO PERIOPERATORIO. UN PROYECTO DEL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL.

Versión 1.0

Con el medicamento: **Solución salina isotónica**

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado y la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo Clínico sea realizado en este Hospital por el **Dr. DR. FERNANDO LIAÑO GARCIA** como investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid a 15 de Diciembre de 2005



 Fdo.: **M. A. Gálvez Múgica**
 Secretaria CEIC

Aprobación de la AEMPS

21/02 2006 10:22 FAX 018225078

ENSAYOS CLINICOS

EudraCT 2003



COMISION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 13/02/2006

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO Nº EudraCT 2005-004755-35

DESTINATARIO: Hospital Ramón y Cajal
Dra. Ana Serrano
CTRA. COLMENAR VIEJO KM. 9,100
28034 Madrid
ESPAÑA

Vista la solicitud formulada por Hospital Ramón y Cajal para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2005-004755-35 titulado "Profilaxis del fracaso renal agudo perioperatorio. Un Proyecto del Hospital Ramón y Cajal de Madrid", código de protocolo del promotor Nefrane001, cuyo promotor es Hospital Ramón y Cajal se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 07/11/2005 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 05/01/2006 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 12/01/2006.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO
Agencia española
medicamentos y
productos sanitari

[Handwritten signature]

21/02 2008 10:22 FAX 918225076

ENSAYOS CLINICOS

003/003



DIRECCION DE LA
 AGENCIA ESPAÑOLA
 DE MEDICAMENTOS Y
 PRODUCTOS SANITARIOS

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2005-004755-35,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante la Directora de la Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

MAS

agencia española de
 medicamentos y
 productos sanitarios
 Ministerio de Sanidad y Consumo

Fdo.: Mª Val Díez Rodríguez

MINISTERIO
 DE SANIDAD
 Y CONSUMO
 Agencia española
 medicamentos y
 productos sanitar

ANEXO VI: Registros del estudio. ClinicalTrials.gov.

25/10/13

Prevention of Perioperative Acute Renal Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **22 of 85** for: prophylaxis of acute kidney injury[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)**Prevention of Perioperative Acute Renal Failure**

This study has been terminated.

*(An external board recommended to close the study for futility after the interim analysis)***Sponsor:**

Hospital Universitario Ramon y Cajal

Collaborator:

Fondo de Investigacion Sanitaria

Information provided by:

Hospital Universitario Ramon y Cajal

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT00953940

First received: August 4, 2009

Last updated: June 30, 2011

Last verified: August 2009

[History of Changes](#)[Full Text View](#)[Tabular View](#)[No Study Results Posted](#)[Disclaimer](#)[How to Read a Study Record](#)**► Purpose**The purpose of this study is to measure the **acute renal** dysfunction on the first, second, seventh and twentieth days.

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Abdominal Surgery	Drug: Isotonic saline	Phase 4

Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Endpoint Classification: Pharmacodynamics Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Prevention

Official Title: **Prevention of Perioperative Acute Renal Failure** in Abdominal Surgery**Further study details as provided by Hospital Universitario Ramon y Cajal:**

Primary Outcome Measures:

- Serum creatinine in the first, second, seventh and twenty after surgery in patients undergoing elective abdominal surgery. [Time Frame: 5 years] [Designated as safety issue: Yes]

Estimated Enrollment: 600
 Study Start Date: June 2005
 Study Completion Date: May 2011
 Primary Completion Date: February 2011 (Final data collection date for primary outcome measure)

<u>Arms</u>	<u>Assigned Interventions</u>
Experimental: Isotonic saline Isotonic saline	Drug: Isotonic saline Isotonic saline administrated i.v at 1.5 ml/Kg/h , 8 to 12 h before surgery
No Intervention: No treatment Habitual therapy	

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years and older
 Genders Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: No

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00953940?term=prophylaxis+of+acute+kidney+injury&rank=22

1/2

25/10/13

Prevention of Perioperative Acute Renal Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov

Criteria**Inclusion Criteria:**

- All patients who are undergoing elective abdominal surgery after appropriate information of the study, and its possible risks that may arise therefrom and that at any time to refuse their cooperation, give a written consent to participate in the study.
- Patients who at the time of the interview have an ASA between 2 and 4.
- Patients with chronic kidney failure mild moderate (serum creatinine between 1.5 and 3.0 mg / dl) can be included.

Exclusion Criteria:

- Chronic kidney diseases with serum creatinine higher than 3.0 mg /DL
- Laparoscopic abdominal surgery
- ASA 1 and ASA 5 patients.
- Patients with cardiac insufficiency, ascites and respiratory insufficiency
- Diastolic hypertension > 100 mmHg

► Contacts and Locations

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT00953940

Locations**Spain**

Hospital Ramon y Cajal
Madrid, Spain, 28034

Sponsors and Collaborators

Hospital Universitario Ramon y Cajal

Fondo de Investigacion Sanitaria

Investigators

Principal Investigator: Dr Fernando Liaño, MD PhD Hospital Universitario Ramon y Cajal

► More Information

No publications provided

Responsible Party: Fernando Liaño García, Hospital Universitario Ramon y Cajal
 ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00953940](#) [History of Changes](#)
 Other Study ID Numbers: Nefrane001, N°Eudra CT: 2005-004755-35
 Study First Received: August 4, 2009
 Last Updated: June 30, 2011
 Health Authority: Spain: Spanish Agency of Medicines

Additional relevant MeSH terms:

Acute Kidney Injury
 Renal Insufficiency
 Kidney Diseases
 Urologic Diseases

ClinicalTrials.gov processed this record on October 23, 2013

Registro en EudraCT:

25/10/13

Clinical Trials Register

EU-CTR Version: 1.2.1

[Home](#) | [Search](#) | [About](#) | [Glossary](#) | [Data Quality](#) | [Joining a trial](#) | [Contacts](#) | [EudraPharm](#)

EU Clinical Trials Register

Clinicaltrialsregister.eu

Search for Clinical Trials

Query returned 1 Clinical Trial(s). Displaying page 1 of 1.

EudraCT Number: 2005-004755-35	Sponsor Protocol Number: Nefrane001	Sponsor Name: Hospital Ramón y Cajal
Full Title: Profilaxis del fracaso renal agudo perioperatorio. Un Proyecto del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.		Start Date*: 2006-02-13
Medical condition: La disfunción renal asociada a la cirugía abdominal electiva.		
Disease:		
Population Age: Adults, Elderly		Gender: Male, Female
Country: ES (<i>Prematurely Ended</i>)		

Legal Notice | EU Clinical Trials Register Service Desk: email: euctr@ema.europa.eu
 European Medicines Agency © 1995–2011 | 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HP

ANEXO VII: Futilidad del Ensayo Clínico:

(Copia de la documentación valorada por el Comité externo de monitorización de datos)

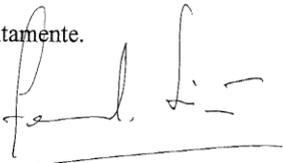
	Hospital Universitario Ramón y Cajal
 Comunidad de Madrid	

Madrid 12 de Abril de 2011

Secretaría del CEIC

Les escribo como promotor del estudio "Profilaxis del Fracaso Renal Agudo Perioperatorio. Un proyecto del Hospital Ramón y Cajal" para poner en su conocimiento que tal como estaba previsto se ha llevado a cabo el análisis intermedio del mismo. Dado que no se ha observado ninguna diferencia entre los dos grupos del ensayo y por sugerencia del estadístico consideramos que continuar en el proyecto podría ser fútil por lo que se han elevado los datos para un análisis estadístico externo. Caso de que éste nuevo análisis coincidiera, nos parecería adecuado suspender el ensayo.

Atentamente,



Dr. D. Fernando Liaño.

Nombre y Apellido: Fernando Liaño
 Cargo: Jefe de Servicio de Nefrología
 Centro: Hospital Universitario Ramón y Cajal

Número de Emenda: 19665
 Fecha: 12/04/11

Informe sobre la propuesta de interrupción del ensayo clínico Nefrane001 sobre

PROFILAXIS DEL FRACASO RENAL AGUDO PERIOPERATORIO

El ensayo proponía como objetivo principal determinar si la administración de solución salina isotónica preoperatoria disminuye, en comparación con la ausencia de hidratación previa, la incidencia de disfunción renal aguda en el primer, segundo, séptimo y vigésimo primer días después del acto quirúrgico, en pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva.

En el protocolo del ensayo se había estimado un tamaño muestral de 300 sujetos por rama, en base a la asunción de una incidencia de disfunción renal en el grupo control del 7% y una reducción de la misma en el grupo experimental hasta el 2%.

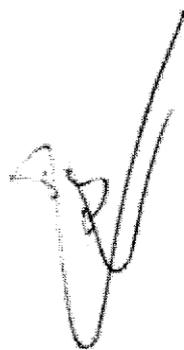
En el análisis intermedio, planeado para cuando se hubieran reclutado la mitad de los pacientes, se encuentra que la incidencia de disfunción renal en el grupo control es mucho menor de la prevista en el protocolo y similar a la del grupo experimental (véanse tablas). En consecuencia el investigador principal propone la interrupción del estudio.

Examinadas las tablas de resultados de este análisis, este comité considera apropiada la propuesta de interrupción, dado que es inalcanzable el objetivo propuesto de encontrar diferencias entre los tratamientos, con el tamaño previsto.

Firmado



Dr. Víctor Abaira
Jefe de Sección de Bioestadística Clínica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS
Madrid



Dr. Domingo Hernández
Jefe de Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Carlos Haya
Málaga

Tablas de resultados

a) Con las definiciones de disfunción renal del protocolo:

			disfrenal24h		Total
			Normal	Leve	
Trata	No	N	122	2	124
		%	98,4%	1,6%	100,0%
	Si	N	128	3	131
		%	97,7%	2,3%	100,0%
Total		N	250	5	255

			disfrenal48h		Total
			Normal	Moderada	
Trata	No	N	124	0	124
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Si	N	118	1	119
		%	99,2%	,8%	100,0%
Total		N	242	1	243

			disfrenal72h		Total
			Normal	Fracaso	
Trata	No	N	125	0	125
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Si	N	124	1	125
		%	99,2%	,8%	100,0%
Total		N	249	1	250

b.2) Akin

Cualquier estadio de AKI a las 24h de la cirugía					
			akin24		Total
			Normal	FRA	
Trata	No	N	121	3	124
		%	97,6%	2,4%	100,0%
	Si	N	127	4	131
		%	96,9%	3,1%	100,0%
Total		N	248	7	255

Cualquier estadio de AKI a las 48 h de la cirugía					
			akin48		Total
			Normal	FRA	
Trata	No	N	124	0	124
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Si	N	116	3	119
		%	97,5%	2,5%	100,0%
Total		N	240	3	243

Cualquier estadio de AKI a las 72 h de la cirugía					
			akin72		Total
			Normal	FRA	
Trata	No	N	122	3	125
		%	97,6%	2,4%	100,0%
	Si	N	121	4	125
		%	96,8%	3,2%	100,0%
Total		N	243	7	250