



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA

**“RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE CIRCULACION EXTRACORPOREA (CEC)/
CLAMPAJE CON NIVELES DE CPK TOTAL COMO PREDICTORES DE FRACASO
RENAL AGUDO POR RABDOMIOLISIS”**

Nombre del Autor: Dra. Diana Marlene Ramos Tasayco

Nombre del Asesor: Dr. Fernando Mejía Cordero

**LIMA-PERÚ
2019**

RELACION ENTRE TIEMPO DE CIRCULACION EXTRACORPOREA (CEC)/ CLAMPAJE CON NIVELES DE CPK TOTAL COMO PREDICTORES DE FRACASO RENAL AGUDO POR RABDOMIOLISIS

1.1 RESUMEN

La falla renal aguda es considerada una complicación frecuente y seria de los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca. Su etiología es poco conocida, pero la injuria isquémica renal, como resultado de una inadecuada perfusión, es un factor mayor de causalidad. La rabdomiolisis es una condición clínica que expresa destrucción de las células musculo esqueléticas que ocasionan falla renal aguda. Algunos factores que pueden condicionar a este fracaso por rabdomiolisis son los tiempos de circulación extracorpórea (CEC) y/o clampaje aórtico (CAo); estas variables pueden ser considerados marcadores de malos resultados como en el incremento de la mortalidad y/o estancia hospitalaria. Por lo tanto, se cree necesario realizar un estudio observacional prospectivo Unicentrico donde se recopile información de pacientes pos operados de cirugía cardíaca en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo Junio –agosto 2019, valorando datos de tiempo CEC/ CAo y marcadores como Creatin Kinasa y su influencia en la injuria renal aguda. De acuerdo a los resultados obtenidos, se podrán tomar medidas directas para disminuir estos tiempos, así como poder detectar otros factores relacionados a injuria renal en estos pacientes. Palabras clave: Circulación extracorpórea, Clampaje, Rabdomiolisis, Creatin cinasa.

1.2 INTRODUCCION

La falla renal aguda es una complicación frecuente y seria después de una cirugía cardiaca con una incidencia entre 3-30% de los pacientes y de aquellos que requieren terapia de reemplazo renal se desarrolla en el 1-5%. el pronóstico de este subgrupo es malo, con aumento del riesgo de mortalidad que supera el 60% en comparación con la tasa de mortalidad general del 2-8% después de la cirugía cardiaca. (1,2).

La etiología de la falla renal aguda luego de una cirugía cardiaca es poco conocida, pero la injuria isquémica renal, resultado de una inadecuada perfusión, es un factor mayor además de otros factores como exotoxinas (antibióticos, agentes anestésicos, medios de contraste y diuréticos) y/o endotoxinas (mioglobina)(3).

La rhabdomiolisis es una condición en la cual las células del musculo esquelético se descomponen y liberan creatin fosfoquinasa (CPK) entre otros componentes al espacio intersticial y plasma. la creatin kinasa es el biomarcador usado para confirmación laboratorial. los niveles mayores de 1000u/l en la presencia de injuria muscular constituye el diagnostico(4). en cirugía cardiaca un valor de rhabdomiolisis es descrito con valores de creatinquinasa mayores a 2500u/l y niveles severos con niveles con valores mayores de 10000u/l(5).

La isquemia que se produce por una duración prolongada de circulación extracorpórea y/o clampaje contribuyen a una disminución del transporte de oxígeno dando a la liberación de mediadores inflamatorios a través de la activación de células endoteliales y leucocitos lo que contribuye a disfunción orgánica entre ellas la injuria renal(6). el tiempo prolongado de pinzamiento aórtico aumenta el riesgo de bajo gasto cardiaco, y determinar un tiempo “seguro” exacto es incierto (7). algunos informes sugieren que el riesgo aumenta de 10- 15 veces después de 60 minutos (8).

Ante lo expresado se cree conveniente revisar la relación de los tiempos prolongados de circulación extracorpórea y clampaje aórtico con el desarrollo de disfunción de órganos entre ellos la injuria renal aguda una de sus causas por rhabdomiolisis, cuyo biomarcador utilizado para su diagnóstico es la creatin kinasa. esta variables pueden traer peores resultados entre ellos necesidad de terapia de reemplazo renal incrementando el riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria.(9)

En nuestro medio no contamos con datos sobre la relación entre los tiempos y malos resultados; uno de los lugares con mayor demanda en cirugía cardiaca es el Hospital EDGARDO REBAGLIATI MARTINS con más de 40 cirugías por mes. Por lo que nos podría dar una muestra representativa para esta hipótesis.

1.3 OBJETIVOS

HIPOTESIS:

El Fracaso Renal Agudo por Rbdomiolisis es mayor en los pacientes que tienen tiempos mayores de circulación extracorpórea (CEC)/ clampaje aórtico (CAo) y/o niveles CPK total elevados hallados en su posoperatorio de cirugía cardiaca.

OBJETIVO GENERAL:

- Demostrar que: tiempos mayores de circulación extracorpórea (CEC)/ clampaje y/o niveles CPK total se asocian a mayor Fracaso Renal Agudo por Rbdomiolisis en pacientes posoperados cardiacos

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Evaluar la asociación de los niveles elevados de CPK total al ingreso y a las 24 horas con aparición de falla renal utilizando criterios de AKIN, en pacientes posoperados de cirugía cardiaca.
- Evaluar los tiempos de circulación extracorpórea (CEC) y de clampaje en pacientes posoperados de cirugía cardiaca.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar la asociación de los niveles de CPK total y los niveles de lactato a cero, 12 horas y a las 24 horas como marcadores predictores de falla renal en pacientes posoperados de cirugía cardiaca.
- Comparar los tiempos de CEC/ clampaje y los niveles de CPK total y su relación con la mortalidad a los 28 días.

1.4 MATERIALES Y METODO

DISEÑO DE ESTUDIO: Transversal - analítico de recolección de datos, en un solo centro.

POBLACION: Pacientes Adultos Post Operados de Cirugía Cardiaca que ingresan a la unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. El estudio será conducido desde Junio 2019 a Setiembre 2019.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes \geq 14 años con indicación de cirugía valvular y/o revascularización miocárdica de emergencia o electiva en el Hospital EDGARDO REBAGLIATI MARTINS durante el periodo junio 2019 – agosto 2019.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- ERC crónica o en diálisis

- Condiciones que presenten incremento de CPK de otra causa: status convulsivo, requerimiento de descargas post retiro de bomba, quirúrgicas (desgarro ventricular)
- Pacientes declarados muertos antes del ingreso a UCI
- Pacientes que cursan con sangrado masivo (definido como sangrado masivo definido como uso de más de 4 paquetes globulares)
- Pacientes que no requirieron entrar a circulación extracorpórea durante la cirugía.

MUESTRA:

UNIDAD DE ANALISIS:

Pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión

UNIDAD DE MUESTREO:

La unidad de muestreo es la misma que la unidad de análisis.

TAMAÑO MUESTRAL:

Para calculo y tamaño de la muestra se utilizara el programa estadístico Medcal software bvba copyright c 1993-1998, se admitió un error tipo 1 (alfa 5% , un error tipo 2 beta 20 %), se consideró un área bajo la curva rock de 0,75 para creatin kinasa según el autor saeed safari y col. en el trabajo de investigación titulado “El valor de creatin kinasa en predecir el riesgo de Falla Renal Aguda inducida por Rabdomiolisis”(10). estimando un área bajo la curva para este estudio 0,75 y una relación entre sobrevivientes y fallecidos entre 12.2 (mortalidad 7.5% obtenida del informe de producción año 2018 del departamento de cuidados intensivos del Hospital EDGARDO REBAGLIATI MARTINS). con estos datos el tamaño de la muestra determinada fue de 1149 pacientes (87 fallecidos y 1062 sobrevivientes)

Sample size: area under ROC curve ?

Type I and II error

Type I error (Alpha, Significance): 0,05

Type II error (Beta, 1-Power): 0,20

Input

Area under ROC curve: 0,75

Null Hypothesis value: 0,83

Ratio of sample sizes in negative / positive groups: 12,2

Results

Number of positive cases required: 87

Number of negative cases required: 1062

Total sample size (both groups together): 1149

		Type I Error - Alpha			
		0.20	0.10	0.05	0.01
Type II Error - Beta	0.20	52 + 635	70 + 854	87 + 1062	128 + 1562
	0.10	77 + 940	98 + 1196	119 + 1452	166 + 2026
	0.05	101 + 1233	126 + 1538	150 + 1830	202 + 2465
	0.01	157 + 1916	187 + 2282	216 + 2636	278 + 3392

MARCO MUESTRAL:

Cuaderno de registro de ingreso de pacientes

METODO DE SELECCIÓN

Los pacientes serán seleccionados de manera consecutiva de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos hasta lograr la muestra estimada.

VARIABLES:

VARIABLES PREDICTORAS (INDEPENDIENTES):

- Tiempo de circulación extracorpórea
- Tiempo de clampaje
- Presencia de rbdomiolisis

VARIABLES DE RESULTADO (DEPENDIENTE):

- Falla Renal Aguda
- Mortalidad a los 28 días

VARIABLE INDEPENDIENTE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
LACTATO (ingreso)	Cuantitativa continua	De Razón	Véase texto	Véase texto	números	mmol/L
CPK T(ingreso)	Cuantitativa continua	De Razón	Véase texto	Véase texto	números	U/L
CPK T (a las 24 horas)	Cuantitativa continua	De Razón	Véase texto	Véase texto	números	U/L
TIEMPO DE CEC	Cuantitativa continua	De razon	Vease texto	Vease texto	Numeros	Minutos
TIEMPO DE ISQUEMIA	Cuantitativa continua	De razon	Vease texto	Vease texto	Numeros	Minutos

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Falla Renal Aguda	Cuantitativa continua	De Razón	Véase texto	Véase texto	Numero	mg/dl
Mortalidad a los 28 días	Cualitativa nominal	dicotómicas	Véase texto	Véase texto	0: vivo 1:fallecido	--

DEFINICION OPERACIONAL:

FALLA RENAL AGUDA: Según la clasificación 2004 AKIN clasifica la falla renal aguda en 3 grados descritos en el siguiente cuadro.

Estadio	Criterios
Estadio 1	Incremento de la SCr en 1.5 -1.9 veces el valor basal Incremento en la SCr de >0.3mg/dl Gasto Urinario de 0.5ml/kg por hora por 6 a 12 horas
Estadio 2	Aumento de la SCr 2 a 2.9 veces el valor basal Gasto urinario <0.5ml/kg por hora por >12 h
Estadio 3	Aumento de la SCr >3 veces el valor basal Aumento en la SCr a >4 mg/dl Inicio de RRT Gasto urinario 0,3ml/kg por hora por 24 horas Anuria por 12 horas <18 años una disminución en la eGRG a 35ml/min x 1,73m2

TECNICA Y PROCEDIMIENTOS:

Se solicitará la autorización a la oficina de capacitación y de ética de la institución **(HNERM)** para la ejecución del proyecto de investigación.

los pacientes que ingresen al estudio y de quienes se obtendrán los datos serán seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

se obtendrán las muestras arteriales al ingreso del paciente a la UCI-2c; valores basales y sucesivamente 12 y 24 horas las mismas que se obtendrán de líneas arteriales correctamente instaladas (bomba de presión 350 cmH2O) y en caso de no contar con las mismas se punzara en accesos: radial/humeral previo test de allen.

Para dicho muestreo se utilizará jeringa de 3cc de la empresa (westmed). y dichas muestras serán procesadas por el analizador: radiometer abl 800 basics.

Se tomarán las muestras venosas para la obtención de CPK/ creatinina de vena basílica y/o cefálica y se enviarán las mismas para ser procesadas en el laboratorio central de HERM: el analizador llamado: radiometer abl 800 basics.

Finalmente, los datos obtenidos se registrarán en el anexo1 (recolección de datos) para luego ser procesados por los sistemas estadísticos.

Todos los datos pertinentes al estudio se registrarán en una hoja de recolección de datos, creada en el software, el mismo que facilita la creación de formularios de google docs basados en los datos detallados en el anexo 1, los cuales luego serán transferidos a una base de datos creada en el programa SPSS.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:

Este proyecto de investigación se regirá por los principios y lineamiento de la declaración del helsinki (manzini jorge luis. declaración de helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. acta bioeth. [INTERNET]. 2000 DIC [CITADO 2019 MAR 26]; 6(2): 321-334. DISPONIBLE EN: [HTTPS://SCIELO.CONICYT.CL/SCIELO.PHP?SCRIPT=SCI_ARTTEXT&PID=S1726-569X2000000200010](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es) &LNG=ES. [HTTP://DX.DOI.ORG/10.4067/S1726-569X2000000200010](http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010)).

Adicionalmente será sometido a evaluación por el institucional de ética de la universidad Cayetano Heredia para su aprobación. Se solicitara el consentimiento informado para la participación del estudio (ANEXO 2).

PLAN DE ANALISIS:

Con los valores que se obtengan de las variables ingresadas a la base de datos del programa estadístico SPSS (versión: actual). se obtendrán los datos estadísticos de tendencia central: promedios y desviación estándar, mediana y rangos intercuantílicos; todo esto en el contexto de variables cuantitativas, en cambio cuando se traten de variables cualitativas: se determinará su frecuencia absoluta y relativa.

se aplicará la prueba de kolmogorov smirnov para aquellas variables cuantitativas en las que se desee verificar si tienen o no una distribución normal; lo que finalmente nos permitirá elegir la prueba estadística paramétrica o no paramétrica según la variable de estudio. se considerará como estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$. se confeccionará un cuadro de las características de la muestra que incluirá las variables demográficas e independientes y su condición de vivo o fallecido en uci, hospitalaria y a los 28 días.

para determinar la asociación entre las variables demográficas e independientes con las variables dependientes se realizarán las siguientes pruebas estadísticas.

VARIABLE	PRUEBA ESTADÍSTICA ELEGIDA	PRUEBA ALTERNATIVA SI LA DISTRIBUCIÓN NO ES NORMAL
LACTATO (ingreso)	T student / Curva ROC	U de Man Whitney
CPK T(ingreso)	T student / Curva ROC	U de Man Whitney
CPK T (a las 24 horas)	T student / Curva ROC	U de Man Whitney
TIEMPO DE CEC	T student / Curva ROC	U de Man Whitney
TIEMPO DE ISQUEMIA	T student / Curva ROC	U de Man Whitney

En el caso de las variables independientes cuantitativas se utilizará la prueba t student para evaluar la diferencia entre los grupos de fallecidos y sobrevivientes. para determinar la capacidad de discriminación entre los sobrevivientes y fallecidos según cada variable independiente se determinará el área bajo la curva y se determinará el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de cada una.

1.5 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mayo de 1999;14(5):1158-62.
2. Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review - *The Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. [citado 1 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(11\)02155-2/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(11)02155-2/fulltext)
3. Endre ZH. Post cardiac surgery acute renal failure in the 1990s. *Aust N Z J Med.* agosto de 1995;25(4):278-9.
4. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahan Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* diciembre de 2016;33(12):906-12.
5. Omar AS, Ewila H, Aboulnaga S, Tuli AK, Singh R. Rhabdomyolysis following Cardiac Surgery: A Prospective, Descriptive, Single-Center Study. *BioMed Res Int.* 2016;2016:7497936.
6. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, DOnofrio A, Katz N, McCullough PA, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* febrero de 2008;31(2):166-78.
7. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):687-98.
8. Dehne MG, Sablotzki A, Mühling J, Dehne K-L, Röhrig R, Hempelmann G. Renal effects of cardiopulmonary bypass in the elderly. *Perfusion.* mayo de 2002;17(3):205-9.
9. Ramarapu S. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role? *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 2011;141(2):601; author reply 601-602.
10. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* abril de 2016;20(2):153-61.

1.6 PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Recurso humano para la investigación:

La recolección de datos será realizada por la autora.

	NUMERO	UNIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
RECURSOS HUMANOS				
Investigador	800	Horas	20	16000
Asesor	30	Horas	50	1500
RECURSOS MATERIALES				
Computadoras	0	Laptop	0	0
Impresora	0	Color	0	0
Tinta de impresora	4	Colores varios	70	280
Papel bond	1	Paquete 500 hojas	25	25
Lapiceros	10	Color azul	0,5	5
SERVICIOS				
Fotocopias	500	Fotocopiadora	0,1	50
OTROS				
Transporte	-	-	600	600
TOTAL				18460

ACTIVIDADES	2019											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC
INICIO Y REVISION PROYECTO												
REDACCION DEL TITULO												
ESQUEMA DEL PROYECTO												
ELEMENTOS DEL PROYECTO												
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION												
JUSTIFICACION E IMPORTANCIA												
DESARROLLO												
REVISION BIBLIOGRAFICA												
ELABORACION DE MARCO TEOORICO												
ELABORACION INSTRUMENTOS												
PRUEBA DE INSTRUMENTOS												
RECOLECCION DATOS												
PROCESAMIENTOS DATOS												
ANALISIS DATOS												
PRESENTACION AVANCE INESVTIGACION												
CIERRE												
REDACCION DE BORRADOR TRABAJO FINAL												
REVISION Y CORRECCION												
TRANSCRIPCCION Y ENTREGA DE TRABAJO												
SUSTENTACION												

1.7 ANEXOS

(ANEXO 1) FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

RELACION ENTRE TIEMPO DE CIRCULACION EXTRACORPOREA (CEC)/ CLAMPAJE CON NIVELES DE CPK TOTAL COMO PREDICTORES DE FRACASO RENAL AGUDO POR RABDOMIOLISIS

IDENTIFICACION (AUTOGENERADO):

FECHA DE INGRESO A UCI:

EDAD:

SEXO: a) VARON
b) MUJER

CIRUGIA:
a) EMERGENCIA
b) ELECTIVA

TIPO DE CIRUGIA REALIZADA:
a) VALVULAR
b) CABG
c) VALVULAR/CABG

TIEMPO DE CIRCULACION EXTRACORPOREA: (.....MINUTOS)
a) > 2 horas
b) < 2 horas

TIEMPO DE ISQUEMIA (..... MINUTOS)
a) > 30 minutos
b) < 30 minutos

APACHE DE INGRESO:
SOFA DE INGRESO:

MORTALIDAD A LOS 28 DIAS:

a. UCI	SI	NO
b. HOSPITAL	SI	NO

FECHA DE FALLECIMIENTO:

VARIABLES SERICAS:

	NIVELES BASALES	12 HORAS DEL INGRESO	24 HORAS DEL INGRESO
LACTATO			
CPK TOTAL			
CREATININA			
FLUJO URINARIO			