

# Utilidad de biomarcadores cardíacos como predictores de lesión renal aguda en pacientes de cirugía cardíaca: cohorte prospectiva

Use of cardiac biomarkers as predictors of acute renal injury in cardiac surgery: prospective cohort study

Utilidade dos biomarcadores cardíacos como preditores de lesão renal aguda em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca: coorte prospectivo

Paul Palacios-Moguel,\* Janet Silvia Aguirre-Sánchez,\* Juvenal Franco-Granillo,\* Gilberto Camarena-Alejo,\* Alfredo Aisa-Álvarez\*

## RESUMEN

**Introducción:** La lesión renal aguda es común después de la cirugía cardíaca y está asociada con un incremento en la mortalidad. Los biomarcadores cardíacos son accesibles y pueden ayudar a predecir la lesión renal aguda (LRA).

**Objetivo:** Investigar la utilidad diagnóstica de biomarcadores cardíacos para LRA en adultos operados de cirugía cardíaca.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo en pacientes operados de cirugía cardíaca. Se midieron los siguientes biomarcadores cardíacos en las primeras seis horas del postoperatorio: péptido natriurético tipo B (BNP), troponina I ultrasensible (usTI), creatina fosfoquinasa (CPK), creatina fosfoquinasa MB (CPK-MB) y mioglobina.

**Resultados:** De los 63 pacientes evaluados, 31 (49.2%) presentaron LRA. Los pacientes con LRA tuvieron niveles más elevados de BNP, usTI, CPK-MB y mioglobina, con significancia estadística. La mioglobina tuvo una muy buena área bajo la curva (AUC 0.81, IC 95% 0.66-0.95), seguida de usTI (AUC 0.71, IC 95% 0.58-0.92) y BNP (AUC 0.71 IC 95% 0.53-0.88) para detectar LRA. Los niveles de mioglobina  $\geq 731$  ng/mL tuvieron una buena razón de verosimilitud positiva (LR+ 7.73, IC 95% 1.04-57.24). El tiempo de circulación extracorpórea (CEC) (RM corregida de 6.11, IC 95% 1.55-9.55) y la elevación de mioglobina (RM corregida 1.00, IC 95% 1.00-1.10) fueron predictores independientes de LRA en el análisis multivariado.

**Conclusiones:** Los niveles postoperatorios de biomarcadores cardíacos se encuentran significativamente más elevados en los pacientes con LRA. El tiempo de CEC y la elevación de mioglobina demostraron ser predictores independientes de LRA. Estos biomarcadores pueden ser adecuados para identificar pacientes con alto riesgo de LRA después de cirugía cardíaca.

**Palabras clave:** Lesión renal aguda, cirugía cardíaca, biomarcadores de lesión cardíaca.

## SUMMARY

**Introduction:** Acute kidney injury is common after cardiac surgery and is associated with postoperative mortality. Cardiac biomarkers are more accessible and can help predict acute kidney injury.

**Objectives:** To investigate the relationship between cardiac biomarkers with acute kidney injury (AKI) postoperatively in adults undergoing cardiac surgery.

**Material and methods:** Prospective cohort study in post-operated cardiac surgery adults. We measured the following cardiac biomarkers in the first 6 hours of the postoperative period: B-type natriuretic peptide (BNP), ultrasensitive troponin I (USTI), creatine phosphokinase (CPK), creatine phosphokinase MB (CPK-MB) and myoglobin.

**Results:** Of the 63 patients evaluated, 31 (49.2%) presented AKI. Patients with AKI had significantly higher levels of BNP, usTI, CPK-MB, and myoglobin. Myoglobin had a good area under the curve (AUC 0.81, 95% CI 0.66-0.95), followed by usTI (AUC 0.71, 95% CI 0.58-0.92) and BNP (AUC 0.71 95% CI 0.53-0.88) to detect AKI. Myoglobin levels  $\geq 731$  ng/mL had a positive likelihood ratio (7.73, 95% CI 1.04-57.24). The time of extracorporeal circulation (adjusted odds-ratio 6.11, 95% CI 1.55 to 9.55) and myoglobin elevation (Adjusted odds-ratio 1.00, 95% CI 1.00 to 1.01) were independent predictors of AKI.

**Conclusions:** The postoperative levels of cardiac biomarkers are significantly higher in patients with AKI. Extracorporeal circulation (CCE) time and myoglobin elevation were shown to be predictors of AKI. These biomarkers may be suitable for identifying patients at high risk for AKI after cardiac surgery.

**Keywords:** Acute kidney injury, cardiac surgery, biomarkers of cardiac injury.

## RESUMO

**Introdução:** A lesão renal aguda é comum após cirurgia cardíaca e está associada a um aumento da mortalidade. Os biomarcadores cardíacos são acessíveis e podem ajudar a prever a lesão renal aguda (LRA).

**Objetivo:** Investigar a utilidade diagnóstica de biomarcadores cardíacos para LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

**Materiais e métodos:** Estudo de coorte prospectivo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os seguintes biomarcadores cardíacos foram medidos nas primeiras 6 horas de pós-operatório: peptídeo natriurético tipo B (BNP), troponina I ultrasensível (usTI), creatinofosfoquinase (CPK), creatinofosfoquinase MB (CPK-MB) e mioglobina.

**Resultados:** Dos 63 pacientes avaliados 31 (49.2%) apresentaram LRA. Pacientes com LRA apresentaram níveis mais elevados de BNP, usTI, CPK-MB e mioglobina, com significância estatística. A mioglobina teve uma área sob a curva adequada (AUC 0.81, IC 95% 0.66-0.95), seguida por usTI (AUC 0.71, IC 95% 0.58-0.92) e BNP (AUC 0.71 IC 95% 0.53-0.88) para detectar LRA.

Os níveis de mioglobina  $\geq 731$  ng/mL tiveram razão de verossimilhança positiva (LR + 7.73, IC 95% 1.04-57.24). O tempo de circulação extracorpórea (CEC) (RM corrigida de 6.11, IC 95% 1.55-9.55) e elevação da mioglobina (RM corrigida 1.00, IC 95% 1.00-1.10) foram preditores independentes de LRA na análise multivariada.

**Conclusão:** Os níveis pós-operatórios de biomarcadores cardíacos são significativamente maiores em pacientes com LRA. O tempo da CEC e a elevação da mioglobina demonstraram ser preditores independentes de LRA. Esses biomarcadores podem ser adequados para identificar pacientes com alto risco de LRA após cirurgia cardíaca.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda, cirurgia cardíaca, biomarcadores de lesão cardíaca.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía cardíaca está asociada con una elevada mortalidad y morbilidad postquirúrgica. Una de las principales complicaciones en el postoperatorio es la lesión renal aguda, que representa hasta 36% de todos los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), siendo un factor de riesgo independiente de mortalidad y mal pronóstico.<sup>1</sup>

Durante más de un siglo, la medición de la creatinina y el volumen urinario se han utilizado como el principal método para el diagnóstico de LRA; sin embargo, su interpretación se ha visto limitada por varios aspectos que retrasan el diagnóstico.<sup>2</sup>

El uso de nuevos biomarcadores tiene el potencial de facilitar el diagnóstico subclínico de LRA asociada con cirugía cardíaca, evaluar el pronóstico y poder realizar intervenciones para prevenir o reducir el daño renal. Diversos biomarcadores han sido evaluados con resultados diversos, generando un mejor panorama en el diagnóstico y manejo de esta complicación. Sin embargo, la disponibilidad y costo de éstos sigue siendo una limitante en su utilización, por lo que la búsqueda de un marcador accesible y con buen rendimiento diagnóstico continúa.<sup>3</sup>

En 2012, el estudio *The Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI* (TRIBE AKI)<sup>4</sup> evaluó la utilidad de biomarcadores cardíacos para predecir de forma temprana LRA, reportaron que el péptido natriurético cerebral preoperatorio (BNP) (considerado un marcador de estrés hemodinámico, enfermedad car-

\* Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

Recepción: 30/08/2018. Aceptación: 17/04/2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en [www.medigraphic.com/medicinacritica](http://www.medigraphic.com/medicinacritica)

diovascular e insuficiencia cardiaca) fue el que tuvo mejor rendimiento para predecir LRA. De igual forma, se ha reportado que la usTI y la CPK-MB se asociaron con una mayor incidencia de LRA.<sup>5</sup>

Es probable que elevaciones postquirúrgicas significativas y sostenidas de estos biomarcadores, puedan reflejar la complejidad de la cirugía y el grado de daño intraoperatorio, lo cual condicionaría un aumento de complicaciones postoperatorias como LRA. Sin embargo, existe poca evidencia que sustente esta asociación.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica y pronóstica de biomarcadores cardiacos (BNP, usTI, mioglobina, CKP-MB) medidos en las primeras seis horas postquirúrgicas para predecir LRA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo, el cual se llevó a cabo en la UCI de dos unidades médicas de tercer nivel en la Ciudad de México.

El Comité de Ética Institucional revisó y aprobó el presente estudio. Antes de incluir a los pacientes en el estudio, se obtuvo consentimiento informado por escrito de ellos mismos o de sus responsables legales cuando fue pertinente.

Se incluyeron 63 pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardiaca (CC) con CEC, que ingresaron a ambos departamentos de terapia intensiva en el periodo de marzo del 2016 al 30 de octubre de 2017.

Excluimos pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica (definida como daño renal por  $\geq 3$  meses o disminución de la TFG  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> por  $\geq 3$  meses)<sup>6</sup> estadio  $\geq 4$ , que hayan recibido medio de contraste en  $\leq 24$  horas, que estén en terapia de sustitución renal continua, pacientes con cáncer, infección, enfermedades autoinmunes, embarazadas y aquéllos que rechacen ser incluidos en el estudio.

Todos los pacientes fueron reclutados posterior al procedimiento quirúrgico y seguidos hasta el egreso hospitalario. Previo al procedimiento quirúrgico, se obtuvo la creatinina basal y se estimó la TFG.

Al ingreso a la UCI, todos los pacientes fueron evaluados para la obtención de las características demográficas como edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), enfermedades previas, ingesta de medicamentos, clase funcional cardiaca NYHA y AHA, FEVI y EuroSCORE II. Los datos quirúrgicos (cirugía realizada, tipo de cirugía, tiempo de CEC, tiempo de pinzamiento aórtico, sangrado, complicaciones, utilización de balón de contrapulsación u oxigenación por membrana extracorpórea [ECMO]) se obtuvieron de los registros médicos realizados por el equipo quirúrgico de manera estandarizada.

Se tomaron las muestras de sangre y urinarias en las primeras seis horas del postoperatorio, y de manera diaria durante la estancia en la UCI.

La medición de los biomarcadores cardiacos se llevó a cabo mediante inmunoensayo enzimático por micropartículas, con el analizador ARCHITEC C1600 de Abbott, los cuales incluyeron: usTI, CPK, CPK-MB, mioglobina y BNP. Definición de desenlaces: el desenlace primario en este trabajo fue el desarrollo de lesión renal aguda, la cual definimos como una elevación  $\geq 0.3$  mg/dL de la creatinina basal durante las siguientes 48 horas y/o incremento de  $\geq 1.5$  veces la creatinina basal en los siguientes siete días y/o volumen urinario  $\leq 0.5$  mL/kg/h por seis horas.

Los desenlaces secundarios incluyeron el desarrollo de LRA grave (estadios 2 y 3 de KDIGO o necesidad de terapia de sustitución renal continua), días de ventilación mecánica, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria y mortalidad hospitalaria. Análisis estadístico: las variables cualitativas se reportan como frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas se reportan como mediana con rango intercuartílico o media con desviación estándar, dependiendo la normalidad de su distribución. Para la evaluación comparativa, si las variables eran cuantitativas, se utilizó t de Student o U de Mann-Whitney, lo cual dependió de la evaluación previa de normalidad mediante Shapiro Wilk o Kolmogórov-Smirnov. Para las variables cualitativas, se utilizó  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, si en la evaluación previa del valor esperado se encontró o no un valor  $\leq 5$ . Un valor de p menor o igual a 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Construimos curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para cada biomarcador e identificamos el mejor punto de corte de índice de Youden para detectar pacientes con y sin LRA. Para analizar el desempeño diagnóstico de los biomarcadores se construyeron tablas de contingencia para realizar cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud (LR+) positiva y razón de verosimilitud negativa (LR-). Para el cálculo de LR se utilizaron formatos de cálculo estándar en los cuales  $LR+ = (\text{sensibilidad}/[1-\text{especificidad}])$ ; y  $LR- = ([1-\text{sensibilidad}]/\text{especificidad})$ . Se estimaron intervalos de confianza al 95%, tanto para proporciones como para razones de momios. Para encontrar variables independientes como predictoras de LRA, se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística binaria, tomando en cuenta las variables que mostraron relevancia y que tuvieron un valor de  $p \leq 0.1$  en el comparativo de lesión renal y no lesión. Se ajustó la razón de momios (RM) e intervalos de confianza al 95%, debido a que la incidencia de LRA fue mayor de 10%, se calculó la RM corregida para variables categóricas con la finalidad de ganar precisión en la predicción del riesgo relativo actual para muestras con una alta frecuencia del desenlace primario de la siguiente manera:  $RM \text{ corregida} = RM \text{ multivariado}/[(1-\text{incidencia del desenlace en no expuestos}) + (\text{incidencia del desenlace en no expuestos} \times RM \text{ del multivariado})$ .<sup>7</sup> La adecuación del modelo fue

evaluado utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual se consideró como relevante si la p fue mayor que 0.2. Para el análisis estadístico se utilizará el programa IBM SPSS Statistics 21.

## RESULTADOS

De los 63 pacientes incluidos, 31 (49.2%) presentaron LRA, de los cuales ocho (12.6%) presentaron LRA grave. En la *Tabla 1* se presentan las características de los pacientes estudiados por grupos.

Los pacientes con LRA tuvieron niveles más altos de creatinina basal y antecedente de dislipidemia con uso de estatinas que los pacientes que no presentaron LRA. El tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico fue mayor en los pacientes con LRA.

Los días de estancia en la UCI y hospitalaria fueron similares entre los grupos con y sin LRA. Sólo ocurrieron dos defunciones, una por cada grupo de pacientes.

En la *Figura 1* se muestra la distribución de los biomarcadores cardíacos medidos en el postoperatorio entre los grupos con y sin lesión renal aguda. Hubo diferencia significativa en los niveles de BNP [145 (62-251) vs 221.5 (138-568),  $p = 0.027$ ], usTI [2,111 (1,380-6,026) vs 5,636 (1,929-10,116),  $p = 0.023$ ], CPK-MB [13 (10-19) vs 18 (13-29),  $p = 0.010$ ] y mioglobina [276 (223-462) vs 478 (353-1,000),  $p = 0.005$ ]. Los niveles de CPK no tuvieron diferencias significativas [408 (284-629) vs 552 (324-703.5),  $p = NS$ ].

El análisis de curvas ROC reveló que la mioglobina presentó la mayor área bajo la curva (AUC) para predecir LRA (*Figura 2*). La usTI y el BNP presentaron una buena AUC (0.75, IC 95% 0.58-0.92 y 0.71, IC 95% 0.53-0.88, respectivamente). CPK y CPK-MB presentaron una moderada AUC (0.68, IC 95% 0.49-0.86 y 0.69, IC 95% 0.51-0.87, respectivamente).

Los puntos de corte óptimos para mioglobina, BNP y usTI fueron: 418 ng/mL, 154 pg/mL y 3,676 pg/mL, respectivamente. En la *Tabla 2* se muestra el análisis de pruebas diagnósticas para los diferentes puntos de corte de los biomarcadores cardíacos para predecir LRA.

Posterior al análisis multivariado, el tiempo de CEC [RM IC 95% 17.28 (1.66-179.88) y RM corregida IC 95% 6.11 (1.55-9.55),  $p = 0.01$ ] y la elevación de mioglobina fueron identificados como predictores independientes de LRA [RM IC 95% 1 (1.00-1.10) y RM corregida IC 95% 1.00 (1.00-1.10),  $p = 0.03$ ]. La creatinina basal [RM IC 95% 3.52 (0.037-337.54) y RM corregida IC 95% 2.81 (0.04-9.74),  $p = 0.58$ ] y la dislipidemia [RM IC 95% 0.25 (0.03-1.77) y RM corregida IC 95% 0.27 (0.03-1.64),  $p = 0.16$ ] no fueron predictores independientes de LRA.

## DISCUSIÓN

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo en el cual evaluamos 63 pacientes operados de cirugía de corazón.

**Tabla 1: Características demográficas de los pacientes según condición de lesión renal aguda.\***

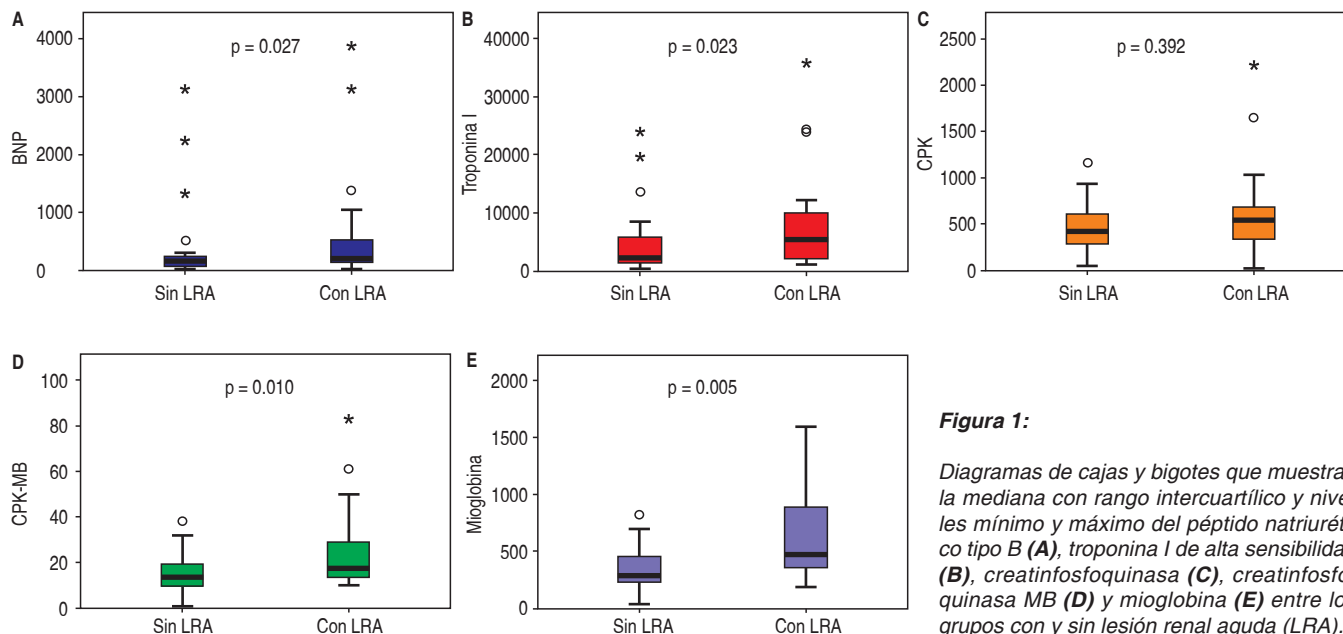
Características	Total n = 63	Grupo		p
		Sin LRA n = 32	Con LRA n = 31	
Edad (años)	66 ± 10	68 ± 10	64 ± 10	NS
Talla (cm)	168 ± 9	167 ± 9	168 ± 11	NS
Peso (kg)	73.6 ± 15	71 ± 14	76 ± 16	NS
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )**	26 ± 4	25 ± 4	27 ± 5	NS
Hombres - n (%)	40 (62)	19 (59)	21 (68)	NS
Creatinina basal (mg/dL)	0.80 (0.7-9)	0.80 (0.7-0.9)	0.90 (0.8-1.1)	0.028
TFG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )***	85 (74-93)	85 (78-96)	84 (70-99)	NS
Condiciones previas n (%)				
Diabetes mellitus	12 (19)	5 (16)	7 (23)	NS
Hipertensión	30 (47)	15 (47)	15 (50)	NS
Dislipidemia	24 (40)	17 (53)	8 (26)	0.02
Tabaquismo	33 (52)	18 (56)	15 (46)	NS
Hipotiroidismo	9 (14)	3 (9)	6 (19)	NS
SAOS	2 (3)	1 (3)	4 (13)	NS
Tromboembolia pulmonar	2 (3)	1 (3)	1 (3)	NS
Enfermedad vascular cerebral	2 (3)	0 (0)	2 (7)	NS
Fibrilación auricular	8 (12)	3 (9)	5 (16)	NS
Uso de diurético	11 (17)	5 (16)	6 (19)	NS
Características cardiovasculares basales				
Clase funcional de la NYHA, n (%)				
I	35 (55)	18 (56)	17 (55)	NS
II	22 (34)	11 (34)	11 (50)	NS
III	6 (9.4)	3 (9)	3 (10)	NS
IV	0	0	0	NS
FEVI (%)	60 (55-71.80)	60 ± 7.19	56 ± 12	NS
EuroSCORE	1.29 (0.91-5.09)	1.66 ± 1.30	1.95 ± 1.35	NS
Datos quirúrgicos				
Tipo de cirugía, n (%)				
Electiva	39 (78)	26 (81)	24 (77)	NS
Urgente	10 (20)	6 (19)	5 (16)	NS
Emergente	1 (2)	0	2 (3)	NS
IAM, n (%)	14 (28)	11 (34)	7 (23)	NS
Tiempo de CEC (min)	97 (75-120)	84 (69-103.5)	112 (88-140)	< 0.001
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	59 (50-85)	54 (46-65)	71 (52-93)	0.011
Sangrado (mL)**	300 (250-500)	300 (200-524)	300 (250-500)	NS
Desenlaces				
Mortalidad hospitalaria, n (%)	2 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.2)	NS
Días de estancia UCI	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (2-2)	NS
Días de estancia hospitalaria	7.5 (7-9)	7 (7-8)	8 (7-10)	NS

LRA = lesión aguda; TFG = tasa de filtrado glomerular; SAOS = síndrome de apnea obstructiva del sueño; NYHA = *New York Heart Association*; FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

\* Los valores ± son medias con DE, el resto se expresan como mediana con rango intercuartílico.

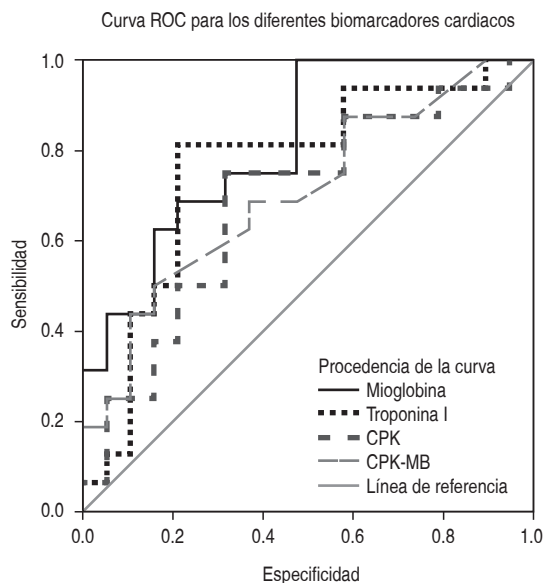
\*\* Peso dividido entre la raíz cuadrada de la talla en metros.

\*\*\* Calculada con la fórmula de CKD-EPI.



**Figura 1:**

Diagramas de cajas y bigotes que muestran la mediana con rango intercuartílico y niveles mínimo y máximo del péptido natriurético tipo B (A), troponina I de alta sensibilidad (B), creatinfosfoquinasa (C), creatinfosfoquinasa MB (D) y mioglobina (E) entre los grupos con y sin lesión renal aguda (LRA).



**Análisis de curvas ROC para predecir lesión renal aguda.**

Biomarcador	AUC (%)	p
Mioglobina	0.81 (0.66-0.95)	0.002
BNP	0.71 (0.53-0.88)	0.036
Troponina I	0.75 (0.58-0.92)	0.012
CPK	0.68 (0.49-0.86)	0.069
CPK-MB	0.69 (0.51-0.87)	0.054

ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = área bajo la curva; BNP = péptido natriurético tipo B; CPK = creatinfosfoquinasa; CPK-MB = creatinfosfoquinasa MB.

**Figura 2:** Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) de los diferentes biomarcadores postoperatorios para predecir lesión renal aguda.

El objetivo principal fue evaluar biomarcadores de lesión cardiaca que puedan predecir LRA de forma más temprana y accesible, que a la postre permitirán incidir de forma positiva en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

La incidencia y pronóstico de LRA en este grupo de pacientes era hasta hace unos años poco conocida y muchas veces infraestimada, esto se asoció con la definición utilizada y al poco conocimiento que se tenía de las complicaciones en la cirugía cardiaca. En este estudio, decidimos utilizar los criterios de AKI propuestos por la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO),<sup>8</sup> debido a que se ha demostrado que la elevación de 0.3 mg/dL de la creatinina se asocia con un incremento en la mortalidad.<sup>6</sup> En los resultados mostramos que existe una alta incidencia de LRA, lo cual concuerda con otras cohortes de adultos operados de cirugía cardiaca.<sup>9-11</sup>

Los pacientes que presentaron LRA tuvieron niveles más altos de creatinina basal, lo cual podría predisponer a estos pacientes a desarrollar LRA. Sin embargo, sabemos que el comportamiento de la creatinina está influenciado por muchos factores (edad, sexo, masa muscular, consumo de proteínas, etc.) y que su relación con la TFG no es lineal.

Encontramos una menor proporción de pacientes con antecedentes de dislipidemia y uso crónico de estatinas en el grupo que desarrolló LRA. Se ha demostrado en otros estudios que el uso de estatinas puede ejercer un efecto protector en estos pacientes, sobre todo por su efecto en el estrés oxidante.<sup>12-17</sup>

El tiempo de CEC y el pinzamiento aórtico se asoció de manera independiente al desarrollo de LRA. Belley-Coté y cols. reportaron que los pacientes con mayor tiempo CEC (media de 110 min) y pinzamiento (media de 67

Tabla 2: Análisis de pruebas diagnósticas de los diferentes puntos de corte para predecir lesión renal aguda.

Predictor	Sen (IC 95%)	Esp (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)
Mioglobina						
315	0.89 (0.66-0.98)	0.52 (0.29-0.74)	0.62 (0.42-0.80)	0.84 (0.54-0.98)	1.87 (1.16-3.01)	0.20 (0.05-0.79)
418	0.68 (0.43-0.87)	0.66 (0.43-0.85)	0.65 (0.40-0.84)	0.70 (0.45-0.88)	2.05 (1.04-4.04)	0.47 (0.22-0.98)
731	0.36 (0.16-0.61)	0.95 (0.76-0.99)	0.87 (0.47-0.99)	0.62 (0.43-0.78)	7.73 (1.04-57.24)	0.66 (0.45-0.94)
BNP (pg/mL)						
101	0.89 (0.71-0.97)	0.38 (0.21-0.57)	0.56 (0.41-0.71)	0.80 (0.51-0.95)	1.45 (1.07-1.98)	0.27 (0.08-0.88)
154	0.75 (0.55-0.89)	0.51 (0.33-0.69)	0.58 (0.40-0.74)	0.69 (0.47-0.86)	1.55 (1.01-2.36)	0.48 (0.23-1.00)
360	0.39 (0.21-0.59)	0.83 (0.66-0.94)	0.68 (0.41-0.88)	0.60 (0.44-0.75)	2.43 (1.00-6.14)	0.72 (0.51-1.00)
Troponina I (pg/mL)*						
1,903	0.82 (0.61-0.95)	0.44 (0.24-0.65)	0.57 (0.39-0.74)	0.73 (0.44-0.92)	1.47 (1.00-2.18)	0.40 (0.14-1.00)
3,676	0.65 (0.42-0.83)	0.72 (0.50-0.87)	0.68 (0.45-0.86)	0.64 (0.44-0.81)	2.32 (1.16-4.67)	0.48 (0.26-0.88)
8,783	0.34 (0.16-0.57)	0.88 (0.68-0.97)	0.72 (0.39-0.93)	0.59 (0.42-0.75)	2.80 (0.87-9.62)	0.74 (0.53-1.03)

Sen = sensibilidad; IC = intervalo de confianza; Esp = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; LR+ = razón de verosimilitud positiva; LR- = razón de verosimilitud negativa; BNP = péptido natriurético tipo B.

\*Troponina I ultrasensible.

min) presentaron más LRA.<sup>4</sup> La CEC produce respuesta inflamatoria sistémica, induce la liberación de sustancias que perjudican la coagulación y la respuesta inmunitaria de los pacientes, aumenta el tono venoso, produce liberación de catecolaminas, altera los fluidos sanguíneos y el estado de los electrolitos, disfunción miocárdica, lesión o necrosis celular y una disfunción pulmonar leve. Esta respuesta inflamatoria conduce a un movimiento de fluidos desde el espacio intravascular hacia el espacio intersticial secundario a cambios en la permeabilidad vascular y disminución de la presión oncótica, lo cual se asocia a complicaciones en el postoperatorio inmediato.<sup>18</sup> Otra situación que hay que tomar en cuenta es la disminución de la presión de perfusión a la que se ven expuestos los pacientes con CEC prolongada y que se ha relacionado ampliamente con la presencia de LRA. Todos estos efectos explican fácilmente nuestros hallazgos.<sup>19</sup>

Entre los hallazgos más significativos de nuestro estudio se encuentran los niveles más altos de enzimas cardíacas (BNP, usTI, CPK-MB y mioglobina) en pacientes que desarrollaron LRA. La mioglobina presentó la mejor AUC 0.81 (IC 95%, 0.66-0.95) para predecir LRA, al realizar análisis multivariado permaneció como un predictor independiente de LRA. Un valor de corte de 731 ng/mL tuvo una alta razón de verosimilitud positiva (LR+) para predecir LRA, lo cual significa que asumiendo una probabilidad *pretest* de 50%, una LR+ de 7.3 representa una probabilidad *posttest* de 87% de presentar LRA. Esto podría ser explicado por su ya conocido efecto deletéreo en la función renal, donde los niveles elevados de mioglobina ocasionan su libre filtración, precipitación tubular y obstrucción. También se ha demostrado que se generan radicales libres de oxígeno y peroxidación.<sup>20</sup> Existen pocas referencias en la literatura que asocien la mioglobina como marcador deletéreo de función renal en los pacientes de CC. Sin embargo, éste es un hallazgo común en estos pacientes. Este marcador podría dar pie a nuevas investiga-

ciones que permitan demostrar su utilidad y conocer un punto de corte que permita predecir LRA.

Belley-Coté y cols., encontraron que el BNP fue el más fidedigno para predecir LRA en pacientes postoperados de cirugía cardíaca (RM ajustada de 27.2, IC 95% 3.5-213.5). Otro estudio que mostró diferencia significativa a favor del BNP fue el publicado por Uptal D. Patel y cols. Este estudio de 1,139 pacientes demostró que el BNP prequirúrgico asociado con un modelo clínico es un factor de riesgo independiente para LRA grave (AUC de 0.73). También se asoció con un mayor tiempo de CEC, uso de balón de contrapulsación intraaórtico, mayor requerimiento de aminas vasoactivas, mayor estancia en terapia intensiva y mayores días de ventilación mecánica. Otra aportación relevante en esta publicación fue que el BNP pudo discriminar entre la LRA leve y severa.<sup>21</sup> En nuestro estudio encontramos un AUC de 0.75 cuando el BNP se toma en las primeras seis horas del postoperatorio. Estos hallazgos se ven apoyados por los principios fisiológicos y observaciones clínicas que se han hecho con el BNP, se sabe que tiene la capacidad de medir pequeños cambios en la función ventricular derecha o izquierda asociados a anomalías sistólicas o diastólicas, que se traduce en estrés de la pared miocárdica.<sup>21</sup>

En el caso de la usTI, pocos han sido los estudios que han apoyado su utilidad para predecir LRA en postoperados de cirugía cardíaca. Nosotros encontramos una buena AUC para predecir LRA (0.75, IC 95% 0.58-0.92). Belley-Coté y cols., reportaron que la elevación de este marcador en las primeras seis horas predecía LRA con una AUC similar a la nuestra.<sup>4</sup> En otro estudio se encontró que la usTI presentó un incremento sostenido en el grupo de LRA. También se encontró relación entre las complicaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular postoperatoria) y LRA, lo cual podría explicar el poder predictivo de la usTI.<sup>22</sup>

La CPK y CPK-MB presentaron significancia a la hora de predecir LRA en nuestros pacientes, con una

moderada AUC, mostrando menor poder predictivo que mioglobina y usTI. Similar hallazgo se vio reportado en estudio de Belley-Côté E, donde niveles más altos de CPK-MB predijeron la presencia de LRA. Por otro lado, Bucholz E y cols., reportaron en una cohorte de pacientes pediátricos que niveles más altos de CPK-MB se asociaron con una mayor RM para desarrollar LRA (RM ajustada 4.58, IC 95% 1.56-13.4), y que combinada con un modelo clínico de predicción obtuvo un mejor poder predictivo (AUC de 0.77, IC 95% 0.68-0.87).<sup>23</sup> Lo anterior evidencia la utilidad que tiene este marcador, no sólo en adultos sino también en pediátricos.

Limitaciones del estudio: no pudimos realizar la medición de biomarcadores previos al procedimiento quirúrgico. Además, el tamaño de la muestra fue limitado; sin embargo, pudimos encontrar diferencias significativas.

### CONCLUSIONES

Los niveles postoperatorios de mioglobina, BNP, usTI y CPK-MB se encuentran más elevados en los pacientes con LRA, con significancia estadística. La mioglobina demostró ser un muy buen marcador predictor de LRA, seguido de usTI y BNP. CPK y CPK-MB tuvieron un moderado poder predictor de LRA. Estos biomarcadores pueden ser adecuados para identificar pacientes con alto riesgo de LRA después de cirugía cardíaca; tienen la particularidad de encontrarse más accesibles en la mayoría de los centros médicos donde se atienden este tipo de pacientes, además de tener un menor costo, por lo que esta evidencia adquiere mayor relevancia. Probablemente la combinación de estos biomarcadores pueda mejorar el desempeño diagnóstico y pronóstico. Se requieren estudios multicéntricos adicionales con un mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1203-1210.
2. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837-1843; quiz 1852.
3. de Cal M, Haapio M, Cruz DN, Lentini P, House AA, Bobek I, et al. B-type natriuretic peptide in the critically ill with acute kidney injury. *Int J Nephrol*. 2011;2011:951629.
4. Belley-Côté EP, Parikh CR, Shortt CR, Coca SG, Garg AX, Eikelboom JW, et al. Association of cardiac biomarkers with acute kidney injury after cardiac surgery: A multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(1):245-251.e4.
5. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulu-Tata A, Chen A, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1873-1879.
6. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1692-1702.

7. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690-1691.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1.
9. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, Kagan A. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012;8(3):31-36.
10. Parida S, Badhe AS. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Anesth*. 2013;27(3):433-446.
11. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, Blaffart F, Donneau AF, Albert A, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol*. 2015;16:76.
12. Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ Jr, Pate V, Jonsson Funk M, Stürmer T, et al. Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):823-828.
13. Billings FT 4th, Pretorius M, Schildcrout JS, Mercado ND, Byrne JG, Ikizler TA, et al. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1221-1228.
14. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlborn K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37(6):1450-1457.
15. Wagner AH, Köhler T, Rückschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1):61-69.
16. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1997;272(50):31725-31729.
17. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6(12):1399-1402.
18. Fischer UM, Weissenberger WK, Wartens RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion*. 2002;17(6):401-406.
19. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):500-514.
20. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014;18(3):224.
21. Patel UD, Garg AX, Krumholz HM, Shlipak MG, Coca SG, Sint K, et al. Preoperative serum brain natriuretic peptide and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation*. 2012;125(11):1347-1355.
22. Omar AS, Mahmoud K, Hanoura S, Osman H, Sivadasan P, Sudarsanan S, et al. Acute kidney injury induces high-sensitivity troponin measurement changes after cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):15.
23. Bucholz EM, Whitlock RP, Zappitelli M, Devarajan P, Eikelboom J, Garg AX, et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery. *Pediatrics*. 2015;135(4):e945-e956.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Correspondencia:

Alfredo Aisa Álvarez  
Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas,  
01120, Alcaldía Álvaro Obregón,  
Ciudad de México, México.  
Tel: 5552308000, ext. 8594  
E-mail: alfredoaisaa@gmail.com