

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE  
COMPOSTELA**

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLÓGICAS



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RENAL  
PREOPERATORIA COMO PREDICTOR DE  
MORTALIDAD EN PACIENTES POSTOPERADOS  
INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE  
REANIMACIÓN**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Cristina Barreiro Pardal**

Directores:

**Julián Álvarez Escudero  
Francisco Javier Jorge Barreiro**

*“Lo bello es aquello que es inteligente sin necesidad de reflexión”*

*André Maurois*

A **Sergio**, por su amor incondicional, su paciencia, su comprensión, su compañía y su apoyo tanto en los momentos fáciles como en los difíciles. Gracias por todo.

A mis padres, por su gran esfuerzo y dedicación en mi formación.

A mis suegros por su cariño.

## Agradecimientos

- A mi jefa, la Dra. Maruxa Carro, por su apoyo y la confianza que siempre ha tenido en mi.
- Al profesor, Dr. Julián Álvarez, por su ayuda y dirección de este trabajo.
- Al profesor, Dr. Francisco Jorge, por su colaboración en este trabajo.
- A las Dras. María Pampín y María Losada, por ayudarme a realizar este trabajo y por su amistad.
- A mi tutora, la Dra. Yolanda Sanduende, por su apoyo y dedicación en mi formación.
- A mis compañeros del servicio de Anestesiología por ayudarme a formarme y crecer profesionalmente.
- ... y siempre, mi mayor agradecimiento a **SERGIO**, por ser mi luz, mi camino y lo más importante.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN: REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA.....</b>	<b>9</b>
1.1. Importancia actual de la enfermedad renal.....	9
1.2. Anatomía y fisiología renal.....	10
1.3. Definiciones y conceptos.....	12
1.3.1. Insuficiencia renal aguda (IRA).....	12
1.3.2. Insuficiencia renal crónica (IRC).....	15
1.3.3. Enfermedad renal oculta (ERO).....	18
1.3.4. Clasificación ASA.....	19
1.3.5. Concepto de anemia y transfusión.....	20
1.4. Marcadores de insuficiencia renal.....	20
1.4.1. Tasa de filtrado glomerular (TFG).....	20
1.4.2. Aclaramiento de radioisótopos.....	21
1.4.3. Creatinina sérica (sCr).....	22
1.4.4. Urea plasmática.....	24
1.4.5. Aclaramiento de creatinina (ClCr).....	26
1.5. Fórmulas y ecuaciones para el análisis de la TFG.....	27
1.6. Implicaciones clínicas de la enfermedad renal.....	29
1.7. Enfermedad renal y anemia.....	31
1.8. Enfermedad renal y mortalidad.....	34
<b>1.9. HIPÓTESIS.....</b>	<b>35</b>
<b>1.10. OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>

1.10.1.Objetivo primario.....	35
1.10.2. Objetivos secundarios.....	36
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
2.1. Diseño del estudio.....	38
2.2. Población a estudio.....	38
2.2.1. Criterios de inclusión.....	38
2.2.2. Criterios de exclusión.....	38
2.3. Protocolo de actuación clínica.....	39
2.4. Objetivos y seguimiento clínico .....	39
2.5. Técnica anestésica.....	40
2.6. Estimación del tamaño muestral.....	40
2.7. Análisis estadístico.....	40
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
3.1. Características basales.....	44
3.2. Factores asociados a insuficiencia renal preoperatorio.....	47
3.3. Análisis de la función renal y la mortalidad global en los primeros 30 días postcirugía.....	50
3.4. Mortalidad en los primeros 30 días postcirugía con exclusión de los pacientes de cirugía vascular.....	57
3.5. Análisis de la función renal y la mortalidad al año postcirugía.....	62
3.6. Análisis de la función renal y mortalidad en el seguimiento.....	69
3.7. Análisis de la enfermedad renal oculta (ERO).....	74

3.8.	Análisis de la insuficiencia renal postoperatoria.....	77
3.9.	Insuficiencia renal, anemia preoperatoria, anemización postoperatoria.....	100
<b>4.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>107</b>
4.1.	Función renal preoperatoria y mortalidad.....	107
4.1.1.	Disfunción renal y pronóstico postoperatorio a 30 días.....	107
4.1.2.	Disfunción renal y pronóstico postoperatorio al año postquirúrgico y durante el seguimiento.....	109
4.1.3.	Valor pronóstico en cirugía no cardiovascular ....	112
4.1.4.	Enfermedad renal oculta y mortalidad postoperatoria.....	113
4.2.	Insuficiencia renal postoperatoria.....	115
4.2.1.	Predictores.....	115
4.2.2.	Insuficiencia renal postoperatoria y mortalidad.	119
4.3.	Disfunción renal, anemia y anemización.....	120
4.3.1.	Asociación anemia crónica y disfunción renal preoperatoria.....	120
4.3.2.	Valor pronóstico de la anemia crónica y anemización intrahospitalaria.....	121
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>125</b>
<b>6.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>128</b>

# **INTRODUCCIÓN**

# **1. INTRODUCCIÓN: REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA.**

## **1.1. IMPORTANCIA ACTUAL DEL PROBLEMA.**

La epidemiología de la enfermedad renal está recibiendo especial atención tanto en las especialidades médicas como quirúrgicas. Este reconocimiento general es paralelo a la evidencia de que la disfunción renal (ya desde grados leves y moderados) está asociada con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa (cerebrovascular, cardiovascular, ...) <sup>1-5</sup>.

En la actualidad, existe un elevado porcentaje de la población con edad superior a los 65 años, por lo que nos encontramos que un gran número de los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica programada y/o urgente serán de edad avanzada. Esto lleva asociado la presencia de múltiples comorbilidades como HTA, DM, cardiopatía isquémica, etc., que pudieran ser la causa de la existencia de una disfunción renal previa a la intervención y al desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) en el período postoperatorio.

Asimismo, los pacientes con ERC (enfermedad renal crónica) moderada con frecuencia se encuentran asintomáticos y, por lo tanto, el diagnóstico de la insuficiencia renal dependerá básicamente del análisis del laboratorio, siendo de gran importancia la valoración de la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada mediante algún modelo matemático basado en los niveles preoperatorios de creatinina sérica (sCr) <sup>6-9</sup>.

Por eso, una estimación correcta y factible de la función renal es de gran importancia en la evaluación clínica de todos los pacientes y en especial de los que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica de elevado riesgo.

Entre los diferentes marcadores de función renal, la medición creatinina

sérica es uno de los más empleados en la práctica clínica rutinaria; sin embargo, su utilización de forma global puede llevar a la infraestimación de la disfunción renal. Las fórmulas de Cockcroft Gault (CG) y Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) son otros métodos de estimación de la función renal que pueden subsanar este defecto de la creatinina sérica.

Varios estudios han demostrado que la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) es un fuerte predictor de mortalidad en cirugía cardíaca<sup>10-14</sup>, pero ningún estudio ha validado estos resultados en cirugía no cardiovascular. Siguiendo esta línea hemos desarrollado este estudio centrado en el análisis del valor pronóstico de la función renal preoperatoria (estimada mediante diferentes métodos) en la cirugía no cardiovascular.

## **1.2. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL.**

Cada riñón está formado por 1 millón de nefronas capaces de formar orina. Cada nefrona contiene un acúmulo de capilares glomerulares denominado glomérulo, a través del cual se filtran grandes cantidades de líquido y sangre y un largo túbulo en el que se recoge el líquido filtrado y se convierte en orina.

La formación de la orina comienza con la filtración de grandes cantidades de líquido a través de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman (membrana de células epiteliales que rodea el glomérulo de la nefrona). La concentración del filtrado glomerular es similar a la del plasma y carece prácticamente de proteínas y elementos celulares.

La TFG viene determinada por el equilibrio de las fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas y por el coeficiente de filtración capilar, que es el producto de la

permeabilidad por la superficie de filtración de los capilares.

Los capilares glomerulares tienen una tasa de filtración elevada, en torno a 125 mL/min en un adulto normal.

Un método útil para determinar la eficacia de los riñones en la excreción de diversas sustancias es el análisis de las tasas a las que distintas sustancias son depuradas del plasma y eliminadas. Por definición, el aclaramiento renal de una sustancia es el volumen del plasma que es completamente depurado de esa sustancia por los riñones en la unidad de tiempo.

Si asumimos que no existe eliminación extrarrenal, reabsorción ni secreción tubular:

$$\text{Aclaramiento (Cs)} = U_s \times V / P_s$$

$$\text{TFG} = U_{\text{inulina}} \times V / P_{\text{inulina}}$$

- U= concentración en orina
- V= diuresis
- P= concentración plasmática.

Pero la función excretora no es sino una de las muchas funciones que realiza el riñón.

Así destacan otras funciones como son las siguientes<sup>15,16</sup>:

- Regulación de la presión arterial mediante la secreción de renina.
- Regulación del equilibrio acidobásico.

- Formación de eritropoyetina y regulación de la producción de eritrocitos.
- Metabolismo de 25-hidroxivitamina D para activar la formación de 1.25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) y por lo tanto regulación de la absorción del calcio.
- Gluconeogénesis.

Como observamos por sus muchas funciones como órgano excretor, secretor y regulador, el riñón juega un papel fundamental en la regulación y mantenimiento de la homeostasis normal del organismo, de ahí la importancia de realizar una correcta valoración de su funcionamiento en cualquier situación clínica y sobre todo ante una situación de elevado estrés fisiológico como resulta ser una intervención quirúrgica.

### **1.3. DEFINICIONES Y CONCEPTOS.**

#### **1.3.1. Insuficiencia renal aguda (IRA):**

La insuficiencia renal aguda se está convirtiendo en un grave problema de salud pública que afecta a millones de personas a lo largo del mundo y que lleva a un descenso en la supervivencia de los pacientes y a una posible progresión hacia la enfermedad renal crónica (ERC)<sup>17-19</sup>.

Hasta años recientes se han estado utilizando múltiples definiciones para hablar de la insuficiencia o lesión renal aguda. En el año 2004, el “Acute Dialysis Quality Initiative workgroup”, propuso una clasificación para la IRA -Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease (RIFLE) classification – y así conseguir estandarizar los criterios diagnósticos y de clasificación<sup>20-22</sup>.

TABLA 1. Clasificación RIFLE de la IRA.

Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-stage Kidney Disease clasificación (RIFLE)		
Clase	Criterios TFG	Criterios de diuresis
<b>Riesgo</b>	sCr x 1,5 o descenso de TFG > 25%	< 0,5 ml/kg/h x 6h
<b>Lesión</b>	sCr x 2 o descenso de TFG > 50%	< 0,5 ml/kg/h x 12h
<b>Fallo</b>	sCr x 3, descenso TFG > 75% o sCr ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo > 0.5 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h x 24h, o anuria x 12h
<b>Pérdida</b>	Persistencia de IRA=pérdida completa de la función renal >4 sem	
<b>ERC</b>	ERC > 3 meses	

Esta clasificación utiliza criterios separados para la creatinina y la diuresis y los pacientes pueden ser categorizados en uno u otro o en ambos criterios.

La TFG se analiza en función de la sCr basal que tenía cada paciente previamente, si se desconoce, se debe calcular por la ecuación MDRD, asumiendo una TFG de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Más recientemente, en el año 2007, se publica un nuevo sistema de estadiaje propuesto por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN), difiriendo del anterior en que no se necesita el conocimiento de la sCr basal del paciente pero

exige al menos 2 valores de sCr en 48 horas. Así, definen la IRA como una reducción brusca (en 48 horas) de la función renal, definida esta como un incremento absoluto en sCr  $\geq 0,3$  mg/dl, un incremento  $\geq 50\%$  o una reducción en la diuresis (oliguria documentada  $< 0,5$  ml/kg/h en  $> 6$  horas)<sup>21,23</sup>.

TABLA 2. Clasificación AKIN.

Clasificación/estadiaje para IRA de AKIN (Acute kidney injury network)		
Estadio	sCr	Criterios de diuresis
1	Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o aumento a 150%-200% de la basal	$< 0,5$ ml/kg/h $> 6$ horas
2	Aumento en sCr $>200-300\%$ de la basal	$< 0,5$ ml/kg/h $> 12$ horas
3	Aumento en sCr $>300\%$ de la basal, o sCr $\geq 4$ mg/dl con un incremento agudo de al menos 0.5 mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h 24 horas o anuria 12 horas

Aunque los distintos estudios publicados sugieren que los criterios AKIN aportan mayor sensibilidad para el diagnóstico de la IRA que los criterios RIFLE, estos no superan la capacidad del sistema RIFLE en la predicción de la mortalidad hospitalaria, sobre todo en los pacientes que se encuentran en unidades de cuidados críticos<sup>20,21</sup>.

Es importante tener en cuenta esta patología en pacientes ingresados, ya que se ha demostrado que incluso pequeños cambios en las concentraciones de sCr se asocian con un importante aumento en el riesgo de muerte, dependiendo los

resultados de la patología de base subyacente y de la severidad y duración del daño renal. Además, no sólo afecta a la función renal, sino que se ha visto que en pacientes críticos, la IRA puede dañar el sistema inmunitario innato y aumentar la incidencia de infecciones prolongando la estancia hospitalaria<sup>20,24-26</sup>.

En nuestro estudio se analizó con detalle a los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA) durante el postoperatorio<sup>22,23</sup>. Así se definió la presencia de esta en base a los valores de creatinina previa intervención (considerado como valor basal) y valor pico en las primeras 72 horas postintervención. Se consideraron las siguientes 4 definiciones:

1. Aumento de la creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL con respecto al valor basal.
2. Aumento de la creatinina  $\geq 0,5$  mg/dL con respecto al valor basal.
3. Aumento al menos del 50% de la creatinina basal.
4. Duplicación (como mínimo) del valor basal de creatinina.

### 1.3.2. Insuficiencia renal crónica (IRC):

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública que se asocia con elevados costes sociosanitarios y con malos resultados. La manifestación más grave es la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que se asocia con tratamiento sustitutivo mediante diálisis o incluso pudiendo llegar al trasplante renal<sup>27-30</sup>.

La prevalencia de ERC en población general oscila entre el 8 y el 13% y alcanza cifras del 31-49% en la población de edades comprendidas entre 65 y 93 años<sup>31-33</sup>.

La National Kidney Foundation en sus guías de práctica clínica K/DOQI<sup>16,34</sup>,

propone una definición y un sistema de clasificación de la ERC, con el fin de unificar criterios diagnósticos y facilitar el establecimiento de un diagnóstico precoz.

La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina estimados  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos tres meses. Este daño, se diagnostica por marcadores de daño renal, siendo el principal marcador la excreción urinaria de albúmina o de proteínas elevada, sin la necesidad de conocer la causa mediante biopsia<sup>34,35</sup>.

Así, clasifica a los pacientes en 5 estadios según su filtrado glomerular<sup>34</sup>.

TABLA 3. Clasificación ERC (guías K/DOQI).

Clasificación de los estadios de la ERC (K/DOQI 2002) <sup>34</sup>			
Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Acción
---	Riesgo aumentado	≥90 (con FR ERC)	Screening
1	Daño renal con TFG normal o ↑	≥90	Dx y tto adecuado, comorbilidades, prevención cardiovascular
2	Daño renal con TFG ligeramente ↓	60-89	Igual que anterior y estimación de la progresión de la ER.
3	Moderado ↓ TFG	30-59	Igual que anterior, evaluación y tto. complicaciones.
4	Severo ↓ TFG	15-29	Igual que el anterior y preparación de terapia sustitutiva
5	Fallo renal	<15	Tto. renal sustitutivo

\* FR de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, HTA, DM, reducción masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, raza afroamericana y bajo nivel educativo/social.

Se está observando un creciente incremento en la incidencia de IRCT en Europa, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamientos precoces de la disfunción renal para evitar llegar a fases tan avanzadas. Así, el diagnóstico en los estadios 1 y 2 es fundamental en la prevención de la pérdida de función renal y de las complicaciones cardiovasculares asociadas<sup>34,35</sup>. Para ello, las guías recomiendan la realización de exploraciones complementarias básicas en todos aquellos pacientes con factores de riesgo de ERC:

1. Determinación de la sCr y de la TFG mediante fórmulas (Modification of Diet in Renal Disease-MDRD - y/o Cockcroft-Gault equation-CG).
2. Determinación del índice albúmina/creatinina en muestra aislada de orina.
3. Análisis del sedimento urinario (tira reactiva o microscopía óptica).

### 1.3.3. Enfermedad renal oculta (ERO):

La detección precoz de la enfermedad renal oculta, es una de las medidas propuesta por la sociedad española de Nefrología y otras instituciones, en un intento de reducir su progresión a ERC y sus consecuencias.

El término ERO se utiliza para hablar de aquellos pacientes con disfunción renal (definida como TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pero que tienen cifras normales de sCr (consideradas como tales valores inferiores a 1,3 y 1,2 mg/dL en varones y mujeres, respectivamente). Estos pacientes conforman un grupo prioritario en la prevención de la morbimortalidad relacionada con la insuficiencia renal (IR) y cuanto más precoz sea la intervención terapéutica menor será el riesgo de progresión hacia grados más avanzados de IR y menor será la

morbimortalidad cardiovascular<sup>31,36</sup>.

#### 1.3.4. Clasificación ASA:

La clasificación de la sociedad americana de anestesiología (ASA) del estado físico de los pacientes fue introducida en 1941<sup>37</sup> en un intento de establecer una base para comparar datos estadísticos anestésicos. Esta clasificación fue revisada en 1963 por la propia sociedad americana<sup>38</sup> reduciéndola a cinco variables. Varios estudios han demostrado posteriormente una buena correlación entre esta clasificación y la mortalidad perioperatoria<sup>39,40</sup>.

Nuestros pacientes se clasificaron según el riesgo anestésico por la **escala ASA** de la Sociedad Americana de Anestesiología que se corresponde con los siguientes grados:

*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.* Pocas posibilidades de sobrevivir.

### 1.3.5. Concepto de anemia y criterios de transfusión.

La organización mundial de la salud (OMS)<sup>41</sup> ha definido la anemia en función de las cifras de hemoglobina (Hb). Así, se define la anemia en varones cuando las cifras de Hb se encuentran por debajo de 13 g/dL y en mujeres cuando las cifras son menores de 12 g/dL.

En nuestro estudio se transfundió a todos aquellos pacientes con cifras de hemoglobina <7 g/dL, con excepción de los portadores de cardiopatía isquémica en los que se realizó transfusión de hemoderivados con cifras de hemoglobina <9 g/dL.

## **1.4. MARCADORES DE INSUFICIENCIA RENAL.**

Los pacientes que desarrollan ERC cursan frecuentemente con escasos signos y síntomas clínicos, por lo cual la utilización de técnicas que permitan una cuantificación lo más aproximada de la función renal son de gran importancia.

Estas determinaciones deben detectar precozmente las alteraciones de la función renal para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoces y prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad renal.

Además, deberán proporcionar una correcta clasificación, permitir una monitorización adecuada de la progresión de la insuficiencia renal y ayudar en la predicción del momento correcto de iniciar una terapia de sustitución renal.

### 1.4.1. Tasa de Filtrado glomerular (TFG):

El cálculo del filtrado glomerular nos proporciona una información fiable del funcionamiento renal sobre todo en ERC establecida, pero debemos tener en

cuenta que esta medición puede no ser útil como screening de pacientes con disfunción renal incipiente, pudiendo estar en estos casos normal o incluso aumentado.

Además, existe una elevada variabilidad fisiológica entre individuos, siendo imposible definir los límites para el FG "normal". Para disminuir esta variabilidad interindividual, el FG se expresa en relación con la superficie corporal (con 1,73 m<sup>2</sup>, el área de superficie media de adultos jóvenes). Fisiológicamente, con la edad el FG desciende 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por década a partir de los 40 años, llegando a ser de casi la mitad a los 80 años<sup>34</sup>. Los valores de normalidad del FG se encuentran influenciados por la edad, sexo y superficie corporal. Las cifras de normofunción renal en sujetos jóvenes ( $\leq 30$  años), se encuentran en torno a los 130 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para hombres y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para mujeres.

Clásicamente se ha considerado la TFG medida como aclaramiento de la inulina como la técnica gold standard que mejor se correlaciona el funcionamiento renal, siendo una medición directa de la masa renal funcionante. Además nos proporciona los siguientes aspectos:

- Correlación con alteraciones estructurales y su gravedad.
- Delimita la progresión de la enfermedad renal.
- Permite la dosificación adecuada de fármacos.

Pero la medición mediante el aclaramiento de la inulina es una técnica laboriosa y difícil que en la práctica habitual no se utiliza.

#### 1.4.2. Aclaramiento de radioisótopos:

La cuantificación del FG mediante la utilización de radioisótopos es un

método más práctico que el de la inulina<sup>42</sup>.

Entre los utilizados se encuentran el <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>131</sup>I-iothalamate, <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>99</sup>Tc-DTPA y <sup>169</sup>Y-DTPA<sup>35,43-46</sup>.

Las características ideales que debiera de cumplir un radioisótopo ideal serían algunas de las siguientes:

1. Ser metabolizado y excretado únicamente por el riñón.
2. Ser una sustancia libremente filtrada a nivel de la membrana capilar glomerular.
3. No estar sujeto a mecanismos de reabsorción o secreción tubular.
4. No ser una sustancia tóxica.

Numerosos estudios concluyen como el <sup>125</sup>I-iotalamato cumple todos los criterios anteriormente citados<sup>47,48</sup>.

A pesar de todo ello, tanto la utilización de la Inulina como del resto de radioisótopos se encuentra muy limitada por las dificultades técnicas, elevado coste y baja disponibilidad, por lo que el uso de ambos, queda relegado a ensayos clínicos<sup>49</sup>.

#### 1.4.3. Creatinina sérica (sCr):

La creatinina es un producto del metabolismo muscular de la creatina a partir de dos reacciones espontáneas e irreversibles y se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular<sup>50,51</sup>.

Diariamente y de forma constante, entre un 1-2% de la creatina muscular es convertida a creatinina. Así, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y, como esta, varía poco de día a día, siendo la concentración normal en varones adultos de 0,7 a 1,3 mg/dL y en mujeres de 0,6 a 1,1 mg/dL<sup>52-55</sup>.

La creatinina libre se mantiene en niveles constantes en sangre, pasando a la orina por la filtración glomerular, siendo una pequeña cantidad reabsorbida por los túbulos y otra secretada.

La concentración de creatinina sérica sólo sobrepasa el límite normal cuando ya se ha perdido aproximadamente un 50% de la función renal, por ello no debe ser utilizada como único marcador para el diagnóstico o el seguimiento de la enfermedad renal. Además, puede encontrarse aumentada en sujetos normales con mucha masa muscular, ingesta excesiva de creatina (carne cocida), en estados de rabdomiólisis y por consumo de fármacos. Por el contrario, puede encontrarse en valores dentro de la normalidad aún con disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, con atrofia muscular o malnutridos.

Durante mucho tiempo, se ha utilizado la creatinina sérica como marcador rápido y sencillo para la medición de la función renal<sup>51</sup>. Sin embargo, actualmente sabemos que no es un buen método para la valoración de la función renal de forma aislada por los muchos factores que influyen en su concentración plasmática<sup>54</sup>.

TABLA 4. Factores que modifican la concentración de la sCr.

<b>Factores que influyen en la concentración de la Cr<sup>54</sup></b>	
<b>Aumento</b>	<b>Disminución</b>
Insuficiencia renal	Edad avanzada
Ingesta de creatina	Atrofia muscular
Aumento de masa muscular	Malnutrición
Rabdomiólisis	Dieta vegetariana
Trimetoprim, cimetidina, cefalosporinas	
Cetoacidosis	

Otro de los problemas de la medida de la creatinina como indicador de la función renal es que también se encuentra sujeta a mecanismos de eliminación extrarrenal.

Aún así y a pesar de las discrepancias que pueden existir entre la TFG y la creatinina sérica, ésta continúa siendo el método más extendido de medida indirecta del FG por su fácil obtención y su bajo coste económico.

#### 1.4.4. Urea plasmática:

La urea es el principal metabolito de las proteínas y constituye alrededor del 50% de los solutos contenidos en la orina. Fue el primer parámetro que se utilizó en muchos laboratorios para medir la función renal como nitrógeno ureico en sangre (BUN o blood urea nitrogen). La concentración normal de BUN en sangre

se halla entre 5 y 20 mg/dL, mientras que la concentración de urea oscila entre 10-40 mg/dL.

La urea supone el 75% del nitrógeno no proteico del organismo y se sintetiza íntegra y exclusivamente en el hígado en una vía metabólica cíclica a partir del ión amonio, el anhídrido carbónico y el aspartato. Es un metabolito no tóxico, altamente soluble, que se difunde ampliamente por todos los compartimentos líquidos del organismo consiguiendo en todos ellos una concentración similar.

El 90% de la urea es eliminada en el riñón por filtrado glomerular sin sufrir ningún proceso activo de reabsorción ni secreción y el resto en el tracto gastrointestinal y piel. No obstante, en el riñón normal el 40-70% de la urea es difundida pasivamente del túbulo al intersticio para volver al plasma en un proceso que depende del flujo urinario, de manera que se incrementa cuando más lento sea este flujo. Por esta razón, tanto situaciones patológicas como fisiológicas que se asocian con disminución de la diuresis (reducción de la ingesta hídrica, deshidratación, ...), producen una disminución en la eliminación de urea y un aumento en su concentración plasmática.

Por otro lado, los valores plasmáticos de urea no dependen solamente de la función renal, sino de otros factores relacionados en su formación como la dieta (aporte proteico) y la integridad del tejido hepático<sup>56,57</sup>.

Desafortunadamente es una mala medida del FG por su variable producción y porque se reabsorbe a nivel tubular de forma variable, además de por todas las causas mencionadas anteriormente (dieta y catabolismo proteicos, volumen de diuresis y tejido hepático)<sup>54,58</sup>.

De todas formas y a pesar de las limitaciones de la urea plasmática como marcador de la función renal, su utilización resulta útil en la valoración de situaciones de hipercatabolismo, desnutrición o determinados hábitos dietéticos.

#### 1.4.5. Aclaramiento de creatinina (ClCr):

Como hemos dicho anteriormente, la creatinina es producida de forma constante y filtrada por el glomérulo, por lo que conociendo la creatinina sérica, la urinaria y el volumen de diuresis en 24 horas, se puede realizar el cálculo del aclaramiento de la creatinina para estimar de forma aproximada la TFG.

De esta manera, se resuelve la problemática asociada al uso de la sCr como parámetro aislado al eliminar la variación interindividual.

Pero esta determinación del filtrado glomerular se asocia fundamentalmente con dos problemas:

- Imprecisión a la hora de recoger la orina.
- Variación interindividual en la secreción tubular de la creatinina (puede infra o sobreestimar el filtrado glomerular).

Además, en ERC en estadio 4, el aclaramiento de creatinina produce una sobreestimación como consecuencia de un aumento en la secreción tubular<sup>59-61</sup>.

Por estas razones no es un buen método para valorar la progresión de la disfunción renal<sup>35,62</sup>.

$$\text{ClCr} = \text{UCr} \times \text{Vo} / \text{Cr}$$

- ClCr: aclaramiento de creatinina (mg/dL).

- UCr: creatinina urinaria (mg/dL).
- Vo: volumen de orina minuto (diuresis en ml 24 horas / 1440 min.).

### 1.5. FÓRMULAS Y ECUACIONES PARA EL CÁLCULO DE LA TFG.

La estimación de la TFG es un parámetro importante a la hora del manejo clínico de los pacientes hospitalizados y es utilizado para valorar la presencia y el grado de deterioro de la función renal, el seguimiento de la ERC y para la dosificación de fármacos<sup>63,64</sup>. Debido a importantes limitaciones prácticas para la estimación del FG, se han desarrollado estas ecuaciones a partir de estudios epidemiológicos, para permitir a los clínicos una mayor facilidad en la valoración de la función renal, sin la necesidad de la recogida de orina de 24 horas<sup>65</sup>.

Entre las numerosas ecuaciones y fórmulas de estimación de la TFG desarrolladas hasta la fecha, las guías de la National Kidney Foundation de EEUU (K/DOQI)<sup>34</sup> y las guías de la sociedad española de nefrología (SEN)<sup>35</sup>, recomiendan el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault (CG)<sup>66</sup> y la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>67</sup>.

La **fórmula de Cockcroft-Gault (CG)** es probablemente una de la ecuaciones predictivas más empleadas para el seguimiento ambulatorio de la función renal y el ajuste de la dosificación de fármacos nefrotóxicos. Esta ecuación fue desarrollada en 1973 y estima la función renal usando la creatinina sérica, la edad, el sexo y el peso. Se deriva de datos de 249 varones y es ajustado para las mujeres realizando una reducción de un 15% del valor obtenido. Aunque en el desarrollo de esta fórmula no han tenido en cuenta variables como la obesidad, los autores recomiendan ajustar la fórmula según el peso ideal del individuo.

En definitiva, esta fórmula presenta una buena correlación con el verdadero FG, aunque produce una cierta sobreestimación en situaciones de insuficiencia renal avanzada y sobre todo en pacientes obesos si no se ajusta según el peso ideal<sup>66,68,69</sup>.

Aclaramiento creatinina=  $[(140-\text{Edad}) \times \text{Peso (Kg)}/72 \times \text{Creatinina en plasma (mg/dl)}] \times 0,85$  si es mujer

Años más tarde, en 1999, se desarrolló la **ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)**<sup>67,70</sup> para la predicción del FG con el objetivo de obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de CG. Se derivó de un estudio realizado en 1070 pacientes adultos de ambos sexos, con predominio de raza blanca y con insuficiencia renal crónica. Se utilizó como mediada de aclaramiento con <sup>125</sup>I-Iotalamato que presentó un valor medio de 40ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La ecuación resulta de un análisis de regresión múltiple en el que se emplearon 6 variables: concentración sérica de urea, creatinina y albúmina, edad, sexo y raza. Por esto esta ecuación se conoce como MDRD-6. Posteriormente fue evaluada en pacientes de raza negra con ERC<sup>71</sup>, pacientes potencialmente donantes con CrCl <80 ml/min en dos muestras de orina de 24 horas<sup>72</sup>, pacientes con enfermedad renal y sCr normal<sup>73</sup> y en un estudio con 46 individuos normales y 46 con DM 1 sin nefropatía evidente<sup>74</sup>.

Un año más tarde de la publicación de la ecuación MDRD-6 el mismo grupo publicó una nueva ecuación abreviada de la anterior en la que intervenían 4 variables (MDRD-4) en la que no se incluye ni la concentración sérica de urea ni

albúmina y con mayor facilidad en la aplicación clínica<sup>75-77</sup>.

Esta ecuación combina todo un conjunto de variables sociodemográficas, analíticas y nutricionales para la estimación de la función renal.

- **MDRD-6:**

$$\text{FG estimado} = 170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$$

- **MDRD-4:**

$$\text{FG estimado} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

## **1.6. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD RENAL EN ANESTESIA.**

La enfermedad renal es una patología en creciente aumento que afecta a un elevado porcentaje de la población y que conlleva asociado un aumento en la morbimortalidad multicausal.

Cerca de un 45% de la enfermedad renal incidente se relaciona con la presencia de diabetes y otro 20% es atribuido a HTA crónica<sup>78</sup>, patologías altamente prevalentes en la población tanto general como quirúrgica, de ahí la importancia que alcanza esta enfermedad.

Debemos de tener presente por tanto los importantes efectos sobre el funcionamiento renal que tienen lugar tanto por la cirugía como por la anestesia.

Existen numerosos estudios que evalúan los efectos quirúrgicos y anestésicos sobre la función renal, de los que podemos extraer varias conclusiones:

- Durante la anestesia se producen disminuciones reversibles en el flujo sanguíneo renal y en el flujo urinario, siendo más evidentes durante la anestesia general, aunque también están presentes durante la anestesia regional.
- La mayoría de estos cambios son indirectos y dependen del sistema autónomo y de factores hormonales.
- Estos efectos se pueden contrarrestar con un mantenimiento adecuado del volumen intravascular y una presión arterial media adecuada.
- Sólo algunos anestésicos a dosis elevadas pueden causar toxicidad renal de forma directa<sup>79-91</sup>.

La cirugía propiamente dicha también afecta adversamente a la función renal deteriorándola directamente como respuesta al estrés neuroendocrino o por deterioro directo del flujo sanguíneo renal como sucede en cirugías con presión intraabdominal elevada por neumoperitoneo, en cirugías donde se produce un pinzamiento aórtico, ...<sup>92</sup>

Esto explica, en pacientes con disfunción renal basal estable, lo que se conoce como “second hit injury” o segundo episodio lesivo, que no es más que un agravamiento de la función renal cuando los pacientes son sometidos al estrés fisiológico agudo de una cirugía así como a hipotensión, hipovolemia o toxicidad por fármacos<sup>78</sup>.

Además alguno de los fármacos empleados para realizar una anestesia general o regional pueden afectar a la funcionalidad renal, pero estas medicaciones no son las únicas en el contexto perioperatorio, ya que en el período

postoperatorio se emplean otros muchos fármacos que pueden afectar negativamente a la función renal como el empleo de contraste intravenoso, algunos antibióticos, AINEs, etc <sup>93-96</sup>.

Asimismo, cuando partimos de un paciente con una insuficiencia o deterioro renal previamente a una intervención quirúrgica, debemos de tener en consideración por tanto, que muchos de los fármacos que vamos a emplear durante la realización de la anestesia, van a tener alterada su eliminación y por lo tanto necesitaremos ajustar las dosis en función del FG, así por ejemplo, se puede producir acúmulo de metabolitos derivados de la morfina produciendo mayor riesgo de depresión postoperatoria, acúmulo de benzodiazepinas como el diazepam o prolongación del efecto del rocuronio en insuficiencias renales avanzadas.

Son precisamente todos estos factores, entre otros, los que hacen de suma importancia la realización de una valoración preoperatoria adecuada de la función renal y la optimización de la misma en caso de ser necesaria.

### **1.7. ENFERMEDAD RENAL Y ANEMIA.**

Uno de los órganos con gran implicación en la hematopoyesis es el riñón. Así una de las principales funciones del riñón es la síntesis de eritropoyetina (EPO), hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de precursores de la serie roja en la médula ósea<sup>97</sup>.

La EPO se produce en las células peritubulares renales en respuesta a la hipoxia local. En individuos no urémicos, los niveles plasmáticos de EPO son aproximadamente de 10 mU/ml y aumentan hasta 100mU/ml cuando el

hematocrito desciende hasta el 30%. En pacientes urémicos en tratamiento sustitutivo en diálisis, los niveles plasmáticos de EPO son de aproximadamente 20 mU/ml<sup>98,99</sup>.

Por este motivo no es extraño que la insuficiencia renal se acompañe de forma más o menos temprana de anemia<sup>92</sup>, típicamente normocítica y normocrómica, no regenerativa y no ferropénica. Se define como anemia un valor de hemoglobina (Hb) <13mg/dL en varones y <12 mg/dL en mujeres según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La patogenia del síndrome anémico en la disfunción renal es de causa multifactorial en la que intervienen los siguientes factores<sup>100-102</sup>:

- Déficit de EPO.
- Inhibidores de la eritropoyesis (poliaminas: putrescina, cadaverina, espermidina y espermina).
- Factores carenciales (hierro, ácido fólico, desnutrición calórico-proteica, histidina, etc.).
- Pérdidas sanguíneas secundarias a trastornos de la hemostasia frecuente en pacientes quirúrgicos o sépticos.
- Disminución de la vida media del hematíe por tóxicos urémicos como la metilguanidina.
- Malfuncionamiento de la médula ósea.
- Factores iatrogénicos (como el hidróxido de aluminio utilizado como quelante del fósforo, hiperesplenismo secundario a múltiples transfusiones sanguíneas o técnicas de hemodiálisis).

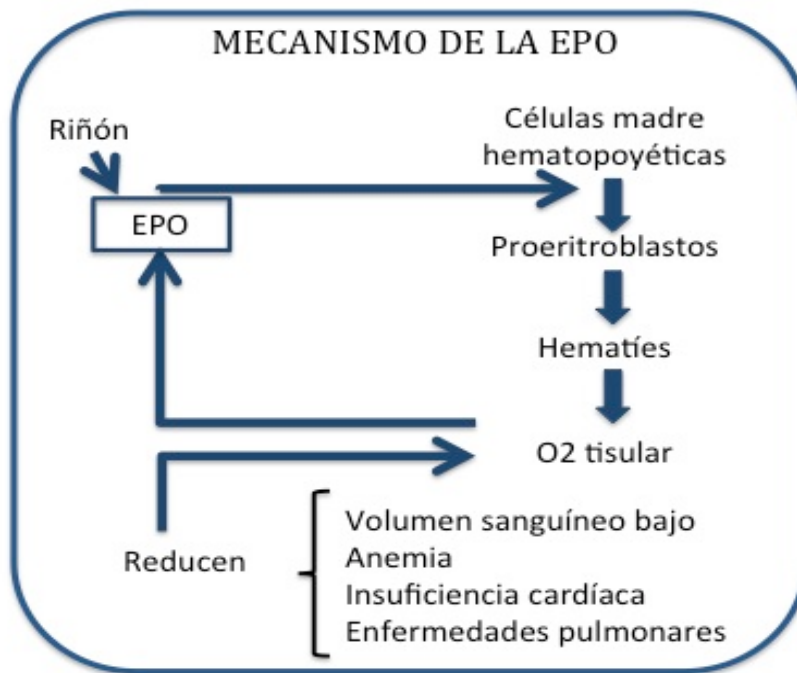


FIGURA 1. Mecanismo de la eritropoyetina.

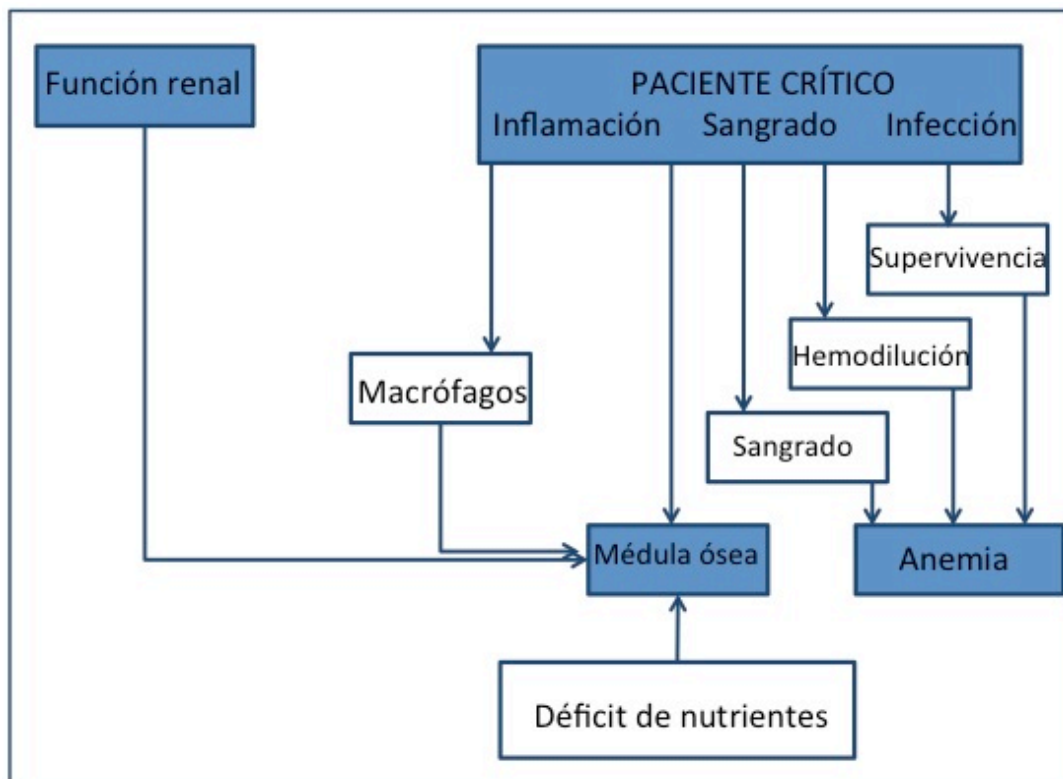


FIGURA 2. Paciente crítico y función renal.

A medida que se deteriora la función renal, la anemia empeora con un grado de correlación fuerte y significativo con los parámetros más habituales de medición.

Si el riñón es el lugar más importante de producción de EPO, cabe pensar que a medida que se desarrolla la insuficiencia renal, la formación y liberación de EPO debe disminuir ante el estímulo de síntesis, lo que debe reflejarse en un descenso de los niveles sanguíneos siempre y cuando el hígado no compense esta situación.

Los pacientes con anemia tienen un riesgo más elevado de mortalidad y complicaciones cardiovasculares, así como de reducción de su calidad de vida y un aumento del número de hospitalizaciones.

A la hora de analizar el valor pronóstico de la insuficiencia renal en cualquier contexto clínico, siempre se debería descartar la presencia de anemia como un posible factor confusor concomitante.

### **1.8. ENFERMEDAD RENAL Y MORTALIDAD.**

Diversos estudios analizaron la relación existente entre la presencia de disfunción renal y la mortalidad, tanto a corto como a largo plazo.

En el ámbito quirúrgico, existen diferentes estudios que valoraron el rol pronóstico de la función renal. La mayoría se centran en el ámbito de la cirugía cardíaca<sup>10-14</sup>, aunque también se encuentran algunos estudios centrados en cirugía no cardíaca<sup>103,104</sup>.

En cuanto al valor pronóstico de la función renal en el paciente crítico, también existen diferentes estudios que confirman su utilidad. Así, por ejemplo, la

creatinina sérica forma parte del score de riesgo GRACE<sup>105</sup>, que es el más difundido para la estratificación inicial del riesgo en pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo, recomendado por las Guías Europeas de Práctica Clínica para el manejo del infarto agudo de miocardio<sup>106,107</sup>. Otros sistemas más recientes de estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo, como el reciente AR-G score<sup>108</sup>, también incluye a la creatinina sérica entre las variables predictoras de riesgo de muerte intrahospitalario.

## **1.9. HIPÓTESIS.**

- La presencia de insuficiencia renal antes de la cirugía se asocia de forma independiente con el incremento en la mortalidad a corto y largo plazo.
- De entre los diferentes métodos de valoración de la función renal en este grupo de pacientes, la estimación mediante la fórmula de CG o MDRD-4 son los métodos con mayor valor pronóstico y que más se ajustan a la verdadera función del riñón.

## **1.10. OBJETIVOS.**

### **1.10.1. OBJETIVO PRIMARIO.**

Analizar el valor pronóstico del estado de la función renal preoperatorio en base a la creatinina sérica y a la TFG (estimada según las ecuaciones de CG y MDRD-4) como posibles predictores independientes de mortalidad tanto a corto plazo (mortalidad a los 30 días postcirugía) como a medio plazo (mortalidad al año de la cirugía) así como en el seguimiento (2 años) en pacientes sometidos a cirugía con necesidad de cuidados críticos.

### **1.10.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Analizar la capacidad discriminativa y la calibración de cada uno de los distintos parámetros de función renal en la estimación de la mortalidad tras la cirugía mayor.
- Estudiar específicamente el valor pronóstico de la función renal en sus diferentes mediciones en el grupo de pacientes sometidos a cirugía no cardiovascular.
- Estimar la importancia de identificar la enfermedad renal oculta y sus implicaciones pronósticas.
- Valorar la utilidad de analizar la función renal previa a la cirugía (24 horas antes) en la predicción del desarrollo de fracaso renal agudo en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía no cardiovascular .
- Analizar la relación entre disfunción renal preoperatoria y anemia postcirugía.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo con inclusión de forma consecutiva de todos los pacientes postquirúrgicos sometidos a cirugía entre octubre de 2007 y febrero de 2009 con ingreso posterior en la unidad de reanimación de nuestro hospital, que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión.

Todo el estudio fue llevado a cabo bajo los estándares éticos propuestos en la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario de Pontevedra.

### **2.2. POBLACIÓN A ESTUDIO.**

#### 2.2.1. Criterios de inclusión:

- Varón o mujer con edad  $\geq 18$  años.
- Pacientes sometidos a cirugía con posterior ingreso en una unidad de reanimación.

#### 2.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes en programas de terapia de sustitución renal.
- Cirugía menor ambulatoria.
- Pacientes embarazadas o postparto inmediato.
- Ausencia de valores de creatinina en las últimas 24 horas previas a la cirugía.

### **2.3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA.**

En todos los pacientes se realizó la sistemática de estudio habitual en nuestro centro que incluye: historia clínica, hemograma, bioquímica sérica y coagulación.

- Se recogieron retrospectivamente dentro de las primeras 24 horas previas a la cirugía los valores de creatinina sérica y de hemoglobina más cercanos a la intervención.
- Se realizó una búsqueda y recogida de los valores de creatinina pico y la hemoglobina más baja registrada analíticamente dentro de las primeras 72 horas posteriores a la intervención quirúrgica.

Las mediciones de los parámetros bioquímicos básicos se realizaron con el analizador multicanal Cobas Integra 700 (Roche Diagnostics, Indianápolis, Estados Unidos).

### **2.4. OBJETIVOS Y SEGUIMIENTO CLÍNICO.**

Durante el seguimiento se registró la incidencia de muertes así como la necesidad de reingreso.

La información sobre el objetivo se obtuvo mediante revisión de la historia clínica informatizada (programa IANUS) y en papel, y en ocasiones por vía telefónica, para realizar una valoración global de la mortalidad asociada a la cirugía (definida esta en nuestro estudio como la mortalidad dentro del primer mes postquirúrgico) así como de la mortalidad y reingresos durante el seguimiento.

Además, fueron recogidos los datos de la función renal en las 72 horas posteriores a la intervención quirúrgica con el fin de analizar el desarrollo de

insuficiencia renal aguda en esta población y su correlación con la mortalidad.

## **2.5. TÉCNICA ANESTÉSICA.**

En los pacientes portadores de catéter epidural, éste fue utilizado para control del dolor postoperatorio, utilizando PCA (analgesia controlada por el paciente) de L-Bupivacaína 1,2 mg/ml + fentanilo 2 mcg/ml o Ropivacaína 2 mg/ml + fentanilo 2 mcg/ml a 3ml/h con posibilidad de bolos adicionales, junto con analgésicos intravenosos coadyuvantes.

En aquellos pacientes que por su patología coexistente lo requerían se realizó monitorización hemodinámica cruenta (presión venosa central, presión arterial invasiva).

## **2.6. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.**

Utilizando como cifra estándar de mortalidad a corto plazo en relación con la cirugía (urgente y electiva) el 5%, con un intervalo de confianza del 95% (error  $\alpha$  de 0,05) y una potencia estadística comprendida entre el 80% y el 90%, para poder valorar un riesgo relativo de 2,0 (duplicación de la tasa de eventos, del 5% al 10%) en los pacientes con disfunción renal, hemos obtenido que serían necesarios entre 342 y 474 pacientes (aplicación GraphPad Statmate 2).

## **2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para la recogida tanto de los datos clínicos como de los datos de laboratorio en cada paciente, se utilizó un cuaderno de recogida de datos, así como una base de datos en *Microsoft Access 2007*. Para el análisis de los datos se utilizó el programa

SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois, versión 17.0).

Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. En relación con las variables continuas, la asunción de normalidad se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que seguían una distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación típica. Las restantes se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

La asociación entre variables categóricas se comprobó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de los valores presentaron una frecuencia esperada menor de 5. La asociación entre variables cuantitativas se determinó mediante la correlación de Pearson o Spearman según las variables cumplieren o no la condición de normalidad. La comparación de de variables cuantitativas con categóricas dicotómicas se llevó a cabo con el “t-test” de Student (cuando cumplieren la condición de normalidad) y con el test no paramétricos de la “U” de Mann-Whitney (cuando no la cumplieren). Para comparaciones de variables continuas con más de 2 categorías se utilizó el test de ANOVA.

La valoración de la sensibilidad y especificidad así como la determinación de los puntos de corte con mayor poder predictivo se los diferentes parámetros analíticos se realizó mediante el análisis de curvas ROC (Receiver Operator Characteristic curves).

Para el análisis multivariado, se construyeron modelos de regresión logística donde se incluyeron aquellas variables estadísticamente significativas en

el análisis univariado, junto con aquellas que se consideraron clínicamente relevantes. Se empleó un análisis de regresión logística binomial con el método de paso a paso hacia atrás. La capacidad de discriminación de cada modelo se valoró mediante el estadístico C y la capacidad de se comprobó mediante el test de Hosmer Lemershow. Las comparaciones entre los distintos modelos en términos de discriminación se realizó mediante una prueba de t-student.

Los análisis de supervivencia ajustados a variables se realizaron mediante la determinación de la Hazard Ratio por regresión de Cox. Las curvas de supervivencia “brutas” se obtuvieron mediante el análisis de Kaplan Meier, valorándose la significación estadística mediante log-rank. Por su parte, las curvas de supervivencia ajustadas a variables confusoras se realizaron mediante el análisis multivariable de regresión de Cox.

Se realizó un análisis por subgrupos en la cohorte de pacientes sometidos a cirugía no cardiovascular. El fundamento radica en que es este grupo es el más sensible a la disfunción renal, debido a la interacción del sistema renal con el resto del aparato cardiovascular, y ya ha sido objeto de diversos estudios acerca de la influencia de la función renal preoperatoria. Para ello hemos excluído de nuestro análisis a aquellos pacientes intervenidos de cirugía vascular , realizando un análisis uni y multivariado según lo descrito previamente.

Se consideraron como significativas diferencias encontradas con una probabilidad de error menor o igual a un 5% ( $p \leq 0,05$ ).

# **RESULTADOS**

### **3. RESULTADOS.**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.**

Se recogieron los datos retrospectivos de 433 pacientes de forma consecutiva.

La mediana de seguimiento fue de 27,4 meses, con un rango intercuartílico que oscila entre 17,4 meses y 32,6 meses, siendo el período mínimo de seguimiento de 0 días y el máximo de 1.149 días.

La edad media fue de  $65,8 \pm 14,9$  años, con una mediana de 69 años (rango intercuartílico 57,0-77,0).

150 pacientes eran mujeres (34,6%).

El peso medio fue de  $78,7 \pm 20,7$  kg y la talla media de  $162,5 \pm 8,7$  cm, estando solamente un 32,0% de los pacientes en rango de normopeso según la definición de la OMS (IMC: 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>). Un 40,8% de los pacientes incluidos en el estudio tenían obesidad (IMC>30 Kg/m<sup>2</sup>), siendo esta de grado mórbido en el 13,6% de los pacientes (IMC > 40 Kg/m<sup>2</sup>).

Prácticamente la mitad de los pacientes eran hipertensos (51.3% de HTA), mientras que el porcentaje de diabetes mellitus fue del 18%.

Un 18,5% tenía insuficiencia renal crónica.

Hasta un 57,3% de los pacientes eran clasificados de riesgo quirúrgico ASA mayor o igual a 3.

TABLA 5. Características basales.

<b>Variables</b>	<b>Valores</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>65,8 ± 14,9</b>
<b>Sexo femenino (%)</b>	<b>34,6%</b>
<b>Peso (kg)</b>	<b>78,7 ± 20,7</b>
<b>Talla (cm)</b>	<b>162,5 ± 8,7</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>30,6 ± 7,7</b>
<b>Hipertensión arterial (%)</b>	<b>51,3</b>
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	<b>18,0</b>
<b>Insuficiencia renal crónica (%)</b>	<b>18,5</b>
<b>Riesgo quirúrgico ASA ≥ III (%)</b>	<b>57,3</b>
<b>Cirugía urgente (%)</b>	<b>21,5</b>

Si clasificamos a los pacientes en función del servicio quirúrgico que realiza la intervención encontramos que un 46,9% fueron realizadas por cirugía general, un 21,9% por cirugía vascular, un 20,8% cirugía urológica, un 6,5% cirugía traumatológica y un 3,9% cirugía otorrinolaringológica.

En un 45,9% el motivo de la cirugía era una patología oncológica.

En un 21,5% se trataba de cirugía de carácter urgente.

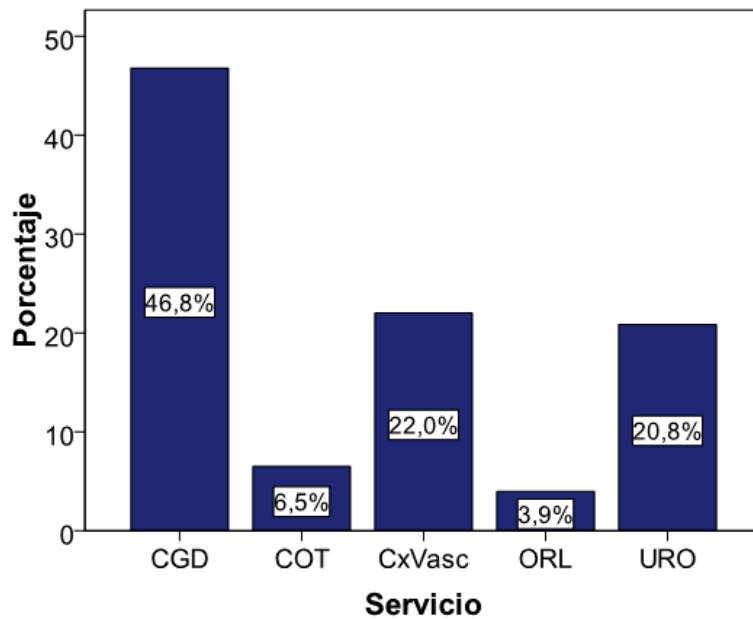


FIGURA 3. Clasificación en servicios quirúrgicos.

En el 80,1% de los pacientes se realizó una anestesia general. En 38,4% se utilizó catéter epidural (en el intraoperatorio, en el postoperatorio o en ambos).

Un 9,2% de los pacientes se intervino bajo anestesia regional, un 7,4% con anestesia local y sedación y un 3,2% locoregional (figura 4).

En un 38,4% se utilizó catéter epidural.

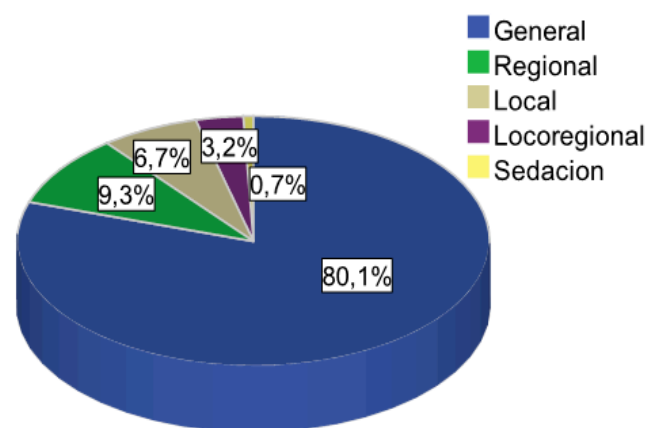


FIGURA 4. Técnica anestésica.

Hasta un 39,1% de los pacientes tenían anemia, siendo la media de hemoglobina preoperatoria de  $12,8 \pm 2,3$  g/dL.

En un 24,2% fue necesario la transfusión de hemoderivados durante su ingreso hospitalario.

Los valores de creatinina y urea preoperatorios se describen en la tabla 6. Las tasas medias de filtrado glomerular preoperatorias estimadas tanto por las ecuaciones de CG como por MDRD-4 fueron superiores a 80 ml/min.

TABLA 6. Hemoglobina y función renal preoperatoria.

Hemoglobina y función renal preoperatoria	Valores
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	12,8 ± 2,3
<b>Creatinina plasmática (mg/dL)</b>	1,1 ± 0,6
<b>Urea plasmática (mg/dL)</b>	52,8 ± 37,7
<b>Tasa de filtrado glomerular según CG (ml/min)</b>	85,9 ± 45,1
<b>Tasa de filtrado glomerular según MDRD-4 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	83,4 ± 35,7

### 3.2. FACTORES ASOCIADOS A INSUFICIENCIA RENAL PREOPERATORIA

De los 433 pacientes incluidos en el estudio, 106 (24,4%) presentaban disfunción renal (TFG según MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en el momento de la cirugía. Como se puede ver en la siguiente tabla, los pacientes con IR de nuestro estudio presentaron mayor edad ( $73,4 \pm 11,3$  años en IR vs  $63,4 \pm 15,1$  años en pacientes sin IR,  $p < 0,001$ ), mayor índice de masa corporal ( $28,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup> en pacientes con IR vs  $31,0 \pm 8,1$  kg/m<sup>2</sup> en pacientes sin IR,  $p = 0,019$ ), mayor porcentaje de hipertensión (64,2 % en pacientes con IR vs 47,2% en pacientes sin

IR,  $p=0,002$ ) y menores cifras de hemoglobina (Hb  $12,3 \pm 2,3$  mg/dL en IR vs  $13,0 \pm 2,3$  mg/dL en pacientes sin IR,  $p=0,005$ ). El porcentaje de cirugía urgente también fue mayor en los pacientes con disfunción renal incluidos en nuestro estudio (44,3% en pacientes con IR vs 13,8% en pacientes sin IR,  $p<0,001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo ( $p=0,201$ ) ni a la diabetes ( $p=0,158$ ). Así mismo los pacientes con IR presentaban mayor riesgo quirúrgico en función de la clasificación ASA (ASA  $\geq 3$  78,3% en IR vs 50,6% en pacientes sin IR,  $p<0,001$ ) y también, consecuentemente, mayor mortalidad en el primer mes (21,7% en IR vs 4,9% en pacientes sin IR,  $p<0,001$ ).

TABLA 7. Factores asociados a insuficiencia renal preoperatoria.

VARIABLES	IR	NO IR	Valor p
<b>Edad</b>	73,4± 11,3	63,4 ± 15,1	<0,001
<b>Sexo femenino</b>	39,6%	32,8%	0,201
<b>IMC</b>	28,9 ± 5,8	31,0 ± 8,1	0,019
<b>DM</b>	22,6%	16,6%	0,158
<b>HTA</b>	64,2%	47,2%	0,002
<b>ASA≥ 3</b>	78,3%	50,6%	<0,001
<b>Cx urgente</b>	44,3%	13,8%	<0,001
<b>Cx oncológica</b>	47,1%	42,5%	0,407
<b>Hb</b>	12,3 ± 2,3	13,0 ± 2,3	0,005
<b>Cr</b>	1,8 ± 0,9	0,8 ± 0,2	<0,01
<b>Urea</b>	89,5 ± 51,9	39,9 ± 18,3	<0,01
<b>CG</b>	41,8 ± 16,8	98,0 ± 42,9	<0,01
<b>MDRD-4</b>	40,5 ± 14,4	97,4 ± 28,7	<0,01
<b>Exitus 1º mes</b>	21,7%	4,9%	<0,001

### **3.3. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RENAL Y LA MORTALIDAD GLOBAL EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS POSTCIRUGÍA.**

#### **A. ANÁLISIS UNIVARIADO:**

##### FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN EL PRIMER MES POSTCIRUGÍA.

De los 433 pacientes, 39 (9%) fallecieron en el primer mes postcirugía. En nuestro estudio hemos visto que los pacientes que fallecen son de mayor edad ( $74,8 \pm 12,3$  años vs  $64,9 \pm 14,8$  años,  $p < 0,001$ ), con cifras más bajas de hemoglobina ( $11,3 \pm 2,1$  mg/dL vs  $12,9 \pm 2,3$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), mayor porcentaje de IRC (56,4% vs 14,7%,  $p < 0,001$ ) y peores valores de función renal (Cr  $1,8 \pm 1,3$  mg/dL vs  $1,0 \pm 0,5$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), presentando mayor riesgo quirúrgico según la clasificación ASA (ASA  $\geq 3$  84,6% vs 54,6%,  $p < 0,001$ ). En nuestro estudio hubo tendencia a mayor mortalidad en los pacientes diabéticos (28,2% vs 17,0%), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,083$ ).

TABLA 8. Factores asociados a mortalidad en el primer mes postcirugía.

VARIABLES	EXITUS	NO EXITUS	Valor p
<b>Edad</b>	74,8 ± 12,3	64,9 ± 14,8	<0,001
<b>Sexo femenino</b>	38,5%	34,3%	0,599
<b>IMC</b>	27,9 ± 9,6	30,7 ± 7,6	0,200
<b>DM</b>	28,2%	17,0%	0,083
<b>HTA</b>	51,3%	51,3%	0,999
<b>ASA ≥ 3</b>	84,6%	54,6%	<0,001
<b>Cx urgente</b>	69,2%	16,8%	<0,001
<b>Cx oncológica</b>	41,0%	46,4%	0,518
<b>Hb</b>	11,3 ± 2,1	12,9 ± 2,3	<0,001
<b>Cr</b>	1,8 ± 1,3	1,0 ± 0,5	<0,001
<b>Urea</b>	87,2 ± 50,1	48,3 ± 33,3	<0,001
<b>CG</b>	41,3 ± 30,1	88,7 ± 44,5	<0,001
<b>MDRD-4</b>	51,7 ± 29,3	86,6 ± 34,7	<0,001
<b>IRC</b>	56,4%	14,7%	<0,001

## B. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA: CURVAS ROC.

Tal y como se pueden ver en la figura 5 y en las tablas 9 y 10, todos los diferentes marcadores de función renal analizados presentaron una buena capacidad discriminativa para la predicción de muerte intrahospitalaria analizados de manera individual (valores de estadístico  $c > 0.800$ ), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

TABLA 9. Parámetros de función renal y áreas bajo la curva.

Variables	Áreas bajo la curva
Urea	0,844 ± 0,060 (0,727-0,962)
sCr	0,864 ± 0,046 (0,774-0,953).
CG	0,870 ± 0,052 (0,768-0,973)
MDRD-4	0,878 ± 0,046 (0,787-0,969)

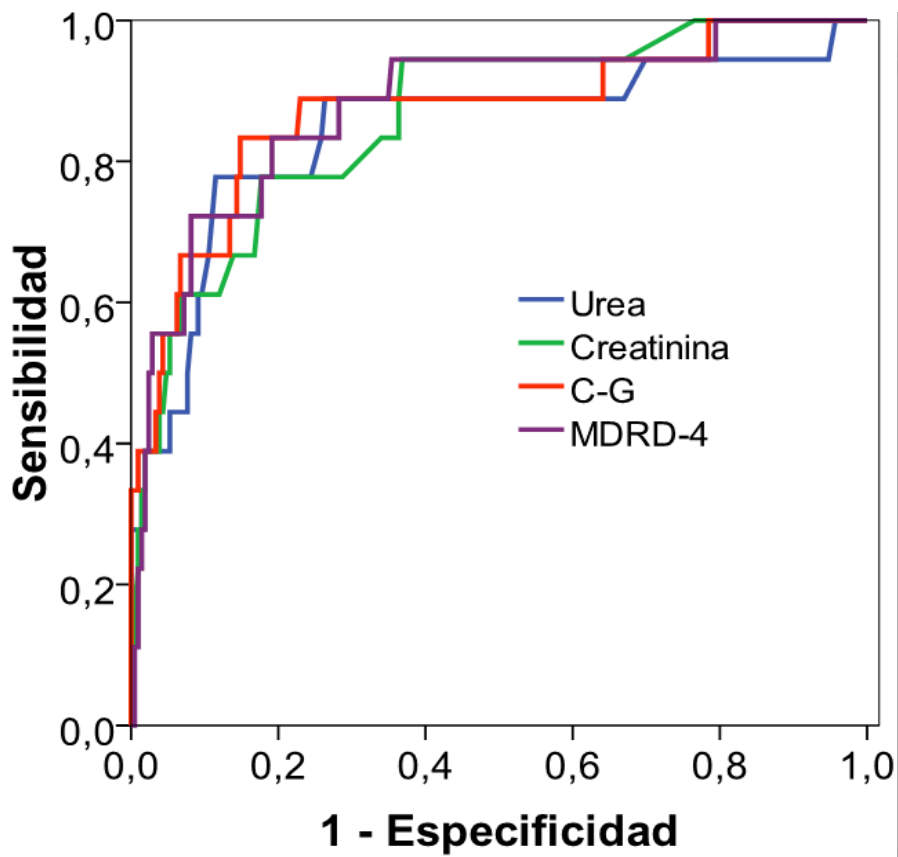


FIGURA 5. Curvas ROC de los distintos parámetros de función renal.

TABLA 10. Comparación de la capacidad discriminativa (estadístico C) de los diferentes marcadores de función renal en el primer mes.

COMPARACIONES	DIFERENCIA MEDIA	IC 95%	Valor p
<b>sCr vs Urea</b>	0,020	-0,128 a 0,168	0,791
<b>sCr vs CG</b>	-0,006	-0,142 a 0,130	0,931
<b>sCr vs MDRD-4</b>	-0,014	-0,141 a 0,114	0,829
<b>MDRD-4 vs Urea</b>	0,034	-0,114 a 0,182	0,653
<b>MDRD-4 vs CG</b>	0,008	-0,128 a 0,144	0,908
<b>CG vs Urea</b>	0,026	-0,129 a 0,181	0,743

Para la urea, el punto de corte de 50 mg/dL era el que presentaba mayor sensibilidad (88,9%) y especificidad (73,7%) a la hora de predecir la mortalidad a los 30 días postcirugía. Para la creatinina, fue de 0,99 mg/dL (sensibilidad 83,3% y especificidad 66,0%). Tomando como punto de corte de la sCr el valor de 1,2 mg/dL (valor máximo de la normalidad para la mayoría de los laboratorios) hemos encontrado valores de sensibilidad del 66,7 % y de especificidad del 83,3 % para la predicción de muerte a los 30 días tras la cirugía.

En cuanto al filtrado glomerular, los puntos de corte que mejor predecían mortalidad (relación Sensibilidad/1-Especificidad mayor) fueron los de 46,5 ml/min para CG (sensibilidad 86,6% y especificidad 72,2%) y 50,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para MDRD-4 (sensibilidad 90,0% y especificidad 72,2%), respectivamente. Tomando el punto de corte de 60 ml/min, hemos encontrado valores de sensibilidad y especificidad del 76,6% y 88,9% para la ecuación de CG y del 82,3 %

y 78,8 % para la ecuación de MDRD-4, respectivamente, en referencia a la predicción de mortalidad post-operatoria a los 30 días.

### **C. ANÁLISIS MULTIVARIADO.**

#### MORTALIDAD GLOBAL EN EL PRIMER MES POSTCIRUGÍA.

Como se puede observar en las tablas 11-14, los 4 marcadores de función renal (urea, sCr, CG, MDRD-4) resultaron predictores independientes de mortalidad en el primer mes postcirugía. Todos ellos presentaron una gran capacidad discriminativa (estadísticos C >0.850 en todos los casos) y un gran poder de calibración (Hosmer Lemershow > 0.10).

#### ➤ **TABLA 11: MODELO MULTIVARIADO 1 (UREA).**

<b>VARIABLES</b>	<b>ODDS RATIO</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor P</b>
<b>Edad</b>	1,050	1,014-1,088	0,006
<b>DM</b>	1,255	0,491-3,208	0,635
<b>ASA≥3</b>	1,855	0,676-5,091	0,231
<b>Cirugía urgente</b>	4,943	2,093-11,671	<0,001
<b>Hb</b>	0,872	0,739-1,028	0,103
<b>Urea</b>	1,009	1,001-1,018	0,029

#### **Parámetros estadísticos del modelo 1:**

Estadístico C: 0,862± 0,027 (0,809-0,915)

Chi cuadrado:9,143

P según Hosmer Lemershow: 0,330

➤ **TABLA 12: MODELO MULTIVARIADO 2 (CREATININA).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,043	1,008-1,080	0,015
<b>DM</b>	1,396	0,573-3,401	0,463
<b>ASA≥3</b>	2,466	0,895-6,790	0,081
<b>Cirugía urgente</b>	5,490	2,405-12,533	<0,001
<b>Hb</b>	0,836	0,710-0,986	0,033
<b>sCr</b>	1,703	1,116-2,596	0,013

**Parámetros estadísticos del modelo 2:**

Estadístico C:  $0,879 \pm 0,024$  (0,833-0,925)

Chi cuadrado: 5,271

P según Hosmer Lemershow: 0,728

➤ **TABLA 13: MODELO MULTIVARIADO 3 (CG).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	0,994	0,941-1,050	0,819
<b>DM</b>	4,512	1,354-15,032	0,014
<b>ASA≥3</b>	1,334	0,299-5,940	0,706
<b>Cirugía urgente</b>	3,798	1,105-13,058	0,034
<b>Hb</b>	0,615	0,442-0,857	0,004
<b>CG</b>	1,039	1,016-1,063	0,001

**Parámetros estadísticos del modelo 3:**

Estadístico C: 0,924± 0,026 (0,874-0,974)

Chi cuadrado: 1,684

P según Hosmer Lemershow: 0,989

➤ **TABLA 14: MODELO MULTIVARIADO 4 (MDRD-4).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,032	0,997-1,068	0,078
<b>DM</b>	1,434	0,587-3,503	0,429
<b>ASA≥3</b>	2,362	0,881-6,336	0,088
<b>Cirugía urgente</b>	5,546	2,460-12,501	<0,001
<b>Hb</b>	0,815	0,690-0,962	0,016
<b>MDRD-4</b>	1,019	1,006-1,033	0,005

**Parámetros estadísticos del modelo 4:**

Estadístico C: 0,892± 0,020 (0,853-0,931)

Chi cuadrado: 5,033

P según Hosmer Lemershow: 0,754

Así se puede concluir que independientemente de la edad, de la presencia o no de diabetes, de los niveles de hemoglobina, de la clasificación de riesgo anestésico ASA y del grado de urgencia de la cirugía, por cada aumento en 1 mg/dl de la urea el riesgo de mortalidad en el primer mes postcirugía se incrementa en un 0,7% (OR 1,009, IC 95% 1,001-1,018, p=0,029), por cada aumento de 1 mg/dL

de creatinina la mortalidad aumenta en un 70% (OR 1,703, IC 95% 1,116-2,596, p=0,013); para aumentos de 0,1 mg/dL el aumento del riesgo es del 7,0 %), por cada decremento de la TFG según CG de 1 ml/min la mortalidad aumenta 3,9% (OR 1,039, IC 95% 1,016-1,063, p=0,001; para decrementos de 10 ml/min el riesgo aumentaría 39,0%) y por cada decremento de la TFG según MDRD-4 de 1ml/min la mortalidad aumenta un 1,9% (OR 1,019, IC 95% 1,006-1,033, p=0,005; para decrementos de 10 ml/min el riesgo aumentaría 19,0%).

TABLA 15. Función renal y riesgo quirúrgico.

Variables	Aumento del riesgo quirúrgico
↑ 1 mg/dL Urea	0,9% (OR 1,009, IC 95% 1,001-1,018, p=0,029)
↑ 0,1 mg/dL sCr	7,0% (OR 1,703, IC 95% 1,116-2,596, p=0,013)
↓ 10ml/min/1,73m <sup>2</sup> CG	39% (OR 1,039, IC 95% 1,016-1,063, p=0,001)
↓ 10ml/min/1,73m <sup>2</sup>	19% (OR 1,019, IC 95% 1,006-1,033, p=0,005)
<b>MDRD4</b>	

### 3.4. MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS POSTCIRUGÍA CON EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES DE CIRUGÍA VASCULAR.

#### A. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA: CURVAS ROC.

Todos los parámetros de función renal analizados presentaron una buena capacidad discriminativa para la predicción de muerte intrahospitalaria analizados de manera individual, con áreas bajo la curva que oscilaban entre 0,851 (CG) y 0,871 (urea), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre

ellos, lo mismo que había ocurrido previa la exclusión de los pacientes sometidos a cirugía vascular.

Así mismo los 4 marcadores de función renal (urea, sCr, CG, MDRD-4) también resultaron predictores independientes de mortalidad en el primer mes postcirugía, al igual que había sucedido previamente con la totalidad de los pacientes (sin exclusión de los sometidos a cirugía vascular). Todos ellos presentaron una gran capacidad discriminativa (estadísticos C >0.850 en todos los casos) y un gran poder de calibración (HosmerLemershaw > 0.10).

TABLA 16. Parámetros de función renal y áreas bajo la curva.

<b>Variables</b>	<b>Áreas bajo la curva</b>
<b>Urea</b>	0,871 ± 0,069 (0,730-1,000)
<b>sCr</b>	0,856 ± 0,054 (0,751-0,962)
<b>CG</b>	0,851 ± 0,065 (0,723-0,978)
<b>MDRD-4</b>	0,860 ± 0,058 (0,746-0,974)

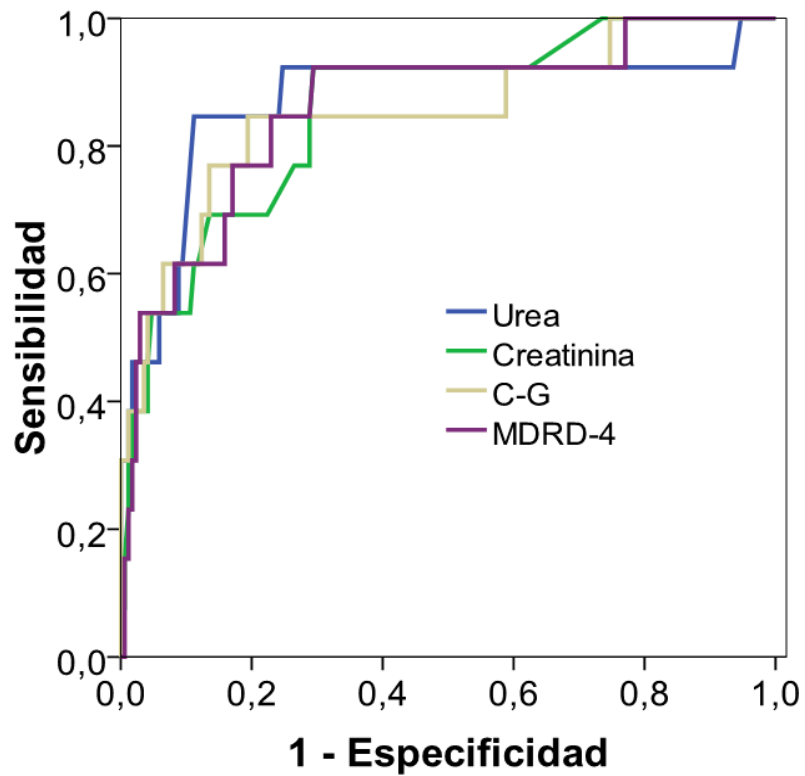


FIGURA 6. Curvas ROC de los parámetros de función renal al mes postcirugía con exclusión de los pacientes de cirugía vascular.

**B. ANÁLISIS MULTIVARIADO.**

➤ **TABLA 17: MODELO MULTIVARIADO 1 (UREA).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
Edad	1,042	1,002-1,083	0,038
DM	1,006	0,327-3,090	0,992
ASA≥3	1,274	0,435-3,729	0,658
Cirugía urgente	5,676	1,972-16,341	0,001
Hb	0,862	0,714-1,040	0,121
Urea	1,009	1,001-1,018	0,036

**Parámetros estadísticos del modelo 1:**

Estadístico C:  $0,851 \pm 0,035$  (0,783-0,919)

Chi cuadrado: 3,371

P según Hosmer Lemershow: 0,909

➤ **TABLA 18: MODELO MULTIVARIADO 2 (CREATININA).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,037	1,001-1,075	0,046
<b>DM</b>	1,337	0,458-3,910	0,595
<b>ASA≥3</b>	1,762	0,610-5,096	0,295
<b>Cirugía urgente</b>	6,602	2,424-17,984	<0,001
<b>Hb</b>	0,827	0,688-0,996	0,045
<b>sCr</b>	1,654	1,038-2,634	0,034

**Parámetros estadísticos del modelo 2:**

Estadístico C:  $0,885 \pm 0,026$  (0,834-0,935)

Chi cuadrado: 3,348

P según Hosmer Lemershow: 0,911

➤ **TABLA 19: MODELO MULTIVARIADO 3 (CG).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	0,984	0,927-1,044	0,592
<b>DM</b>	3,068	0,686-13,723	0,142
<b>ASA≥3</b>	1,046	0,206-5,520	0,956
<b>Cirugía urgente</b>	2,987	0,746-11,963	0,122
<b>Hb</b>	0,547	0,369-0,810	0,003
<b>CG</b>	1,042	1,018-1,067	0,001

**Parámetros estadísticos del modelo 3:**

Estadístico C: 0,921± 0,026 (0,870-0,972)

Chi cuadrado: 1,964

P según Hosmer Lemershow: 0,982

➤ **TABLA 20: MODELO MULTIVARIADO 4 (MDRD-4).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,026	0,988-1,065	0,182
<b>DM</b>	1,458	0,498-4,270	0,492
<b>ASA≥3</b>	1,678	0,593-4,748	0,220
<b>Cirugía urgente</b>	6,598	2,452-17,759	<0,001
<b>Hb</b>	0,811	0,674-0,978	0,028
<b>MDRD-4</b>	1,021	1,008-1,035	0,002

#### Parámetros estadísticos del modelo 4:

Estadístico C:  $0,896 \pm 0,020$  (0,858-0,935)

Chi cuadrado: 11,618

P según Hosmer Lemershow: 0,169

TABLA 21. Función renal y riesgo quirúrgico al mes con exclusión de los pacientes de cirugía vascular.

Variables	Aumento del riesgo quirúrgico
↑ 1 mg/dL Urea	0,9% (OR 1,009 , IC 95% 1,001-1,018, p=0,036)
↑ 0,1 mg/dL sCr	6,5% (OR 1,654, IC 95% 1,038-2,634, p=0,034)
↓ 10ml/min/1,73m <sup>2</sup> CG	42,0% (OR 1,042, IC 95% 1,018-1,067, p=0,001)
↓ 10ml/min/1,73m <sup>2</sup> MDRD4	21,0% (OR 1,021, IC 95% 1,008-1,035, p=0,002)

### 3.5. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RENAL Y LA MORTALIDAD GLOBAL EN EL PRIMER AÑO POSTCIRUGÍA.

#### A. ANÁLISIS UNIVARIADO:

##### FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN EL PRIMER AÑO POSTCIRUGÍA.

De los 433 pacientes, 118 (27,2%) fallecieron en el primer año postcirugía. En nuestro estudio hemos visto que los pacientes que fallecen son de mayor edad ( $71,5 \pm 12,0$  años vs  $64,2 \pm 15,2$  años,  $p < 0,001$ ), con cifras más bajas de hemoglobina ( $11,4 \pm 2,4$  mg/dL vs  $13,2 \pm 2,1$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), mayor porcentaje de IRC (35,4% vs 13,4%,  $p < 0,001$ ) y peores valores de función renal (Cr  $1,4 \pm 1,0$

mg/dL vs  $0,9 \pm 0,5$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), presentando mayor riesgo quirúrgico según la clasificación ASA (ASA  $\geq 3$  82,3% vs 50,3%,  $p < 0,001$ ). En nuestro estudio hubo tendencia a mayor mortalidad en los pacientes diabéticos (24,9% vs 15,7%) y en aquellos con menor IMC (IMC  $28,5 \pm 7,3$  vs  $30,0 \pm 7,7$ , aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,097$  y  $0,064$  respectivamente).

TABLA 22. Factores asociados a mortalidad en el primer año.

VARIABLES	EXITUS	NO EXITUS	VALOR P
<b>Edad</b>	71,5 $\pm$ 12,0	64,2 $\pm$ 15,2	<0,001
<b>Sexo femenino</b>	31,3%	35,4%	0,449
<b>IMC</b>	28,5 $\pm$ 7,3	30,0 $\pm$ 7,7	0,064
<b>DM</b>	24,9%	15,7%	0,097
<b>HTA</b>	50,0%	51,5%	0,797
<b>ASA<math>\geq</math>3</b>	82,3%	50,3%	<0,001
<b>Cx urgente</b>	43,8%	14,9%	<0,001
<b>Cx oncológica</b>	51,0%	44,5%	0,255
<b>Hb</b>	11,4 $\pm$ 2,4	13,2 $\pm$ 2,1	<0,001
<b>Cr</b>	1,4 $\pm$ 1,0	0,9 $\pm$ 0,5	<0,001
<b>Urea</b>	69,2 $\pm$ 53,2	46,8 $\pm$ 28,0	<0,001
<b>CG</b>	65,3 $\pm$ 36,8	90,8 $\pm$ 45,6	<0,001
<b>MDRD-4</b>	69,3 $\pm$ 35,4	87,6 $\pm$ 34,7	<0,001
<b>IRC</b>	35,4%	13,4%	<0,001

## B. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA: CURVAS ROC.

Tal y como se pueden ver en la figura 7 y en las tablas 23 y 24, excepto la urea, el resto de los marcadores de función renal analizados resultaron predictores independientes de muerte en el primer año postcirugía, con una capacidad predictiva inferior que para la predicción de muerte en el primer mes (tabla 16).

TABLA 23. Capacidad discriminativa al año.

Variables	Áreas bajo la curva
Urea	0,568 ± 0,052 (0,466-0,669)
sCr	0,662 ± 0,045 (0,573-0,751)
CG	0,696 ± 0,043 (0,612-0,781)
MDRD-4	0,644 ± 0,047 (0,551-0,737)

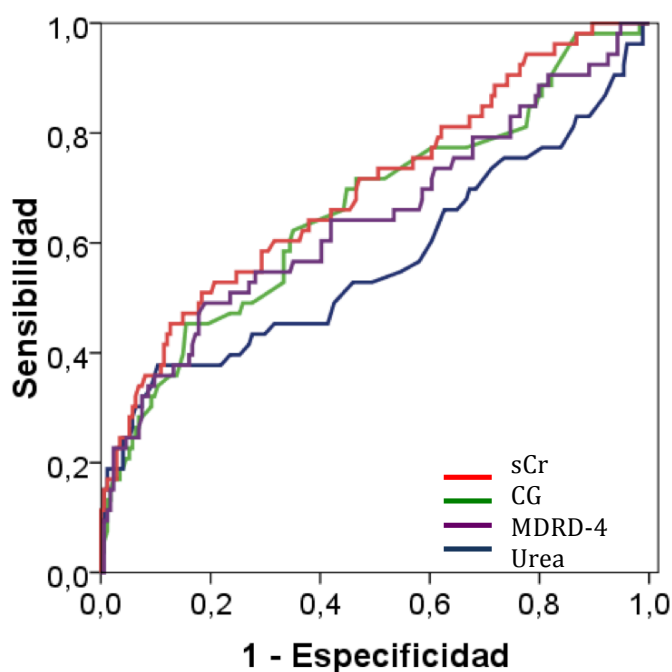


FIGURA 7. Curvas ROC de los distintos marcadores de función renal al año postquirúrgico.

TABLA 24. Comparación de la capacidad discriminativa (estadístico C) de los diferentes marcadores de función renal en el primer año.

COMPARACIONES	DIFERENCIA MEDIA	IC 95%	Valor p
<b>sCr vs Urea</b>	0,094	-0,041 a 0,229	0,172
<b>sCr vs CG</b>	-0,034	-0,156 a 0,088	0,585
<b>sCr vs MDRD-4</b>	0,018	-0,109 a 0,146	0,782
<b>MDRD-4 vs Urea</b>	0,076	-0,062 a 0,213	0,278
<b>MDRD-4 vs CG</b>	-0,052	-0,177 a 0,073	0,415
<b>CG vs Urea</b>	0,128	-0,004 a 0,261	0,058

La capacidad discriminativa de la urea no resultó discriminativa (IC 95% 0,466-0,669).

Para la creatinina, el punto de corte de 0,88 mg/dL era el que presentaba mayor sensibilidad (69,8%) y especificidad (55,2%) a la hora de predecir la mortalidad al año postcirugía.

En cuanto al filtrado glomerular, los puntos de corte que mejor predecían mortalidad (relación Sensibilidad/1-Especificidad mayor) fueron los de 65,9 ml/min para CG (sensibilidad 68,5% y especificidad 66,9%) y 79,3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> para MDRD-4 (sensibilidad 60,1% y especificidad 53,4%), respectivamente. Tomando el punto de corte de 60 ml/min, hemos encontrado valores de sensibilidad y especificidad del 78,0% y 50,8% para la ecuación de CG y del 82,4 % y 39,5% para la ecuación de MDRD-4, respectivamente, en referencia a la predicción de mortalidad al año postcirugía.

### C. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

#### MORTALIDAD GLOBAL EN EL PRIMER AÑO POSTCIRUGÍA.

Como se puede observar en las tablas 25-28, únicamente la TFG mediante CG resultó predictor independiente de mortalidad en el primer año postcirugía, con una buena capacidad discriminativa (estadísticos C 0,818) y un gran poder de calibración (Hosmer Lemershow = 0,311).

#### ➤ **TABLA 25: MODELO MULTIVARIADO 1 (UREA).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,031	1,009-1,052	0,005
<b>DM</b>	1,072	0,531-2,166	0,846
<b>ASA≥3</b>	2,494	1,290-4,820	0,007
<b>Cirugía urgente</b>	2,435	1,357-4,370	0,003
<b>Hb</b>	0,786	0,695-0,888	0,000
<b>Urea</b>	1,005	0,998-1,013	0,184

#### **Parámetros estadísticos del modelo 1:**

Estadístico C: 0,798± 0,024 (0,752-0,845)

Chi cuadrado: 17,512

P según Hosmer Lemershow: 0,025

➤ **TABLA 26: MODELO MULTIVARIADO 2 (CREATININA).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,024	1,004-1,044	0,020
<b>DM</b>	1,006	0,536-1,890	0,984
<b>ASA≥3</b>	2,905	1,543-5,466	0,001
<b>Cirugía urgente</b>	2,411	1,331-4,368	0,004
<b>Hb</b>	0,772	0,689-0,865	0,000
<b>sCr</b>	1,410	0,963-2,066	0,077

**Parámetros estadísticos del modelo 2:**

Estadístico C: 0,800 ± 0,024 (0,753-0,847)

Chi cuadrado: 6,963

P según Hosmer Lemershow: 0,541

➤ **TABLA 27: MODELO MULTIVARIADO 3 (CG).**

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	0,996	0,966-1,028	0,817
<b>DM</b>	0,610	0,296-1,255	0,179
<b>ASA≥3</b>	0,363	0,173-0,759	0,007
<b>Cirugía urgente</b>	0,437	0,184-1,039	0,061
<b>Hb</b>	1,442	1,234-1,686	0,000
<b>CG</b>	1,012	1,003-1,021	0,008

### Parámetros estadísticos del modelo 3:

Estadístico C:  $0,818 \pm 0,029$  (0,762-0,874)

Chi cuadrado: 9,388

P según Hosmer Lemershow: 0,311

### ➤ TABLA 28: MODELO MULTIVARIADO 4 (MDRD-4).

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
Edad	0,974	0,955-0,993	0,008
DM	0,998	0,533-1,871	0,996
ASA $\geq$ 3	0,330	0,178-0,610	0,000
Cirugía urgente	0,338	0,195-0,587	0,000
Hb	1,293	1,154-1,449	0,000
MDRD-4	1,007	0,998-1,015	0,117

### Parámetros estadísticos del modelo 4:

Estadístico C:  $0,799 \pm 0,024$  (0,751-0,846)

Chi cuadrado: 7,799

P según Hosmer Lemershow: 0,453

Por tanto podemos concluir que independientemente de la edad, de la presencia o no de diabetes, de los niveles de hemoglobina, de la clasificación de riesgo anestésico ASA y del grado de urgencia de la cirugía, por cada decremento de la TFG según CG de 1 ml/min la mortalidad al año postcirugía aumenta un 1,2% (OR 1,012, IC 95% 1,003-1,021,  $p=0,008$ ; para decrementos de 10 ml/min el riesgo

aumentaría un 12,0%).

### **3.6. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RENAL Y LA MORTALIDAD GLOBAL EN EL SEGUIMIENTO.**

#### **A. ANÁLISIS UNIVARIADO.**

Como se puede observar en la tabla 29, la edad, el IMC, los niveles basales de Hb, el grado de riesgo ASA, la cirugía oncológica y el carácter urgente de la misma, junto con la TFG por CG, fueron predictores de muerte en el seguimiento (rango intercuartílico de 1,9-2,8 años). La DM y la HTA no resultaron variables predictoras significativas. A su vez, los otros tres parámetros de función renal analizados (urea, creatinina y MDRD-4), no mostraron capacidad predictora de muerte en el seguimiento ( $p > 0,05$ ).

TABLA 29. Análisis univariado de las variables predictores de mortalidad en el seguimiento.

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor p
<b>Edad</b>	1,026	1,009-1,044	0,003
<b>Sexo femenino</b>	0,721	0,441-1,179	0,192
<b>IMC</b>	0,942	0,899-0,987	0,012
<b>DM</b>	1,473	0,871-2,492	0,149
<b>HTA</b>	0,788	0,506-1,277	0,788
<b>ASA≥ 3</b>	3,425	2,002-5,859	<0,001
<b>Cx urgente</b>	1,775	1,060-2,979	0,029
<b>Cx oncológica</b>	1,591	1,019-2,489	0,041
<b>Hb</b>	0,792	0,722-0,870	<0,001
<b>Cr</b>	1,246	0,833-1,866	0,285
<b>Urea</b>	1,004	0,997-1,011	0,233
<b>CG</b>	0,991	0,984-0,999	0,020
<b>MDRD-4</b>	0,998	0,992-1,005	0,534
<b>IRC</b>	1,351	0,759-2,408	0,307

## B. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

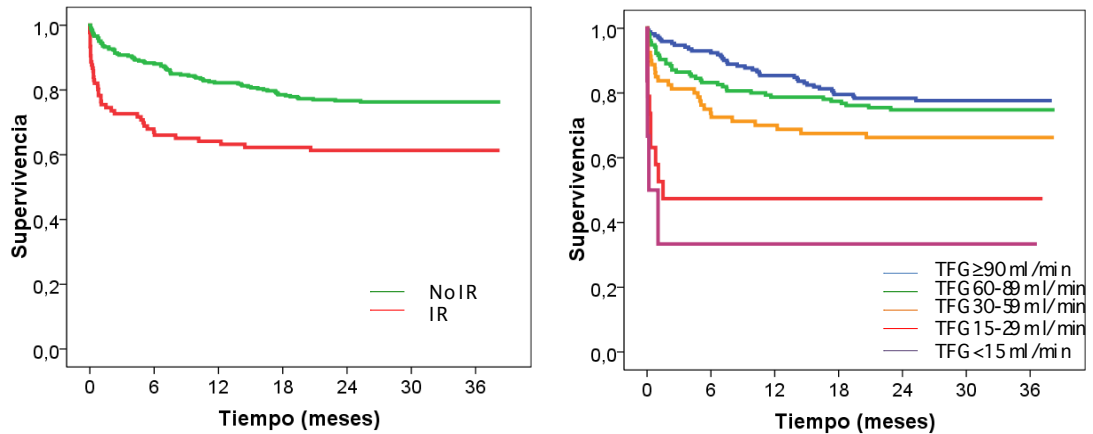
Para confirmar el valor pronóstico independiente como predictor de muerte en el seguimiento de la TFG según CG, se realizó un análisis multivariado (tabla 30) con aquellas variables asociadas con la muerte en el seguimiento (edad, IMC, Hb, ASA≥3, cirugía oncológica y carácter urgente).

TABLA 30. Análisis multivariado de las variables predictoras asociadas a mortalidad en el seguimiento.

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,039	1,006-1,073	0,020
<b>IMC</b>	0,948	0,902-0,996	0,033
<b>ASA≥3</b>	2,905	1,432-5,893	0,003
<b>Cirugía oncológica</b>	1,732	0,981-3,056	0,058
<b>Cirugía urgente</b>	1,856	0,806-4,273	0,146
<b>Hb</b>	0,829	0,727-0,946	0,005
<b>CG</b>	1,012	1,000-1,023	0,049

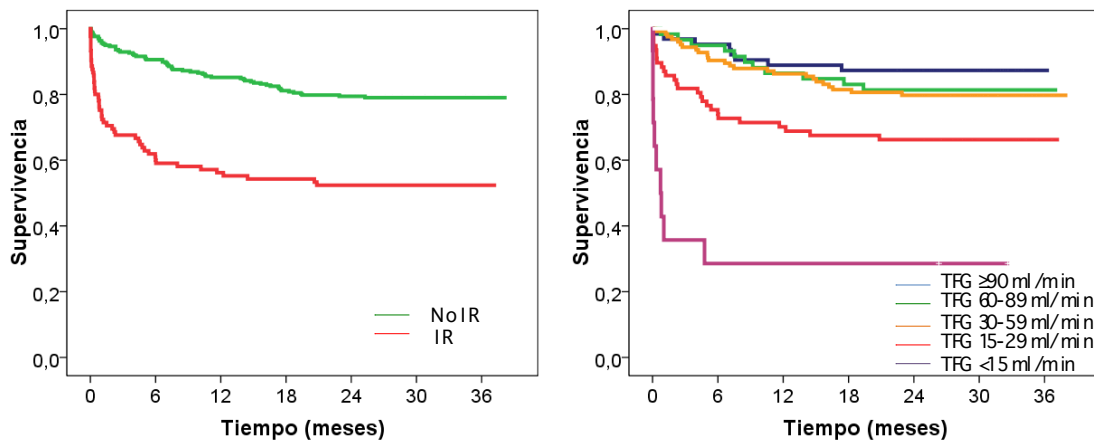
Como se puede observar, tras el ajuste por posibles variables confusoras, la TFG según CG mantuvo su valor pronóstico de predicción de muerte en el seguimiento (Hazard ratio 1,012, IC 95% 1,001-1,023; p=0,049). Es decir, por cada decremento de 10ml/min según CG aumentó la mortalidad en el seguimiento un 12%.

**C. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.**



TFG ESTIMAD A MED IAN TE MD RD-4

FIGURAS 8 Y 9. Curvas de supervivencia de los pacientes con y sin IR y en función de los 5 estadios de insuficiencia renal crónica estimado mediante MDRD-4.

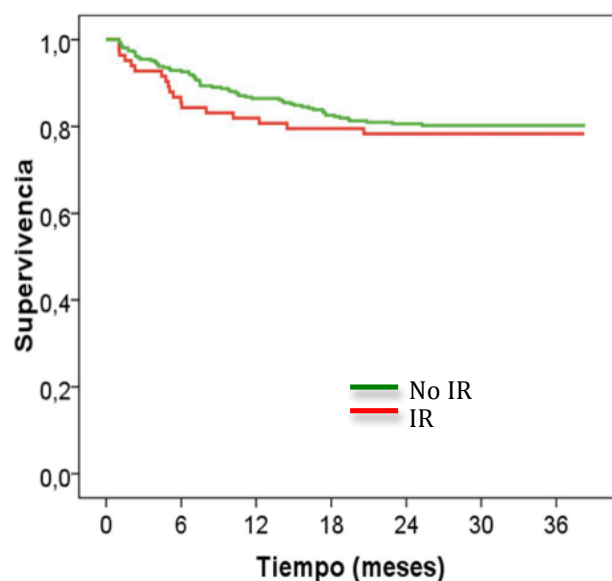
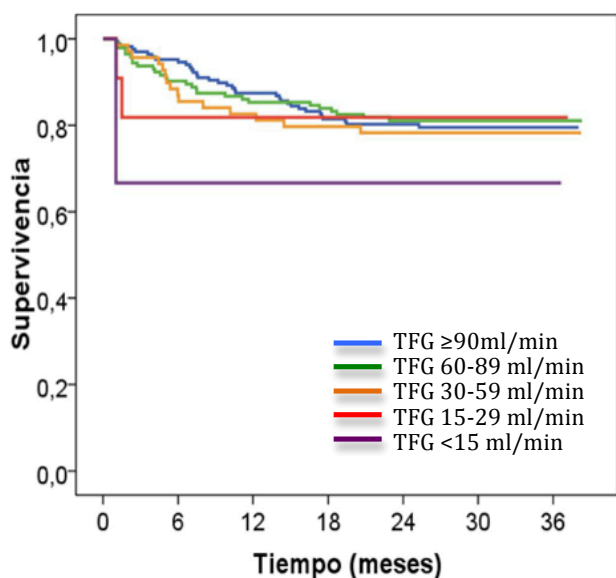


TFG ESTIMAD A MED IAN TE CG

FIGURAS 10 Y 11. Curvas de supervivencia de los pacientes con y sin IR y en función de los 5 estadios de insuficiencia renal crónica estimado mediante CG.

Al estratificar a los pacientes en función de la TFG según MDRD-4 (figuras 8 y 9) y según CG (figuras 10 y 11) hemos encontrado que existen diferencias marcadas en cuanto al pronóstico en el seguimiento tanto para la clasificación de los 5 estadios de la National Kidney Foundation como para la discriminación por el punto de corte de 60 ml/min (log rank  $p < 0,001$  en ambos casos).

Sin embargo, esas diferencias son sumamente notorias en los primeros días postcirugía, de tal forma que si se excluyen los pacientes fallecidos en los primeros 30 días se pierde la significación estadística (log rank  $p > 0,200$  para la estratificación por 5 y 2 estadios, respectivamente).



FIGURAS 12 Y 13. Curvas de supervivencia de los pacientes con y sin IR y en función de los 5 estadios de insuficiencia renal crónica estimado mediante CG con exclusión de los pacientes fallecidos en los primeros 30 días postquirúrgicos.

### 3.7. ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD RENAL OCULTA.

24 de los 433 pacientes (5,6%) presentaron enfermedad renal oculta (ERO), que es aquel subtipo de insuficiencia renal acorde al concepto de TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero con cifras de creatinina normales.

En este capítulo se analizan los factores asociados a ERO así como el valor pronóstico de la ERO.

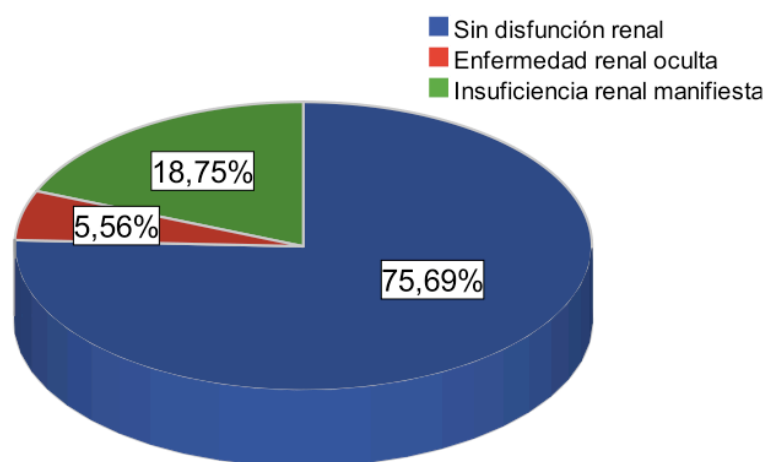


FIGURA 14. Incidencia de la enfermedad renal oculta.

#### A. ANÁLISIS UNIVARIADO.

Los pacientes con ERO presentaban mayor edad ( $71,6 \pm 10,8$  años vs  $63,4 \pm 15,1$  años;  $p=0,009$ ), mayor porcentaje de sexo femenino (75,0% vs 32,8%;  $p<0,001$ ) y mayor porcentaje de HTA (70,8% vs 47,2%;  $p=0,026$ ).

No había diferencias significativas en cuanto a IMC ( $p=0,868$ ) ni diabetes mellitus ( $p=0,290$ ).

A su vez la presencia de ERO se asociaba de forma significativa a mayor porcentaje de muerte en los primeros 30 días postcirugía (16,7% vs 4,9%;

p=0,017), pero no en el primer año (25,0% vs 17,7%; p=0,374). Así pues, en comparación con los pacientes con función renal conservada, la ERO implicó un peor pronóstico a corto plazo (OR para mortalidad al mes; 3,875, IC 95% ;1,184-12,678; p=0,025) pero no en el seguimiento (HR para muerte durante el seguimiento: 1,307, IC 95%: 0,631-2,964; p=0,478).

TABLA 31. Factores asociados a ERO.

VARIABLES	ERO	NO ERO	Valor p
<b>Edad</b>	71,6 ± 10,8	63,4 ± 15,1	0,009
<b>Sexo femenino</b>	75,0%	32,8%	<0,001
<b>IMC</b>	31,3 ± 6,9	31,0 ± 8,1	0,868
<b>DM</b>	25,0%	16,6%	0,290
<b>HTA</b>	70,8%	47,2%	0,026
<b>ASA ≥ 3</b>	58,3%	50,6%	0,465
<b>Cx oncológica</b>	50,0%	46,9%	0,771
<b>Cx urgente</b>	16,7%	13,8%	0,696
<b>Hb</b>	12,4 ± 1,7	13,0 ± 2,3	0,123
<b>Urea</b>	55,9 ± 19,0	39,9 ± 18,3	<0,001
<b>sCr</b>	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,002
<b>CG</b>	56,5 ± 17,3	98,0 ± 42,9	<0,001
<b>MDRD-4</b>	53,2 ± 5,1	97,4 ± 28,7	<0,001
<b>Exitus 1º mes</b>	16,7%	4,9%	0,017
<b>Exitus en seguimiento</b>	29,2%	23,6%	0,539

## B. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Tras ajustar por posibles variables confusoras (sexo femenino e IMC), así como por aquellas variables que se asociaron con la mortalidad a los 30 días (edad, diabetes, ASA  $\geq 3$ , cirugía de carácter urgente y niveles de hemoglobina), hemos comprobado que la presencia de ERO resultó un factor pronóstico independiente de mala evolución postoperatoria, aumentando el riesgo de muerte en el primer mes tras la intervención por 12 en comparación con aquellos pacientes sin insuficiencia renal.

TABLA 32. Análisis multivariado de los factores asociados a ERO.

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,027	0,967-1,092	0,384
<b>Sexo femenino</b>	0,421	0,053-3,364	0,415
<b>DM</b>	1,738	0,245-12,334	0,580
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	5,081	0,489-52,812	0,174
<b>Cirugía urgente</b>	7,213	1,236-42,082	0,028
<b>Hb</b>	0,536	0,348-0,829	0,005
<b>IMC</b>	1,044	0,939-1,160	0,423
<b>ERO</b>	12,098	2,034-71,953	0,006

### Parámetros estadísticos del modelo:

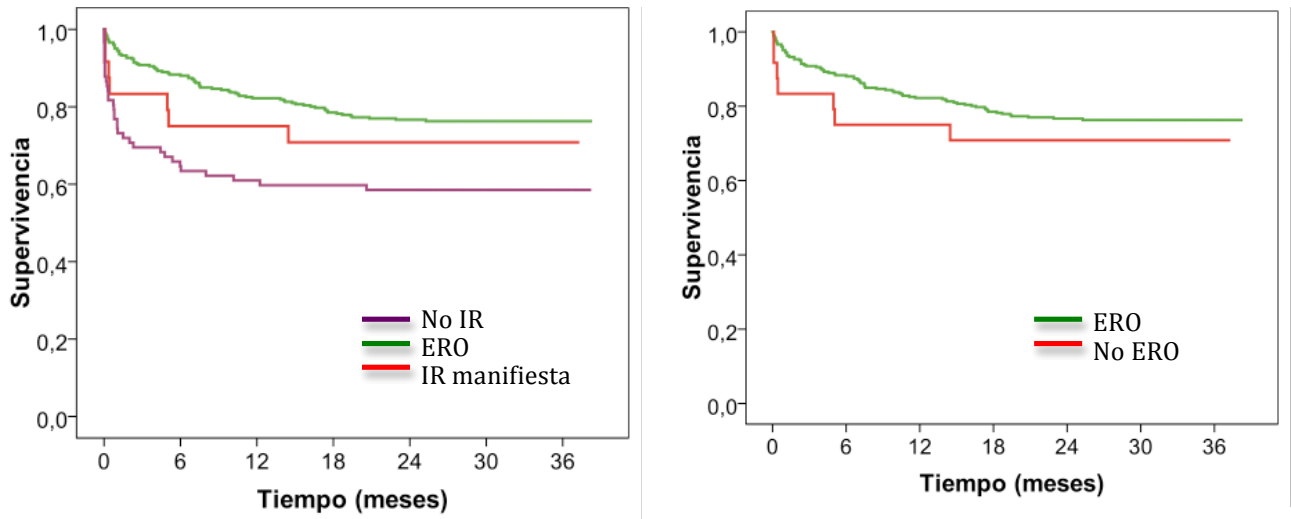
Estadístico C: 0,853+-0,034 (0,787-0,920)

Chi cuadrado: 3,150

P según HosmerLemershaw: 0,925

### C. CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Al realizar las curvas de supervivencia en función de la presencia de ERO, esta no resultó un predictor de mal pronóstico durante el seguimiento (log rank  $p=0,426$ ).



FIGURAS 15 Y 16. Curvas de supervivencia en función de la presencia de IR, no IR y ERO y en función de la presencia de ERO o no ERO respectivamente.

### 3.8. ANÁLISIS DE LA INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA.

#### A. Incidencia de IRA

La incidencia de IRA fue del 19,7% (n=82), 11,5% (n=48), 11,5% (n=48) y 3,4% (n=14), respectivamente en relación con el tipo de definición empleada.

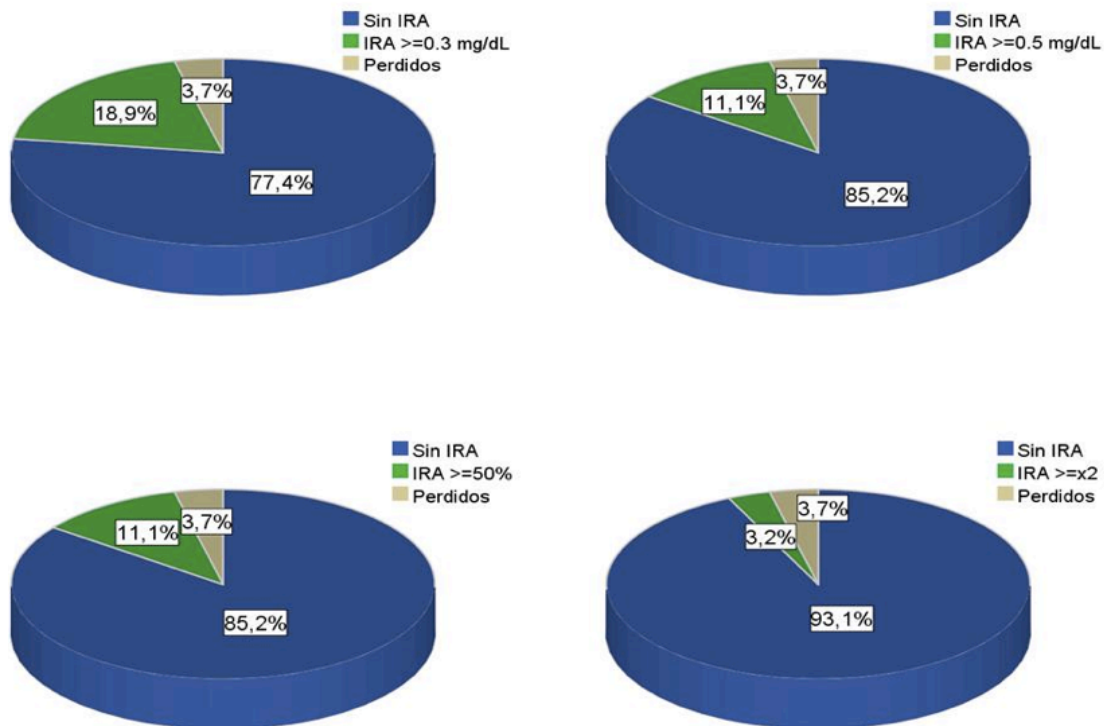


FIGURA 17. Incidencia de IRA en función de las 4 clasificaciones.

## B. Características

En cuanto a las características de los pacientes que presentaron IRA en el postoperatorio, reseñamos lo siguiente en función del tipo de definición utilizada:

- *IRA grupo 1 ( $sCr \geq 0,3$ mg/dL)*: Los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal en el postoperatorio según la definición de un aumento de  $sCr \geq 0,3$ mg/dL presentaban mayor edad, mayor incidencia de DM, mayor índice de cirugía urgente, menores cifras de Hb, mayores cifras de  $sCr$  y de urea, menor TFG por CG y por MDRD-4 y mayor porcentaje de IRC.
- *IRA grupo 2 ( $sCr \geq 0,5$ mg/dL)*: los pacientes que desarrollaron IR según esta definición presentaban mayor riesgo quirúrgico (ASA), mayor incidencia de cirugía urgente, mayores cifras de  $sCr$  y urea, menor TFG según la ecuación

MDRD-4 y mayor incidencia de IRC.

- *IRA grupo 3 (sCr  $\geq 50\%$ ):* estos pacientes presentaban mayores cifras de sCr. Sin embargo los otros marcadores de IR (urea elevada o TFG disminuida) no tenían implicaciones en este grupo.
- *IRA grupo 4 (sCr  $\times 2$ ):* en este grupo los pacientes presentaban mayor riesgo quirúrgico (ASA), mayor índice de cirugía urgente, menores cifras de Hb y mayores cifras de sCr (sin presentar mayores cifras de urea o menores TFG).

TABLA 33. Características basales de IRA según la definición de sCr  $\geq$  0.3 mg/dL

VARIABLES	IRA	NO IRA	Valor p
<b>Edad</b>	69,2 $\pm$ 12,7	64,7 $\pm$ 15,2	0,007
<b>Sexo femenino</b>	35,4%	34,3%	0,859
<b>IMC</b>	29,8 $\pm$ 7,0	30,8 $\pm$ 7,9	0,373
<b>DM</b>	29,3%	15,5%	0,004
<b>HTA</b>	48,8%	51,3%	0,677
<b>ASA <math>\geq</math> 3</b>	65,9%	54,3%	0,059
<b>Cx urgente</b>	43,9%	16,7%	<0,001
<b>Cx oncológica</b>	46,3%	45,9%	0,949
<b>Hb</b>	12,4 $\pm$ 2,5	13,0 $\pm$ 2,3	0,042
<b>Cr</b>	1,3 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,6	0,001
<b>Urea</b>	62,9 $\pm$ 41,2	50,6 $\pm$ 36,9	0,023
<b>CG</b>	73,7 $\pm$ 37,4	88,7 $\pm$ 46,6	0,028
<b>MDRD-4</b>	71,9 $\pm$ 34,5	86,1 $\pm$ 35,4	<0,001
<b>IRC</b>	35,4%	14,6%	<0,001
<b>Exitus 1º mes</b>	47,4%	16,8%	<0,001
<b>Exitus seguimiento</b>	27,6%	14,2%	0,005

TABLA 34. Características basales de IRA según la definición de sCr  $\geq$  0,5 mg/dL

VARIABLES	IRA	NO IRA	Valor p
<b>Edad</b>	67,9 $\pm$ 12,7	65,3 $\pm$ 15,0	0,246
<b>Sexo femenino</b>	31,3%	35,0%	0,611
<b>IMC</b>	30,7 $\pm$ 7,4	30,7 $\pm$ 7,8	0,979
<b>DM</b>	27,1%	17,1%	0,091
<b>HTA</b>	43,8%	51,8%	0,296
<b>ASA <math>\geq</math> 3</b>	70,8%	54,7%	0,034
<b>Cx urgente</b>	47,9%	18,7%	<0,001
<b>Cx oncológica</b>	43,8%	46,3%	0,737
<b>Hb</b>	12,4 $\pm$ 2,6	12,9 $\pm$ 2,3	0,180
<b>Cr</b>	1,3 $\pm$ 0,7	1,0 $\pm$ 0,6	0,015
<b>Urea</b>	64,5 $\pm$ 42,5	51,5 $\pm$ 37,2	0,045
<b>CG</b>	73,8 $\pm$ 37,6	87,5 $\pm$ 46,1	0,080
<b>MDRD-4</b>	70,0 $\pm$ 37,1	85,1 $\pm$ 35,1	0,006
<b>IRC</b>	43,8%	15,4%	<0,001
<b>Exitus 1º mes</b>	31,6%	9,5%	<0,001
<b>Exitus seguimiento</b>	15,8%	7,9%	0,036

TABLA 35. Características basales de IRA según la definición de sCr  $\geq$  50% mg/dL

VARIABLES	IRA	NO IRA	Valor p
<b>Edad</b>	65,0 $\pm$ 13,1	65,7 $\pm$ 15,0	0,772
<b>Sexo femenino</b>	33,3%	34,7%	0,853
<b>IMC</b>	31,3 $\pm$ 8,2	30,6 $\pm$ 7,7	0,620
<b>DM</b>	27,1%	17,1%	0,091
<b>HTA</b>	47,9%	51,2%	0,667
<b>ASA <math>\geq</math> 3</b>	68,8%	55,0%	0,071
<b>Cx urgente</b>	31,3%	20,9%	0,103
<b>Cx oncológica</b>	39,6%	46,9%	0,341
<b>Hb</b>	12,3 $\pm$ 2,5	12,9 $\pm$ 2,3	0,118
<b>Cr</b>	0,9 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,7	0,049
<b>Urea</b>	46,2 $\pm$ 25,2	54,1 $\pm$ 39,4	0,114
<b>CG</b>	92,3 $\pm$ 43,1	85,6 $\pm$ 45,8	0,402
<b>MDRD-4</b>	91,5 $\pm$ 40,2	82,3 $\pm$ 34,9	0,136
<b>IRC</b>	22,9%	18,2%	0,549
<b>Exitus 1º mes</b>	13,2%	11,3%	0,739
<b>Exitus seguimiento</b>	21,1%	8,9%	0,003

TABLA 36. Características basales de IRA según la definición de sCr x2

VARIABLES	IRA	NO IRA	Valor p
<b>Edad</b>	68,1 ± 2,3	65,5 ± 14,9	0,523
<b>Sexo femenino</b>	14,3%	35,2%	0,105
<b>IMC</b>	30,0 ± 6,4	30,7 ± 7,8	0,830
<b>DM</b>	21,4%	18,1%	0,752
<b>HTA</b>	35,7%	51,4%	0,379
<b>ASA ≥ 3</b>	85,7%	55,6%	0,025
<b>Cx urgente</b>	64,3%	20,6%	<0,001
<b>Cx oncológica</b>	21,4%	46,9%	0,060
<b>Hb</b>	11,4 ± 2,8	12,9 ± 2,3	0,017
<b>Cr</b>	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,7	0,031
<b>Urea</b>	44,2 ± 25,4	53,5 ± 38,5	0,250
<b>CG</b>	102,6 ± 39,8	85,9 ± 45,6	0,314
<b>MDRD-4</b>	103,3 ± 37,5	82,7 ± 35,4	0,063
<b>IRC</b>	21,4%	18,6%	0,790
<b>Exitus 1º mes</b>	7,9%	2,9%	0,247
<b>Exitus seguimiento</b>	7,9%	1,7%	0,004

### C. Predictores del desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria

Se realizó un análisis multivariado con la finalidad de definir aquellos factores predictores independientes del desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria (tablas 37-40). En ese análisis se incluyeron la edad, la presencia de

diabetes mellitus, la presencia de IRC, la hemoglobina preoperatorio, el riesgo quirúrgico ASA y el grado de urgencia de la cirugía.

Excluyendo la IRA definida por aumento del 50% de la creatinina basal, en donde no se encontró ningún factor predictor independiente, la cirugía urgente resultó un predictor potente de IRA en el curso postoperatorio, definida en cualquiera de sus 3 otras formas.

Por su parte la presencia de IRC aumentaba el riesgo de desarrollar IRA en base al empeoramiento de la creatinina basal  $\geq 0,3$  mg/dl (OR 2,093, IC 95%: 1,153-3,799;  $p=0,015$ ) y  $\geq 0.5$  mg/dL (OR 2,849, IC 95%: 1,451-5,594;  $p=0,002$ ).

La presencia de diabetes mellitus solo predecía el empeoramiento de la función renal a partir de incrementos iguales o superiores a 0.5 mg/dL.

La urea, creatinina, TFG según MDRD-4 y CG fueron incluidas de forma independiente como variables continuas en diferentes análisis multivariados en lugar de la IRC (para evitar el efecto de interacción), sin resultar predictores. También se incluyó la TFG según MDRD-4 de forma categórica (tomando como punto de corte 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sin resultar tampoco un factor predictor significativo de IRA postoperatoria.

TABLA 37. Análisis multivariado para la predicción del desarrollo de IR postoperatoria (según la definición de empeoramiento de la sCr basal  $\geq 0,3$  mg/dL)

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,008	0,989-1,027	0,420
<b>DM</b>	2,192	1,213-3,959	0,009
<b>IRC</b>	2,093	1,153-3,799	0,015
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	0,895	0,496-1,615	0,712
<b>Cirugía urgente</b>	3,240	1,846-5,689	<0,001
<b>Hb</b>	0,981	0,878-1,097	0,742

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C:  $0,706 \pm 0,033$  (0,642-0,771)

Chi cuadrado: 3,685

P según Hosmer Lemershow: 0,297

TABLA 38. Análisis multivariado para la predicción del desarrollo de IR postoperatoria (según la definición de empeoramiento de la sCr basal  $\geq 0,5$  mg/dL)

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	0,994	0,972-1,017	0,615
<b>DM</b>	1,653	0,798-3,425	0,176
<b>IRC</b>	3,012	1,513-5,993	0,002
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	1,185	0,560-2,506	0,657
<b>Cirugía urgente</b>	2,849	1,451-5,594	0,002
<b>Hb</b>	1,018	0,887-1,167	0,802

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,697 ± 0,044 (0,610-0,783)

Chi cuadrado: 0,112

P según Hosmer Lemershow: 0,945

TABLA 39. Análisis multivariado para la predicción del desarrollo de IR postoperatoria (según la definición de empeoramiento de la sCr basal  $\geq$ 50% mg/dL)

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	0,988	0,968-1,009	0,272
<b>DM</b>	1,571	0,764-3,229	0,219
<b>IRC</b>	1,005	0,444-2,273	0,991
<b>ASA<math>\geq</math>3</b>	1,788	0,939-3,405	0,077
<b>Cirugía urgente</b>	1,608	0,824-3,140	0,164
<b>Hb</b>	0,941	0,821-1,078	0,380

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,568 ± 0,043 (0,484-0,652)

Chi cuadrado: 0,000

P según Hosmer Lemershow: -

TABLA 40. Análisis multivariado para la predicción del desarrollo de IR postoperatoria (según la definición de empeoramiento de la sCr basal x2 mg/dL)

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,001	0,961-1,043	0,968
<b>DM</b>	0,929	0,236-3,652	0,916
<b>IRC</b>	0,362	0,088-1,485	0,158
<b>ASA≥3</b>	3,668	0,794-16,950	0,096
<b>Cirugía urgente</b>	5,975	1,927-18,526	0,002
<b>Hb</b>	0,858	0,675-1,091	0,211

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,650 ± 0,065 (0,523-0,777)

Chi cuadrado: 1,503

P según Hosmer Lemershow: 0,826

**D. Mortalidad a los 30 días**

Cuando analizamos la asociación entre IRA y mortalidad durante a corto plazo, hemos objetivado que las definiciones de empeoramiento de la creatinina ≥ 0,3 y 0,5 mg/dL se asociaron con mayor mortalidad, no así la definición de empeoramiento ≥ 50% de la creatinina basal. En cuanto al concepto basado como mínimo en la duplicación de la creatinina basal se objetivó diferencias marcadas entre ambos grupos aunque sin alcanzar significación estadística, pero si mostrando una tendencia a ello (p=0,103), probablemente por el pequeño número de pacientes incluido en este grupo (n=14).

TABLA 41. Insuficiencia renal aguda postoperatoria y mortalidad a los 30 días postcirugía.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS				
Definición		N	Tasa de muerte	P
≥ 0,3 mg/dL de creatina basal	Si	82	8,7	<0,001
	No	335	1,8	
≥ 0,5 mg/dL de creatinina basal	Si	48	5,4	<0,001
	No	369	7,3	
≥ 50% de creatinina basal	Si	48	8,9	0,739
	No	369	4,8	
≥ x 2 de creatinina basal	Si	14	6,0	0,103
	No	403	5,9	

Se realizaron dos análisis multivariados incluyendo aquellas variables que se habían asociado con la mortalidad a los 30 días en el análisis univariado y en uno de ellos se asoció al IRA definida como empeoramiento de la creatinina basal ≥ 0,3 mg/dL y en el otro la IRA definida de la misma forma con un el punto de corte ≥ 0,5 mg/dL (que fueron las 2 definiciones de IRA asociadas de forma estadística con la mortalidad a los 30 días en el análisis univariado).

TABLA 42. Análisis multivariado de la insuficiencia renal aguda postoperatoria calculada por la definición sCr  $\geq 0,3$  mg/dL.

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,044	1,010-1,079	0,011
<b>DM</b>	1,268	0,524-3,071	0,599
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	2,835	1,052-7,638	0,039
<b>Cirugía urgente</b>	5,734	2,607-12,613	<0,001
<b>Hb</b>	0,812	0,689-0,957	0,013
<b>IRA (sCr <math>\geq 0,3</math>)</b>	2,580	1,174-5,678	0,018

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C:  $0,869 \pm 0,024$  (0,822-0,917)

Chi cuadrado: 5,145

P según Hosmer Lemershow: 0,742

TABLA 43. Análisis multivariado de la insuficiencia renal aguda postoperatoria calculada por la definición sCr  $\geq 0,5$  mg/dL.

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,048	1,014-1,084	0,006
<b>DM</b>	1,273	0,521-3,12	0,596
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	2,442	0,915-6,518	0,075
<b>Cirugía urgente</b>	5,912	2,697-12,961	<0,001
<b>Hb</b>	0,805	0,683-0,948	0,009
<b>IRA (sCr <math>\geq 0,5</math>)</b>	2,726	1,112-6,682	0,028

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C:  $0,870 \pm 0,024$  (0,824-0,916)

Chi cuadrado: 9,816

P según Hosmer Lemershow: 0,278

Como se puede observar, ambas definiciones se asocian de forma independiente con un peor pronóstico a corto plazo, aumentando la mortalidad a los 30 días como media x 2,5 veces (OR para  $\geq 0,3$  mg/dL de 2,580, con IC 95%: 1,174-5,668;  $p=0,018$ ; OR para  $\geq 0,5$  mg/dL de 2,726, con IC 95%: 1,112-6,682;  $p=0,028$ ). Y esto independientemente de la edad, niveles de hemoglobina, presencia o no de diabetes, riesgo quirúrgico ASA>II y cirugía de tipo urgente.

Asimismo los 2 modelos creados mostraron muy buena discriminación y calibración, en base a los resultados del estadístico c y del test de Hosmer Lemershow, respectivamente.

**E. Mortalidad al año postcirugía.**

Cuando analizamos la asociación entre IRA y mortalidad en el primer año postcirugía, hemos observado que las cuatro definiciones de IRA se asociaron con mayor mortalidad.

TABLA 44. Insuficiencia renal aguda y mortalidad al año postcirugía.

<b>INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y MORTALIDAD AL AÑO POSTCIRUGÍA</b>				
<b>Definición</b>		<b>N</b>	<b>Tasa de muerte</b>	<b>P</b>
≥ 0,3 mg/dL de creatina basal	Si	82	40,2	<0,001
	No	335	18,0	
≥ 0,5 mg/dL de creatinina basal	Si	48	43,8	<0,001
	No	369	19,6	
≥ 50% de creatinina basal	Si	48	35,4	0,021
	No	369	20,7	
≥ x 2 de creatinina basal	Si	14	50,0	<0,001
	No	403	21,4	

Se realizaron los análisis multivariados correspondientes para analizar el valor pronóstico independiente de la insuficiencia renal aguda para la predicción de muerte en el primer año postcirugía según las cuatro definiciones, integrando aquellas variables que se habían asociado de forma significativa con la mortalidad al año.

TABLA 45. Análisis multivariado modelo 1 (sCr ≥0,3 mg/dL).

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,027	1,007-1,048	0,009
<b>DM</b>	0,925	0,487-1,757	0,811
<b>ASA≥3</b>	2,976	1,594-5,599	0,001
<b>Cirugía urgente</b>	2,362	1,630-4,194	0,003
<b>Hb</b>	0,775	0,690-0,870	<0,001
<b>IRA (sCr ≥0,3)</b>	2,144	1,181-3,890	0,012

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,806 ± 0,024 (0,758-0,853)

Chi cuadrado: 10,346

P según Hosmer Lemershow: 0,242

TABLA 46. Análisis multivariado modelo 2 (sCr ≥0,5 mg/dL).

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,029	1,008-1,050	0,005
<b>DM</b>	0,972	0,512-1,845	0,931
<b>ASA≥3</b>	2,828	1,518-5,270	0,001
<b>Cirugía urgente</b>	2,429	1,372-4,301	0,002
<b>Hb</b>	0,770	0,687-0,865	<0,001
<b>IRA (sCr ≥0,5)</b>	2,280	1,111-4,678	0,025

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,802 ± 0,024 (0,755-0,850)

Chi cuadrado: 7,439

P según Hosmer Lemershow: 0,490

TABLA 47. Análisis multivariado modelo 3 (sCr >50%).

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,028	1,008-1,048	0,007
<b>DM</b>	0,986	0,523-1,858	0,966
<b>ASA≥3</b>	2,961	1,595-5,498	0,001
<b>Cirugía urgente</b>	2,760	1,578-4,827	<0,001
<b>Hb</b>	0,774	0,690-0,868	<0,001
<b>IRA (sCr &gt;50%)</b>	1,817	0,877-3,763	0,108

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,799± 0,024 (0,752-0,846)

Chi cuadrado: 6,877

P según Hosmer Lemershow: 0,550

TABLA 48. Análisis multivariado modelo 4 (sCr x2).

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,028	1,008-1,048	0,007
<b>DM</b>	0,937	0,547-1,925	0,937
<b>ASA≥3</b>	2,961	1,595-5,498	0,001
<b>Cirugía urgente</b>	2,760	1,578-4,827	<0,001
<b>Hb</b>	0,774	0,690-0,868	<0,001
<b>IRA (sCr x2)</b>	1,598	0,493-5,182	0,434

**Parámetros estadísticos del modelo:**

Estadístico C: 0,799± 0,024 (0,752-0,846)

Chi cuadrado: 6,877

P según Hosmer Lemershow: 0,550

Como se puede observar, solamente las definiciones de insuficiencia renal aguda basadas en el empeoramiento de la creatinina basal  $\geq 0,3$  mg/dL (OR 2,144, IC 95% 1,181-3,890,  $p=0,012$ ) y  $\geq 0,5$  mg/dL (OR 2,280, IC 95% 1,111-4,678,  $p=0,025$ ) se asociaron de forma independiente con mayor mortalidad en el primer año postcirugía con muy buena discriminación y calibración.

**F. Mortalidad en el seguimiento**

También se ha valorado la asociación entre el desarrollo de IRA y la mortalidad durante el seguimiento, excluidos aquellos pacientes que fallecieron en los primeros 30 días.

Como se puede ver en la tabla que se muestra a continuación, la presencia de IRA en cualquiera de las 4 definiciones empleadas se asoció a un peor curso evolutivo durante el seguimiento en el estudio univariado.

TABLA 49. Análisis univariado de la IRA y la mortalidad en el seguimiento.

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor P
sCr $\geq 0,3$ mg/dL	2,599	1,764-3,828	0,001
sCr $\geq 0,5$ mg/dL	2,559	1,631-4,016	0,001
sCr $\geq 50\%$	1,881	1,171-3,021	0,009
sCr x2	3,192	1,614-6,312	0,001

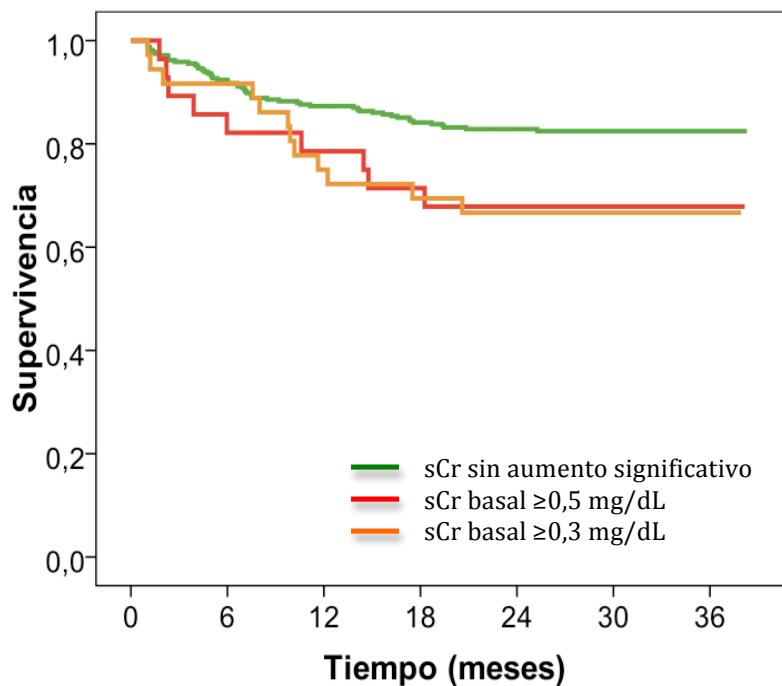


FIGURA 18. Curvas de supervivencia de los pacientes sin desarrollo de IRA postoperatoria y con desarrollo de IRA según las definiciones sCr  $\geq 0,5$  mg/dL y sCr  $\geq 0,3$  mg/dL.

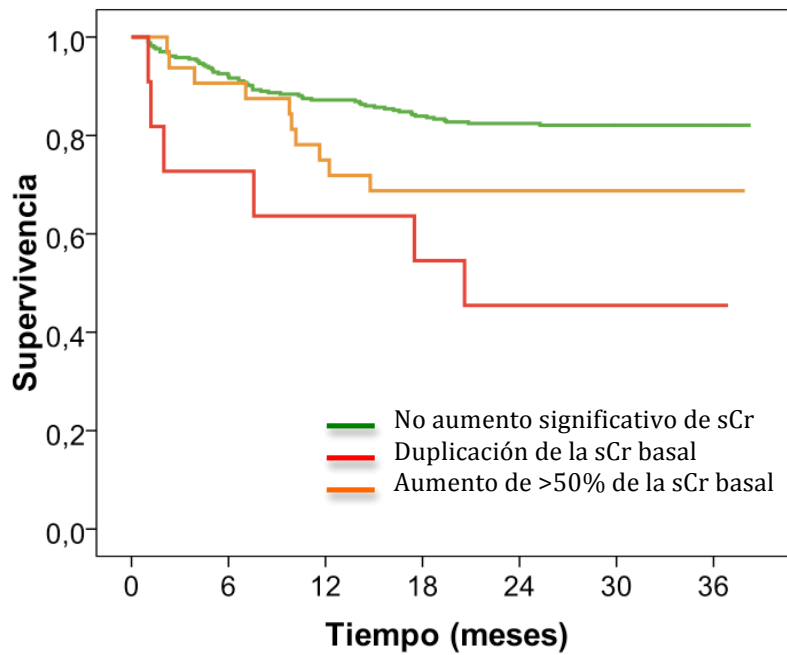


FIGURA 19. Curvas de supervivencia de los pacientes sin desarrollo de IRA postoperatoria y con desarrollo de IRA según las definiciones sCr x2 y sCr >50%.

En cuanto a los análisis multivariados para comprobar el carácter pronóstico independiente de cada una de las definiciones de IRA, ajustados por aquellas variables predictoras de muerte durante el seguimiento en el análisis univariado (edad, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hemoglobina, carácter de urgencia de la cirugía, cirugía oncológica y riesgo quirúrgico ASA) se objetivó que solamente el caso de la definición de IRA  $\geq x2$  de creatinina basal fue predictora de muerte en el seguimiento (multiplicando x 6,5 el riesgo de un evento fatal durante el curso evolutivo).

TABLA 50. Análisis multivariado modelo 1 (sCr  $\geq 0,3$  mg/dL).

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,015	0,993-1,037	0,197
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	2,717	1,329-5,557	0,006
<b>Cirugía oncológica</b>	1,608	0,899-2,877	0,110
<b>Cirugía urgente</b>	1,490	0,649-3,420	0,347
<b>Hb</b>	0,824	0,717-0,947	0,006
<b>IMC</b>	0,963	0,917-1,010	0,121
<b>IRA (sCr <math>\geq 0,3</math>)</b>	1,686	0,890-3,197	0,109

TABLA 51. Análisis multivariado modelo 2 (sCr  $\geq 0,5$  mg/dL).

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,015	0,993-1,037	0,193
<b>ASA<math>\geq 3</math></b>	2,946	1,482-5,858	0,005
<b>Cirugía oncológica</b>	1,637	0,915-2,932	0,097
<b>Cirugía urgente</b>	1,600	0,698-3,667	0,267
<b>Hb</b>	0,824	0,717-0,946	0,006
<b>IMC</b>	0,962	0,917-1,010	0,119
<b>IRA (sCr <math>\geq 0,5</math>)</b>	1,432	0,606-3,381	0,413

TABLA 52. Análisis multivariado modelo 3 (sCr  $\geq$ 50%).

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,017	0,995-1,039	0,130
<b>ASA<math>\geq</math>3</b>	2,711	1,326-5,541	0,006
<b>Cirugía oncológica</b>	1,650	0,919-2,963	0,094
<b>Cirugía urgente</b>	1,521	0,662-3,497	0,324
<b>Hb</b>	0,831	0,722-0,957	0,010
<b>IMC</b>	0,964	0,919-0,957	0,140
<b>IRA (sCr <math>\geq</math>50%)</b>	2,017	0,998-4,078	0,051

TABLA 53. Análisis multivariado modelo 4 (sCr x2).

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	Valor P
<b>Edad</b>	1,016	0,994-1,039	0,156
<b>ASA<math>\geq</math>3</b>	2,685	1,322-5,455	0,006
<b>Cirugía oncológica</b>	1,877	1,021-3,452	0,043
<b>Cirugía urgente</b>	1,211	0,492-2,979	0,677
<b>Hb</b>	0,827	0,720-0,951	0,008
<b>IMC</b>	0,960	0,913-1,009	0,106
<b>IRA (sCr x2)</b>	6,569	2,049-21,060	0,002

A continuación se muestra la curva de supervivencia estratificada por el desarrollo de IRA (duplicación de creatinina basal), tras ajustar por las variables

confusoras del análisis multivariado (Regresión de Cox).

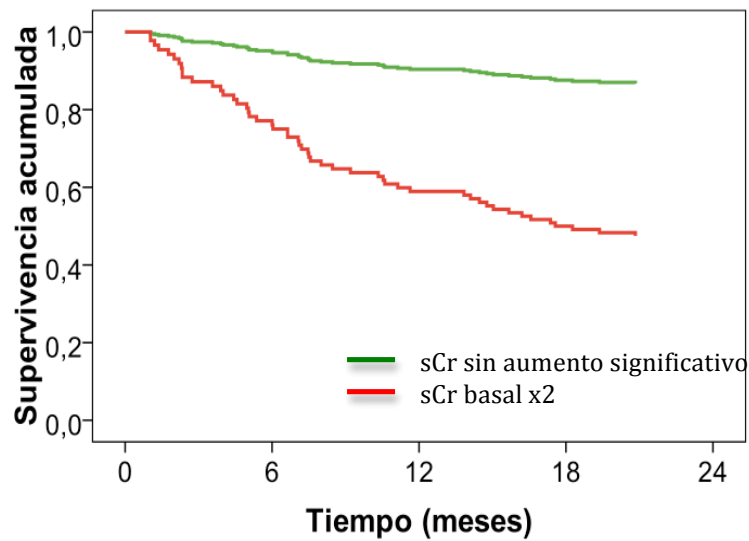


FIGURA 20. Curvas de supervivencia del seguimiento comparando pacientes sin desarrollo de IRA y desarrollo de IRA por la definición sCr x 2.

Así pues concluimos que el desarrollo de IRA en el postoperatorio es un factor que se asocia con peor pronóstico.

Un empeoramiento de la creatinina basal a partir de 0,3 mg/dL se asocia con peor pronóstico tanto en el primer mes como en el primer año postoperatorio mientras que el hecho de duplicarse la cifra de creatinina basal supone un peor pronóstico durante el seguimiento a largo plazo.

### 3.9. INSUFICIENCIA RENAL, ANEMIA PREOPERATORIA, ANEMIZACIÓN POSTOPERATORIA.

#### A. Prevalencia de anemia preoperatoria e incidencia de anemización postoperatoria.

De los 433 pacientes que se incluyeron en el estudio, 169 (39,1%) presentaban anemia previa la cirugía, en función de la definición de la OMS.

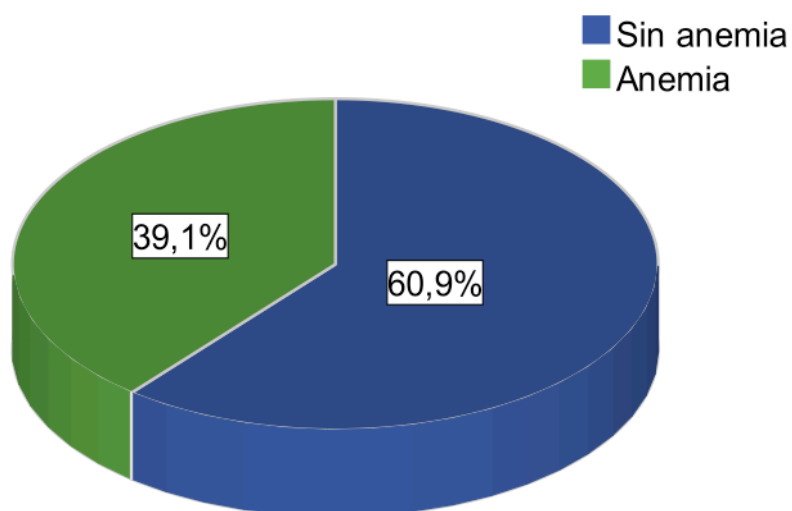


FIGURA 21. Incidencia de anemia preoperatoria.

En cuanto a la anemización intrahospitalaria (considerando la diferencia entre el valor basal preoperatorio y el valor valle en los 3 primeros días postcirugía), un total de 192 pacientes presentaron descensos en sus cifras de Hb basal de más de 3 mg/dL (45,5%). 102 pacientes (23,5%) fueron sometidos a transfusión sanguínea.

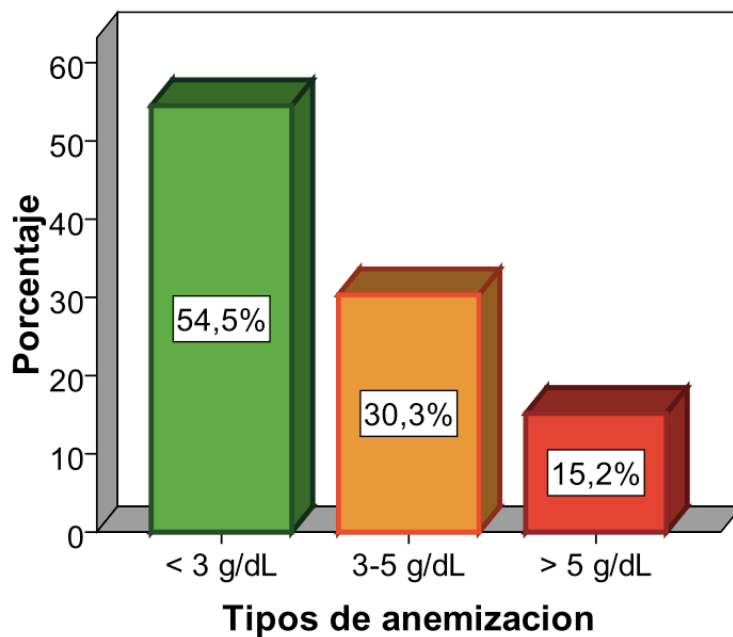


FIGURA 22. Porcentaje y estadificación en grados (leve, moderado y grave) de anemia intrahospitalaria.

**B. Valor pronóstico de la anemia preoperatoria y de la anemia postoperatoria.**

La anemia previa a la intervención quirúrgica se asoció con mayor mortalidad tanto en el primer mes (OR 7,160, IC 95%: 3,203-16,005;  $p < 0,001$ ) como en el primer año postcirugía (OR 5,651, IC 95%: 3,434-9,298;  $p < 0,001$ ), así como durante el seguimiento a largo plazo (HR 2,872, IC 95%: 1,839-4,484;  $p < 0,001$ ).

De la misma forma, aquellos pacientes que precisaron transfusión sanguínea presentaron mayor mortalidad tanto en el primer mes (OR 4,092, IC 95% 2,069-8,093;  $p < 0,001$ ) como en el primer año postcirugía (OR 2,799, IC 95%: 1,708-4,588;  $p < 0,001$ ), así como durante el seguimiento a largo plazo (HR 2,056, IC

95%: 1,282-3,298; p=0,003).

TABLA 54. Anemia, transfusión y mortalidad a los 30 días postquirúrgicos.

<b>ANEMIA, TRANSFUSIÓN Y MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS</b>				
<b>Definición</b>		<b>N</b>	<b>Tasa de muerte</b>	<b>P</b>
Anemia	Si	169	18,3	<0,001
	No	255	3,0	
Transfusión	Si	102	19,6	<0,001
	No	331	5,4	

TABLA 55. Anemia, transfusión y mortalidad al año postcirugía.

<b>ANEMIA, TRANSFUSIÓN Y MORTALIDAD AL AÑO POSTCIRUGÍA</b>				
<b>Definición</b>		<b>N</b>	<b>Tasa de muerte</b>	<b>P</b>
Anemia	Si	169	40,2	<0,001
	No	255	10,6	
Transfusión	Si	102	37,3	<0,001
	No	331	17,5	

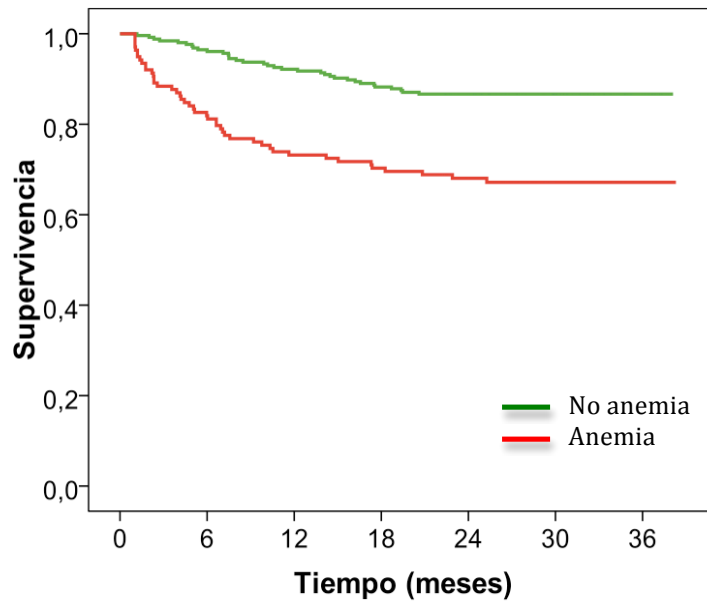


FIGURA 23. Curvas de supervivencia comparando los grupos que presentaban anemia y los que no la presentaban. Log rank  $P < 0,001$ .

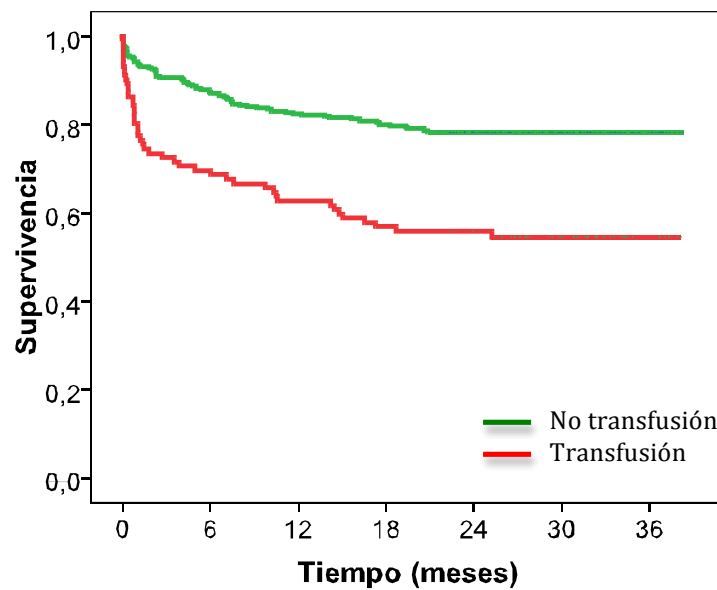


FIGURA 24. Curvas de supervivencia comparando los grupos que precisaron transfusión y los que no precisaron transfusión. Log rank  $P < 0,001$ .

Sin embargo, la anemización intrahospitalaria por sí misma, sin llevar implícita transfusión, no se asoció con la mortalidad ni intrahospitalaria ni durante el seguimiento (log rank  $p=0,291$ ).

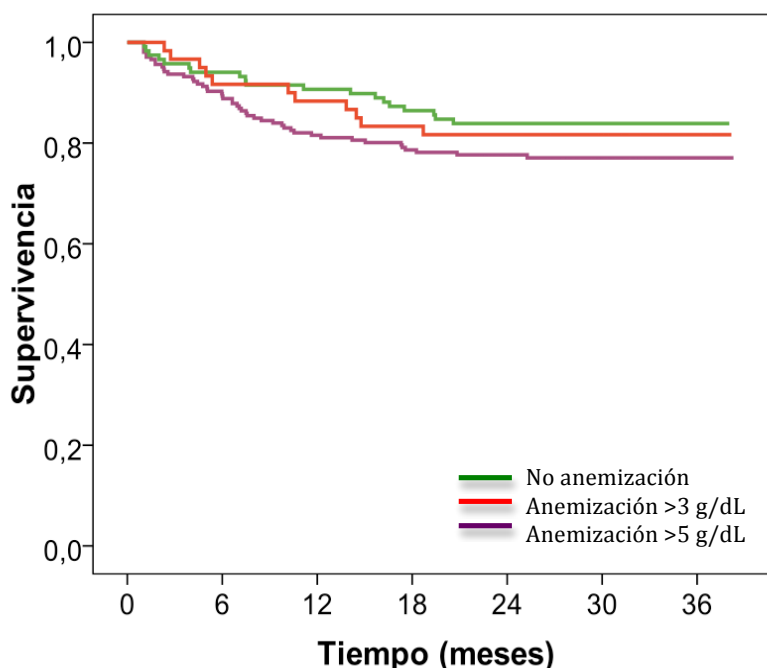


FIGURA 25. Curvas de supervivencia comparando los grupos que no se anemizaron, los que se presentaron anemización intrahospitalaria en  $>3$  g/dL y en  $>5$  g/dL del valor basal.

### C. Función renal, anemia preoperatoria y anemización postoperatoria.

De los pacientes que presentaron anemia preoperatoria, 33,1% tenían disfunción renal (definida como TFG según MDRD-4  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), frente a un 18,7% en el grupo de pacientes con cifras de Hb basales normales ( $p<0,001$ ).

Sin embargo no hubo asociación entre la disfunción renal preoperatoria y la anemización postoperatoria ( $p=0,208$ ), ni tampoco con la necesidad de transfusión sanguínea ( $p=0,308$ ).

TABLA 56. Asociación entre anemia en distintos grados y disfunción renal.

Anemización	Disfunción renal	No disfunción renal	Total
< 3 g/dL	51,5%	55,7%	54,6%
3-5 g/dL	36,9%	28,3%	30,4%
>5 g/dL	11,7%	16,0%	15,0%

Así pues podemos concluir que la disfunción renal preoperatoria se asocia con mayor porcentaje de anemia previa a la intervención, sin embargo no condiciona una mayor anemia de los pacientes.

Estos resultados ponen de manifiesto la asociación de la insuficiencia renal con la anemia y a su vez de ésta con una mayor mortalidad.

Por todo ello en todos los análisis multivariados para estudiar el valor pronóstico de la función renal se ajustó por las cifras de Hb basal.

# DISCUSIÓN

## **4. DISCUSIÓN GENERAL**

### **4.1. FUNCIÓN RENAL PREOPERATORIA Y MORTALIDAD.**

#### **4.1.1. DISFUNCIÓN RENAL Y PRONÓSTICO POSTOPERATORIO A 30 DÍAS.**

Nuestros resultados en relación con la capacidad predictiva de la función renal en los primeros 30 días postcirugía muestran que los pacientes que fallecieron tenían cifras de marcadores de función renal más elevadas que los pacientes que sobrevivieron, así como valores más bajos de TFG por cualquiera de las dos fórmulas analizadas –CG y MDRD-4 (tabla 8), teniendo los 4 parámetros de función renal una buena capacidad predictiva sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos al primer mes postcirugía (figura 5).

Asimismo, al realizar el análisis multivariado se comprobó que, independientemente de la edad, de la presencia o no de diabetes, de los niveles de hemoglobina, de la clasificación de riesgo anestésico ASA y del grado de urgencia de la cirugía, cualquiera de estos cuatro parámetros eran predictores independientes de mortalidad a los 30 días postcirugía. Estos datos concuerdan con la bibliografía publicada en los últimos años, como el estudio realizado por Parés y col<sup>109</sup>, los cuales analizaron los factores pronósticos implicados en la mortalidad operatoria, definida, al igual que en nuestro estudio, como la ocurrida en los 30 días posteriores a la cirugía. Realizaron un estudio retrospectivo de 79 pacientes a los que se realizó una intervención de Hartmann de carácter urgente, con una mortalidad del 45,5%. En nuestro estudio, en el que un 46,8% de los pacientes fueron sometidos a cirugía general con un 21,5% de carácter urgente, observamos una mortalidad postquirúrgica del 9%. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, Parés analiza los posibles factores que pueden estar

implicados en la mortalidad postquirúrgica, encontrando como predictores de muerte a los dos siguientes: la función renal preoperatoria alterada (definida como sCr elevada) y el riesgo anestésico elevado, definido como estadíos ASA III-IV.

En otro estudio realizado en 120 pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer gástrico (Martínez G y col<sup>110</sup>), con una mortalidad de 13,3%, se demostró la insuficiencia renal como factor de riesgo estadísticamente significativo para mortalidad postquirúrgica, definiendo la disfunción renal en base a cifras alteradas de creatinina sérica. Asimismo se definían otros tres factores (Índice cardíaco Goldman, albúmina sérica y las cifras de linfocitos) como predictores de muerte en el postoperatorio.

Más recientemente, Nathan DP y col<sup>111</sup>, en un estudio realizado en 108 pacientes sometidos a cirugía de reparación de aneurisma toracoabdominal mediante técnica intravascular, con características basales similares a nuestra población de estudio, concluyen al igual que nuestros resultados que aquellos pacientes con disminución de la TFG preoperatoria poseían mayor riesgo de mortalidad a los 30 días postquirúrgicos ( $p=0,044$ ). Estos resultados también concuerdan con los obtenidos por Díez C y col<sup>112</sup>, que en un estudio realizado en 916 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular demostraron que la disfunción renal fue un importante predictor independiente de muerte postquirúrgica.

Al-Sarraf N y col<sup>113</sup>, también realizaron un estudio para evaluar el efecto de la disfunción renal preoperatoria en los resultados a corto plazo tras cirugía cardíaca en un estudio realizado en 3.598 pacientes. Estos autores, al igual que nosotros, concluyen que la presencia de disfunción renal preoperatoria aumenta

las tasas de complicaciones y mortalidad postquirúrgica tras cirugía cardíaca, así como que la disfunción renal (con o sin necesidad de diálisis) es un predictor independiente de disminución del gasto cardíaco, de la necesidad de transfusión de hemoderivados, del aumento de los días de ventilación mecánica y de mortalidad.

En nuestro estudio además de concluir que la disfunción renal se asocia con mayor mortalidad al mes postquirúrgico, realizamos una valoración de cuatro marcadores de función renal (Urea, sCr, TFG mediante CG y MDRD-4) para ver cuál de ellos muestra una mejor correlación con la mortalidad al mes postcirugía, observando que cualquiera de los cuatro parámetros son predictores de mortalidad al mes de la cirugía.

Se sabe que la cirugía supone un estrés fisiológico para el organismo. Por ello es lógico pensar que aquellos pacientes con deterioro de la función renal que son sometidos a dicho estrés, al que además se suma el posible uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos, presenten un empeoramiento en la función renal más significativo, y por lo tanto, mayor morbimortalidad en el postoperatorio que aquellos individuos con función renal normal, en los que el riñón se verá afectado en menor grado.

#### **4.1.2. DISFUNCIÓN RENAL Y PRONÓSTICO POSTOPERATORIO AL AÑO POSTQUIRÚRGICO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO.**

A la hora de analizar la capacidad discriminativa de la función renal para la predicción de muerte ocurrida al año de la intervención quirúrgica, nuestros datos muestran que los pacientes que fallecieron presentaban mayor edad, cifras más

bajas de hemoglobina, mayor porcentaje de IRC, peores valores de función renal y mayor estadio ASA (tabla 22).

En cuanto a los pacientes que fallecieron en el seguimiento a largo plazo se vió que la edad, el IMC, los niveles de hemoglobina basales, la TFG según CG, el estadio ASA y la cirugía oncológica al igual que el carácter urgente de la misma, resultaron predictores relacionados con mortalidad (tabla 29).

Tras realizar un análisis multivariado en ambos períodos de seguimiento, se observó que solamente la TFG estimada mediante CG mantenía su valor pronóstico de predicción de mortalidad tanto al año postquirúrgico como en el seguimiento total de los pacientes.

Existen diversos estudios en la bibliografía en los que analizan la función renal como predictor de muerte en el seguimiento postquirúrgico. Así, Fried y col<sup>14</sup> realizaron un estudio en 4.637 pacientes de edad avanzada con disfunción renal en los que analizan la mortalidad tras un período de 5-6 años. Para analizar la función renal utilizaron la sCr y la TFG estimada y observaron que la función renal fue un factor predictor independiente de mortalidad no cardiovascular. En nuestro estudio solamente la TFG estimada por CG resultó predictor independiente de mortalidad en el seguimiento, mientras que la sCr -a diferencia de los resultados obtenidos por Fried y col- no poseía dicho valor. Este resultado concuerda con el trabajo realizado por Go AS y col<sup>1</sup>, en donde tras analizar la función renal mediante sCr y la TFG estimada mediante la fórmula MDRD en 1.120.295 individuos con ERC a lo largo de un período de 2,84 años (similar a nuestro seguimiento medio), concluyeron que solamente la reducción de la TFG y no la sCr estimada se asocia independientemente con el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares. En

nuestro estudio en cuanto a las fórmulas de estimación de la TFG tampoco la MDRD se muestra como predictora y si la fórmula de CG, no analizada por Go AS y col.

Filsoufi F y col<sup>115</sup>, publicaron una serie de 6.940 pacientes con leve y moderada disfunción renal sometidos a cirugía cardíaca en donde además de concluir que la disfunción renal preoperatoria aumenta la morbimortalidad hospitalaria afirman que también afecta adversamente a la supervivencia a largo plazo.

Igualmente, Zakeri R<sup>116</sup> y col y Litmathe J y col<sup>117</sup>, en un estudio realizado en 4.403 y 2.511 pacientes respectivamente con moderada disfunción renal analizada mediante la sCr, que fueron sometidos a cirugía de bypass coronario, concluyen que ésta afecta adversamente a la supervivencia a largo plazo ( $p < 0,001$  y  $p < 0,005$  respectivamente), siendo el seguimiento en este estudio de 3 años, sin analizar los diferentes marcadores de predicción renal.

Los estudios citados anteriormente<sup>115-117</sup>, solamente utilizan la sCr como marcador de disfunción renal. Como hemos visto en nuestro estudio, el uso de la sCr tiene una baja sensibilidad para la identificación de pacientes con disfunción renal ya que se escaparían un porcentaje de pacientes con ERO (que en nuestra serie supone un 5,56%).

Además, la mayoría de los estudios simplemente analizan la asociación entre la disfunción renal y la morbimortalidad postoperatoria. En nuestro estudio además analizamos cual de los distintos marcadores de función renal es mejor predictor de mortalidad al año y durante el seguimiento, mostrándose como único predictor independiente de mortalidad la fórmula de CG. Probablemente el diseño

de la fórmula de CG tienen un papel fundamental en el comportamiento de esta ecuación en la predicción de muerte postoperatoria. En esta ecuación la edad, el peso y el factor de corrección que introduce para el sexo femenino, tienen una mayor contribución (“mayor peso específico”) a la reducción del ClCr que en la otra ecuación. Y es que estos pacientes, ancianos, de menor peso y mujeres, representan un subgrupo particularmente vulnerable, con más riesgo de muerte y eventos postoperatorios.

#### **4.1.3. VALOR PRONÓSTICO EN CIRUGÍA NO CARDIOVASCULAR.**

Para valorar las implicaciones pronósticas de la función renal en la mortalidad postoperatoria de la cirugía exclusivamente no cardiovascular, se decidió realizar un análisis excluyendo los 95 pacientes sometidos a cirugía vascular, entendiendo que en el contexto de esa cirugía los pacientes presentan mayor incidencia de enfermedad vascular de grado avanzado por la aterosclerosis generalizada que presentan prácticamente la totalidad de este grupo de pacientes. Por dicha aterosclerosis se encuentran afectados múltiples órganos, entre ellos el corazón y el riñón, lo que se traduce en mayor disfunción renal pre y postoperatoriamente, y en la mayor frecuencia de eventos cardíacos que pueden ocurrir en el período perioperatorio, lo que por sí solo se traduce con un peor pronóstico a corto y largo plazo. Además, en este tipo de cirugías el empleo de contraste preoperatoriamente para la realización de estudios (angiografías) puede agravar secundariamente la función renal.

Por ambos motivos, se decidió realizar un análisis incluyendo las mismas variables excluyendo del mismo este subgrupo de pacientes. Los resultados fueron

iguales a los obtenidos previa a dicha exclusión (tablas 17-20), confirmándose el valor pronóstico de la función renal en la mortalidad postoperatoria con cualquiera de los cuatro marcadores analizados.

#### **4.1.4. ENFERMEDAD RENAL OCULTA Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA.**

Uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio era analizar la presencia de ERO existente en nuestra serie y valorar su influencia sobre la mortalidad postquirúrgica. Así, encontramos que un 5,56% de los pacientes incluidos presentaban ERO, siendo más frecuente en mujeres hipertensas de edad avanzada. A su vez se ha objetivado que la presencia de ERO se asoció a mayor porcentaje de muerte en los primeros 30 días postcirugía, pero no posteriormente en el seguimiento (tabla 31, figuras 15 y 16). Tras ajustar por posibles variables confusoras se comprobó que la presencia de ERO se puede considerar como un factor pronóstico independiente de mala evolución postoperatoria a corto plazo (primer mes), aumentando el riesgo de muerte x 12 veces (tabla 32). Esto pone de manifiesto lo importante de definir la insuficiencia renal en base a la TFG y no en base a la creatinina, puesto que si nos basamos en este último parámetro se nos escaparían un grupo de pacientes (ERO) con implicaciones clínicas y pronósticas, como hemos visto.

Aunque la incidencia de ERO es variable de unos a otros estudios, en el estudio realizado por Buitrago y col<sup>118</sup>, llevado a cabo en 845 pacientes con edad media de 55,5 años y un 56,7% de mujeres, encuentran una incidencia de ERO de un 8%, similar a la encontrada en nuestro estudio.

Si hacemos una revisión de la bibliografía para valorar la asociación entre la

presencia de ERO y mortalidad, encontramos varios estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular que demuestran esta asociación.

Volkman MA y col<sup>119</sup>, realizaron una valoración de la mortalidad postquirúrgica y de la estancia hospitalaria en 4.688 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, en donde hicieron un registro de la sCr y de la TFG estimada mediante CG. Del número total de pacientes, 4.403 de ellos presentaban cifras normales de sCr y TFG>60ml/min, mientras que 1.226 pacientes presentaban cifras normales de sCr y TFG<60ml/min. Demostraron que este último grupo con ERO presentaba mayor estancia hospitalaria ( $p<0,0001$ ) y el doble de riesgo de morir tras la cirugía (OR 2,09; IC 95%:1,54-2,84).

Miceli y col<sup>120</sup> realizaron un estudio en 9.159 pacientes sometidos a cirugía de bypass cardíaco en donde demostraron que el hecho de padecer ERO aumenta en dos veces el riesgo de muerte perioperatoria ( $p=0,001$ ), y que puede ser considerado como un predictor independiente de mortalidad, datos que concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio.

Aunque nosotros hemos observado que la presencia de ERO se asociaba con mayor mortalidad en los primeros 30 días post-cirugía, al año y durante el seguimiento perdía dicho valor pronóstico.

Es lógico pensar que el hecho de presentar cierto grado de disfunción renal preoperatoriamente sin diagnosticar se asocie con un peor pronóstico tras la intervención quirúrgica, ya que al no tener conocimiento de su presencia no se realizan las mismas consideraciones terapéuticas que en aquellos pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal. Esto puede conllevar, por ejemplo, el empleo durante la cirugía de fármacos nefrotóxicos que empeoren la función renal,

asociándose por lo tanto con mayor mortalidad.

Además, varios estudios han demostrado la asociación entre la ERO con diversos factores de riesgo cardiovascular. Según Otero A y col<sup>121</sup>, en un estudio realizado en 1.059 individuos, la TFG estimada mediante CG y MDRD-4 se correlacionó con diversos factores de riesgo vascular (HTA, anemia, obesidad, colesterol, dislipemia e hiperuricemia ( $p < 0,0001$ )). Por lo que estos pacientes se asocian con un elevado riesgo de padecer eventos cardiovasculares y morbimortalidad elevada.

Es por tanto, de vital importancia, realizar un diagnóstico preoperatorio de esta patología, para adoptar las medidas terapéuticas de intervención necesarias y evitar así la elevada morbimortalidad y la progresión de la disfunción renal. El hecho de emplear como marcador de función renal las fórmulas para estimar el filtrado glomerular en vez de usar la creatinina subsanaría dicho dilema.

## **4.2. INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA.**

### **4.2.1. PREDICTORES.**

La presencia de IRC resultó un predictor independiente del desarrollo de IRA postoperatoria, aumentando por dos el riesgo de desarrollar IRA en base al empeoramiento de la creatinina basal  $\geq 0,3$  mg/dl (tabla 37) y  $\geq 0,5$  mg/dL (tabla 38). La urea, creatinina, TFG según MDRD-4 y CG fueron incluidas de forma independiente como variables continuas en diferentes análisis multiavariados en lugar de la IRC (para evitar el efecto de interacción), sin resultar predictoras. También se incluyó la TFG según MDRD-4 de forma categórica (tomando como

punto de corte 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sin resultar tampoco un factor predictor significativo de IRA postoperatoria.

Excluyendo la IRA definida por aumento del 50% de la creatinina basal, en donde no se encontró ningún factor predictor independiente, la cirugía urgente resultó un predictor potente de IRA en el curso postoperatorio, definida en cualquiera de sus 3 otras formas (empeoramiento de la creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL,  $\geq 0,5$  mg/dL o duplicación de sus valores basales) (tablas 37, 38 y 40).

La presencia de diabetes mellitus solo predecía el empeoramiento de la función renal a partir de incrementos iguales o superiores a 0,3 mg/dL (tabla 37).

Existen numerosas publicaciones que abarcan esta entidad clínica, aunque prácticamente la mayoría de los estudios han sido realizados en cirugía cardiovascular.

Abelha y col<sup>122</sup>, evalúan la incidencia y los determinantes de IRA postoperatoria en un estudio realizado en 1.166 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca en pacientes con función renal normal previamente a la intervención. Obtienen una incidencia de IRA según los criterios AKIN (aumento de sCr  $\geq 0,3$ mg/dl o un 50% del valor basal en 48 horas o una diuresis  $<0,5$  ml/kg/h en 6 horas a pesar de fluidoterapia adecuada) de un 7,5%. En nuestro estudio, con un 18,5% de pacientes con disfunción renal preoperatoria, encontramos una incidencia de IRA de 19,7% según la definición de un aumento de sCr  $\geq 0,3$ mg/dl, un 11,5% según la definición de un aumento de sCr  $\geq 0,5$ mg/dl, un 11,5% utilizando como criterio un aumento del 50% de la sCr basal y un 3,4% si el criterio usado es un aumento de 2 veces el valor de la sCr basal.

En el estudio de Abelha y col, se obtienen como factores preoperatorios

determinantes relacionados con el desarrollo de IRA en el postoperatorio, el riesgo anestésico según escala ASA, la presencia de ICC y la cirugía de alto riesgo. En nuestro estudio, también la cirugía de alto riesgo o cirugía urgente, es un predictor independiente del desarrollo de IRA.

Otros autores también demuestran la cirugía urgente como predictor de IRA en el postoperatorio de cirugía no cardíaca. Así, Kheterpal y col<sup>123</sup>, en un estudio realizado en 15.102 pacientes, obtienen 7 predictores independientes de desarrollo de IRA: la edad, cirugía urgente, enfermedad hepática, IMC, cirugía de alto riesgo, enfermedad vascular periférica y EPOC con tratamiento broncodilatador crónico ( $p < 0,05$ ). Lombardi R y col<sup>124</sup> realizaron un estudio en 4.118 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Los pacientes fueron divididos en dos grupos utilizando uno de ellos la definición de un aumento de la sCr mayor o igual de 0,3 mg/dL al igual que una de las definiciones de nuestro estudio. En este grupo fueron incluidos 2.678 pacientes y se encontraron como factores asociados a IRA la edad, la DM, el uso de diuréticos preoperatorios, la cirugía urgente y el bypass cardiopulmonar. Como vemos, dos de estos factores (DM y cirugía urgente) también se asocian al desarrollo de IRA en nuestro análisis. El hecho de que estos dos parámetros se asocien al desarrollo de daño renal puede explicarse por el hecho de que la DM se asocia con daño en numerosas dianas del organismo, siendo una de las principales el riñón, pudiendo presentar ya un daño estructural en el momento de la intervención, siendo agravado por ésta. Además, el hecho de realizar una intervención quirúrgica de carácter urgente supone una peor preparación del paciente, pudiendo sufrir mayor agresión renal durante el perioperatorio, sobre todo en aquellos pacientes que ya presentan cierto grado de

deterioro.

#### **4.2.2. INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA Y MORTALIDAD**

Cuando analizamos la asociación entre IRA y mortalidad al mes y al año postquirúrgico, hemos objetivado que las definiciones de empeoramiento de la creatinina  $\geq 0,3$  y  $0,5$  mg/dL se asociaron con mayor mortalidad, no mostrando esta asociación las definiciones de empeoramiento  $\geq 50\%$  ni la duplicación de la creatinina basal. Ambas definiciones se asociaron de forma independiente con un peor pronóstico a corto plazo, aumentando la mortalidad a los 30 días como media x 2,5 veces al mes (tablas 42,43, 45-48).

En cuanto a la mortalidad durante el seguimiento, la presencia de IRA en cualquiera de las 4 definiciones empleadas se asoció a un peor curso evolutivo durante el seguimiento en el estudio univariado. Tras realizar el análisis multivariado, se objetivó que solamente la definición de la duplicación de la sCr se mantenía como predictora de mortalidad, pudiendo ser considerada como un factor pronóstico independiente (multiplicando x 6,5 veces el riesgo de un evento fatal durante el curso evolutivo).

Al igual que en nuestro estudio, la mayoría de autores también relacionan la IRA con un aumento en la mortalidad postquirúrgica y en el seguimiento de sus pacientes. Chertow y col<sup>125</sup>, concluyeron, en un estudio realizado en 19.982 pacientes, que cambios modestos en la sCr se asocian significativamente con mayor mortalidad, aumento de la estancia hospitalaria y costes. Así, un aumento de la sCr  $\geq 0,5$  mg/dL se asoció en su estudio con un aumento de 6,5 veces de la mortalidad. Igualmente Abelha<sup>122</sup>, también demostró en su estudio que los

pacientes que desarrollaron IRA presentaban mayor estancia en UCI, así como mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como a los 6 meses de seguimiento ( $p=0,005$ ). En nuestro estudio la mortalidad con cambios en la  $sCr \geq 0,3$  mg/dL y  $sCr \geq 0,5$  mg/dL se asoció a un aumento de 2,5 veces en la mortalidad postquirúrgica.

Otros autores como James y col<sup>126</sup>, también han demostrado la asociación entre IRA y mortalidad en pacientes sometidos a angiografía coronaria, aumentando por dos el riesgo de muerte en pacientes con estadio 1 de disfunción renal y por tres en los que presentaban estadio 2-3 (definida la IRA como cambios en  $sCr$  según criterios AKIN en los 7 días posteriores), con  $p<0,001$ .

Otro estudio interesante fue el realizado por Hobson y col<sup>127</sup> en 2.973 pacientes sometidos a cirugía cardiorádica, en donde concluyeron que la IRA se asociaba con mortalidad a largo plazo. Así, aún con pequeños cambios en la  $sCr$  se encontró un aumento significativo del riesgo de muerte, que aún con la recuperación completa posterior de la función renal, todavía mantenían dicho riesgo durante los 10 años posteriores (HR 1,28, IC 95% 1,11 a 1,48). En nuestro estudio, el riesgo de muerte en el seguimiento se asocia con cifras mayores a este estudio, quizás por realizar un seguimiento más corto de los pacientes y ser la mortalidad mayor durante los primeros años.

De todo esto se extrae la elevada importancia de la realización de cuidados óptimos de la función renal tanto intraoperatoriamente como en el postoperatorio, para evitar que se produzca daño renal y disminuir así la morbimortalidad quirúrgica, sin olvidarnos de la mortalidad que lleva asociada en los años posteriores .

Estos resultados que demuestran la asociación entre la IRA y la mortalidad a corto plazo (30 días postquirúrgicos) pueden ser explicados por tratarse de una lesión muy aguda, en la que el riñón no tendría tiempo suficiente a realizar ningún proceso adaptativo, lo que conllevaría un mayor riesgo para el paciente. A su vez, el hecho de que un paciente presente IRA viene a traducir una mayor susceptibilidad de esa persona al fallo renal, quizá por una mayor confluencia de diversos factores de riesgo cardiovascular (DM, HTA, arteriopatía periférica...), lo que podría explicar la mayor morbimortalidad a largo plazo.

### **4.3. DISFUNCIÓN RENAL, ANEMIA Y ANEMIZACIÓN.**

#### **4.3.1. ASOCIACIÓN ENTRE ANEMIA CRÓNICA Y DISFUNCIÓN RENAL PREOPERATORIA.**

Un 39,1% de los pacientes presentaban anemia previa la intervención quirúrgica (figura 21). La disfunción renal preoperatoria (TFG según MDRD-4  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se asoció con mayor porcentaje de anemia (33,1% vs 18,7%,  $p < 0,001$ ).

Es bien sabido que la IRC en estadios avanzados se asocia con anemia aproximándose el grado de anemia a la severidad de la IRC, pero ésta puede estar ya presente desde estadios precoces de IR, y ha sido definida como uno de los factores de riesgo no convencionales asociados con ERC<sup>128,129</sup>.

Musallam y col<sup>130</sup> realizaron un estudio en 227.425 pacientes con el objeto de valorar el efecto de la anemia preoperatoria a los 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca. De los pacientes incluidos en el estudio, un 30,44% presentaban anemia en el preoperatorio (un 83,59% leve y un 16,41%

moderada-severa). En nuestro estudio la incidencia de anemia preoperatoria (sin diferenciar el grado) fue intermedia.

En cuanto a nuestros resultados que demuestran la asociación entre disfunción renal y anemia, cabe pensar que la anemia es debida, al menos en parte, a la disminución en la síntesis de EPO por el riñón, al estar disminuida su funcionalidad, y secundariamente, al acúmulo de tóxicos y alteración del ambiente medular para la eritropoyesis.

#### **4.3.2. VALOR PRONÓSTICO DE LA ANEMIA CRÓNICA Y ANEMIZACIÓN INTRAHOSPITALARIA. TRANSFUSIÓN.**

En nuestro estudio también observamos que la presencia de anemia preoperatoria se asocia con mayor mortalidad postquirúrgica durante el primer mes y al año de la intervención quirúrgica (tablas 54 y 55).

Existen varias publicaciones que apoyan nuestros resultados. Así en el estudio de Musallam<sup>127</sup> la mortalidad fue más de 4 veces mayor en pacientes con anemia (0,78% vs 4,6%), demostrando que la anemia preoperatoria de grados leves a moderados se asocia independientemente con un aumento en la morbimortalidad al mes de una intervención mayor no cardíaca. En el estudio de Iseki<sup>128</sup> se demuestra como la corrección de la anemia mediante estimuladores de eritropoyesis se asocia con mejoras en los resultados renales y en un aumento de la supervivencia. Akizawa<sup>131</sup> también demostraron una mejoría en la supervivencia y calidad de vida en un estudio realizado en 321 pacientes con ERC y anemia. Tras administrar clarbepoetin  $\alpha$  al grupo con cifras de Hb más alta y EPO recombinante al grupo de Hb más baja, analizaron la supervivencia a las 48

semanas, demostrando la mejoría en el grupo de Hb más alta ( $p=0,025$ ). Un estudio realizado por Wu WC y col<sup>132</sup> en 310.311 pacientes con edad igual o mayor a 65 años sometidos a cirugía mayor no cardíaca, con el fin de evaluar la prevalencia de la anemia preoperatoria y la policitemia y sus resultados a los 30 días postquirúrgicos, concluyó que incluso grados medios de anemia preoperatoria o policitemia se asocian con un aumento del riesgo de muerte o de eventos cardíacos. Así se produce un aumento del riesgo de 1,6% de mortalidad por cada aumento o descenso de un punto de los valores normales de hematocrito. Otros autores como Karkouti<sup>133</sup> o Beattie<sup>134</sup> en sus estudios concluyeron que la anemia preoperatoria por sí misma se asocia con un aumento de la mortalidad, con resultados adversos tras la cirugía, además de un aumento de las necesidades de transfusión, incrementando aún más el riesgo de mortalidad postquirúrgica.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio observamos que aquellos pacientes que necesitaron transfusión de hemoderivados presentaban mayor mortalidad postquirúrgica al mes y al año (tablas 54 y 55). Hare GM y col<sup>135</sup> hacen una revisión del riesgo de la anemia y la transfusión perioperatorias, concluyendo que la anemia preoperatoria se asocia con mayor índice de transfusión y a su vez ésta se asocia con mayor riesgo de infección, de lesión orgánica y de mortalidad. Kumar A<sup>136</sup> también concluyó que la transfusión de sangre alogénica produce mayor riesgo de complicaciones siendo frecuentes la infección, la lesión renal y la lesión pulmonar aguda, aumentando la mortalidad y la estancia hospitalaria con el uso indiscriminado de hemoderivados. Además, se sabe que en los pacientes con patología tumoral, la transfusión de hemoderivados puede producir una recidiva o empeoramiento tumoral, lo cual se debe de tener muy presente a la hora de tratar

de corregir la anemia<sup>137-139</sup>, ya que en nuestro estudio un porcentaje importante de los pacientes fueron intervenidos por patología oncológica.

Sin embargo, con respecto a la anemia intrahospitalaria total (con y sin transfusión), en nuestro estudio no encontramos asociación con la mortalidad ni intrahospitalaria ( $p=0,499$ ) ni durante el seguimiento (log rank  $p=0,291$ ).

Es lógico pensar que los resultados de morbilidad serán peores en aquellos pacientes que ya presenten anemia en el momento de la cirugía, debido a que existirán en estos individuos mayor número de comorbilidades (factores etiológicos causantes de la anemia), y además presentarán mayor índice de transfusión de productos hematológicos en el transcurso perioperatorio que los pacientes que presentan exclusivamente anemia intrahospitalaria.

# **CONCLUSIONES**

## 5. CONCLUSIONES.

Nuestros resultados demuestran que:

- ❖ La urea, la creatinina plasmática y la tasa de filtrado glomerular preoperatorias estimada mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD-4 son parámetros predictores de mortalidad al mes de una intervención quirúrgica no cardíaca.
- ❖ La TFG estimada mediante CG es el único marcador de disfunción renal que se mantiene como predictor independiente de mortalidad al año de la cirugía y durante el seguimiento.
- ❖ La enfermedad renal oculta es un factor pronóstico independiente de mala evolución postoperatoria y mortalidad a corto plazo (primer mes postcirugía).
- ❖ La presencia de insuficiencia renal aguda postoperatoria implica una asociación con mayor mortalidad postcirugía a los 30 días postcirugía, al año y en el seguimiento.
- ❖ La disfunción renal preoperatoria se asocia con mayor porcentaje de anemia previa a intervención quirúrgica sin implicar mayor anemización postquirúrgica. Aunque la anemia preoperatoria y la necesidad de transfusión sanguínea en el periodo perioperatorio se asocian con mayor

mortalidad tanto a corto como a largo plazo, su inclusión en el análisis multivariado no varió la capacidad predictiva de la función renal como predictor pronóstico independiente de muerte a corto plazo.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
2. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990;300:297-300.
3. Drey N, Roderick P, mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677-84.
4. Ryan TP, Fisher SG, Elder JL, Winters PC, Beckett W, Tacci J y col. Increased cardiovascular risk associated with reduced kidney function. *Am J Nephrol*. 2009;29(6):620-5.
5. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS y col. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011. Jun;79(12):1331-40.
6. Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann CU. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. *Minerva Anesthesiol*, 2010;76:725-36.
7. Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J*. 2010 Feb;103(2): 140-6.

8. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9): 1723-32.
9. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician*. 2011 Nov 15;84(10): 1138-48.
10. Boulton BJ, Kilgo P, Guyton RA, Puskas JD, Lattouf OM, Chen EP y col. Impact of preoperative renal dysfunction in patients undergoing off-pump versus on-pump coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg*. 2011 Aug; 92(2):595-601.
11. Gibson PM, Croal BL, Cuthbertson BH, Chiwara M, Scott AE, Buchan KG y col. The relationship between renal function and outcome from heart valve surgery. *Am Heart J*. 2008 Nov; 156(5):893-9.
12. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA y col. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2006 Feb 28; 113(8):1063-70.
13. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR y col. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation*. 2006 Feb 28;113(8):1056-62.
14. Kolli H, Pajagopalam S, Patel N, Ranjan R, Venuto R, Lohr J y col. Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with eGFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. *Ren Fail* 2010;32(9):1066-72.
15. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. ISBN: 84-486-0322-2. McGraw-Hill/Interamericana de España.

16. Wendy L. St. Peter. Introduction: chronic kidney disease: a burgeoning health epidemic. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(9):S2-S5.
17. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S141-S145.
18. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S y col. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818.
19. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Cir J.* 2011 Nov 18.
20. Singbarti K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2011, Oct 5 (Epub ahead of print).
21. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the acute kidney injury network classifications. *Critical Care* 2008, 12:R110.
22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Diaylysis Quality Initiative 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. *Crit Care* 2004, 8:R204-R212.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007, 11:R31.

24. Hoste EA, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD y col. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care med.* 2011 Dec; 37(12):1921-31.
25. Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J, Mark RG, Malhotra A, Waikar SS y col. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. *Crit Care Med.* 2011. Dec; 39(12):2659-2664.
26. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepang Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008 May; 36(5):1397-403.
27. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse J. The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged  $\geq 50$  years. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov 18.
28. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J y col. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ.* 2006 Nov 18;333(7577):1047.
29. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Aasberg A, Powe NR, Romundstad S y col. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2275-84.
30. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP; Eggers PW, Lacher DA y col. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):180-8.

31. Calvo JI, Gómez C, Cañón L, Martín MV, Robles NR, Buitrago F. Episodios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal oculta detectada mediante fórmulas de filtrado glomerular. *Aten Primaria*. 2008;40(12):623-30.
32. Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, y col. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. Estudio Hortega. *Nefrología*. 2004;24: 329-37.
33. Almirall J, Vaqueiro M, Antón E, Baré ML, González V, Jaimez E, y col. Prevalencia de la insuficiencia renal en la población general mayor de 64 años y episodios cardiovasculares asociados. *Nefrología*. 2005;25:655-62.
34. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines. For Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002 (suppl 1).
35. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. Vol 24. Supl 6. 2004.
36. Gijón MT, Rodríguez C, Pitillos I, González E. Insuficiencia renal oculta en diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida. *Aten Primaria*. 2009;41:712-4.
37. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941;2:281-284.
38. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24:111.
39. Farrow SC, Fowker FE, Lunn JN, Robertson IB, Samuel P. Epidemiology in anaesthesia II: Factors affecting mortality in hospital. *Br J Anaesth*.

- 1982;54:811-817.
40. Pedersen T, Eliassen K, Ravnborg M, Viby-Morgnesen J, Qvist J, Johansen SH y col. Risk factors, complications and outcome in anaesthesia. A pilot study. *Eur J Anaesth* 1986;3:225-239.
  41. Indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes. WHO (1994)
  42. Florijn KW, Barendregt JN, Lentjes EG, van Dam W, Prodjosudjadi W, van Saase JL, y col. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney Int* 1994; 46(1):252-9.
  43. Donker AJ, van der Hem GK, Sluiter WJ, Beekhuis H. A radioisotope method for simultaneous determination of the glomerular filtration rate and the effective renal plasma flow. *Neth J Med* 1977; 20(3):97-103.
  44. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, y col. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(3):224-35.
  45. Jagenburg R, Attman PO, Aurell M, Bucht H. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12(2):133-7.
  46. Schumann L, Wustenberg PW. An improved method to determine renal function using inulin and p-aminohippurate (PAH) steady-state kinetic modeling. *Clin Nephrol* 1990; 33(1):35-40.
  47. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective

- renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29(5):496-507.
48. Elwood CM, Sigman EM. The measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in man by iothalamate 125-I and iodopyracet 131- I. *Circulation* 1967; 36(3):441-8.
49. Rodrigo E, Martín de Francisco AL, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Piñera C, Arias M. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 61 (suppl 80): S11-S17, 2002.
50. Heymsfield SB, Arteaga c, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37(3):478-94.
51. James GD, Sealy JE, Alderman M, Ljungman S, Mueller FB, Pecker MS y col. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex, and age differences. *Am J Hypertens* 1988; 1(2):124-31.
52. Blanco F, Cortés M, González F. Urea y creatinina plasmática como parámetros diagnósticos de la insuficiencia glomerular. *Medicina Clínica* 1986; 87:617-622.
53. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989;27:S73-80.
54. Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. Decimosexta edición. ISBN: 978-84-8086-349-0.
55. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of

- muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37(3):478-94.
56. Cottini EP, Gallina DL, Dominguez JM. Urea excretion in adult humans with varying degrees of kidney malfunction fed milk, egg or a n amino acid mixture: assessment of nitrogen balance. *J Nutr* 1973; 103(1):11-9.
57. Shaper AC, Pocock SJ, Ashby D, Walker M, Whitehead TP. Biochemical and haematological response to alcohol intake. *Ann Clin Biochem* 1985; 22(1):50-61.
58. Chasis H, Smith HW. The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1938;17(3):347-58.
59. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L et al. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol* 1991;11(3):181-5.
60. Carrie BJ, Golbetz HV, Michaels AS, Myers BD. Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* 1980; 69(2):177-82.
61. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F y col. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):920-9.
62. Steinitz K, Turkand H. The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest* 1940;19(2):285-98.
63. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, Hall PM. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J*

- Kidney Dis, Vol 46, N<sup>o</sup>2 (August), 2005: pp 242-252.
64. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38:167-184, 1990.
  65. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(9):1017-1019.
  66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
  67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999.
  68. Aguiar Soares AA, Falcão T, Barth R, Ritter L, Lins J, Pinho S. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. Review. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(9):1023-1032.
  69. Chudleigh RA, Dunseath G, Peter R, Harvey JN; Ollerton RL, Luzio S, y col. Influence of body weight on the performance of glomerular filtration rate estimators in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:47-9.
  70. Lin J, Knight EL, Lou M, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2573-2580, 2003.
  71. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, Ojo A, Phillips R, Sika M, Wright J Jr. African-American study of hypertension and kidney disease: comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary

- formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38: 744-753, 2001.
72. Bertolatus JA, Goddard L: Evaluation of renal function in potential living kidney donors. *Transplantation* 71:256-260, 2001.
73. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 13: 2140-2144, 2002.
74. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 17:1909-1913, 2002.
75. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL y col. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. Vol 26 (6):658-665, 2006.
76. The Modification of Diet in Renal Disease study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 20: 18-33, 1992.
77. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11(Supl.): A08028, 2000.
78. Weiner DE. Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(3)(suppl)S1-S9.
79. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J*

- Kidney Dis 2004;44:12.
80. Sladen RN. Anesthetic considerations for the patient with renal failure. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18:863.
81. Wagener G, Brentjens TE. Anesthetic concerns in patients presenting with renal failure. *Anesthesiol Clin*. 210 Mar;28(1):39-54.
82. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, van Hamersvelt Hw, Flockton EA, van den Heuvel MW, Hunter JM. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth*. 2010 Jan;104(1):31-9.
83. Wagener G, Brentjens TE. Renal disease: the anesthesiologist's perspective. *Anesthesiol Clin*. 2006 Sep;24(3):523-47.
84. Mercatello A. Changes in renal function induced by anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1990;9(6):507-24.
85. Burchardi H, Kaczmarczyk G. The effect of anaesthesia on renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 1994 May;11(3):163-8.
86. Cousins MJ, Skowronski G, Plummer JL. Anaesthesia and the kidney. *Anaesth Intensive Care*. 1983 Nov;11(4):292-320.
87. Laisalmi M, Teppo AM, Koivusalo AM, Honkanen E, Valta P, Lindgren L. The effect of ketorolac and sevoflurane anesthesia on renal glomerular and tubular function. *Anesth Analg*. 2001 Nov;93(5):1210-3.
88. Obata R, Bito H, Ohmura M, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000;91:1262-8.
89. Dunn MJ, Scharschmidt L, Zambraski E. Mechanisms of the nephrotoxicity of

- non-steroidal anti-inflammatory drugs. Arch Toxicol Suppl 1984;7:328-37.
90. Suleiman MY, Passannante An, Onder RI, Greene-Helms WF, Perreta SG. Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. Anesth Analg. 1997 May;84(5):1076-80.
91. Kennedy WF, Sawyer TK, Gerbershagen HV, et al. Systemic cardiovascular and renal hemodynamic alterations during peridural anesthesia in normal man. Anesthesiology 1969;31:414-21.
92. Morgan E, Mikhail M, Murray M. Anestesiología clínica. 4ª edición. 2007.
93. Valette X, Parienti JJ, Plaud B, Lehoux p, Samba D, Hanouz JL. Incidence, morbidity, and mortality of contrast-induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: A prospective cohort study. J Crit Care. 2011 Oct 25.
94. Dhawan A, Parikh D, Shugman I, French J, Hallani H, Fernandes C, Juergens CP. Contrast induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing invasive coronary procedures –a long-term follow-up. Med J Aust. 2011 Sep 5;195(5):268-9.
95. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol. 1991 Jul;31(7):588-98.
96. Acikel S, Muderrisoglu H, Yildirim A, Aydinalp A, Sade E, Bayraktar N, Bal U, Ozin B. Prevention of contrast-induced impairment of renal function by short-term or long-term statin therapy in patients undergoing elective coronary angiography. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Dec;21(8):750-7.
97. Bravo JA, Galindo P, Biechy MM, Osorio JM. Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina. Nefr vol XIV, N6. 1994.

98. Ifudu O, Chan E, Paul H, Mayers JD, Cohen LS, Brezsnayk WF y col. Anemia severity and missed dialysis treatments in erythropoietin-treated hemodialysis patients. *ASAIO J.* 1996. May-Jun. 42(3): 146-9.
99. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Seteinwald B, Ware JE Jr. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am.Soc. Nephrol.* 1996. May. 7 (5): 763-73.
100. Esbach JW: The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effect of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-138, 1989.
101. Saito A, Tagaki T, Ohta K: Serum levels of polyamines in patients with chronic renal failure. *Kidney Int (sup. 16):*234-237, 1983. 5.
102. Giovanetti S, Cioni L, Balestri L, Baigini M: Evidence that guanidines and some related compound cause hemolysis in chronic uremia. *Cin Sci* 34:141-148, 1968.
103. Pedersen T, Eliassen K, Henriksen E. A prospective study of mortality associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of mortality in hospital. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990 Apr;34(3):176-82.
104. Shen Y, Silverstein JC, Roth S. In-hospital complications and mortality after elective spinal infusion surgery in the united states: a study of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2005. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Jan;21(1):21-30.
105. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP y col. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-2353.

106. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, y col. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598-660.
107. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, y col; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.
108. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC y col. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1136-43.
109. Parés D, Biondo S, Miró M, Fracalvieri D, Julià D, Frago R y col. Resultados y factores pronósticos de mortalidad en la intervención de Hartmann. *Cir Esp*. 2005;77(3):127-31.
110. Martínez G, Álvarez J, Romero T, Martínez EA, Blanco R. Morbilidad y mortalidad en cirugía por cáncer gástrico. *Rev gastroenterol Méx*; 64(2):78-84.
111. Nathan DP, Brinster CJ, Woo EY, Carpenter JP, Fairman RM, Jackson BM. Predictors of early and late mortality following open extent iv

- thoracoabdominal aortic aneurysm repair in a large contemporary single-center experience. *J Vasc Surg.* 2011 Feb;53(2):299-306.
112. Diez C, Mohr P, Girndt M, Puehler T, Haneya A, Silber RE, Hofmann HS. Impact of estimated glomerular filtration rate after valve and combined valve and coronary surgery. *ASAIO J.* 2010 Nov-Dec;56(6):543-9.
113. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, McGovern E. The effect of preoperative renal dysfunction with or without dialysis on early postoperative outcome following cardiac surgery. *Int J Surg.* 2011;9(2):183-7. Epub 2010 16.
114. Fried L, Katz R, Sarnak MJ; Shlipak MG, Chaves PHM, Jenny NS y col. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 16:3728-3735.
115. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Carpentier A, Adams DH. Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe preoperative renal dysfunction without dialysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Feb;7(1):90-5.
116. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR y col. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I270-5.
117. Limathe J, Kurt M, Feindt P, Gams E, Boeken U. The impact of pre- and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Dec;57(8):460-3.
118. Buitrago F, Calvo JI, Gómez-Jiménez C, Cañón L, Robles NR, Angulo E.

- Comparación y concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de Cockcroft-Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. *Nefrología* 2008; 28(3):301-310.
119. Volkmann MA, Behr PE, Burmeister JE, Consoni PR, Kalil RA, Prater PR, Nesralla IA, Sant'anna JR. Hidden renal dysfunction causes increased in-hospital mortality risk after coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Sep; 26(3):319-325.
120. Miceli A, Bruno VD, Capoun R, Romeo F, Angelini GD, Caputo M y col. Occult renal dysfunction: a mortality and morbidity risk factor in coronary artery bypass grafting surgery. *Thorac Cardiovasc surg*. 2011 Mar;141(3):771-6. Epub 2010 Sep 29.
121. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Enfermedad renal crónica oculta (ERCO) y factores de riesgo vascular (FRV) asociados. Estudio epidemiológico. *Nefrología*. Vol. XXV. Número 3. 2005.
122. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 2009; 13(3): R79.
123. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD. Predictors of postoperative renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007, 107:892-902.
124. Lombardi R, Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail*. 2008;30(2):155-60.
125. 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* 16: 3365-3370, 2005.
126. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P y col. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011;123:409-416.
127. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009, 119:2444-2453.
128. L. Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2007 Nov; (107):54-9.
129. Mc Cullough PA, Lepor NE. The deadly triangle of anaemia, renal insufficiency and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. *Rev Cardiovasc Med.* 2005 Winter; 6(1):1-10.
130. Musallam KM, Tmim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A y col. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011 Oct 15;378(9800):1396-407.
131. Akizawa T, Geiyo F, Niski S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M y col. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. *Ther Apher Dial.* 2011 Oct; 15(5):431-40.
132. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G y col. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007 Jun 13;297(22):2481-

- 8.
133. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):478-84. Epub 2008 Jan 2.
134. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):574-81.
135. Hare GM, Baker JE, Pavenski K. Assessment and treatment of preoperative anemia: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth*. 2011 Jun;58(6):569-81. Epub 2011 Apr 12.
136. Kumar A. Perioperative management of anemia: limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med*. 2009 Nov;76 Suppl 4:S112-8.
137. De Oliveira GS Jr, Schink JC, Buoy C, Ahmad S, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer. *Transfus Med*. 2011 Dec 11. Epub ahead of print.
138. Benson D, Barnett CC Jr. Perioperative blood transfusions promote pancreas cancer progression. *J Surg Res*. 2011 Apr;166(2):275-9. Epub 2010 Jun 16.
139. Weber RS, Jabbour N, Martin RC 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):34-45.

