



Efecto Del Manejo Analgésico Perioperatorio Con Dipirona Y/O Diclofenaco En La Incidencia De Lesión Renal Aguda Con Requerimiento De Terapia De Reemplazo Renal En Pacientes Llevados A Cirugía De Reemplazo Articular en Colombia, Un Estudio Retrospectivo

Juan David Ramírez Pimiento

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Unidad de Anestesiología y Reanimación

Año 2020

Efecto Del Manejo Analgésico Perioperatorio Con Dipirona Y/O Diclofenaco En La Incidencia De Lesión Renal Aguda Con Requerimiento De Terapia De Reemplazo Renal En Pacientes Llevados A Cirugía De Reemplazo Articular en Colombia, Un Estudio Retrospectivo

Juan David Ramírez Pimiento

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Anestesiología y Reanimación

Director:

José Ricardo Navarro Vargas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Unidad de Anestesiología y Reanimación

Año 2020

There will come a time when no star in the nightly sky shall be seen,
and the once starry night will be nothing more than
a legend in the heart of human kind.

*A mi mamá
que entre vientos y mareas
nos sacó adelante.*

Agradecimientos

En agradecimiento a la Universidad Nacional de Colombia, sus profesores y trabajadores, al hospital Universitario Nacional de Colombia y su personal. A todas las instituciones que nos acogieron como escuela y en especial a aquellas personas que nos acogieron como familia.

Agradezco al Doctor Giancarlo Buitrago quien colaboró en gran medida con la metodología y el análisis estadístico y sin quien este estudio no se habría realizado. Agradezco a la Doctora Kateir Contreras, quien con paciencia asesoró la realización de este estudio y al doctor Ricardo Navarro, director y amigo.

Por último quiero agradecer a todas aquellas personas que estuvieron cerca y no me dejaron caer a pesar de todos mis errores. Mi mamá y mis hermanos, mis compañeros y mis amigos, incluso a personas más cercanas al corazón que ya no están para acompañarme. Gracias.

Contenido

	Pág.
Resumen	8
Abstract	9
1. Contexto y marco teórico	12
1.1 Anestesia y analgesia para la cirugía de reemplazo articular	12
1.2 Las ciclooxygenasas	12
1.2.1 Las ciclooxygenasas a nivel renal.....	13
1.3 Los Anti-Inflamatorios no esteroideos.....	14
1.3.1 Diproirona	15
1.3.2 Diclofenaco.....	16
1.3.3 La lesión renal aguda secundaria a Antiinflamatorios No Esteroideos	17
2. Justificación	18
3. Objetivos.....	19
1.4 General	19
1.5 Específicos.....	19
4. Métodos	20
1.6 Tipo de estudio.....	20
1.7 Población	20
1.7.1 Criterios de inclusión	20
1.7.2 Criterios de exclusión.....	21
1.7.3 Cálculo de tamaño de muestra	21
1.8 Fuentes de información.....	21
1.8.1 Base para el estudio de suficiencia de la UPC.....	21
1.8.2 Base De Datos Única De Afiliación Del Sistema (BDUA)	22
1.9 Variables	22
1.9.1 Variables de desenlace.....	22
1.9.2 Variables de exposición	23
1.9.3 Variables de control	23
1.10 Procedimientos y recolección de información.....	23
1.11 Análisis de información	23
5. Aspectos Éticos	24
6. Recurso humano.....	25
7. Cronograma.....	¡Error! Marcador no definido.
8. Presupuesto	¡Error! Marcador no definido.
9. Resultados.....	26
10. Discusión.....	31
o Conclusiones	33
11. Bibliografía	34

Resumen

Como parte de la analgesia en la cirugía de reemplazo articular es común el uso de dipirona y diclofenaco. Sin embargo, existe riesgo de lesión renal aguda asociado al uso de los antiinflamatorios no esteroideos, particularmente en estos pacientes.

Objetivo: determinar la relación entre el uso de dipirona, diclofenaco o la combinación de ambos para analgesia en cirugía de reemplazo articular y la incidencia de lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR) y mortalidad.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo de cohortes a partir de una base de datos de pacientes y procedimientos pertenecientes al régimen contributivo y se analizó con modelos de regresión logística

Resultados: se obtuvieron un total de 5078 procedimientos en el periodo estudiado. Se dividieron los pacientes en categorías por edad, Índice de comorbilidades de Charlson (ICC) y región geográfica del país. Se encontró una mortalidad de 3,45% y una incidencia de TRR de 0,7%. Tras un análisis multivariado se encontró que el género masculino, y un mayor ICC se asociaron a un mayor requerimiento de TRR; Mientras que el género masculino, la mayor edad y un ICC se asociaron a una mayor mortalidad.

Conclusiones: La adición de Dipirona al Diclofenaco parece no aumentar el requerimiento de TRR o la mortalidad en pacientes llevados a cirugía de reemplazo articular, sin embargo no es posible determinar la seguridad de la dipirona en pacientes en quienes el uso del diclofenaco puede ser perjudicial. Se requieren más estudios para aclarar el perfil de seguridad de la dipirona y su combinación con antiinflamatorios no esteroideos.

Palabras clave: Dipirona (metamizol), Diclofenaco, Lesión renal aguda, Diálisis, artroplastia.

Abstract

Dipyrone and diclofenac are common analgesics for joint replacement surgery. Nevertheless the risk of acute kidney injury associated to the use of NSAID might be higher in this population

Objective: to study the association between dipyrone, diclofenac or the combination of both for joint replacement surgery analgesia and the incidence of acute kidney injury that requires renal replacement therapy (RRT) and mortality.

Methods: A retrospective cohort study was made. Data was collected through a national database of procedures made in the contribute social security system and analysed with a logical regression model.

Results: a total of 5078 procedures were obtained. Patients were divided by age, Charlson comorbidity Index (CCI) and geographic location of the procedure. After multivariate analysis an association was found between male gender, a higher CCI and the outcome of RRT; meanwhile male gender, older age and a higher CCI were all associated with a higher mortality.

Conclusions: Adding dipyrone to diclofenac for perioperative analgesia doesn't seem to increase the risk of RRT or mortality outcomes in patients taken for joint replacement surgery. However it is not possible to determine the safety of dipyrone in older and morbid patients in which diclofenac might be deleterious. Further studies are required to clarify whether dipyrone is safe when combined with NSAID.

Key words: Dipyrone (Metamizole), Diclofenac, Acute kidney Injury, Dialysis, Arthroplasty,

Introducción

La cirugía de reemplazo articular se ha popularizado en las últimas décadas como manejo de unas de las patologías osteoarticulares más frecuentes que son la artrosis primaria de cadera y de rodilla; son procedimientos altamente dolorosos y traumáticos que requieren la movilización temprana de los pacientes para favorecer la recuperación y disminuir la estancia hospitalaria y los costos asociados.

Entre los fármacos analgésicos utilizados se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoesteroides, los opioides intravenosos y neuraxiales, los anestésicos locales, entre otros.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son importantes fármacos analgésicos ampliamente utilizados alrededor del mundo. Son recomendados en los primeros escalones de la escalera analgésica de la OMS, la cual ha sido acogida en múltiples guías y protocolos, son útiles en muchos tipos de dolores y en muchos pacientes.

Su mayor utilidad yace en los procedimientos de gran dolor somático, mayor trauma y necesidad de movilización temprana como son los procedimientos de reemplazo articular. Sin embargo, muchos de estos procedimientos se realizan en población de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y mayor riesgo de eventos adversos (1).

Los AINE tienen propiedades intrínsecas que favorecen la lesión renal y otros efectos no deseados; de hecho se ha evidenciado un riesgo entre 1,73 y hasta 5 veces de presentar lesión renal aguda en los pacientes expuestos a distintos AINE al comparar con los pacientes que no utilizan dichos medicamentos (2–4).

Usualmente, la lesión renal aguda es leve y suele ser subdiagnosticada (5), pero alrededor del 1% de los pacientes pueden requerir terapia de reemplazo renal, aumentando el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y enfermedad renal crónica (6). Dado que la lesión renal aguda en estos pacientes es multifactorial, es difícil determinar la causalidad entre el uso de ciertos medicamentos y la incidencia de este evento.

Entre los analgésicos no opioides más utilizados por los anestesiólogos en salas de cirugía se encuentran el diclofenaco y la dipirona, esto gracias a su presentación parenteral accesible y asequible en los sistemas de salud, particularmente en los hospitales de Colombia. La dosis del diclofenaco es 1-2 mg/kg y 10-40 mg/kg para la dipirona, la presentación más común en salas de cirugía es en ampollas de 75 mg/3mL y 1g/2ml respectivamente, siendo suficiente para un adulto promedio una ampolla de diclofenaco y

2 o 3 de dipirona por dosis. Existen otras presentaciones, incluyendo combinaciones con butilbromuro de hioscina que no se discutirán en esta revisión.

En ocasiones se utilizan en conjunto la dipirona y el diclofenaco dado el entendimiento que estos dos actúan en distintos puntos de las vías del dolor; por lo anterior se ha generado un debate sobre si esta práctica aumentaría el riesgo de lesión renal aguda en el postoperatorio. Por el momento no es claro si el uso de alguno de los anteriores conlleva mayor riesgo de lesión renal o si la combinación de estos genera más riesgo que cualquiera por separado.

1. Contexto y marco teórico

1.1. Anestesia y analgesia para la cirugía de reemplazo articular

La cirugía de reemplazo articular es un procedimiento que se realiza frecuentemente en población mayor de edad, los pacientes tienen 70 años en promedio y múltiples comorbilidades, hasta el 40% de los pacientes se clasifican como estado físico ASA III (1). Estos procedimientos están encaminados a solucionar la limitación y el dolor al movimiento en articulaciones afectadas por artritis. La movilización temprana es crucial para la recuperación del paciente por lo que debe tener óptima analgesia y mínima restricción motora; lo ideal para lograr esto es un abordaje multimodal incluyendo medios sistémicos y regionales (1).

Para el control de dolor postoperatorio se implementa la analgesia multimodal, que involucra el uso combinado de fármacos que actúan por diferentes vías farmacológicas para inhibir la transmisión y amplificación de los estímulos dolorosos. Así se logra disminuir la dosis de cada uno de los medicamentos, disminuir los efectos adversos asociados y optimizar la analgesia de los pacientes (7).

Se ha estimado que aproximadamente un 5 % de los pacientes llevados a cirugía pueden presentar lesión renal, en particular cirugía cardiovascular y urológica.(5,8). Los pacientes llevados a cirugía ortopédica parecen tener una incidencia similar a otros tipos de cirugías. Se ha calculado que la cirugía de reemplazo articular puede presentar una incidencia entre el 1% y el 7,5% de lesión renal aguda, y entre el 1 % y 2% de estos pacientes pueden presentar requerimiento de terapia de reemplazo renal; aunque son pocos los estudios que tratan este particular problema (9,10).

1.2. Las ciclooxigenasas

Las ciclooxigenasas son enzimas que se encargan de uno de los primeros pasos de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado que se encuentra almacenado en los fosfolípidos de la membrana celular. Se han caracterizado tres isoformas principales: La COX-1, una enzima facultativa encontrada en el endotelio, plaquetas, túbulos colectores, mucosa gastrointestinal, vesículas seminales entre otros; Es responsable de la producción basal de prostaglandinas

para la homeostasis de los tejidos (11). No depende de activación por procesos inflamatorios aunque se ha sugerido que puede tener un papel en la visceronocepción (12).

La COX-2 es una enzima inducible por citoquinas como las interleucinas, el factor de necrosis tumoral, entre otros elementos de los procesos inflamatorios. Al activarse va a iniciar una producción de prostaglandinas que actuarán como parte de una cascada inflamatoria, favoreciendo el edema, la extravasación, y el dolor. No posee una actividad basal en tejidos normales a diferencia de su isómero, la COX-1; aunque se ha encontrado que podría tener funciones a nivel renal, óseo, e incluso neuronal. (11).

La isoforma COX-3 comparte el gen de la COX-1 pero carece de un intrón en su traducción lo que le da una afinidad distinta a las otras isoenzimas para los AINE. Se expresa a nivel encefálico, particularmente en zonas de la corteza cerebral y posiblemente en otras zonas del sistema nervioso central y también a nivel periférico. Se ha propuesto que la inhibición de estas isoformas podría ser uno de los mecanismos de acción de analgésicos como el acetaminofén que carecen de un efecto antiinflamatorio puro (12).

1.2.1. Las ciclooxigenasas a nivel renal

Los riñones reciben una cuarta parte del gasto cardiaco cada minuto. Son altamente sensibles a la isquemia y a la hipoperfusión por lo que los fármacos que alteran la función reguladora de las arteriolas aferentes y eferentes son altamente nefrotóxicos (13)

Se ha encontrado que tanto la COX-1 como la COX-2 tienen roles facultativos en la fisiología renal. Mientras COX-1 se expresa a nivel del endotelio arteriolar, células mesangiales, cápsula de Bowman y túbulos colectores; la COX-2 se encuentra a nivel de la mácula densa y en células intersticiales. Su función conjunta busca garantizar el flujo sanguíneo glomerular y asistir al sistema renina angiotensina aldosterona en la regulación de la volemia, la retención de sodio y la presión arterial (11).

Adicionalmente se ha encontrado que la COX-2 tiene un rol importante en la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y en la retroalimentación tubuloglomerular. La inhibición de las ciclooxigenasas podría disminuir la secreción de renina, aunque por otro lado se ha encontrado que la angiotensina-II parece inhibir la expresión de COX-2 como parte de una retroalimentación negativa (14).

1.3. Los Anti-Inflamatorios no esteroideos

La salicina, derivada del sauce, fue utilizada por siglos como analgésico y antipirético. Pero fue hasta el siglo XIX que se comenzó la producción en masa del ácido salicílico, predecesor de la aspirina o ácido acetil-salicílico (15). Desde ese entonces se han inventado nuevas moléculas similares, algunas con mayor duración, otras con mayor potencia, pero todas con un efecto analgésico similar. Su utilidad se extendió a todo tipo de dolores somáticos y procesos inflamatorios, incluyendo la artritis de toda etiología, el trauma, la fiebre, procesos infecciosos entre tantos otros.

Actúan a través de inhibición de las ciclooxigenasas, ya que éstas están involucradas en la multiplicación del proceso inflamatorio y en la sensibilización al dolor, su inhibición detendría la cascada inflamatoria y con ello el dolor (11). Sin embargo, se pueden generar efectos no deseados asociados a la inhibición de su función facultativa que se revisará más adelante.

Hoy día los AINE, son los analgésicos más prescritos en el mundo para todo tipo de condiciones. También se puede asegurar que son de los fármacos más consumidos sin prescripción médica, ya que son de venta libre. Sin embargo, no están exentos de daño. Los AINE son responsables de hasta una cuarta parte de todos los eventos adversos reportados para medicamentos (16), cardiovasculares, gastrointestinales, lesión renal aguda, lesión hepática, entre otros. Se ha calculado que aproximadamente el 7% de todos los casos de lesión renal aguda y hasta una tercera parte de los casos de lesión renal aguda inducida por medicamentos son asociados a AINE, con un NNH estimado de hasta 400 personas, es decir que de cada 400 pacientes a los que se les administra un AINE, uno desarrollará lesión renal aguda (17).

La lesión renal aguda, al igual que la gran mayoría de estos efectos no deseados se deben a la acción inhibitoria de los AINE sobre la ciclooxigenasa-1 (COX-1), facultativa en la mucosa gastrointestinal y en las arteriolas aferentes renales que facilita la perfusión; al inhibirla, se pierde esta protección biológica y se puede generar isquemia regional. Por esta razón la investigación de la industria farmacéutica ha buscado en las últimas décadas fármacos más selectivos por la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima inducible que se encarga de la propagación de la respuesta inflamatoria y de la sensibilización periférica del dolor (14). Sin embargo, no ha sido posible el desarrollo de un AINE libre de eventos adversos.

Se ha encontrado en revisiones sistemáticas que, aunque la selectividad por la enzima COX 2 puede tener una menor incidencia de lesión renal aguda: (COX-2 NO-selectivos {OR 1,84 IC: 1,54-2,19} vs. COX-2 selectivos >5 veces {OR 1,41 IC: 1,07-1,87}); La diferencia no es estadísticamente significativa y sigue existiendo un riesgo mayor ante el uso de AINE, particularmente en pacientes mayores y con comorbilidades (3).

1.3.1. Dipirona

La dipirona o metamizol es un analgésico antipirético con propiedades espasmolíticas y un efecto antiinflamatorio y antiemético menor. Es un fármaco ampliamente utilizado en América Latina gracias a su bajo costo y su alta eficiencia como analgésico y como antipirético, llegando a ser uno de los analgésicos no opioides más eficaces para el dolor posoperatorio (18,19), con un NNT de hasta 2,4 (20). Pese a estas ventajas, su uso ha sido restringido en varios países de Europa y en Estados Unidos debido a reportes de agranulocitosis (19)

La dipirona es una prodroga derivada de la aminopirina, sus metabolitos tienen baja unión a proteínas y baja acumulación en tejidos. Se ha descrito que su efecto analgésico podría provenir de efectos inhibitorios en la isoenzima COX-3 a nivel encefálico, de manera similar al acetaminofén. Dado que su inhibición es más potente en la COX-3, moderadamente potente en la COX-1 y es pobremente inhibitoria en COX-2 se podría considerar que su acción puede darse más a nivel central que periférico (12). También se ha descrito un efecto antialgésico a través de canales de ATP, canales de potasio, activación de vías inhibitorias neuronales que son responsables de la disminución del estímulo nociceptivo (19).

Se ha sugerido que puede ser igual de eficaz para el control del dolor posoperatorio que el lornoxicam, diclofenaco o ketoprofeno, tramadol, parecoxib e incluso se ha propuesto que su eficacia puede superar la del paracetamol IV (19,21,22). Por otro lado, gracias a sus propiedades espasmolíticas se ha encontrado que la dipirona es eficaz para el dolor del cólico renal y biliar y por su efecto a nivel central se ha encontrado costoefectiva en cefalea migrañosa y tensional y sus síntomas asociados (19,23,24)

El metabolismo de la dipirona es hepático y su eliminación es predominantemente renal siendo depurado el 60% del fármaco por esta vía. Se ha descrito una semivida media de 2,6-3,5 horas para su principal metabolito activo, que ante una lesión renal aguda puede

prolongarse hasta 40 horas (19); aunque curiosamente en los pacientes con enfermedad renal crónica no se ve mayor alteración en la eliminación del fármaco (25).

Los efectos adversos más temidos de la dipirona son la agranulocitosis y la anafilaxia, eventos que se calcula, tienen una incidencia de 1 caso por millón de personas expuestas y entre 2 y 8 casos por 10.000 expuestos respectivamente (6,23,26,27).

Adicionalmente se ha encontrado que a diferencia de los AINE, la dipirona es bien tolerada a nivel gastrointestinal de manera similar al acetaminofén (25).

La dipirona es frecuentemente ignorada en las revisiones de eventos adversos de AINE (28) por lo que la incidencia de lesión renal asociada a la dipirona queda únicamente en reportes y series de casos (29,30). Sin embargo, no parece haber una incidencia mayor de estos evento, incluso hay quienes la recomiendan en pacientes en riesgo de disfunción renal como aquellos post-transplante (14).

1.3.2. Diclofenaco

El diclofenaco es un analgésico antipirético antiinflamatorio utilizado comúnmente en la práctica clínica. Cuenta con presentaciones tópicas, orales, parenterales, de liberación prolongada y presentaciones combinadas; por lo que ha llegado a ser denominado el analgésico más utilizado en el mundo (31), con un NNT para una analgesia del 50% de hasta 2,1 (32).

Es un fármaco de la clase del ácido fenilacético al igual que la indometacina y el ketorolaco, tiene mayor selectividad por la enzima COX-2 que por la enzima COX-1, en una proporción similar al celecoxib, lo que lo diferencia de otros AINE clásicos (31,33). Adicionalmente, se ha encontrado que es un potente inhibidor de la COX-3 por lo que su efecto analgésico también puede tener un papel a nivel central (12). Tiene una vida media relativamente corta de unas 2 horas, presenta buena acumulación en liquido sinovial por lo que su efecto a nivel articular puede persistir varias horas después de que los niveles plasmáticos desciendan de la concentración terapéutica. Tiene metabolismo hepático hacia metabolitos débilmente activos y son excretados por vía renal y biliar en una relación 2:1 (31). En revisiones sistemáticas recientes se ha encontrado que el diclofenaco 150mg/día tiene mejor control de dolor que celecoxib 200mg/d, naproxeno 1g/d, ibuprofeno 2,4g/d, o acetaminofén 4g/d, para pacientes con artritis crónica. Asimismo, se encontró una mejoría en la funcionalidad a 6 semanas comparables o mejor que otros AINE. En este estudio también se encontró que el manejo con diclofenaco en estos pacientes no parece aumentar

el riesgo cardiovascular comparado con otros AINE; y parece tener menor riesgo de eventos gastrointestinales que el naproxeno y el ibuprofeno, pero no que el etoricoxib (34). Los efectos cardiovasculares, gastrointestinales, renales y hepáticos son comunes entre los AINE, y el diclofenaco no es la excepción; Existen autores que afirman que el riesgo cardiovascular, renal, gastrointestinal, y hepático no es mayor con el uso del diclofenaco al compararlo con otros AINE (35). Sin embargo no hay suficiente evidencia de calidad que soporte tales afirmaciones (36). Ya que hay estudios que han asociado un aumento de riesgo de eventos adversos globales (31,37); adicionalmente se ha descrito un OR de 1,53 de lesión renal (14). Y un OR de >1,5 de eventos adversos cardiovasculares comparado con acetaminofén o el no uso de AINE (38,39).

1.3.3.La lesión renal aguda secundaria a Antiinflamatorios No Esteroideos

En estudios realizados en la población general se ha encontrado que la exposición a AINE se asocia a un aumento del riesgo de lesión renal aguda (8,14), en particular, si se combinan con otros fármacos como diuréticos o inhibidores del eje renina angiotensina aldosterona (17). Dado que los AINE son fármacos de venta libre, muchos de los casos que se presentan en urgencias son automedicados.

Si bien, no se ha encontrado que el uso de los AINE en única dosis aumente el riesgo de eventos adversos (40), un estudio poblacional reciente sugiere una alta asociación entre el uso de AINE, en particular de los derivados del ácido acético (entre los que se encuentra el diclofenaco), y el inicio de terapia de reemplazo renal. En este estudio se destaca que el uso de AINE por periodos de hasta 1 a 3 días pueden provocar una lesión renal, riesgo que aumenta según la duración del tratamiento(8). En otro estudio retrospectivo realizado con base en los ingresos a urgencias se encontró que de los casos de lesión renal aguda adquirida en la comunidad, el 18% eran consumidores de AINE, con un OR de 1,58 (IC: 1,34-1,86) (41).

Se han sugerido distintos mecanismos de lesión renal, el más comúnmente aceptado sugiere que a través de la inhibición de la COX, disminuye la producción de prostaglandinas a nivel del glomérulo, disminuyendo así la vasodilatación de la arteriola aferente mediada por prostaglandinas, un mecanismo de autorregulación intrínseco del riñón que busca garantizar la perfusión glomerular. Al disminuir este mecanismo protector, se favorece la isquemia glomerular; Entonces ante un aumento de vasoconstrictores

séricos como sucede en la hipovolemia se verá afectado el flujo sanguíneo de los glomérulos (30).

Otro mecanismo propuesto, particularmente con dipirona, es la aparición de reacciones de hipersensibilidad, en cuyo caso, se puede presentar eosinofilia, eosinofilia y proteinuria. Se ha encontrado que este tipo de lesión renal puede elevar la creatinina sérica, pero podría no disminuir el gasto urinario. En estos casos se genera una reacción inflamatoria menor que la que se podría ver en nefropatías inducidas por otros fármacos, ya que hay un antiinflamatorio de por medio (13,30).

La lesión renal aguda asociada a AINE puede pasarse por alto durante una hospitalización o incluso en los manejos ambulatorios, dado que no se toma creatinina sérica de rutina, llevando a subdiagnóstico, con las implicaciones que ello trae (5,13).

2. Justificación

La lesión renal aguda es una complicación importante, incidente, aunque frecuentemente ignorada y subdiagnosticada durante la hospitalización de los pacientes quirúrgicos (5), se asocia a mayor mortalidad a corto y mediano plazo, y también al desarrollo de enfermedad renal crónica a largo plazo en aquellos pacientes que sobreviven (9,42–45). Por otro lado, los pacientes con lesión renal aguda tienen hospitalizaciones más prolongadas, generan mayores costos, en particular aquellos que requieren terapia de reemplazo renal (42,46). Los pacientes que son llevados a cirugía de reemplazo articular tienen múltiples factores de riesgo para presentar lesión renal aguda, como son el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la edad y comorbilidades como la hipertensión, diabetes, cardiopatías, enfermedad renal crónica (9). Existen múltiples estudios que sugieren un mayor riesgo de lesión renal aguda asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos (3), sin embargo, no son muchos los estudios que ayudan a determinar la incidencia de lesión renal aguda en postoperatorio de ortopedia (9) y si esta se altera según los analgésicos utilizados.

Dado que la dipirona y el diclofenaco son de los analgésicos no opioides más utilizados en cirugía, es necesario definir la relación entre su uso y la incidencia de lesión renal aguda severa en los pacientes llevados a cirugía. Con este estudio se busca cuantificar una asociación entre el uso de la dipirona, el diclofenaco o ambos en el perioperatorio y el requerimiento de terapia de reemplazo renal en los pacientes llevados a cirugía de reemplazo articular.

3. Objetivos

i. General

1. Determinar la asociación entre el uso de la combinación de dipirona y diclofenaco durante o en los 30 días posteriores a cirugía de reemplazo articular (rodilla o cadera) y la lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal.

ii. Específicos

1. Determinar la incidencia de lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes tratados con dipirona en los 30 días consecutivos a cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera.
2. Determinar la incidencia de lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes tratados con diclofenaco en los 30 días consecutivos a cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera.
3. Determinar la incidencia de lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes tratados con dipirona más diclofenaco en los 30 días consecutivos a cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera.
4. Determinar las diferencias en la incidencia de desarrollar lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal con los tratamientos combinados versus un único tratamiento

4. Métodos

4.1. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de cohortes de los pacientes adultos que fueron llevados a cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera quienes hayan recibido dipirona, diclofenaco o los dos el día de la cirugía o en los 30 días posteriores a ella, y que pertenecían al régimen contributivo de salud.

4.2. Población

Todos los pacientes adultos a quienes se les realizó una cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera quienes se les haya formulado dipirona y/o diclofenaco el día de la cirugía o en los 30 días consecutivos durante el **año 2014** y que fue cubierta con recursos del Plan Obligatorio de Salud (POS) del régimen contributivo. Se identificaron tres cohortes.

- Cohorte de dipirona: conformada por los pacientes a quienes se les realizó cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera quienes hayan recibido dipirona el día de la cirugía o en los 30 días consecutivos.
- Cohorte de diclofenaco: conformada por los pacientes a quienes se les realizó cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera quienes hayan recibido diclofenaco el día de la cirugía o en los 30 días consecutivos.
- Cohorte de diclofenaco más dipirona: conformada por los pacientes a quienes se les realizó cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera quienes hayan recibido dipirona y diclofenaco el día de la cirugía o en los 30 días consecutivos.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes llevados a cirugía de reemplazo articular (rodilla o cadera) en el año 2014.
- Pacientes afiliados a alguna de las 10 EPS que reportó información completa al Ministerio de Salud para el estudio de suficiencia de la Unidad Por Capitación.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes quienes previo al procedimiento quirúrgico hayan recibido terapia de reemplazo renal hasta un año previo a la cirugía de reemplazo articular.
- Pacientes que hayan salido del régimen contributivo durante los años 2013 o 2014.

4.2.3. Cálculo de tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó para determinar una diferencia en la proporción de pacientes con lesión renal entre las cohortes. Se utilizaron los estudios de Gharaibeh et al. y de Park et al. y Macheras et al. Como referencia para el cálculo de la incidencia de lesión renal aguda en cirugía ortopédica (5,9,47). De acuerdo a los estudios mencionados se podría esperar una incidencia de lesión renal aguda con inicio de terapia de reemplazo renal entre el 0,5% y el 0,001%, para cada una de las cohortes. De acuerdo a análisis preliminares de la base de datos, se espera tener al menos 25000 pacientes con reemplazo de cadera o rodilla. Para encontrar una diferencia de al menos 0.0005, se requieren 23000 pacientes, por lo que la muestra esperada será adecuada.

Por otro lado, el análisis principal sería un modelo de regresión logística multivariada, el cual ajustaría las diferencias de las cohortes con otras covariables. Asumiendo una incidencia del 1%, el total de eventos sería de 250, por lo que se podría utilizar un modelo multivariado de hasta 25 covariables, lo que consideramos suficiente para el ajuste de posibles factores de confusión.

4.3. Fuentes de información

Se utilizaron registros administrativos del país, para identificar las cohortes mencionadas, así como cada una de las variables que se describirán más adelante. Las fuentes fueron las siguientes:

4.3.1. Base para el estudio de suficiencia de la UPC

Esta base de datos contiene la información reportada por las EPS del régimen contributivo, de todas las atenciones en salud prestadas durante un año calendario y pagadas con recursos asociados a la UPC para todos sus afiliados. Cada atención en salud es caracterizada con la siguiente información:

1. Identificador de individuo (anonimizada).
2. Edad.
3. Sexo.
4. EPS.
5. Fecha de atención.
6. Ciudad de la atención.
7. Tipo de atención: medicamento o procedimiento
8. Caracterización del tipo de atención: ATC para medicamentos, y códigos unificados para los procedimientos y servicios.
9. Cantidad de medicamentos o días de estancia.
10. Diagnóstico relacionado (CIE-10).
11. Costo de la atención pagado por la EPS al prestador.
12. Identificador del prestador.

Ver en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>

4.3.2. Base De Datos Única De Afiliación Del Sistema (BDUA)

La BDUA corresponde a la base de datos que contiene la información de los afiliados plenamente identificados a los distintos regímenes del SGSSS. Esta base de datos se diseñó con el objetivo de realizar la compensación de los afiliados a cada una de las EPS, por lo que corresponde a la fuente de información más actualizada con relación a los afiliados al SGSSS. Contiene información demográfica de cada afiliado al sistema, así como información relacionada con el estado de afiliación.

Ver en: <http://www.fosyga.gov.co/BDUA/Consulta-Afiliados-BDUA>

4.4. Variables

4.4.1. Variables de desenlace

- Inicio de terapia de reemplazo renal: a partir de la base de suficiencia de la UPC se definirá si los pacientes requirieron terapia de reemplazo renal en los 90 días siguientes al procedimiento.
- Mortalidad: a partir de los datos de estadísticas vitales se identificará si el paciente murió a los 30 días después de la cirugía.

4.4.2. Variables de exposición

La principal variable de exposición será el uso de diclofenaco, dipirona o de la combinación, hasta 30 días después de la cirugía. A partir de los códigos de medicamentos utilizados por la base de suficiencia de la UPC, se identificarán las 3 cohortes mencionadas.

4.4.3. Variables de control

Se identificarán algunas variables de control a partir de la información de los servicios de salud consumidos desde el día de la cirugía hasta 30 días posteriores. Se identificarán como variables de control, las siguientes:

- Edad
- Sexo
- EPS
- IPS donde se realiza la cirugía.
- Municipio
- Rango de ingreso del cotizante
- Comorbilidades (índice de Charlson).

4.5. Procedimientos y recolección de información

A partir de la información de la base de suficiencia de UPC se identificarán los CUPS relacionados con cirugía de reemplazo de rodilla, parcial o total, cirugía de reemplazo de cadera, total o parcial. En caso de ser llevado el mismo paciente a dos procedimientos por separado se consideraría cada uno como un evento individual. Entre estos pacientes se verificará el cobro de los fármacos dipirona y diclofenaco, las dosis y duración de los tratamientos desde el día del procedimiento hasta 30 días después de este. Posteriormente se ensamblarán cada una de las cohortes mencionadas. Se identificará el inicio de terapia de reemplazo renal y la mortalidad con la información de la base de datos y estadísticas vitales. Las bases de datos se construirán a partir de SQL server.

4.6. Análisis de información

Se realizaron tres tipos de análisis: i) descriptivos; ii) bivariados; y iii) multivariados de asociación. Para los análisis descriptivos se presentaron las características

sociodemográficas y clínicas de los pacientes de las cohortes y los desenlaces descritos previamente, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas, de acuerdo al cumplimiento de los supuestos de distribución paramétrica (i.e. promedios y desviaciones estándar) o no (i.e. medianas y rangos intercuartílicos) de estas variables. Para las variables categóricas se presentaron frecuencias absolutas y relativas. Para los análisis bivariados se realizaron comparaciones de los desenlaces propuestos de acuerdo cada una de las cohortes. Se comparó la incidencia de inicio de terapia de reemplazo renal y de mortalidad por grupos mediante pruebas Chi cuadrado o de Fisher (de requerirse de acuerdo al número de eventos).

Los modelos multivariados fueron realizados de acuerdo al tipo de desenlaces. Para los dos desenlaces dicotómicos (inicio de terapia de reemplazo renal y mortalidad) se realizaron análisis multivariados de regresión logística. Las variables que se incluyeron en el modelo serán las que la literatura y los expertos seleccionen como de relevancia clínica, así como las que resulten significativas en los análisis bivariados. Se realizaron transformaciones de variables y se evaluarán variables modificadoras de efecto. A todos los modelos se les realizaron las pruebas correspondientes de bondad de ajuste.

Como análisis secundario, se realizó un análisis posterior de emparejamiento por puntajes de propensión y/o probabilidad inversa ponderada de acuerdo con las variables iniciales, que incluyen edad, sexo, comorbilidades, tipo de cirugía, etc. Esto permitió obtener estimadores con una probabilidad de sesgo más baja, aunque pueden ser menos precisos. Los datos se analizaron empleando el software STATA 14©.

5.Aspectos Éticos

Adoptando la normatividad colombiana para la investigación en seres humanos, resolución 8430 de 1993, en la cual se clasifican los estudios de investigación según las categorías de riesgo citadas en el artículo 11 de dicha resolución, este estudio se clasifica como: Sin riesgo.

Este documento fue sometido a revisión y aprobado por el comité de investigaciones y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Este estudio se realizó de acuerdo con el protocolo, buenas prácticas clínicas y otras regulaciones de privacidad pertinentes y las regulaciones del INVIMA que regulan la ejecución de los estudios clínicos y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Es un estudio retrospectivo, por lo tanto, no se realizarán procedimientos que afecten la salud o el pronóstico de los sujetos de investigación. Toda la información fue obtenida a partir de los registros clínicos.

Se garantiza la confidencialidad de la información obtenida. Las bases de datos se salvaguardarán en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Los investigadores tienen las habilidades técnicas requeridas para realizar el estudio. Durante la preparación de una presentación oral, póster o manuscrito únicamente se podrá acceder a los datos sin identificación para su revisión. No se compartirá información que permita la identificación de alguna población.

6. Recurso humano

1. Juan David Ramírez Pimiento. Médico Residente Del Programa De Anestesiología Y Reanimación, Departamento De Cirugía, Universidad Nacional De Colombia
2. Ricardo Navarro Vargas. Médico Especialista En Anestesiología Y Reanimación, Profesor Titular De La Unidad De Anestesiología Y Reanimación, Departamento De Cirugía, Universidad Nacional De Colombia
3. Giancarlo Buitrago. Médico. Magister En Epidemiología Clínica. Magister En Economía. PhD En Economía. Profesor Asociado Del Departamento De Cirugía De La Facultad De Medicina. Universidad Nacional De Colombia.
4. Kateir Contreras Villamizar. Médica Especialista En Medicina Interna Y Nefrología, Especialista En Epidemiología Clínica. Profesora Asistente, Departamento De Medicina Interna, Universidad Nacional De Colombia.

7. Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes de los pacientes adultos llevados a cirugía de reemplazo articular de rodilla o cadera. Se obtuvo un total de 5078 procedimientos en el periodo estudiado. Se encontró que 3427 de los procedimientos fueron realizados en mujeres (67.5%) y 1650 en hombres (32.5%), el promedio de edad fue de 70 años, Se dividió la categoría edad en menores de 50 años de edad (grupo 1: 528 pacientes), entre 50 y 65 años de edad (grupo 2: 1159 pacientes), entre 65 y 80 años de edad (grupo 3: 1789 pacientes) y mayores de 80 años de edad (grupo 4: 1602 pacientes).

Se clasificaron los pacientes por índice de Charlson teniendo en cuenta las comorbilidades registradas en el sistema (antecedente de infarto de miocardio, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, antecedente de enfermedad cerebrovascular o hemiplejía, demencia, enfermedad de tejidos conectivos, úlcera péptica, enfermedad hepática o renal, diabetes, patología oncológica o inmunodeficiencia adquirida) y se separaron en cuatro categorías ordinales según el puntaje obtenido, siendo categoría 1 con puntaje 0, categoría 2 aquellos pacientes con puntaje 1-2, categoría 3 aquellos pacientes con puntaje 3 a 7 y categoría 4 los pacientes que tuvieran puntaje mayor a 7.

Respecto a los analgésicos: Se registraron 863 procedimientos en los que se utilizó únicamente diclofenaco en contraste con un total de 2049 procedimientos en los que se registró el uso de dipirona como único analgésico entre los dos estudiados. El uso concomitante de ambas drogas se registró en 2166 casos, siendo mayor que cualquiera de los dos por separado.

Demografía	n = 5077	%
mujer	3427	67,5%
hombre	1650	32,5%
Edad		
<50 años	528	10,4%
50-65 años	1159	22,8%
65-80 años	1789	35,2%
>80 años	1602	31,6%
Indx. Charlson		
Cat. 1	2396	47,2%
Cat. 2	1705	33,6%
Cat. 3	893	17,6%
Cat. 4	84	1,7%
Región		
Bogotá	1468	28,9%
Central	1689	33,3%
Atlántico	624	12,3%
Oriente	670	13,2%
Pacífico	606	11,9%
Otros	21	0,4%
Exposición a fármacos		
Diclofenaco	863	17,0%
Dipirona	2049	40,4%
Ambos	2166	42,7%

Tabla 1. Datos demográficos del estudio (Cat. =categoría)

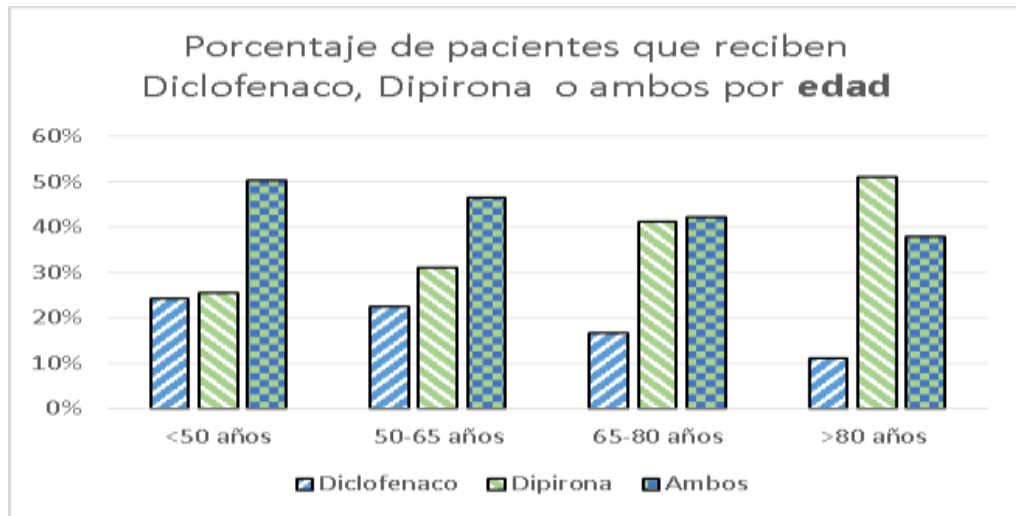


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes que reciben Diclofenaco, Dipirona o ambos por edad

La administración de dipirona y diclofenaco no fue significativamente distinta según el género de los pacientes. Sin embargo como se demuestra en **gráfico1** y **grafico2** a administración de dipirona tanto sola como combinada fue mucho más frecuente en los pacientes de mayor edad y en los pacientes con mayores comorbilidades representado por el índice de Charlson.

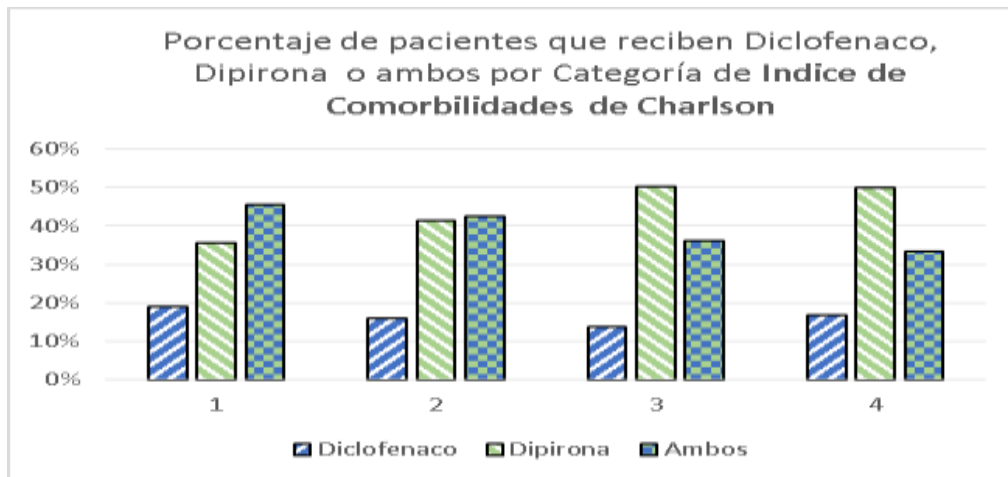


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes que reciben didlofenaco, dipirona o ambos por categoría de Índice de comorbilidades de Charlson.

Mortalidad e inicio de Terapia de Reemplazo Renal

Se documentó una mortalidad global del 3.45% durante los primeros 30 días del posoperatorio. Mientras que la incidencia de inicio de terapia de reemplazo renal fue del 0,7%. Tras realizar un análisis bivariado se valoraron los desenlaces mortalidad e inicio de terapia de reemplazo renal y se separaron por edad, categoría ICC, genero, región del país, y por el uso de dipirona, diclofenaco o ambos.

Se encontró una incidencia de lesión renal con inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) de 0,46% en el grupo expuesto exclusivamente a diclofenaco, comparado con una incidencia de 1,22% en el grupo expuesto exclusivamente a dipirona. Sin embargo en el grupo expuesto a dipirona combinada con diclofenaco se encontró una incidencia de lesión renal con inicio de TRR de 0,46%. En otras palabras, la exposición a la combinación de dipirona con diclofenaco presentó una incidencia de inicio de TRR similar a la que presentaron los pacientes que fueron expuestos a diclofenaco exclusivamente. ($\chi^2=9,2$ $Pr=0,01$). De todos los pacientes expuestos a estos dos fármacos, los pacientes expuestos a diclofenaco presentaron una mortalidad del 1,97%, mientras aquellos pacientes expuestos a dipirona tuvieron una mortalidad superior del 5,17%. De manera similar se encontró una mortalidad superior en el grupo de pacientes expuestos a ambos medicamentos alcanzando una mortalidad de 2.4%. ($\chi^2=31.1$ $Pr=0.00$).



Gráfico 3. Requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR) y mortalidad por edad posterior a cirugía de reemplazo articular.

Tras un análisis por grupos etarios (**grafico 3**), se encontró una incidencia de inicio de TRR mucho menor en los pacientes del grupo 1 (0,19%), mientras que el grupo 2 (0,43%), grupo 3 (1,17%) y grupo 4 (0,75%) presentaron una incidencia mayor de inicio de TRR. De manera similar la mortalidad aumentó significativamente con la edad; Encontrándose una mortalidad de 0,19%, 0,6%, 2,1%, y 7,9% en los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente ($\chi^2=152.9$ $pr=0.00$)

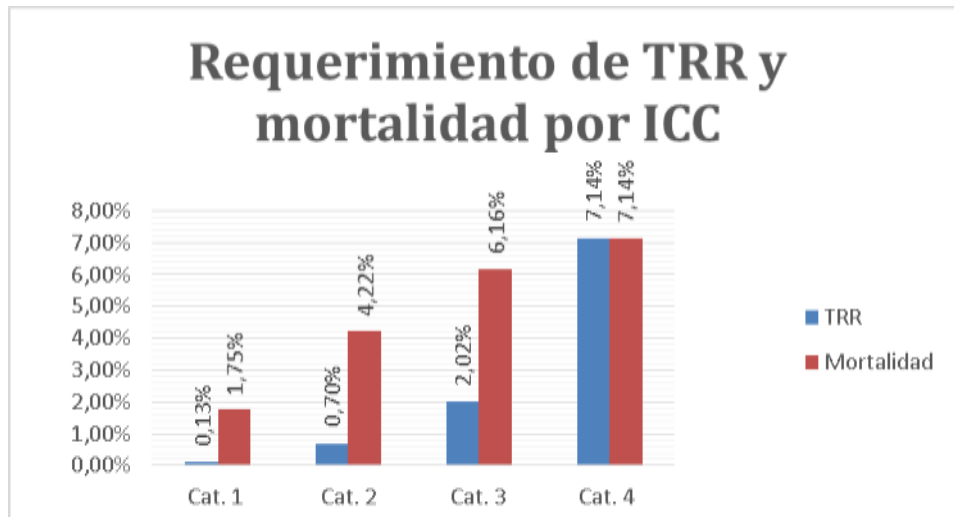


Gráfico 4. Requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR) y mortalidad por Índice de comorbilidades de Charlson posterior a cirugía de reemplazo articular.

Los pacientes con Índice de comorbilidades de Charlson (ICC) con mayores puntajes presentaron una creciente incidencia de inicio de TRR. Como se puede ver en la **gráfico 4**. La categoría 1 presentó una incidencia de 0,13%, la categoría 2 presentó una incidencia de 0,7%, la categoría 3 presentó una incidencia de 2,02% y la categoría 4 presentó una incidencia de hasta un 7,14%. Pese a que solamente un 20% de los pacientes obtuvieron un puntaje de ICC >2), un 61 % de los pacientes que presentaron lesión renal con progresión a TRR pertenecieron a estos grupos (categorías 3 y 4). Igualmente, los pacientes con mayor ICC presentaron una mortalidad creciente; Se encontró una mortalidad de 1,75%, 4,22%, 6,16% y 7,14% en los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente. ($\chi^2=46,9$ $Pr=0.00$)

Adicional a lo anterior se realizó un análisis por género en donde se encontró que la progresión a TRR fue mayor en hombres con una incidencia de 1,15% mientras que en mujeres se presentó una incidencia del 0,58%. ($\chi^2=4,7$ $Pr=0,03$). También las pacientes

femeninas tuvieron una mortalidad del 3,15% mientras que los pacientes masculinos presentaron una mortalidad del 4,0% ($\chi^2=2.4$ Pr=0,12)

Terapia de reemplazo renal		Odds Ratio	[95% CI]		P
Diclofenaco	Dipirona	2,15	0,72	6,39	0,17
	Both	1,03	0,32	3,33	0,97
Género	Mujer	0,51	0,27	0,97	0,04
Edad (vs <55 años)	55-65	1,64	0,19	14	0,66
	65-80	3,07	0,39	24	0,28
	>80	1,42	0,17	12	0,74
ICC Vs Cat - 1	2	5,66	1,57	20,35	0,01
	3	15,23	4,29	54,00	0,00
	4	51,36	12,12	217,66	0,00

Tabla 3. Análisis multivariado para desenlace de Terapia de reemplazo renal. OR: Odds Ratio; IC: intervalos de confianza; ICC: categoría de índice de comorbilidades de Charlson

Se realizó un análisis de la incidencia de lesión renal con inicio de TRR según la zona geográfica del país. Se encontró menor inicio de TRR y menor mortalidad en la capital, Bogotá D.C. con una incidencia de 0,27% de TRR y 2,66% de mortalidad. En el mismo análisis se registraron incidencias de 0,83%, 0,89%, 0,9% de inicio de TRR y mortalidad de 3,47%, 3,67%, 4,18% en las zonas pacífica, centro, oriente respectivamente. Por otro lado la zona que presentó mayor incidencia de lesión renal fue la región Atlántica con una incidencia de 1,44% (χ^2 pr 0,48)

Mortalidad		Odds Ratio	[95% CI]		P
Diclofenaco	Dipirona	1,66	0,97	2,86	0,07
	Combinado	1,00	0,57	1,77	0,99
Gender	Mujer	0,64	0,47	0,89	0,01
Age (vs <55 años)	55-65	2,64	0,32	22	0,37
	65-80	7,67	1,04	57	0,05
	>80	27,17	3,73	198	0,00
ICC Vs Cat - 1	2	1,68	1,13	2,49	0,01
	3	1,85	1,20	2,83	0,01
	4	2,26	0,90	5,64	0,08

Tabla 3. Análisis multivariado para desenlace de mortalidad. OR: Odds Ratio; IC: intervalos de confianza; ICC: categoría de índice de comorbilidades de Charlson

Se realizó un análisis multivariado por regresión logística con las variables disponibles en la base de datos en donde se buscó eliminar factores de confusión (**tabla 2** y **tabla 3**). Se encontró que el ICC se correlaciona directamente con un aumento en la incidencia de TRR ($p < 0,01$). Adicionalmente, tanto la edad como el ICC se asociaron a un aumento en mortalidad. Por contraste, el género femenino parece tener un factor protector contra la lesión renal con inicio de TRR (OR=0,51 IC95%= 0,27-0,97 $p=0,04$) y mortalidad (OR=0,64 IC95%= 0,47-0,89 $p=0,01$). El uso de dipirona o la combinación de dipirona con diclofenaco no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el inicio de TRR o en mortalidad al compararlas con el grupo de diclofenaco.

8. Discusión

La lesión renal aguda ha sido objeto de estudio y de restricción de medicamentos en la analgesia perioperatoria de los pacientes llevados a cirugía. La dipirona al tener un mínimo efecto antiinflamatorio y menor inhibición de las ciclooxigenasas a nivel periférico se ha vuelto un candidato para aquellos pacientes en riesgo de lesión renal, particularmente los más ancianos y con más comorbilidades. En los pacientes sanos, por otro lado, se utiliza la combinación de la dipirona con antiinflamatorios no esteroideos para la analgesia perioperatoria, presumiendo que esta combinación no aumente el riesgo de eventos adversos asociados a medicamentos.

Este estudio evalúa por primera vez la combinación de dipirona y diclofenaco a gran escala y su asociación con la lesión renal; particularmente con la lesión renal de mayor impacto que es aquella que requiere terapia de reemplazo renal: diálisis, hemofiltración o trasplante renal. Se encontró una incidencia global de inicio de terapia de reemplazo renal de 0,77% en el periodo estudiado; esta cifra no es significativamente distinta a la incidencia reportada por Macheras et al (47) de progresión a enfermedad renal terminal tras cirugía articular.

Al valorar la incidencia de lesión renal con TRR se encontró una mayor probabilidad de iniciar terapia de reemplazo renal en los pacientes con más comorbilidades,

adicionalmente se encontró una mayor probabilidad de lesión renal en hombres, de manera similar a como ha sido descrito previamente (9).

Cuando se valoró la exposición a medicamentos se encontró una incidencia de lesión renal similar al utilizar diclofenaco en combinación con dipirona o solo. Sin embargo el grupo expuesto a dipirona exclusivamente presentó una incidencia de lesión renal más de dos veces la de los demás grupos. Este efecto persistió aún después de un intento de dirigir los posibles factores de confusión, con un OR: 2,15 (IC95%=0,7-6,3) aunque sin significancia estadística. Se ha planteado que esto se pueda deber a la preferencia de la dipirona sobre el diclofenaco u otros AINE en los pacientes en riesgo de lesión renal, es decir los pacientes de mayor edad y más comorbilidades. Existen factores que no están registrados o representados en la base de datos por lo que se presume que estos sean responsables de este sesgo.

De estos datos se podría considerar que el uso de la dipirona en combinación con el diclofenaco no parece aumentar el riesgo de lesión renal con requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes selectos; sin embargo con estos datos no es posible definir la seguridad de la dipirona sola, particularmente en aquellos pacientes en los que por su condición clínica o comorbilidades no son candidatos al uso de diclofenaco en combinación o no con dipirona.

Al estudiar la mortalidad en los distintos grupos se encontró una asociación creciente del incremento en la edad, las comorbilidades y el género masculino con el aumento en la mortalidad. Tras el análisis multivariado también se encontró una tendencia al aumento en la mortalidad en el grupo que recibió dipirona sola, mas no en el grupo que recibió la combinación dipirona con diclofenaco. Esto se puede deber igualmente a un factor de confusión que no esté siendo medido en la base de datos.

Como ventajas de este estudio se encuentra principalmente el alcance epidemiológico dado por una base de datos nacional lo cual permite alcanzar un gran tamaño de muestra, en este caso más de 5.000 pacientes por lo que adquiere significancia en cuanto al uso de la dipirona y el diclofenaco en el intraoperatorio, y a nivel de salud pública a nacional e internacional. Por otro lado es el primer estudio que se realiza de la combinación de estos analgésicos y el efecto que esto tiene a nivel renal.

Como desventajas del estudio se encuentran múltiples errores y vacíos de información propios de una base de datos que no ha sido diseñada para este tipo de estudios. Esta base de datos incluye información de procedimientos, diagnósticos y medicamentos que hayan sido cobrados al régimen contributivo de salud, por lo cual aquellos diagnósticos que no han sido registrados y aquellos medicamentos que sean adquiridos de otra manera no están representados en la base de datos, tampoco están representados pacientes que no están afiliados en el sistema contributivo. Esto significa el desconocimiento de otro tipo de diagnósticos, severidad de las comorbilidades y tratamientos distintos a los registrados. Por esto mismo no ha sido posible valorar la lesión renal que no progresa a terapia de reemplazo renal, y adicionalmente existen factores de confusión que no es posible eliminar. Por otro lado, la falta de datos sobre pacientes llevados a cirugía que no pertenezcan al régimen contributivo hace que estos datos no puedan ser tomados como estadística poblacional.

○ Conclusiones

Los pacientes llevados a cirugía de reemplazo articular requieren analgesia multimodal que garantice una adecuada recuperación con la posibilidad de movilización temprana, entre las terapias que se pueden adoptar se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos. En este estudio encontramos que en los pacientes que son llevados a cirugía de reemplazo articular la combinación de la dipirona, un fármaco analgésico con efecto antiinflamatorio menor, y el diclofenaco, uno de los antiinflamatorios más conocidos a nivel mundial, no aumenta el riesgo de lesión renal con requerimiento de reemplazo renal o la mortalidad al comparar con los pacientes que reciben diclofenaco únicamente. Esto apoya la conducta clínica de administrar dipirona como parte de la analgesia multimodal en esta población y posiblemente en otros tipos de cirugías. Sin embargo se ha encontrado tendencia al aumento en la morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben dipirona y no diclofenaco, se presume esto se pueda deber a sesgos no medidos como la omisión clínica del diclofenaco en pacientes que se encuentran en alto riesgo de lesión renal. Este estudio abre la puerta a investigaciones subsecuentes que permitan aclarar más aún el perfil de seguridad de la dipirona en distintos escenarios y que permitan ampliar la terapia analgésica multimodal en los pacientes con comorbilidades.

9. Bibliografía

1. Lau YC, Irwin MG. Anaesthesia for joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care Med.* 2018;19(4):171–4.
2. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164(9):881–9.
3. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–12.
4. Murray MD, Brater DC, Tierney WM, Hui SL, McDonald CJ. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci.* 1990 Apr;299(4):222–9.
5. Park S, Lee S, Lee A, Paek JH, Chin HJ, Na KY, et al. Awareness, incidence and clinical significance of acute kidney injury after non-general anesthesia. 2018;0(April).
6. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):1–18.
7. Matthews ML. The role of dose reduction with NSAID use. *Am J Manag Care.* 2013;19(14 SUPPL.):273–7.
8. Chang Y-K, Liu J-S, Hsu Y-H, Tarng D-C, Hsu C-C. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(38):e1362.
9. Gharaibeh KA, Hamadah AM, Sierra RJ, Leung N, Kremers WK. The Rate of Acute Kidney Injury After Total Hip. 2017;1819–26.
10. Ying T, Chan S, Lane S, Somerville C. Acute kidney injury post-major orthopaedic surgery: A single-Centre case-control study. *Nephrology.* 2018 Feb 1;23(2):126–32.
11. Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2, and the Kidneys. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2014;41(4):803–21.
12. Chandrasekharan N V, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926–31.

13. Dixit M, Doan T, Kirschner R, Dixit N. Significant acute kidney injury due to non-steroidal antiinflammatory drugs: Inpatient setting. *Pharmaceuticals*. 2010;3(4):1279–85.
14. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals*. 2010;3(7):2291–321.
15. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2000 Dec;51(4 Pt 1):573–86.
16. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions--2. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 May 3;292(6529):1190–1.
17. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396–403.
18. Stamer UM, Soehle M, Park T-W, Fischer M, Stuber F. Anaphylactic reaction after intravenous dipyron. *Acute Pain*. 2007 Dec 1;9(4):221–7.
19. Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2014 Jun 30;43(1):173–95.
20. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dipyron for acute postoperative pain. In: Derry S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
21. Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Bozdogan N, Ozer C, Donmez A, et al. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron. *J Clin Anesth*. 2008 Mar;20(2):103–8.
22. Torres LM, Rodríguez MJ, Montero A, Herrera J, Calderón E, Cabrera J, et al. Efficacy and safety of dipyron versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med*. 26(2):118–24.
23. Becker ST, Wiltfang J, Springer IN, Bartsch MS, Guenther R, Sherry E, et al. Life-threatening bite injury of the lower lip after use of metamizole. *Oral Maxillofac Surg*. 2008 May 24;12(1):39–41.
24. Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet (London, England)*. 2003 Mar 15;361(9361):968–9.
25. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: A review profile of a well-known “forgotten” drug. part ii: Clinical profile. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2013;27(2):3605–19.
26. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Oct 1;41(5):459–77.

27. Machado-Alba JE, Urbano-Garzón SF, Gallo-Gómez YN, Zuluaga S, Henao Y, Parrado-Fajardo IY. Reacción de anafilaxia grave por dipirona sin antecedente de hipersensibilidad. Informe de caso. *Rev Colomb Anestesiol*. 2017 Jan 1;45:8–11.
28. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):285–91.
29. González-cárdenas VH, Laverde-gaona LA, Sergio H. Colombian Journal of Anesthesiology *Análisis de la incidencia de eventos adversos relacionados a aplicación de dipirona* Analysis of the incidence of adverse events related to the administration of dipyrone. 2018;46(2):121–7.
30. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail*. 2011;33(5):544–7.
31. Altman R, Bosch B, Kay Brune •, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*. 75.
32. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 7;(7).
33. TEGEDER I, LOTSCH J, KREBS S, MUTHSELBACH U, BRUNE K, GEISSLINGER G. Comparison of inhibitory effects of meloxicam and diclofenac on human thromboxane biosynthesis after single doses and at steady state. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 May;65(5):533–44.
34. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17(1):66.
35. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan 14;28(1):163–78.
36. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 28;8:CD012498.
37. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jul 17;26(7):1715–31.
38. Dubreuil M, Louie-Gao Q, Peloquin CE, Choi HK, Zhang Y, Neogi T. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1137–42.
39. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks:

- series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018 Sep 4;362:k3426.
40. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Moore M, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9).
 41. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488–96.
 42. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov 1;16(11):3365–70.
 43. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):442–8.
 44. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011 Apr 22;7(4):209–17.
 45. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep 6;8(9):1482–93.
 46. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):1207–14.
 47. Macheras GA, Kateros K, Koutsostathis SD, Papadakis SA, Tsiridis E. Which patients are at risk for kidney dysfunction after hip fracture surgery? *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Dec;471(12):3795–802.