



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Individualización de la presión de perfusión media en cirugía cardíaca para la prevención de la lesión renal aguda y sus consecuencias en pacientes de riesgo

Alícia Molina Andújar

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

# **Individualización de la presión de perfusión media en cirugía cardíaca para la prevención de la lesión renal aguda y sus consecuencias en pacientes de riesgo**

Memoria de tesis doctoral presentada por Alícia Molina Andújar para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida y tutorizada por Esteban Poch López de Briñas, consultor senior, jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Clínic de Barcelona y Profesor Agregado de nefrología de la Universidad de Barcelona.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Enero 2024



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA





## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a Esteban Poch por la tutorización de esta tesis. Su guía tanto clínica como científica ha sido de gran valor para su desarrollo.

Gracias a todo el equipo de anestesiología de la sección de cirugía cardíaca y perfusionistas, con especial mención a Cristina Ibáñez, Purificación Matute e Irene Rovira. Todos ellos me han acogido en los quirófanos 3 y 4, en los que he compartido largas tardes.

También quiero agradecer a todo el equipo médico y de enfermería de la UCI de cardiovascular y coronaria por su colaboración activa en el ensayo clínico PrevHemAKI, sin los cuales no habría sido posible su realización.

Me gustaría agradecer a Víctor Escudero y Álvaro Lucas por su ayuda e implicación en la recogida de datos de los dos estudios retrospectivos que componen la presente tesis. Trabajar con ellos ha sido un placer y espero haberles contagiado mi pasión por la investigación clínica.

También quiero agradecer a todos los pacientes que aceptaron participar en el ensayo clínico PrevHemAKI, en un momento de incertidumbre por la pandemia COVID19 y en un escenario de dudas y miedos como es la cirugía cardíaca. Ellos son y serán el motor de mi trabajo.

Por último pero no menos importante, quiero agradecer a mi familia y seres queridos que me han apoyado durante todos estos años de investigación. Sin su cariño y soporte esta tesis no habría sido posible.



## **FINANCIACIÓN**

La presente tesis ha sido posible gracias a la concesión a la doctoranda del “Ajut Josep Font 2019” del hospital Clínic de Barcelona por el proyecto “Fracaso renal agudo post cirugía cardíaca: prevención mediante manejo hemodinámico intensivo individualizado” en la convocatoria 2019.





## ÍNDICE

|   |     |
|---|-----|
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....   | 7   |
| <b>1-Lesión renal aguda</b> .....   | 9   |
| 1.1 Clasificación de la lesión renal aguda.....   | 9   |
| 1.2 Controversias en el uso de creatinina como biomarcador<br>de lesión renal aguda.....                | 13  |
| 1.3 Fenotipos de lesión renal aguda.....  | 14  |
| <b>2-Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca</b> .....   | 15  |
| 2.1. Definición y epidemiología.....  | 15  |
| 2.2 Fisiopatología.....   | 16  |
| 2.3 Escalas de riesgo.....  | 20  |
| 2.4 Estrategias de prevención intraoperatoria.....  | 23  |
| 2.5 Estrategias de prevención post-operatoria.....  | 27  |
| 2.6 Cirugía cardíaca como modelo cuasi experimental de lesión renal aguda.....                          | 30  |
| <b>3-Transición de lesión renal aguda a enfermedad renal crónica</b> .....                              | 31  |
| 3.1 Fisiopatología y concepto de transición de lesión renal aguda a enfermedad renal<br>crónica.....    | 31  |
| 3.2 Identificación de pacientes con riesgo de enfermedad renal crónica post-<br>lesión renal aguda..... | 32  |
| 3.3. Seguimiento post-lesión renal aguda.....   | 35  |
| <b>HIPÓTESIS</b> .....  | 39  |
| <b>OBJETIVOS</b> .....  | 43  |
| <b>MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS</b> .....   | 47  |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....  | 89  |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....   | 103 |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | 107 |

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Criterios RIFLE, AKIN y KDIGO para la clasificación de la lesión renal aguda

Tabla 2. Propuesta de nueva clasificación de la lesión renal aguda

Tabla 3. Variables incluidas en el *EuroSCOREII*, *Cleveland Clinic Score* y *Leicester Score*

Tabla 4. Resumen de principales estrategias de prevención de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca

Tabla 5. Estadios de Enfermedad Renal Aguda

Tabla 6. Puntuación de escala CC-ERC

Figura 1. fisiopatología de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca

Figura 2. Factores de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca

Figura 3. Ilustración de las variables que componen la presión de perfusión

## ABREVIATURAS

ADQI - Acute Disease Quality Initiative

ARA2 - Antagonista del receptor de angiotensina II

BCP - Bypass cardiopulmonar

CaO<sub>2</sub> - Concentración arterial de oxígeno

CCS – Cleveland Clinic Score

DAMPs - Damage-associated molecular patterns

DO<sub>2</sub> – aporte de oxígeno

EO<sub>2</sub> – Extracción de oxígeno

ERA – Enfermedad renal aguda

ERC -Enfermedad renal crónica

ERCT -Enfermedad renal crónica terminal

Euroscore II - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II

FGe -Filtrado glomerular estimado

fHb – Hemoglobina libre

GC – Gasto cardíaco

IECA – Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC – Índice de masa corporal

iSGLT2 – Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo II

KIM1 – Kidney injury molecule 1

LRA – Lesión renal aguda

LRA-CC – Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca

LS – Leicester score

MAKE – Major adverse kidney events

MEL – Microémbolos lipídicos

NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin

PAM – Presión arterial media

PPM – Presión de perfusión media

PVC – Presión venosa central

RIFLE- clasificación Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease

ROS – Especies reactivas de oxígeno

sCr – Creatinina sérica

SIRS – Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TIMP-2- IGFBP7 - Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 - insulin-like growth factor binding protein 7

TRS – Terapia renal sustitutiva

UCI – Unidad de cuidados intensivos

VO<sub>2</sub> – Consumo de oxígeno

## ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de tres artículos:

**1-Molina Andújar A**, Lucas A, Escudero VJ, Rovira I, Matute P, Ibañez C, Blasco M, Sandoval E, Ruiz J, Chorda Sánchez M, Piñeiro GJ, Quintana E, Poch E. Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery and Performance of Leicester Score in a Spanish Cohort. *J Clin Med.* 2022;11(4):904

Factor de impacto del año de la publicación: 3.9 (2022)

Cuartil del año de la publicación: Q2 (2022)

**2-Molina Andújar A**, Escudero VJ, Piñeiro GJ, Lucas A, Rovira I, Matute P, Ibañez C, Blasco M, Quintana LF, Sandoval E, Sánchez MC, Quintana E, Poch E. Impact of cardiac surgery associated acute kidney injury on 1-year major adverse kidney events. *Front Nephrol.* 2023; 3:1059668.

Factor de impacto del año de la publicación: 3.9 (2022)

Cuartil del año de la publicación: Q2 (2022)

**3- Molina-Andújar A**, Rios J, Piñeiro GJ, Sandoval E, Ibañez C, Quintana E, Matute P, Andrea R, Lopez-Sobrino T, Mercadal J, Reverter E, Rovira I, Villar AM, Fernandez S, Castellà M, Poch E. Assessment of Individualized Mean Perfusion Pressure Targets for the Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury-The PrevHemAKI Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2023;18;12(24):7746.

Factor de impacto del año de la publicación: 3.9 (2022)

Cuartil del año de la publicación: Q2 (2022)



## INTRODUCCIÓN





## 1. LESIÓN RENAL AGUDA

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida de la función renal debida a una disminución brusca del filtrado glomerular (FG) en un corto plazo de tiempo (horas, días). Puede ser secundaria a múltiples etiologías y su expresión común es el aumento sérico de los productos nitrogenados acompañado o no de disminución de volumen de diuresis [1].

La incidencia de LRA en pacientes hospitalizados es de aproximadamente el 15% y de más del 50% en pacientes críticos, y se asocia a un aumento de morbimortalidad [2-3].

### 1.1 Clasificación de LRA

La primera clasificación de consenso se publicó en 2004 [4]. La Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group publicó la clasificación RIFLE, que incluía tres estadios de LRA en función de los niveles de creatinina sérica (sCr), filtrado glomerular (FG) y volumen de diuresis. Se definió LRA como un incremento de sCr  $\geq 50\%$  a lo largo de 7 días, descenso de FG  $> 25\%$  o descenso del volumen de diuresis  $> 25$  ml/kg/h durante  $\geq 6$ h. Esta definición nos lleva a dos problemas, pues el tiempo requerido para tener un aumento del 50% de sCr es directamente proporcional a la creatinina basal, y el FG en sí no es un buen indicador de función renal durante la LRA. El estadio inicial de LRA se definió como "Risk", que podía progresar a estadios más avanzados: el estadio 2 (injury) se definió como incremento de sCr  $\geq 2$  veces el valor basal, descenso del FG  $> 50\%$  o volumen urinario  $< 0.5$  ml/kg durante  $\geq 12$  h; el estadio 3 (failure) se definió como incremento de la sCr  $\geq 3$  veces el valor basal, descenso de  $> 75\%$  del FG, sCr  $\geq 354$   $\mu$ mol/L ( $> 4$  mg/dL) con un incremento agudo de al menos  $44$   $\mu$ mol/L ( $> 0.5$  mg/dl) , o un descenso del volumen de diuresis  $< 0.3$  ml/kg/h  $\geq 24$ h o anuria  $\geq 12$ h. La clasificación también incluía dos estadios a largo plazo: lesión renal persistente  $> 4$  semanas (loss) y la completa pérdida de función renal  $> 3$  meses (enfermedad renal crónica terminal [ERCT]).

En el año 2007, el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) propuso una nueva clasificación que también incluía 3 estadios de LRA pero con algunos cambios [5]: se incluyó un incremento absoluto de sCr de al menos 26.4  $\mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/dL) con 48h de diferencia en el estadio 1; los pacientes que requerían TRS se clasificaron como estadio 3 independientemente de la sCr; y los cambios de FG y los estadios a largo plazo se eliminaron. El diagnóstico de LRA con esta nueva clasificación se basaba en el cambio entre dos valores de creatinina en un periodo de 48h en comparación en la semana requerida por los criterios RIFLE, pero la severidad de la LRA de la clasificación AKIN sí requería este periodo de una semana, basándose en cambios de sCr respecto los basales.

En el año 2012, se crearon los criterios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), los cuales incorporaron en el estadio 1, el incremento de 26.5  $\mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/dl) de creatinina en un periodo de 48h de la clasificación AKIN pero también el incremento de sCr 1.5-1.9 veces dentro de una semana, junto con el volumen de diuresis  $<0.5 \text{ mL/kg/h}$  durante 6 horas [6]. TABLA 1.

Tabla 1. Criterios RIFLE, AKIN y KDIGO para la clasificación de la LRA.

|                     | Criterio bioquímico<br>(creatinina sérica)  | Criterio volumen de<br>diuresis                             |
|---------------------|---|---|
| <i>RIFLE (2004)</i> |   |   |
| RISK                | Incremento sCr $\geq 1.5$ x el valor basal o descenso de FG $>25\%$ en menos de 7 días  | $<0.5$ mL/kg/h por $\geq 6$ horas                           |
| INJURY              | Incremento sCr $\geq 2$ x el valor basal o descenso de FG $>50\%$ en menos de 7 días  | $<0.5$ mL/kg/h por $\geq 12$ horas                          |
| FAILURE             | Incremento sCr $\geq 3$ x el valor basal o $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) con incremento agudo de al menos 44 $\mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dL) o descenso de FG $>75\%$ en menos de 7 días | $<0.3$ mL/kg/h por $\geq 24$ horas o anuria $\geq 12$ horas |
| LOSS                | Lesión renal persistente $>4$ semanas   |   |
| ESKD                | Pérdida completa de función renal por $>3$ meses  |   |
| <i>AKIN (2007)</i>  |   |   |
| Estadío 1           | Incremento de sCr $\geq 26.4$ $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) o $\geq 1.5$ x el valor basal en 48 horas   | $<0.5$ mL/kg/h por $\geq 6$ horas                           |
|                     |   |   |

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
| Estadío 2           | Incremento de sCr $\geq 2$ x el valor basal en menos de 7 días   | <0.5 mL/kg/h por $\geq 12$ horas                          |
| Estadío 3           | Incremento sCr $\geq 3$ x el valor basal o $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) con incremento agudo de al menos 44 $\mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dL) o inicio de terapia renal sustitutiva en menos de 7 días | <0.3 mL/kg/h por $\geq 24$ horas o anuria $\geq 12$ horas |
| <i>KDIGO (2012)</i> |  |   |
| Estadío 1           | Incremento de sCr $\geq 26.4$ $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) en 48h o $\geq 1.5$ x el valor basal en menos de 7 días  | <0.5 mL/kg/h por $\geq 6$ horas                           |
| Estadío 2           | Incremento de sCr $\geq 2$ x el valor basal en menos de 7 días   | <0.5 mL/kg/h por $\geq 12$ horas                          |
| Estadío 3           | Incremento sCr $\geq 3$ x el valor basal o $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) en menos de 7 días o inicio de terapia renal sustitutiva   | <0.3 mL/kg/h por $\geq 24$ horas o anuria $\geq 12$ horas |

\*Tabla original

sCr: creatinina sérica; ESKD: enfermedad renal crónica terminal

## 1.2 Controversias del uso de creatinina como biomarcador de LRA

Las clasificaciones de LRA utilizan la Cr como marcador, pero éste es controvertido puesto que los cambios de creatinina reflejan cambios en el aclaramiento de ésta y se corresponde con la función renal solamente en estados de estabilidad, pero no con cambios abruptos de filtrado glomerular (se estima un tiempo aproximado de 48h en alcanzar el equilibrio después de la reducción del filtrado glomerular). Por otro lado, los valores de creatinina pueden verse afectados por la masa muscular y dieta.

Se ha propuesto cistatina C como una mejor alternativa para la estimación del filtrado glomerular, al no verse afectada por dieta y masa muscular, pero requiere también de un estado de estabilidad para reflejar el filtrado glomerular [7,8].

Dado que la elevación de creatinina y cistatina C ocurren después de la caída del filtrado glomerular, y que son marcadores de función renal, se están intentando incorporar biomarcadores que permitan detectar el daño estructural del riñón, que ocurre con antelación a la elevación de creatinina y/o marcadores de aquel daño que va a persistir en el tiempo. Recientemente se ha propuesto una re-clasificación de la LRA [9] basada en biomarcadores funcionales (creatinina, cistatina C y diuresis) en conjunto con nuevos biomarcadores de estrés tisular (*tissue inhibitor of metalloproteinases 2* (TIMP-2) e *insulin-like growth factor binding protein 7* (IGFBP7)-Nephrocheck ®) y daño tisular (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* [NGAL], *Kidney Injury Molecule-1* [KIM1] etc), el estudio específico de los cuales escapa del propósito de la presente tesis.

La propuesta de re-clasificación menciona un estadio 1S, que identifica un estadio precoz donde tenemos elevación de biomarcadores de lesión tisular pero no elevación de creatinina ni disminución de diuresis, así como subestadios de lesión renal en función de la elevación o no de biomarcadores. TABLA 2.

Tabla 2. Propuesta de nueva clasificación de la LRA

| Criterio funcional  | Estadio | Biomarcador de estrés o daño |
|---|---------|------------------------------|
| Sin cambios en creatinina ni volumen urinario   | 1S      | Positivo                     |
| Incremento de sCr $\geq$ 26.4 $\mu$ mol/L (0.3 mg/dL) en 48h o $\geq$ 1.5 x el valor basal  | 1A      | Negativo                     |
|   | 1B      | Positivo                     |
| Incremento de sCr $\geq$ 2 x el valor basal   | 2A      | Negativo                     |
|   | 2B      | Positivo                     |
| Incremento sCr $\geq$ 3 x el valor basal o $\geq$ 354 $\mu$ mol/L (4 mg/dL) con incremento agudo de al menos 44 $\mu$ mol/L (0.5 mg/dL) o inicio de terapia renal | 3A      | Negativo                     |
|   | 3B      | Positivo                     |

\*Adaptación de Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019209

sCr: creatinina sérica

### 1.3 Fenotipos de LRA

Los subfenotipos de LRA dependen de los mecanismos fisiopatológicos de ésta. Clásicamente se ha clasificado la LRA en pre-renal, renal y post-renal en alusión a un mecanismo funcional, intrínseco u obstructivo. En el décimo encuentro de la ADQI en 2012 se recomendó abandonar estos términos para ser sustituidos por “funcional”, “daño renal” o combinación de ambos. El término funcional englobaría cambios que impliquen baja perfusión (hipovolemia, congestión, síndrome hepatorenal etc) y con daño renal se englobaría una lesión establecida. De nuevo, se sugiere el uso de

biomarcadores para ayudar a una clasificación más precisa de la LRA [10]. Sin embargo, tanto éste como otros biomarcadores similares, cuya descripción queda fuera del propósito de esta tesis, pueden no ser específicos de la enfermedad renal y, en consecuencia, deben someterse a interpretación en función del estado clínico [11].

## **2. LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDÍACA**

### 2.1 Definición y epidemiología

La incidencia de lesión renal aguda post-cirugía cardíaca (LRA-CC) es de hasta un 30% y entre un 2-5% de los pacientes requieren terapia renal sustitutiva (TRS) durante el episodio. La LRA en este contexto confiere a los pacientes hasta 5 veces mayor riesgo de mortalidad durante el ingreso y cuando esta se asocia a TRS, la mortalidad puede llegar a ser del 50% [12]. Su clara influencia en el pronóstico de estos pacientes hace que su reconocimiento sea de vital importancia.

Uno de los mayores problemas en el estudio de la LRA es que a lo largo de los años ha habido diversas definiciones, haciendo difícil comparar los resultados de los estudios realizados en este campo. Estudios recientes compararon las tres definiciones de LRA mencionadas en el apartado anterior en el escenario de LRA-CC y concluyeron que la clasificación RIFLE era la mejor a la hora de predecir mortalidad a corto plazo, seguida de la definición de LRA persistente (incremento de sCr >0.3 mg/dl en <48h que persiste a las 72h) [13]. En este sentido, otros estudios han observado que la LRA de mayor duración se correlaciona con un peor pronóstico [14]. A pesar de ello, los criterios óptimos para definir LRA-CC aún están en debate. A pesar de que la LRA con necesidad de TRS es el escenario con peor pronóstico, también la LRA estadio 1, la forma más frecuente de LRA, ha demostrado correlacionarse de forma independiente con mortalidad por todas las causas [15].

Es importante también considerar las limitaciones de la sCr, necesaria para la definición de LRA, en este escenario particular. Por un lado, el valor de sCr se ve

afectado por la dilución posterior al *bypass* cardiopulmonar, lo cual conlleva una potencial infraestimación de la creatinina basal. Por otro lado, la producción de creatinina depende de la masa muscular y actividad física, la cual se ve reducida en los pacientes en unidades de UCI [16]. En lo que respecta al volumen de diuresis después de cirugía cardíaca, se ve afectado frecuentemente por el uso de manitol en la solución de cebado del *bypass* cardiopulmonar. Además, el uso de diuréticos en el post-operatorio puede demorar el diagnóstico puesto que su uso no se incluye en ninguna de las tres definiciones de LRA [17]. Por estos dos motivos, la mayor parte de estudios que valoran LRA-CC han excluido este criterio para su diagnóstico.

La importancia de LRA-CC no solo se limita a pronóstico a corto plazo sino también a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC). En el año 2018, *Legouis D et al* desarrolla un *score* para predecir la ERC *de novo* un año después de una cirugía cardíaca, basado en edad, filtrado glomerular pre-operatorio, tipo de cirugía, tiempo de clampaje y presencia o no de LRA y grado de ésta. Con más de 3 puntos, el riesgo de ERC al año era de >50%, definiendo ERC como al menos dos valores de FG estimado (FG e) <60 ml/min separados por un intervalo de 90 días de acuerdo con las guías KDIGO y medido durante los primeros 12 meses después del procedimiento [18].

## 2.2. Fisiopatología

A pesar de que existen factores de riesgo preoperatorios para la LRA-CC que se tratarán en el próximo apartado, el *bypass* cardiopulmonar (BCP) durante la cirugía cardíaca confiere por sí solo el mayor contribuyente a la LRA-CC.

La fisiopatología del daño renal asociado al BCP es multifactorial y aún poco conocida. Hay cuatro grandes factores a considerar: 1) El mismatch aporte/consumo de oxígeno; 2) Activación de respuesta inflamatoria sistémica 3) Hemólisis y 4) Microémbolos. FIGURA 1.



### 2.2.1 *Mismatch* aporte/consumo de oxígeno

La oxigenación de los órganos viene determinada por un equilibrio entre aporte de oxígeno ( $DO_2$ ) y consumo de oxígeno ( $VO_2$ ). Uno de los principales mecanismos para asegurar el balance entre  $DO_2$  y  $VO_2$  es aumentando la extracción de oxígeno ( $EO_2$ ). Cuando el  $VO_2$  no puede mantenerse, la oxigenación tisular se ve comprometida y se inicia el metabolismo anaeróbico para mantener la producción de energía. El nadir de  $DO_2$  sobre el que se inicia el metabolismo anaeróbico es diferente para cada órgano.

Al igual que en otros órganos, el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ) son los dos principales determinantes del  $DO_2$  renal ( $RDO_2$ ). En el riñón, la médula es el área de mayor riesgo de desbalance  $RDO_2/RVO_2$ . Este alto riesgo es causado por tres aspectos: en primer lugar, la distribución de flujo renal no es homogénea entre córtex y médula, yendo la mayor parte del flujo al primero, para priorizar el filtrado glomerular. En segundo lugar, la médula es el área de mayor  $VO_2$  (principalmente por la reabsorción tubular de sodio) a pesar de recibir menor flujo sanguíneo. El tercer aspecto es que la reabsorción tubular de sodio y por tanto el  $VO_2$  de la médula dependen del FG y la filtración de sodio en el córtex. Así, aumentos de FG y filtración de sodio en el córtex condicionan un mayor consumo de oxígeno en la médula. Dado que la médula renal sufre de un bajo flujo sanguíneo y aporte de oxígeno mientras consume grandes cantidades de este, esto le confiere un estado de constante riesgo de isquemia. El BCP puede agravar esta condición al afectar al flujo, presión arterial media (PAM) y el contenido arterial de oxígeno [19].

El GC y las resistencias vasculares periféricas determinan la PAM. Por un lado, el flujo de bomba reemplaza el GC durante el BCP y por lo tanto, un aumento del flujo de bomba condiciona un aumento de PAM. Este aumento de PAM puede contribuir a mejorar la relación  $RDO_2/RVO_2$  durante el BCP. Sin embargo, el aumento de PAM mediante vasoconstrictores o el aumento de flujo de bomba, como se explicará en apartados posteriores, son controvertidos como medidas de prevención de LRA-CC [20,21].

En cuanto a la  $CaO_2$ , las condiciones que la afectan pueden inducir cambios en la  $RDO_2$ . Principalmente un hematocrito bajo secundario a hemodilución durante el BCP

incrementa el riesgo de LRA-CC [22]. A pesar de esto, como se explicará en apartados posteriores, no hay evidencia de que la transfusión de glóbulos rojos sea efectiva en su prevención [23].

### 2.2.2 Respuesta inflamatoria sistémica

El BCP induce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el cual conduce a un daño endotelial, disrupción de la microcirculación y disfunción orgánica incluyendo LRA [24]. El SRIS implica una activación del sistema inmunitario y reacción inflamatoria masiva provocada por una liberación sistémica de citocinas con activación del sistema de complemento. Se cree que los mecanismos del SRIS asociada al BCP son: 1) El contacto de los componentes sanguíneos con el material del circuito de BCP lo que activa el sistema de complemento; 2) el daño de isquemia reperusión generado por el clampaje aórtico; 3) la endotoxemia [25]. En cuanto a la endotoxemia, se ha demostrado la presencia de endotoxina (o lipopolisacárido) en la sangre en pacientes con BCP y se cree que esto es debido además a traslocación bacteriana debido a vasoconstricción, hipoperfusión e isquemia esplácnica, aunque no se ha correlacionado el grado de endotoxemia con peor pronóstico [26-28].

Cuando el SRIS es desproporcionado y no contrabalanceado, el resultado final es trombosis microvascular, disrupción endotelial, disfunción mitocondrial, apoptosis y finalmente fallo orgánico [29].

### 2.2.3 Hemólisis

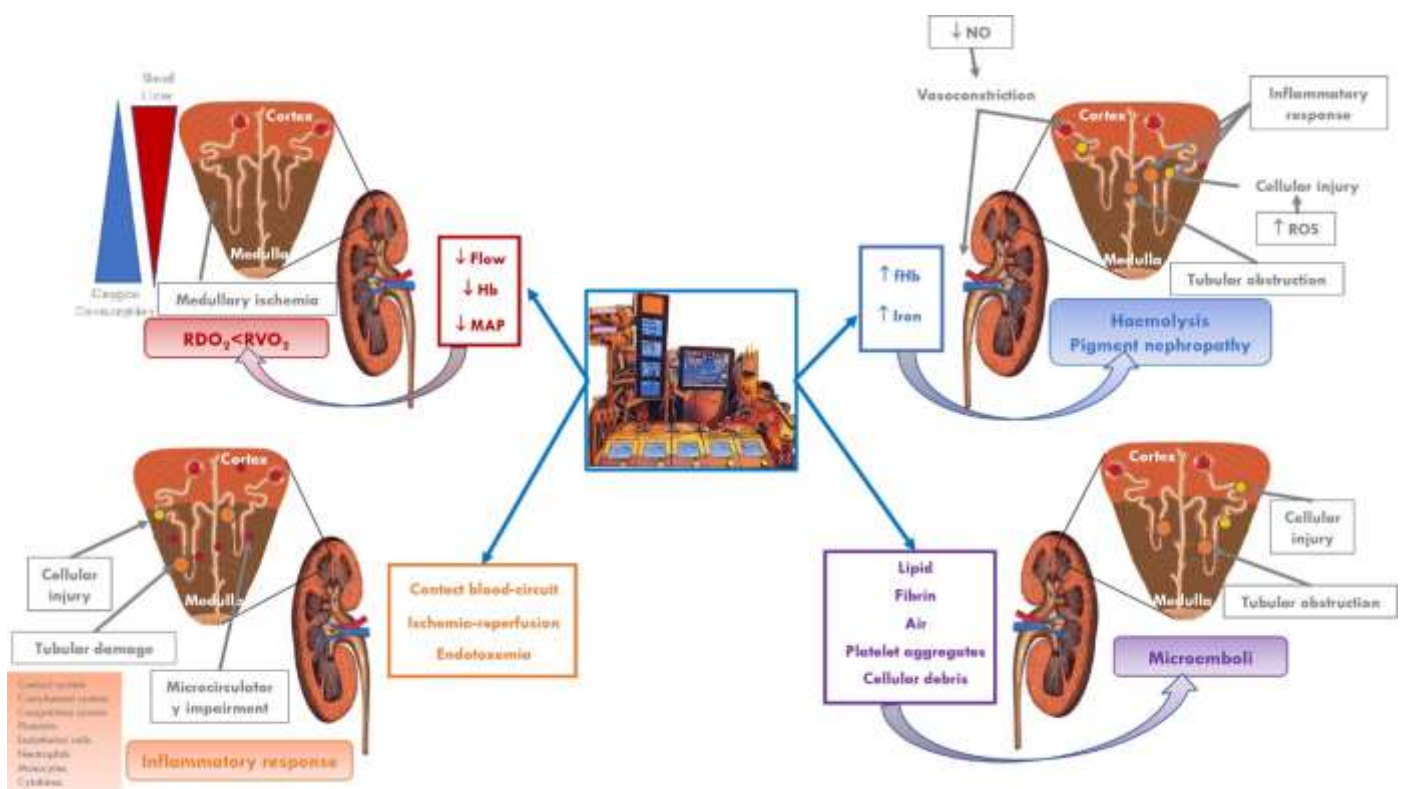
Los mecanismos que inducen a hemólisis en el BCP incluyen el contacto sangre-circuito, contacto sangre-aire, la presión de succión negativa y tensión de corte. Los glóbulos rojos dañados liberan hemoglobina libre (fHb) al plasma, la cual desencadena un estado proinflamatorio y estrés oxidativo. Se han asociado mayores niveles de fHb después de cirugía cardíaca a mayor incidencia de LRA-CC [30,31]. Los mecanismos de daño tubular renal asociado a fHb son en primer lugar, el depósito directo de fHb que obstruye los túbulos renales y en segundo lugar, la ruptura de fHb en productos que desencadenan estrés oxidativo y respuesta inflamatoria. Por otro

lado, la liberación de hierro por la fHb producto de la hemólisis y mioglobina producto de la rbdomiolisis también juega un papel en la LRA-CC. La liberación aguda de hierro satura la transferrina y conduce a niveles anormales de hierro libre en plasma que genera especies reactivas de oxígeno (ROS), dañan las membranas celulares y contribuye al daño renal [32-33].

## 2.2.4 Microémbolos

La liberación de microémbolos lipídicos (MEL) en pacientes sometidos a BCP causan un daño directo mecánico e indirecto mediante citotoxicidad de los lípidos y ácidos grasos que forman los MEL [34]. Se han descrito también microémbolos de fibrina, agregados plaquetarios, celulares y de aire [35].

Figura 1 Fisiopatología de la LRA asociada a cirugía cardíaca.



36- Eduard Quintana, Cristina Ibáñez, Juan Perdomo, Alicia Molina-Andujar, Esteban Poch, - Kidney injury in cardiopulmonary bypass. In Cardiopulmonary Bypass. Edi: Kaan Kirali, Joseph S. Coselli, Afksendiyos Kalangos. Academic Press,2023, pp 699-721, ISBN 9780443189180, <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18918-0.00045-0>.

Hb, Hemoglobina; MAP, presión arterial media; RDO<sub>2</sub>, aporte renal de oxígeno; RVO<sub>2</sub>, consumo renal de oxígeno; ROS, radicales libres de oxígeno; NO, óxido nítrico; fHb, hemoglobina libre.

### 2.3 Escalas de riesgo

Identificar a los pacientes con mayor riesgo de LRA-CC en el preoperatorio es de vital importancia tanto en la clínica como en el campo de la investigación, para así extremar las precauciones y también detectar a aquellos que podrían beneficiarse de estudios de intervención.

Se han desarrollado diversos *scores* predictivos basados en factores de riesgo preoperatorios, siendo el *Cleveland Clinic Score* (CCS) el más ampliamente extendido y validado, no sólo para predecir riesgo de requerir TRS sino también LRA severa. Esta escala se creó en el año 2012 pero más recientemente se ha añadido a las variables del modelo el hematocrito nadir intraoperatorio para mejorar el área bajo la curva de la escala, especialmente en aquellos pacientes sin enfermedad renal crónica previa. El *score* original contiene como variables: sexo, presencia de insuficiencia cardíaca, fracción de eyección reducida, uso preoperatorio de balón de contrapulsación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía cardíaca previa, cirugía emergente, tipo de cirugía y creatinina preoperatoria [37].

Otro *score* predictivo de amplio uso en la cirugía cardíaca es el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (*EuroSCORE II*), modelo que predice mortalidad tras cirugía cardíaca, actualizado en 2012 desde el primer *EuroSCORE* publicado en 1999 [38]. Aunque no es su objetivo, se ha observado asociación entre el *EuroSCORE* y la LRA-CC pero al igual que el CCS, la predicción se relaciona fundamentalmente en la LRA grave.

Posteriormente, *Birnie K et al* crearon en 2014 un *score* específico de LRA-CC de cualquier grado (*Leicester Score*), con mejor discriminación que CCS [39]. Dicho *score* incluye: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico, disnea, diabetes, enfermedad vascular periférica, hipertensión, hemoglobina preoperatoria, filtrado glomerular preoperatorio, tiempo desde cateterismo cardíaco hasta cirugía, enfermedad de tres vasos, fracción de eyección, urgencia quirúrgica y tipo de cirugía.

TABLA 3. En el año 2020, *Grieshaber P et al* realizaron un estudio en que se estratificaban pacientes por CCS y *Leicester score* (LS) y en aquellos con alto riesgo,

se evaluaba TIMP-2- IGFBP-7 en orina (nephrocheck®) a las 4h de la cirugía. En este estudio, nephrocheck® no añadió valor a los datos clínicos [40].

Tabla 3. Variables incluidas en el *EuroSCOREII*, *Cleveland Clinic Score* y *Leicester Score*.

| <b>EuroSCORE II</b>   | <b>Cleveland Clinic Score</b>  | <b>Leicester Score</b>  |
|---|--|---|
| Edad  |  | Edad  |
|   | Género   | Género  |
| Función renal preoperatoria (fórmula Cockroft–Gault, ml/min): >85, 50–85, | Función renal preoperatoria (creatinina, mg/dL): <1.2, 1.2-2.1, >2.1 | Función renal preoperatoria (fórmula Cockroft–Gault, ml/min): >90–60–89, 30–59, <30 |
| Mobilidad reducida  |  |   |
| Enfermedad Pulmonar Crónica   | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requiere tratamiento     |   |
| Cirugía cardíaca previa   | Cirugía cardíaca previa  |   |
| Endocarditis activa   |  |   |
| Estado preoperatorio crítico  | Uso de balón de contrapulsación intraaórtico preoperatorio           |   |
| Diabetes mellitus con uso de insulina                                     | Diabetes mellitus con uso de insulina                                | Diabetes mellitus   |
| NYHA clase (I–IV) /angina clase IV  | Insuficiencia cardíaca   | NYHA clase (I–IV)   |
| Función ventricular izquierda (%): >50, 31–50, 21–30, <21                 | Función ventricular izquierda <35%                                   | Función ventricular izquierda (%) 50, 40–49, <40                                    |
| Infarto agudo de miocardio reciente (<90 días)                            |  |   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Hipertensión pulmonar:<br>presión arterial sistólica<br>31-55 mmHg, >55 mmHg                            |  |  |
| Urgencia quirúrgica:<br>(electiva, urgente,<br>emergente, desesperada)                                  | Cirugía emergente  | Urgencia quirúrgica<br>(electiva, urgente,<br>emergente)   |
| Tipo de procedimiento<br>( <i>bypass</i> , <i>no-bypass</i> , 2<br>procedimientos, 3<br>procedimientos) | Tipo de procedimiento<br>( <i>bypass</i> , valvular, valvular<br>+ <i>bypass</i> , otro) | Tipo de procedimiento:<br><i>bypass</i> , válvula aislada,<br>válvula + <i>bypass</i> ,<br>otro/múltiple |
| Intervención sobre aorta<br>torácica  |  |  |
|   |  | Índice de masa corporal<br>(kg/m <sup>2</sup> ): <20, 20-24, 25-<br>29, 30-34, >34                       |
|   |  | Hábito tabáquico: no<br>fumador, exfumador,<br>fumador   |
|   |  | Hipertensión   |
|   |  | Enfermedad vascular<br>periférica  |
|   |  | Hemoglobina<br>preoperatoria (g/dL) (<10,<br>10-11.9, ≥ 12)  |
|   |  | Enfermedad coronaria de<br>tres vasos  |
|   |  | Tiempo desde<br>cateterismo hasta la<br>cirugía  |

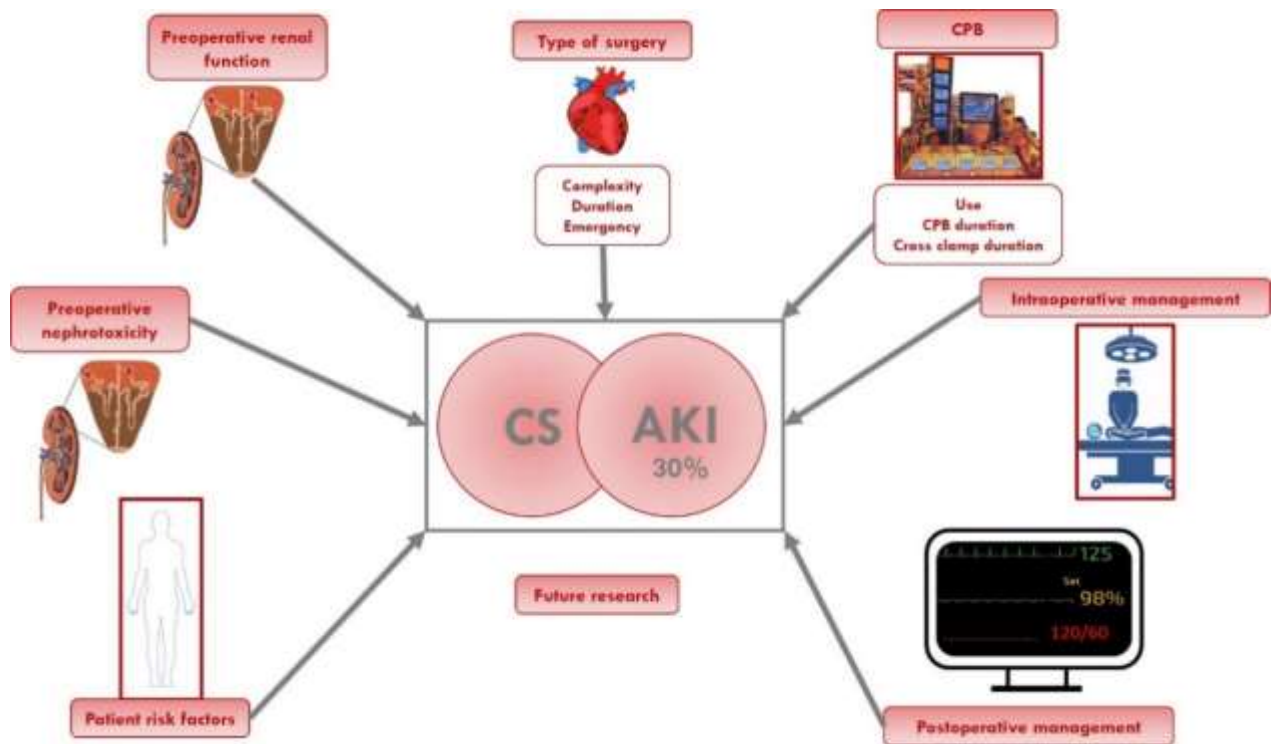
\*Tabla original

Recientemente se han desarrollado *scores* que combinan variables clínicas y biomarcadores. En el año 2019 *McBride WT et al* publicaron un *score* de riesgo que incluía variables pre-quirúrgicas (edad, IMC y diabetes), intraoperatorias (tiempo de clampaje, tiempo de BCP, necesidad de balón de contrapulsación, necesidad de transfusión y re-esternotomía) así como biomarcadores que se median pre-cirugía y durante las primeras 24h. En el pre-operatorio, el biomarcador tumor necrosis factor receptor -1 (sTNFR1) tuvo el mayor valor predictivo en cuanto a riesgo de LRA-CC y en el post-operatorio, la mayor capacidad predictiva la obtuvo una combinación de *Heart-type fatty acid binding protein* (H-FABP), *midkine* y *soluble tumour necrosis factor receptor -2* (sTNFR2). La combinación de biomarcadores con factores de riesgo clínicos pre-operatorios y intraoperatorios mejoró el área bajo la curva por lo que los autores consideran que esta debería ser la dirección de los nuevos *scores* que se desarrollen [41].

#### 2.4. Estrategias de prevención intraoperatorias

El BCP es considerado uno de los factores claves en la LRA-CC. FIGURA 2. Aun así, no se ha demostrado que la realización de la cirugía cardíaca sin BCP reduzca el riesgo de LRA-CC [42]. El principal problema cuando se trata de buscar estrategias de prevención de la LRA-CC es que la fisiopatología es compleja y multifactorial. A continuación, se describirán las estrategias de prevención intraoperatorias más estudiadas.

Figura 2. Factores de riesgo de LRA asociada a cirugía cardíaca.



36 Eduard Quintana, Cristina Ibáñez, Juan Perdomo, Alicia Molina-Andujar, Esteban Poch. Kidney injury in cardiopulmonary bypass. In Cardiopulmonary Bypass. Editor(s): Kaan Kirali, Joseph S. Coselli, Afksendiyos Kalangos. Academic Press 2023, pp 699-721, ISBN 9780443189180, <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18918-0.00045-0>.

CS: cirugía cardíaca; AKI: lesión renal aguda; CPB: bypass cardiopulmonar

#### 2.4.1 Modificaciones del circuito de BCP

La evidencia que soporta los supuestos beneficios de cambiar los sistemas de perfusión en el BCP de continuos a pulsátiles es controvertida. Un sistema de perfusión pulsátil parece ser más fisiológico ya que imita el flujo sanguíneo normal producido por el corazón. Este flujo condiciona un aumento del estrés endotelial, liberación de moléculas vasodilatadoras y descenso de la resistencia vascular sistémica con una teórica mejoría de la perfusión orgánica. Sin embargo, debido a la falta de uniformidad en los sistemas de perfusión pulsátil, los resultados en cuanto a descenso de LRA-CC no son claros [33].

También hay una ventaja teórica a favor del uso de bombas centrífugas en contra de bombas de rodillo puesto que se considera que hay menor hemólisis, formación de



trombina y activación plaquetaria con las primeras. A pesar de que las bombas centrífugas son las recomendadas para cirugías largas, no se han demostrado beneficios clínicos de su uso [43].

#### 2.4.2 Relación aporte/consumo de oxígeno y presión de perfusión

En los últimos años se ha propuesto el seguimiento de la medición de la relación entre el  $DO_2$  y  $VO_2$  durante la circulación extracorpórea. Teniendo en cuenta que la fórmula de la  $DO_2$  es  $DO_2 = CO \times CaO_2$ , los parámetros modificables para mantener la  $DO_2$  por encima de un valor crítico serían el flujo de bomba y el contenido de oxígeno. Los valores de  $DO_2$  críticos para prevenir un desbalance  $DO_2/VO_2$  no son claros, con valores propuestos oscilantes entre 260 ml/min/m<sup>2</sup> y 300 ml/min/m<sup>2</sup> siendo también importante el tiempo en que la  $DO_2$  se encuentra por debajo del valor crítico [44,45].

En cuanto a la anemia como factor de riesgo de LRA, se ha evidenciado que tanto la anemia pre-quirúrgica como la transfusión durante la cirugía aumentan su incidencia [46]. Sin embargo, no hay diferencias en la incidencia de LRA-CC cuando se comparan estrategias de transfusión liberales frente a restrictivas [37]. La estrategia actual se basa en prevenir niveles bajos de hemoglobina durante el BCP en lugar de transfundir para lograr una hemoglobina nadir específica. Para ello, se aplica una optimización de la hemoglobina preoperatoria y la autotransfusión con recuperador celular como estrategia para evitar niveles bajos de hemoglobina y a la vez la necesidad de transfusión sanguínea. Como se ha mencionado anteriormente, la definición de un valor nadir específico de hematocrito sigue siendo controvertida y las directrices recientes proponen adaptar el valor de hematocrito a la  $DO_2$  [47].

El déficit de presión de perfusión intraoperatorio también contribuye a la LRA-CC. La presión de perfusión media (PPM) se define como la diferencia entre PAM y presión venosa central (PVC). Dado que la PVC durante el BCP se considera cercana a 0 mmHg, la PPM durante la cirugía sería similar a la PAM. Históricamente, la PAM durante la cirugía con circulación extracorpórea se mantiene entre 50 y 70 mmHg debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas con niveles superiores. Estudios recientes han demostrado que mantener la PAM entre 80-100 mmHg no se asocia a mayores complicaciones cerebrales/cardíacas [48]. Por el contrario, respecto a la

función renal, se ha demostrado que una PAM <60 mmHg durante la cirugía cardíaca se asocia a una mayor incidencia de LRA [49].

Por último, una estrategia para reducir el consumo renal de oxígeno es la inducción de hipotermia. Sin embargo, el periodo de recalentamiento puede tener efectos deletéreos. Se recomienda evitar una diferencia de temperatura mayor a 3° entre la línea arterial y venosa, con un calentamiento no superior a 1°C cada 5 minutos. [50,51].

#### 2.4.3 Respuesta inflamatoria sistémica y hemólisis

Se ha propuesto la administración de óxido nítrico (NO) o quelantes de hierro para reducir la respuesta inflamatoria sistémica. *Hu J et al* realizaron en 2019 una revisión sistemática y metaanálisis concluyendo que el NO reduce el riesgo relativo de LRA-CC [52]. La hemólisis provocada por el BCP conduce a una depleción de NO conduciendo a un aumento de la resistencia vascular renal. La administración de NO gaseoso, al inicio del BCP podría prevenir la LRA al reponer el almacenamiento intrínseco de NO y la producción de metabolitos de NO que protegen frente a la lesión por isquemia-reperfusión.

Por otro lado, la liberación de hierro libre está implicada en el estrés oxidativo durante la lesión por isquemia-reperfusión y, por lo tanto, está estrechamente relacionada con la LRA-CC. La deferoxamina y otros quelantes del hierro se han propuesto como posibles opciones terapéuticas para su prevención. Sin embargo, la mayoría de las pruebas actuales se basan en estudios no randomizados [32].

Se ha probado también el uso membranas de hemodiálisis con capacidad adsorbtiva como OXIRIS® durante el BCP para reducir los niveles plasmáticos de citoquinas con el objetivo de reducir la lesión renal aguda (NCT02518087) sin resultados por el momento, así como estudios con el inhibidor del factor C5 ravulizumab, pendiente también de resultados [53]. Algunos estudios recientes sugieren una reducción de LRA-CC con el uso del alfa-2-agonista dexmedetomidina intraoperatoria, con una reducción de la inflamación asociada al BCP [54,55].

Por último, se ha postulado el preconditionamiento isquémico remoto, que consiste en ciclos repetidos de isquemia de corta duración en las extremidades, con el fin de producir una liberación controlada de DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*). Se postula que la exposición breve de las células tubulares renales a los DAMPs puede inducir cambios celulares adaptativos para mitigar el efecto renal de la lesión por isquemia-reperfusión [56].

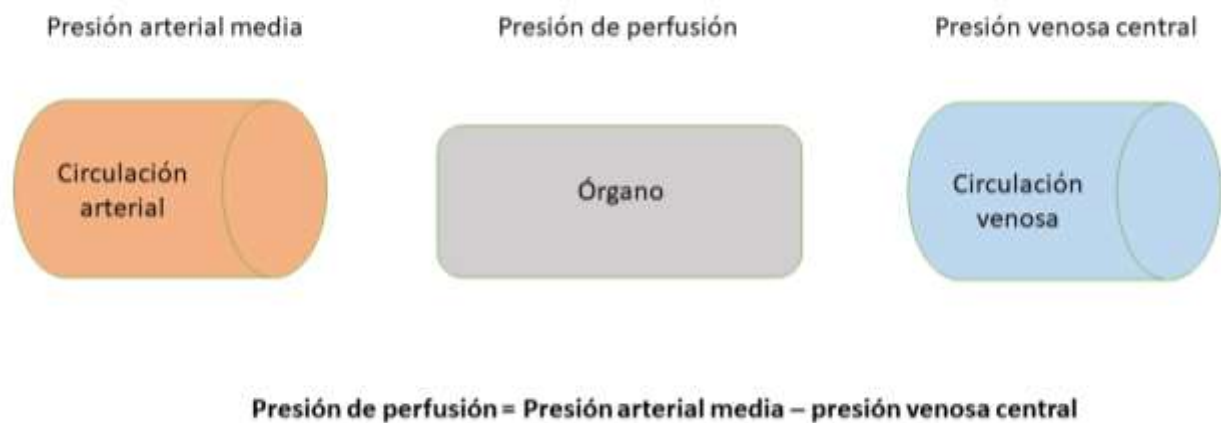
## 2.5 Estrategias de prevención postoperatorias

Las medidas que proponen las KDIGO de 2012 para la prevención de la LRA incluyen la monitorización estrecha de creatinina y diuresis, optimización de los parámetros hemodinámicos y volemia para la que recomienda considerar la monitorización dinámica o funcional en base a algoritmos, control de la hiperglicemia y suspensión de tratamientos a base de inhibidores del sistema renina-angiotensina / antagonistas del receptor de angiotensina II (IECA, ARA2) y nefrotóxicos [6]. Un estudio publicado por *Meersch M et alen* 2017 (PrevAKI) demostró que la aplicación de estas medidas en pacientes post-operados de cirugía cardíaca con riesgo de LRA reducía de forma significativa la aparición de éste [57]. En el ensayo, los pacientes con riesgo de LRA se seleccionaron mediante la determinación de biomarcadores TIMP2-IGFBP7 (nephrocheck®), demostrando que es posible modificar el curso de la LRA-CC si se interviene de forma precoz en pacientes con riesgo mediante las medidas recomendadas por las KDIGO.

En los últimos años, se ha estudiado la congestión renal como factor que contribuye al desarrollo de la LRA [58], ya que se ha demostrado la importancia de los dos componentes que intervienen en la presión media de perfusión renal (PAM-PVC). FIGURA 3. Estudios retrospectivos en pacientes postcirugía cardíaca y en pacientes sépticos avalan que un déficit de PPM respecto a la presión de perfusión basal se asocia a una mayor incidencia de LRA [59-61] pero existen importantes limitaciones dado el carácter retrospectivo de estos estudios. Una de las principales limitaciones en los estudios es la estimación o la medición de la PVC. En el post-operatorio de cirugía cardíaca, se ha tomado el ecocardiograma basal para su estimación mediante la medición del diámetro y colapsabilidad de la vena cava inferior. Dado que el examen ecocardiográfico no se realizaba justo antes de la cirugía, la PVC estimada

podría haber cambiado en el periodo de lista de espera. En pacientes sépticos, donde los parámetros basales son difíciles de estimar, se ha asumido una PVC de 6 mmHg en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular y de 2 mmHg en los que no, así como una presión arterial basal de 130/85 cuando no existen valores basales.

Figura 3. Ilustración de las variables que componen la presión de perfusión



\*Figura original

Podemos concluir que la fisiopatología de la LRA-CC es multifactorial y compleja, lo que hace difícil implementar estrategias de protección. Para ello, será importante la correcta identificación de pacientes con elevado riesgo para la realización de estudios randomizados dirigidos a esta población.

Tabla 4. Resumen de principales estrategias de prevención de LRA-CC

| Escalas de riesgo para identificación preoperatoria | Estrategias intraoperatorias  | Estrategias postoperatorias  |
|---|---|--|
| <i>Cleveland Clinic Score</i>                       | <p><i>Modificaciones del circuito de BCP:</i></p> <p>**Sistema de perfusión pulsátil</p> <p>**Bomba centrífuga</p>  | Guías KDIGO 2012   |
| <i>EuroSCORE II</i>                                 | <p><i>Minimizar mismatch aporte/consumo de oxígeno:</i></p> <p>**Prevenir anemia</p> <p>**Seguimiento de la medición del ratio <math>DO_2/VO_2</math></p> <p>**Mantener PAM &gt;60 mmHg</p> <p>**Hipotermia</p>   | Evitar déficit de presión de perfusión media   |
| Leicester Score                                     | <p><i>Reducir respuesta inflamatoria sistémica y hemólisis:</i></p> <p>**Administración de óxido nítrico o quelantes de hierro</p> <p>**Membranas adsorbtivas</p> <p>**Inhibidores fase terminal de complemento</p> <p>**Dexmetomidina</p> <p>**Precondicionamiento isquémico</p> | Individualizar estrategias en función de biomarcadores en el post-operatorio inmediato |

\*Tabla original

BCP: bypass cardiopulmonar; PAM: presión arterial media;  $DO_2/VO_2$ : aporte/consumo de oxígeno

## 2.6 Cirugía cardíaca como modelo cuasi experimental de lesión renal aguda

El daño renal producido durante una cirugía cardíaca es un excelente modelo para valorar intervenciones predictivas y desarrollo de biomarcadores, pues se trata de un daño que inicia en un momento conocido, es limitado en el tiempo y su incidencia es elevada.

Un ejemplo de ello lo tenemos en estudios como el llevado a cabo por *Arthur JM et al* en 2014, donde se examinó un panel de biomarcadores renales, incluyendo KIM-1, NGAL, L-FABP y la interleukina-18 para predecir la progresión de la LRA-CC. IL18 resultó ser el mejor predictor de progresión de LRA [62]. Este modelo también ha servido para valorar otros marcadores como el DNA mitocondrial urinario. Dado que la reparación del epitelio tubular tiene alta demanda energética, la mitocondria juega un papel crucial en la recuperación renal y se ha postulado como un marcador de progresión de LRA. Se ha evidenciado que niveles de DNA mitocondrial urinario en pacientes post-operados de cirugía cardíaca se asociaron a progresión de la LRA [63].

En cuanto a estudios de intervención el anteriormente mencionado PrevAKI trial ha sido un ejemplo de intervención en LRA usando el modelo de cirugía cardíaca [57], destacando por haber demostrado reducir su incidencia. Otros estudios de intervención no han sido exitosos, siendo un ejemplo la administración de altas dosis de vitamina D en pacientes con valores previos insuficientes dado su potencial efecto nefroprotector en modelos experimentales, sin resultados significativos [64].

### **3-TRANSICIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

#### 3.1 Fisiopatología y concepto de transición de lesión renal aguda a enfermedad renal crónica

Mediante modelos experimentales se ha evidenciado que, dependiendo de la gravedad de la LRA, algunas células tubulares se pierden irreversiblemente y son sustituidas por células progenitoras renales. Los túbulos que se regeneran tras una LRA pueden no diferenciarse y mostrar una actividad paracrina pro-fibrótica antes de volverse atróficos, por lo que estos mecanismos de pérdida y reparación desadaptativa implican una fibrosis renal que conduce a ERC post-LRA y una reducción de la esperanza de vida renal [65-66]. Además, los datos clínicos sugieren que la LRA en cualquier estadio es un factor de riesgo independiente de ERC y ERCT terminal [67]. Aunque la conexión entre la LRA y la ERC está bien establecida, no fue hasta 2017 cuando la ADQI llegó a un consenso y definió la enfermedad renal aguda (ERA) como la enfermedad que se desarrolla en el periodo entre 7 y 90 días tras la LRA, lo que llevó al diseño de estudios centrados en intervenciones en este periodo, con el objetivo de prevenir la ERC tras la LRA [65].

A pesar de la relación entre la LRA y la ERC, la información sobre la LRA (incluso en el caso de los pacientes con necesidad de TRS) no siempre se facilita en la documentación de alta hospitalaria, lo que dificulta que los médicos de atención primaria mejoren el seguimiento de la función renal. Esta cuestión fue revisada por *Choon XY et al* en 2021 [68]. Entre los pacientes con LRA que recibieron TRS en UCIs del Reino Unido, el desarrollo de LRA y la necesidad de TRS se mencionaron en el 85% y el 82% de los informes de alta de cuidados críticos, respectivamente, y el seguimiento de la función renal tras el alta sólo se recomendó en el 36,3% de los resúmenes de alta hospitalaria.

Pero no solo será importante la comunicación de episodios de LRA durante un ingreso sino también la correcta descripción y caracterización previo al alta hospitalaria.

## 3.2 Identificación de pacientes con riesgo de enfermedad renal crónica post-lesión renal aguda

### 3.2.1 Valoración de la función renal al alta hospitalaria

La función renal al alta hospitalaria medida mediante sCr no sirve para medir la presencia de ERC puesto que el valor puede ser normal en presencia de reducción real de la tasa de filtración glomerular, bien debido a la pérdida de masa muscular durante el ingreso, a cambios de volumen de distribución (dilución) y/o a posible hiperfiltración de las nefronas remanentes.

Se propone el aclaramiento de creatinina en orina de 24h como medida más precisa; sin embargo, no existen datos de éste en pacientes ambulatorios con transición de ERA a ERC. Como otras desventajas, sobreestima el filtrado glomerular debido a la secreción tubular de creatinina, que representa el 10-20% de la excreción de creatinina cuando el filtrado glomerular es normal pero se encuentra aumentada cuando se reduce el filtrado. Por último, en fases de poliuria no es una medición aplicable [69].

Se propone una clasificación de la ERA al alta (siempre que nos encontremos entre día +7 hasta +90 post-LRA) que nos puede servir más adelante para definir el seguimiento posterior [70]. Así, se define ERA estadio 1 cuando tenemos valores de creatinina 1.5 veces el valor basal, 2 cuando es dos veces el valor basal y 3 cuando es tres veces el valor basal o el paciente está en terapia renal sustitutiva. También existe un estadio 0 definido a su vez por tres subestadios: C cuando el valor de creatinina es menor a 1.5 veces el valor basal pero aún es mayor al basal, B cuando existe evidencia de reducción de reserva funcional renal o elevación de biomarcadores como albuminuria *de novo* y A cuando no hay evidencia de lesión renal. TABLA 5.



Tabla 5. estadios de Enfermedad Renal Aguda

| <b>Estadios Enfermedad Renal Aguda (7-90 días)</b> |   |
|--|---|
| <b>0 (subaguda)</b>                                | A: no evidencia de daño<br>B: pérdida de reserva funcional renal o aumento de biomarcadores de daño<br>C: sCr > valor basal |
| <b>1</b>   | sCr 1.5 x valor basal   |
| <b>2</b>   | sCr 2 x valor basal   |
| <b>3</b>   | sCr 3 x valor basal o permanecer en TRS   |

\*Adaptación de "70-Chawla LS, et al; *Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2017;13(4):241-257.*

sCr: creatinina sérica; TRS: terapia renal sustitutiva

### 3.2.2 Biomarcadores

Los estudios de biomarcadores en el ámbito de la LRA en el momento actual se centran en la predicción de función renal a corto plazo. Solamente el estudio Sapphire tuvo como *outcome* secundario valorar si Nephrocheck® [TIMP-2]•[IGFBP7] mayor a 2 predecía la necesidad de diálisis o muerte a los 9 meses de la injuria renal en aquellos pacientes que entraron en el estudio sin AKI 2 o 3. Se observó que [TIMP-2]•[IGFBP7] mayor a 2 es equivalente a una LRA que progresa incluso cuando esta progresión no se observa a los 7 días [71].

### 3.2.3 Scores pronósticos

Una manera de hacer visible y proporcionar un correcto seguimiento de aquellos pacientes con LRA, es pasar *scores* pronósticos a los pacientes que han sufrido LRA durante la hospitalización.

En 2017 *James MT et al* utilizaron datos clínicos y de laboratorio de dos hospitales de Canadá con el fin de validar modelos de predicción de riesgo de ERC tras una hospitalización con LRA y así crear un modelo práctico de estratificación del riesgo de ERC tras el alta hospitalaria. El modelo tuvo una buena discriminación e incluía las siguientes variables: sexo, valor de creatinina basal, severidad de la LRA, valor de creatinina al alta, valor de albuminuria y edad [72].

En el ámbito de la cirugía cardíaca, el grupo de *Legouis D et al* estudió en 2017 una cohorte de 4791 pacientes y observó que los pacientes sin ERC tenían mayor riesgo de presentar ERC después de sufrir un episodio de LRA asociado a la cirugía cardíaca. Con esa premisa, desarrolló una escala de riesgo de ERC (CC-ERC) asociado a cirugía cardíaca para identificar pacientes susceptibles a seguimiento, con una adecuada precisión en la cohorte de validación (AUC 0.78) [18]. La puntuación comprende un FGe preoperatorio según la fórmula MDRD < 80 ml/min (1 punto), edad > 65 años (1 punto), trasplante o cirugía aórtica (2 puntos), tiempo de pinzamiento aórtico > 50 minutos (1 punto), LRA en estadio uno (1 punto) y LRA en estadio 2 ó 3 (2 puntos). TABLA6.

Tabla 6 Puntuación de escala CC-ERC

| Factor de riesgo                                      | Puntuación |
|---|------------|
| FGe <80 ml/min preoperatorio                          | 1          |
| Edad >65 años   | 1          |
| Cirugía de trasplante cardíaco o sobre aorta torácica | 2          |
| Tiempo de isquemia >50 minutos                        | 1          |
| LRA estadio 1   | 1          |
| LRA estadio 2   | 2          |

18-Legouis D, Jamme M, Galichon P, Provenchère S, Boutten A, Buklas D, et al. Development of a practical prediction score for chronic kidney disease after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1025-33

Fge: filtrado glomerular estimado; LRA: lesión renal aguda

A pesar de su potencial utilidad clínica, el problema de estos *scores* pronósticos es su ausencia de validación en estudios independientes.

#### 3.2.4 Valoración de secuelas (reserva tubular y glomerular)

Dentro de la valoración de secuelas, existen pruebas que nos permiten valorar la reserva funcional glomerular y tubular renal.

La reserva glomerular puede medirse de forma indirecta mediante la medición de albuminuria si se conoce su valor antes del episodio de LRA. La forma directa es la comparación de la medición del filtrado glomerular isotópico basal y después de una sobrecarga de aminoácidos. La reserva funcional glomerular representa la capacidad renal de incrementar el filtrado glomerular en respuesta a algunas condiciones como por ejemplo el embarazo, la donación del riñón contralateral o una sobrecarga proteica [73]. Respecto a la albuminuria, el ensayo ASSESS-AKI valoró la influencia de ésta en la progresión a ERC post-alta hospitalaria en 769 pacientes post-LRA. Se evidenció que valores más elevados de cociente albúmina/creatinina se asociaron a mayor riesgo de progresión. La principal limitación fue el desconocimiento de los valores basales de proteinuria [74].

La reserva tubular es de medición más compleja. Consiste en la infusión de creatinina endovenosa. La secreción tubular de creatinina se ve aumentada después de una carga de creatinina (10 mg por kg). Esta capacidad se ve reducida cuando existe un descenso de la masa renal. La secreción tubular de creatinina se calcula como la diferencia de excreción urinaria de creatinina (creatinina urinaria  $\times$  volumen de orina) y la creatinina filtrada (filtrado glomerular determinado por aclaramiento de inulina  $\times$  creatinina sérica) [75].

#### 3.3. Seguimiento post-lesión renal aguda

Las guías KDIGO recomiendan un seguimiento a los tres meses post-LRA para valorar la resolución de esta o la presencia de enfermedad renal crónica [4]. Autores más recientes han propuesto las bases del seguimiento post-LRA, marcando un seguimiento distinto (por equipo de atención primaria o nefrología) en función del grado de ERA [70]. Así, se propone que estadios más bajos de ERA sean seguidos

por un equipo de atención primaria formado con el fin de evitar nefrotoxicidad y revisar medicación prescrita al alta mientras que estadios más avanzados de ERA deben ser seguidos por nefrólogos. El fin de una consulta de seguimiento post-LRA debe ser tanto la de aplicar estrategias de nefroprotección como la de valoración de secuelas y valorar reintroducir medicación retirada durante el episodio de LRA.

En este sentido, en el año 2021 se realizó el primer estudio aleatorizado donde se valoró un seguimiento standard vs multidisciplinar en pacientes post-LRA severa [76]. Se incluyeron pacientes que habían sufrido LRA estadio 2 o 3 de la clasificación KDIGO (siempre con FGe mayor a 15 ml/min de base) desde agosto de 2018 hasta enero de 2021 con seguimiento durante 12 meses. El seguimiento estándar era realizado por un médico internista y el multidisciplinar por un nefrólogo, nutricionista, enfermera y farmacéutico. El objetivo principal fue la viabilidad de la consulta medida mediante el porcentaje de pérdidas de seguimiento y los secundarios, el filtrado glomerular, albuminuria y Major Adverse Kidney Events (MAKE) al año, estos últimos definidos como necesidad de TRS, mortalidad y descenso de >25% del filtrado glomerular. No hubo diferencias en pérdida de seguimiento lo cual confirmó la viabilidad de la estrategia. En cuanto a los objetivos secundarios, no se encontraron diferencias en función renal ni MAKE pero si reducción de albuminuria y mejor control tensional en el grupo multidisciplinar.

La reintroducción de medicación suspendida es un aspecto importante del seguimiento post-LRA dado que es común la retirada de fármacos como IECA/ARA2, antialdosterónicos o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), siendo fármacos con eficacia demostrada tanto en patología renal como extrarrenal. Menos claro es el beneficio de iniciar IECA/ARA2 para reducir la progresión a ERC en un paciente que ha sufrido LRA. Algunos estudios han demostrado la hiperactivación del sistema renina angiotensina-aldosterona post-LRA condicionando una hiperfiltración de los glomérulos post-LRA [77]. Por otro lado, una revisión sistemática realizada evidenció que el uso de IECA/ARA2 post-LRA se asoció a reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa, LRA recurrente y progresión a ERC incidente. Sin embargo, se encontró una mayor incidencia de hiperkalemia por lo que se recomienda mayor monitorización estrecha de estos pacientes [78].

Otro aspecto importante en el seguimiento de los pacientes post-LRA es la educación en estrategias de nefroprotección. Estas estrategias no solamente incluyen evitar nefrotóxicos sino también educar en la discontinuación de fármacos ante episodios de riesgo de deshidratación como fiebre o síndrome diarreico. Un estudio observacional holandés describió en 2019 la tasa de recomendación por parte del facultativo de discontinuación de medicación ante interurrencias con riesgo de deshidratación para el paciente. La recomendación se observó en un 4.6% de los casos y en un 7.1% hubo complicaciones asociadas (principalmente LRA pero también, hipotensión y diselectrolitemias) [79].

Podemos concluir que existe un interés creciente en la transición de la LRA a la ERC por su potencial de intervención post-cirugía cardíaca pero su estudio y futuras líneas de investigación solo son posibles si se tienen identificados los pacientes con riesgo al alta hospitalaria.



## HIPÓTESIS





La **hipótesis principal** que plantea la presente tesis doctoral es que el manejo hemodinámico postoperatorio individualizado a cada paciente según algoritmos clínicos basados en su presión de perfusión basal tiene impacto en la incidencia de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

Como **hipótesis secundarias**:

La aplicación de escalas de riesgo de lesión renal aguda post cirugía cardíaca validadas en la población de estudio permiten identificar de forma efectiva a pacientes de mayor riesgo que podría beneficiarse de medidas de intervención.

Las consecuencias de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca no solo se limitan a un incremento de morbilidad en el post-operatorio inmediato sino también a un aumento de complicaciones a medio plazo entre las que se encuentra un aumento de la incidencia de enfermedad renal crónica.



## OBJETIVOS



Los objetivos de la presente tesis se desarrollaron de forma secuencial permitiendo en primer lugar estudiar el impacto de la cirugía cardíaca en nuestra población para posteriormente aplicar nuestros conocimientos en un ensayo clínico aleatorizado.

Los objetivos fueron los siguientes:

1-Valorar la discriminación, calibración y área bajo la curva del *score* de Leicester para la predicción de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

2-Estudiar la incidencia de Major Adverse Kidney Events (mortalidad, requerimiento de terapia renal sustitutiva y descenso de >25% de filtrado glomerular estimado) al año después de cirugía cardíaca.

3-Aplicar un algoritmo clínico que tenga en cuenta de forma individualizada la presión de perfusión media en pacientes con riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca, identificado mediante Leicester *Score*, con el fin de valorar si un manejo hemodinámico individualizado basado en presión de perfusión media en el post-operatorio comparado con un manejo estándar reduce la incidencia de lesión renal aguda.



## MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS





## Resumen artículo 1:

Introducción y objetivos: el *score* de Leicester es una nueva puntuación que predice la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca de cualquier estadio con mejor discriminación que *scores* clásicos. El objetivo del estudio fue identificar los factores de riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca en nuestra población y evaluar el rendimiento del *score* de Leicester.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes que requirieron cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar en 2015 en el Hospital Clínic de Barcelona. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años que fueron intervenidos de cirugía cardíaca (sustitución valvular, *bypass* arterial coronario o una combinación de ambos procedimientos y que requirieron *bypass* cardiopulmonar. La lesión renal aguda se definió según los criterios KDIGO.



Resultados: Se incluyeron un total de 444 pacientes, 64.2% varones con una mediana de edad de 69 años (30.9% >75 años). En cuanto a comorbilidades, la más prevalente fue la hipertensión (76.1%), diabetes mellitus en un 35.3% y obesidad en un 34%. Un 19.4% de los pacientes tenía un filtrado glomerular <60 ml/min basal. Un total de 171 pacientes (38.5%) presentaron lesión renal aguda siendo el estadio más frecuente el 1 (61.4%). En el análisis de regresión logística multivariante, la hipertensión (OR 1,883), la tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min (OR 2,365) y la enfermedad vascular periférica (OR 4,66) fueron las variables asociadas a lesión renal aguda. Tanto la discriminación como la calibración fueron mejores cuando se utilizó el *score* de Leicester en comparación con el *Cleveland Clinic Score* y el *Euroscore II*, con un área bajo la curva de 0,721, 0.595 y 0.662 respectivamente.

Conclusión: la hipertensión preoperatoria en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin vasculopatía periférica puede identificar a los pacientes con riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca. El *score* de Leicester demostró ser un *score* válido para identificar a los pacientes de riesgo y que podrían beneficiarse de estudios de intervención.



Article

# Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery and Performance of Leicester Score in a Spanish Cohort

Alícia Molina Andújar <sup>1</sup>, Alvaro Lucas <sup>2</sup>, Victor Joaquin Escudero <sup>1</sup>, Irene Rovira <sup>3</sup>, Purificación Matute <sup>3</sup>, Cristina Ibañez <sup>3</sup>, Miquel Blasco <sup>1</sup>, Elena Sandoval <sup>4</sup>, Jesús Ruiz <sup>4</sup>, Marina Chorda Sánchez <sup>5</sup>, Gaston J. Piñero <sup>1</sup>, Eduard Quintana <sup>4</sup> and Esteban Poch <sup>1,\*</sup>

- <sup>1</sup> Nephrology and Kidney Transplantation Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; amolinaa@clinic.cat (A.M.A.); vjesudero@clinic.cat (V.J.E.); MIBLASCO@clinic.cat (M.B.); gjpineir@clinic.cat (G.J.P.)
- <sup>2</sup> Faculty of Medicine and Health Science, Medicine Campus, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; alvarolucasi@hotmail.com
- <sup>3</sup> Anesthesiology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; irovira@clinic.cat (I.R.); pmatute@clinic.cat (P.M.); CRIBANEZ@clinic.cat (C.I.)
- <sup>4</sup> Cardiovascular Surgery Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; esandova@clinic.cat (E.S.); jeruiz@clinic.cat (J.R.); equintan@clinic.cat (E.Q.)
- <sup>5</sup> Perfusion Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; mchorda@clinic.cat
- \* Correspondence: epoch@clinic.cat; Tel.: +34-932-27-54-00 (ext. 2363)



**Citation:** Molina Andújar, A.; Lucas, A.; Escudero, V.J.; Rovira, I.; Matute, P.; Ibañez, C.; Blasco, M.; Sandoval, E.; Ruiz, J.; Chorda Sánchez, M.; et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery and Performance of Leicester Score in a Spanish Cohort. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 904. <https://doi.org/10.3390/jcm11040904>

Academic Editors: Eduardo Tamayo, Christian Ortega-Loubon and Pablo Jorge-Monjas

Received: 21 December 2021

Accepted: 3 February 2022

Published: 9 February 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The incidence of acute kidney injury following cardiac surgery (CSA-AKI) is up to 30%, and it places patients at an increased risk of death. The Leicester score (LS) is a new score that predicts CSA-AKI of any stage with better discrimination compared to previous scores. The aim of this study was to identify risk factors for CSA-AKI and to assess the performance of LS. A unicentric retrospective study of patients that required cardiac surgery with cardio-pulmonary bypass (CPB) in 2015 was performed. The inclusion criteria were patients over 18 years old who were operated on for cardiac surgery (valve substitution (VS), Coronary Artery Bypass Graft (CABG), or a combination of both procedures and requiring CPB). CSA-AKI was defined with the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. In the multivariate analysis, hypertension (odds ratio 1.883), estimated glomerular filtration rate (EGFR) <60 mL/min (2.365), and peripheral vascular disease (4.66) were associated with the outcome. Both discrimination and calibration were better when the LS was used compared to the Cleveland Clinic Score and Euroscore II, with an area under the curve (AUC) of 0.721. In conclusion, preoperative hypertension in patients with CKD with or without peripheral vasculopathy can identify patients who are at risk of CSA-AKI. The LS was proven to be a valid score that could be used to identify patients who are at risk and who could benefit from intervention studies.

**Keywords:** acute kidney injury; cardiac surgery; Leicester score; prediction; risk factors; intensive care unit

## 1. Introduction

The incidence of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery is up to 30%, and between 2% and 5% of cases require renal replacement therapy (RRT) during the AKI episode. AKI places patients at a five-fold increased risk of death during admission, and when there is a need for RRT, it is associated with a 50% mortality [1].

Identifying pre-operative and intraoperative risk factors for cardiac surgery-associated AKI (CSA-AKI) is a vitally important issue for both clinical practice and research in order to detect patients who are at risk and who can be the focus for intervention. Potentially modifiable intraoperative risk factors remain of equal importance since their identification can lead to actions towards them. One of the most important factors is the inadequate balance

between oxygen delivery (DO<sub>2</sub>) and oxygen consumption (VO<sub>2</sub>), and factors associated with this imbalance include hemodilution, low hemoglobin levels, and hypotension [2].

On the other hand, a number of predictive scores based on preoperative risk factors have been developed, such as the Cleveland Clinic Score (CCS), the most widely used and validated tool for not only RRT prediction, but also for the identification of severe AKI. It was first developed in 2012, but more recently, nadir intraoperative hematocrit has been added in order to improve the area under the curve (AUC), especially for patients without preexisting chronic kidney disease. The original score considers sex, presence of congestive heart failure, low left ventricular ejection fraction, preoperative use of intra-aortic balloon pump (IABP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), previous cardiac surgery, emergency surgery, type of surgery, and preoperative creatinine [3].

Another well-established predictive score is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II), a cardiac risk model for predicting mortality after cardiac surgery that was updated in 2012 from the previous EuroSCORE published in 1999 [4]. Even though it is not its aim, studies have shown an association between EuroSCORE and CSA-AKI [5], but again, it is better able to discriminate severe AKI.

Even though AKI that requires RRT is the scenario with the worst outcome, non-severe AKI, the most common form of AKI associated with cardiac surgery, has also been proven to be independently related to all-cause mortality [6]. Birnie et al. created the Leicester score (LS) to predict CSA-AKI of any stage in a British cohort, and it showed better discrimination ability compared to Euroscore II and the CCS [5]. The model included age, sex, BMI, smoking habits, dyspnea, diabetes, peripheral vascular disease, hypertension, preoperative hemoglobin, preoperative estimated glomerular filtration rate, time from catheterism to surgery, presence of triple vessel disease, ejection fraction, emergency surgery, and type of surgery. This scoring system was created in 2014, and since then, it has only been used to identify patients who are at risk in one German study, which was published in 2020 by Grieshaber et al., in which the prediction of all stages of AKI was not possible using the CCS but was possible when using the LS [7]. The variables that are included in the three mentioned scores are described in Table 1.

**Table 1.** Variables included in the EuroSCORE II, Cleveland Clinic Score, and Leicester score.

| Euroscore II   | Cleveland Clinic Score   | Leicester Score   |
|--|--|---|
| Age  | —  | Age   |
|  | Gender   |   |
| Preoperative renal function (Cockcroft–Gault formula, ml/min): >85, 50–85, <50, dialysis treatment | Preoperative renal function (creatinine, mg/dL): <1.2 mg/dL, 1.2–2.1, ≥2.1 | Renal function (Cockcroft–Gault formula, ml/min): >90–60–89, 30–59, <30 |
| Poor mobility  | —  | —   |
| Chronic lung disease   | COPD requiring treatment   | —   |
| Previous cardiac surgery   | Previous cardiac surgery   | —   |
| Active endocarditis  | —  | —   |
| Critical preoperative state  | Preoperative use of IABP   | —   |
| Diabetes mellitus on insulin therapy   | Diabetes mellitus on insulin therapy                                       | Diabetes mellitus   |
| NYHA class (I–IV)<br>Class IV angina <sup>a</sup>  | Heart failure<br>—   | NYHA class (I–IV)<br>—  |
| Left ventricular function (%): >50, 31–50, 21–30, <21  | Left ventricular function <35%   | Left ventricular function (%): ≥50, 40–49, <40                          |

**Table 1.** *Cont.*

| Euroscore II   | Cleveland Clinic Score                            | Leicester Score   |
|--|---|---|
| Recent myocardial infarction (90 days)                               | —   | —   |
| Pulmonary hypertension: systolic arterial pressure 31–55 mmHg, >55   | —   | —   |
| Urgency; (elective, urgent, emergency, salvage)                      | Emergency surgery                                 | Urgency (elective, urgent, emergency)                               |
| Type of surgery: isolated CABG, non-CABG, 2 procedures, 3 procedures | Type of surgery: CABG, valve, CABG + valve, other | Type of surgery: CABG, single valve, CABG + valve, other/multiple   |
| Surgery on thoracic aorta  | —   | —   |
| —  | —   | Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ): <20, 20–24, 25–29, 30–34, >34 |
| —  | —   | Smoking habit: never, ex-smoker, current                            |
| —  | —   | Hypertension  |
| —  | —   | Peripheral vascular disease   |
| —  | —   | Preoperative hemoglobin (g/dL) (<10, 10–11.9, ≥12)                  |
| —  | —   | Triple vessel disease   |
| —  | —   | Time from catheterism to surgery                                    |

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CABG: coronary artery bypass grafting; IABP: intra-aortic balloon pump; NYHA: New York Heart Association. (a) Canadian Cardiovascular Society criteria.

The aim of this study was to identify risk factors for CSA-AKI in a Spanish cohort and to assess the performance of the LS in the same cohort.

**2. Material and Methods**

We conducted a unicentric retrospective study of patients admitted to Hospital Clínic de Barcelona requiring cardiac surgery with cardio-pulmonary bypass (CPB) from January 2015 to December 2015. The inclusion criteria were patients over 18 years old who were operated on for cardiac surgery (valve substitution (VS), Coronary Artery Bypass Graft (CABG), or a combination of both procedures requiring CPB. All stages of chronic kidney disease were included. Patients who were already in chronic dialysis therapy, renal transplant recipients, or those who suffered an AKI just before the surgery were not included in the study. Additionally, emergent surgeries, patients with IABP use, patients who died during surgery, and patients with endocarditis were excluded. The Ethics Committee of our institution approved the study.

*2.1. Data Collection and Definitions*

Clinical, epidemiological, and laboratory variables were collected from the Electronic Health Records of our institution (SAP®). For every patient, data regarding their medical history, surgical characteristics, intraoperative variables, 24 h monitoring in the intensive care unit (ICU), and renal function evolution until discharge were collected. For patients requiring RRT, its duration was also recorded.

The LS, CCS, Euroscore II, and Charlson Index were calculated with the information from the pre-anesthesia visit and/or patient admission report.

The intraoperative variables that were recorded were aortic cross-clamp time (ischemia time) and CPB time, use of furosemide, use of vasoactive drugs, or need for transfusion. The post-operative variables included monitoring of the first 24 h in the ICU and whether

the patient was consistent in terms of the use of vasoactive drugs, use of furosemide, and need for transfusion. Finally, seriated serum creatinine (sCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) values were collected throughout the admission period.

### 2.2. Definitions

CSA-AKI was defined using the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria: serum creatinine increase  $\geq 0.3$  mg/dl within 48 h or  $\geq 1.5$ - to two-fold sCr increase from baseline within one week after surgery. Due to the nature of the study, the urinary output criteria were not included. Moderate AKI was defined as a sCr increase of 2.0–2.9 times from baseline. Severe AKI was defined as a sCr increase of  $\geq 3$  times from baseline, an increase of 0.5 mg/dL if baseline sCr  $\geq 4.0$  mg/dl, or initiation of RRT [8]. Baseline creatinine was considered as the value obtained 24 h before surgery. AKI duration was counted since the AKI diagnosis until sCr returned to the baseline value with or without an increase of 0.3 mg/dL.

### 2.3. Statistics

The study variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) if a normal distribution was observed or as the median and interquartile range (IQR) otherwise. Categorical variables were expressed as an absolute value (n) and relative (%) frequency. P values less than 0.05 were considered significant. Variables associated with the risk of CSA-AKI were assessed by logistic regression in univariate analysis, and those with statistical significance were included in the multivariate analysis, excluding score variables. To test the performance of the LS, we calculated the area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) to assess the discrimination. We applied the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test to assess its calibration. To compare ROC curves, we used DeLong’s test. A P-value above 0.05 indicates acceptable calibration. The statistical analysis was conducted using SPSS v.25 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## 3. Results

### 3.1. Baseline Characteristics

During the study period, 444 patients were included. Table 2 shows the baseline characteristics of the overall population. A total of 64.2% of the patients were male with an age  $\geq 75$  years old in 30.9% of the cases and a median age of 69 years. Hypertension was the most prevalent comorbidity (76.1%), with obesity being observed in 34% of patients and diabetes being observed in 35.3% of patients. As for peripheral vascular disease, it was only diagnosed in 9.5% of the patients. Median baseline creatinine was 0.9 mg/dL (IQR 0.73–1.06), and 19.4% of the patients had an eGFR  $< 60$  mL/min. The most common procedure was VS, and 10.6% of the patients had undergone previous cardiac surgery. Anemia (hemoglobin  $< 120$ g/L) was present in 19.6% of the patients before cardiac surgery.

**Table 2.** Baseline characteristics.

| n = 444                       | n (%) / Median (IQR) / Mean $\pm$ SD |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Sex (%man)                    | 285 (64.2)                           |
| Age (years)                   | 69 (61–76)                           |
| $\geq 75$ years               | 137 (30.9)                           |
| History of smoking habit      | 213 (49)                             |
| Diabetes                      | 157 (35.36)                          |
| Diabetes with insulin therapy | 42 (9.45)                            |
| Hypertension                  | 338 (76.1)                           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )      | 28.33 $\pm$ 4.47                     |
| BMI $\geq 30$                 | 136 (34.1)                           |

**Table 2.** *Cont.*

| n = 444                      | n (%) / Median (IQR) / Mean ± SD  |
|------------------------------|---|
| Anemia                       | 87 (19.6)   |
| Hemoglobin (g/L)             | 134 (123–143)   |
| Hematocrit (%)               | 39 (36–42)  |
| Peripheral vascular disease  | 42 (9.5)  |
| Low ejection fraction (<40%) | 45 (10.13)  |
| Creatinine (mg/dL)           | 0.9 (0.73–1.06)   |
| EGFR (ml/min)                | 83.3 (65–91)  |
| EGFR < 60 mL/min             | 86 (19,37)  |
| CKD EIII                     | 75 (87.2)   |
| CKD EIV                      | 11 (12.8)   |
| Previous cardiac surgery     | 47 (10.6)   |
| Procedure                    | Valve surgery: 199 (44.8),<br>CABG: 171 (38.5)<br>Valve + CABG: 74 (16.7) |
| Charlson index               | 4 (3–5)   |
| Euroscore II                 | 1.77 (1.08–3.02)  |
| Cleveland Clinic Score       | 0.4 (0.4–1.8)   |
| Leicester Score              | 18.45 (11.12–30.94)   |

BMI: body mass index; EGFR: estimated glomerular filtration rate; CKD E III: chronic kidney disease stage III; CKD EIV: Chronic kidney disease stage IV; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; CABG: coronary artery bypass grafting.

### 3.2. Surgical Characteristics and Post-Intervention Length of Stay

Surgical characteristics included a median CPB time of 91.5 (IQR 72–117) minutes and a median ischemia time of 65 (80–80.25) minutes. During the intervention, 115 patients (26%) required blood transfusion. As for vasoactive drugs, phenylephrine and or nora-drenaline were used in 67% of the patients, dobutamine was used in 44.2%, and nitroglycerine/nitroprusside was used in 34.5%. Furosemide was used in 114 patients (25.7%), and ultrafiltration was used in 14 (3.15%).

As for the first 24h in the ICU, furosemide was used in 201 patients (45.9%). The most common vasoactive agents were vasodilators (nitroglycerine or nitroprusside), which were used in 42.3% of the patients, followed by dobutamine, which was used in 45.2% of the patients, followed by noradrenaline, which was administered to 35% of the patients.

The post-surgical length of stay was a median of 9 days (IQR 7–13), and 9 patients died during admission (2%).

### 3.3. AKI Characteristics

A total of 171 patients (38.5%) developed AKI during the first week after cardiac surgery. Its characteristics are described in Table 3. Of note, the most frequent form of AKI was mild AKI, which was present in 105 patients (61.4%). From all of the cases of mild AKI, almost 50% only met the “>0.3 mg/dL in 48h” criteria. Stage 3 AKI developed in 26 patients, 15 of whom required RRT. A total of 66.7% of the AKI cases met the criteria within the first 24 h, and the median duration until total recovery was 3 days. Two patients required dialysis at discharge. There were no differences in the baseline and discharge sCr and EGFR in all of the patients who were discharged without RRT (0.85 (0.68–1.04), 87 (64–91), respectively).

**Table 3.** Summary of acute kidney injury characteristics.

| AKI Stages  | Days between Surgery and AKI Start                       |
|---|--|
| AKI stage 1: 105 (61.4%)→49 met only the “>0.3 mg/dL in 48h” criteria (46.2%) | Median time from surgery to AKI (1 (1–2)                 |
| AKI stage 2: 40 (23.4%)   | First 24 h: 114 (66.7%)                                  |
| AKI stage 3: 26 (15.2%)→15 with dialysis requirement (57.7%)                  | 48 h: 36 (22.8%)   |
|   | 72 h: 10 (5.85%)   |
|   | >72 h: 11(6.4%)  |
| AKI duration  | Dialysis technique                                       |
| Median duration time (days): 3 (1–6)  | Intermittent hemodialysis: 6 patients                    |
| 24 h: 50 patients (29.24%)  | CRRT: 5 patients   |
| 48 h: 26 patients (15.2%)   | Both: 4 patients   |
| 72 h: 23patients (13.45%)   | * Median intermittent hemodialysis sessions: 2 (IQR 1–4) |
| >72 h: 72 patients(42.1%)   | Median CRRT treatment (days): 3 (1–4)                    |

AKI: acute kidney injury; CRRT: continuous renal replacement therapy.

**3.4. Preoperative and Intraoperative Risk Factors for CSA-AKI**

A univariate analysis was performed to identify preoperative and intraoperative risk factors to assess the performance of the different risk scores (CCS, LS, and Euroscore II). Table 4.

**Table 4.** Risk factors for cardiac surgery-associated acute kidney injury: univariate analysis.

|                             | Total (n = 444) | No AKI (n = 273, 61.5%) | AKI (n = 171, 38.5%) | OR (IQR)             | p Value |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| <b>PREOPERATIVE</b>         |                 |                         |                      |                      |         |
| Age ≥ 75 (years)            | 137 (30.9)      | 70 (25.6)               | 67 (39.2)            | 1.868 (1.24–2.815)   | 0.003   |
| Sex (%Male)                 | 285 (64.2)      | 168 (61.5)              | 117 (68.4)           | 1.354 (0.904–2.029)  | 0.142   |
| BMI > 30                    | 136 (34.1)      | 76 (31.3)               | 60 (35.1)            | 1.373 (0.901–2.093)  | 0.140   |
| Ever smoked                 | 213 (49)        | 130 (48.7)              | 83 (48.5)            | 1.029 (0.699–1.514)  | 0.884   |
| Diabetes                    | 157 (35.36)     | 89 (32.6)               | 67 (39.4)            | 1.365 (0.917–2.031)  | 0.125   |
| Hypertension                | 338 (76.1)      | 194 (71.1)              | 144 (84.2)           | 2.172 (1.334–3.535)  | 0.002   |
| Peripheral vascular disease | 42 (9.5)        | 13 (4.8)                | 29 (16.9)            | 4.085 (2.058–8.106)  | <0.001  |
| EF < 40%                    | 45 (10.13)      | 22 (8.1)                | 23 (13.4)            | 1.773 (0.9455–3.292) | 0.070   |
| Anemia                      | 87 (19.6)       | 41 (15)                 | 46 (26.9)            | 2.099 (1.307–3.372)  | 0.002   |
| Creatinine (mg/dL)          | 0.9 (0.73–1.06) | 0.86 (0.7–1)            | 0.99 (0.79–1.25)     | 6.778 (3.405–13.49)  | <0.001  |
| eGFR (ml/min)               | 83.3 (65–91)    | 85 (71–91)              | 72 (53–86)           | 0.964 (0.955–0.975)  | <0.001  |
| EGFR < 60 mL/min            | 86 (19.37)      | 32 (11.7)               | 54 (31.6)            | 3.571 (2.190–5.822)  | <0.001  |
| Only CABG                   | 171 (38.5)      | 116 (42.5)              | 55 (32.2)            | 0.642 (0.43–0.958)   | 0.03    |



**Table 4.** Cont.

|                           | Total<br>(n = 444)      | No AKI (n =<br>273, 61.5%) | AKI<br>(n = 171,<br>38.5%) | OR (IQR)               | p Value |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|---------|
| Leicester score           | 18.45 (11.12–<br>30.94) | 15.17<br>(9.2–22.45)       | 26.81<br>(16.4–41.42)      | 1.058<br>(1.042–1.073) | <0.001  |
| Euroscore II              | 1.77<br>(1.08–3.02)     | 1.42<br>(0.95–2.61)        | 2.34<br>(1.34–3.89)        | 1.203<br>(1.103–1.306) | <0.001  |
| Cleveland Clinic<br>Score | 0.4 (0.4–1.8)           | 0.4 (0.4–1.8)              | 1.8 (0.4–1.8)              | 1.188<br>(1.081–1.306) | <0.001  |
| Charlson Index            | 4 (3–5)                 | 3 (2–5)                    | 4 (3–6)                    | 1.373<br>(1.226–1.537) | <0.001  |
| INTRAOPERATIVE            |                         |                            |                            |                        |         |
| Blood transfusion         | 115 (26)                | 61 (22.4)                  | 54 (31.6)                  | 1.610<br>(1.047–2.477) | 0.030   |
| Vasodilator agents        | 153 (34.5)              | 107 (39.2)                 | 46 (26.9)                  | 0.576<br>(0.379–0.873) | 0.009   |
| Dobutamine                | 198 (45.2)              | 118 (43.2)                 | 78 (45.6)                  | 1.114<br>(0.758–1.637) | 0.584   |
| Furosemide use            | 114 (25.7)              | 62 (22.7)                  | 52 (30.4)                  | 1.5<br>(0.974–2.310)   | 0.066   |
| Vasoconstrictor<br>agents | 298 (67.12)             | 150 (54.9)                 | 148 (86.5)                 | 1.543<br>(1.039–2.292) | 0.032   |
| CPB time (min)            | 91.5<br>(72–117)        | 88 (71–110)                | 100 (74–127)               | 1.007<br>(1.002–1.012) | 0.005   |
| CPB time > 90 min         | 226 (51.4)              | 124 (45.8)                 | 102 (59.6)                 | 1.805<br>(1.222–2.666) | 0.003   |
| Ischemia time             | 65<br>(50–80.25)        | 60 (48–80)                 | 75 (54–92)                 | 1.012<br>(1.005–1.018) | <0.001  |
| Ischemia time > 70<br>min | 179 (41.2)              | 91 (33.8)                  | 88 (51.5)                  | 2.235<br>(1.504–3.324) | <0.001  |

OR: odds ratio; IQR: interquartile range; AKI: acute kidney injury; BMI: body mass index; EF: ejection fraction; EGFR: estimated glomerular filtration rate; CABG: coronary artery bypass grafting; CPB: cardiopulmonary bypass.

Of the included preoperative risk factors, those who were associated with CSA-AKI were over 75 years of age (odds ratio (OR) 1.868 (1.24–2.815),  $p = 0.003$ ), had hypertension (OR 2.172 (1.334–3.535),  $p = 0.002$ ), peripheral vascular disease (OR 4.085 (2.058–8.106),  $p < 0.001$ ), anemia (OR 2.099 (1.307–3.372),  $p = 0.002$ ), and higher sCr and lower EGFR (OR 6.778 (3.405–13.49) and OR 0.964(0.955–0.975), respectively,  $p < 0.001$ ). Lower eGFR remained significant when categorized for EGFR < 60 mL/min. Bypass surgery alone was the only variable associated with lower incidence of AKI (OR 0.642 (0.43–0.958),  $p = 0.03$ ).

The three scores were significantly associated with CSA-AKI, with an OR of 1.058 (1.042–1.073) for the LS, 1.203 (1.103–1.306) for Euroscore II, and 1.188 (1.081–1.306) for the CCS. The Charlson index was also significantly associated with AKI, with an OR of 1.373 (1.226–1.537).

Of the included intraoperative risk factors, the need for blood transfusion was significantly associated with the outcome (OR 1.610 (1.047–2.477),  $p = 0.03$ ), as was the use of noradrenalin or phenylephrine (OR 1.543 (1.039–2.292),  $p = 0.032$ ), while the use of vasodilators such as nitroglycerine or nitroprusside appeared to be protectors (OR 0.576 (0.379–0.873),  $p = 0.009$ ). Longer CPB and ischemia times were also associated with the outcome (OR 1.007 (1.002–1.012),  $p = 0.005$  and OR 1.012 (1.005–1.018)  $p < 0.001$ , respectively).

The statistically significant variables were introduced in a multivariate logistic regression analysis, where the variables that remained associated with the outcome were:

hypertension (OR 1.883 (1.086–3.265),  $p = 0.024$ ), EGFR < 60 mL/min (2.365 (1.375–4.070),  $p = 0.002$ ), and peripheral vascular disease (4.66 (2.134–10.177),  $p < 0.001$ ). Ischemia time >70 min almost reached statistical significance, with a  $p$  value of 0.058. (Table 5).

**Table 5.** Multivariate analysis of risk factors associated with cardiac surgery-associated acute kidney injury.

| Variable                    | OR (CI)             | $p$ -Value |
|-----------------------------|---------------------|------------|
| Age $\geq$ 75 years         | 1.483 (0.928–2.371) | 0.099      |
| Hypertension                | 1.883 (1.086–3.265) | 0.024      |
| EGFR < 60mL/min             | 2.365 (1.375–4.070) | 0.002      |
| Anemia                      | 1.642 (0.918–2.939) | 0.095      |
| Bypass                      | 0.838 (0.503–1.397) | 0.499      |
| Peripheral vascular disease | 4.66 (2.134–10.177) | <0.001     |
| Blood transfusion           | 0.87 (0.509–1.487)  | 0.608      |
| Vasopressors agents         | 1.261 (0.784–2.027) | 0.34       |
| Vasodilators agents         | 0.694 (0.412–1.168) | 0.169      |
| CPB time >90 min            | 1.019 (0.553–1.879) | 0.951      |
| Isquemia time >70 min       | 1.844 (0.979–3.473) | 0.058      |

OR: odds ratio; CI: confidence interval; EGFR: estimated glomerular filtration rate; CPB: cardiopulmonary bypass.

### 3.5. Leicester Score Performance

The diagnostic utility of the Leicester score was compared with two previously published scores that have been widely validated: the CCS and Euroscore II. Using the original formula, we found an AUC of 0.721 (0.671–0.771) for any grade of CSA-AKI and a goodness-of-fit  $\chi^2 = 10.61$  ( $p = 0.225$ ) for the LS. Both discrimination and calibration were better compared to the CCS and Euroscore II (Table 6, Figure 1), and the difference between curves was statistically significant (Table 7). Compared to the original validation cohort, LS had similar accuracy (AUC 0.73).

**Table 6.** Discrimination (area under ROC curves) for the different scores and calibrations (Hosmer–Lemsho tests).

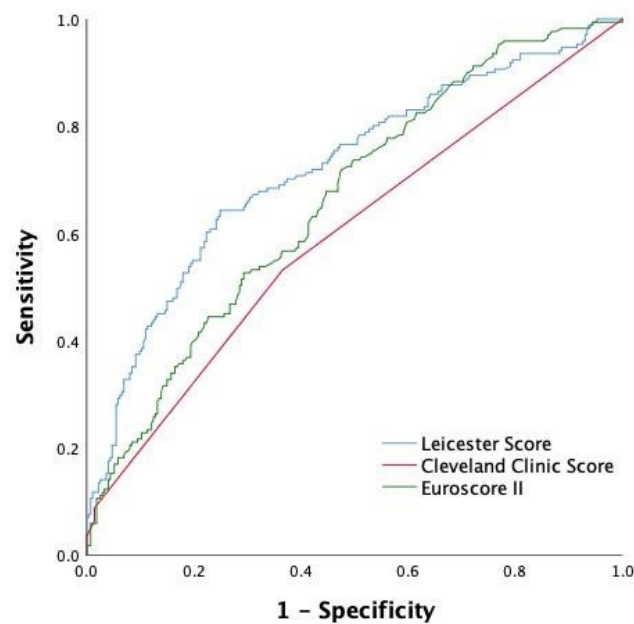
|                        | Discrimination      |           | Calibration                       |
|------------------------|---------------------|-----------|-----------------------------------|
|                        | AUC (95% CI)        | $p$ Value | Chi Square $p$ Value <sup>a</sup> |
| Leicester score        | 0.721 (0.671–0.771) | <0.001    | 10.1 0.225                        |
| Cleveland Clinic Score | 0.595 (0.54–0.65)   | 0.001     | 2.631 0.105                       |
| Euroscore              | 0.662 (0.611–0.713) | <0.001    | 11.48 0.176                       |

<sup>a</sup> Higher values indicate better calibration. ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve; CI: confidence interval.

**Table 7.** Comparison between ROC curves by DeLong’s test.

|                          | CCS-Euroscore II    | CCS-LS              | Euroscore II-LS     |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Difference between areas | 0.067               | 0.126               | 0.059               |
| Standard Error (CI)      | 0.025 (0.017–0.112) | 0.030 (0.067–0.185) | 0.027 (0.006–0.112) |
| Z statistic              | 2.633               | 4.203               | 2.199               |
| $p$ -Value               | 0.009               | <0.001              | 0.028               |

ROC: receiver operating characteristic CCS: Cleveland Clinic Score; LS: Leicester Score; CI: confidence interval.



**Figure 1.** Receiver operating characteristic curve of each scoring system (Leicester score, Cleveland Clinic score, and Euroscore II).

#### 4. Discussion

In this retrospective unicentric study, we evaluated risk factors for CSA-AKI and assessed the performance of the LS in a Spanish cohort. Preoperative hypertension, chronic kidney disease (CKD), peripheral vascular disease, and longer ischemia time were the variables that remained associated with the outcome. The LS showed the best discrimination and calibration compared to classic scores.

Our results do not differ from classical studies. In 2016, Yi Q et al. conducted a meta-analysis of the studies that assessed the risk factors for CSA-AKI (CS and/or CABP surgeries with CPB). The authors identified hypertension, preoperative sCr level, peripheral vascular disease, respiratory system disease, diabetes, cerebrovascular disease, low cardiac output, New York Heart Association (NYHA) classification class III/IV, emergency surgery, infection, re-intervention, and use of IABP as preoperative risk factors for CSA-AKI [9].

Since the presence of CKD seems to be one of the most important risk factors in the different cohorts, specific studies have also been performed in order to identify risk factors for patients with impaired kidney function. In 2020, Fu HS et al. described the risk factors for CSA-AKI in patients with eGFR < 30 mL/min, showing that only a high preoperative serum creatinine and decreased CPB target temperature were significant risk factors for postoperative AKI in their multivariate analysis [10]. On the other hand, other studies showed that baseline sCr seem to be associated with CSA-AKI, only in patients with eGFR < 60 mL/min [11].

CPB is a major intraoperative factor contributing to CSA-AKI. The pathophysiology of kidney injury during CPB is complex and multifactorial. There are four main pathways that lead to AKI during CPB: oxygen supply/demand mismatch, the activation of an inflammatory response, haemolysis, and lipid microemboli [12–15]. All of these mechanisms explain why longer CPB and ischemia times are classically associated with AKI [16].

Hemodynamics remain of vital importance in cardiac surgery with CPB. Renal oxygenation is determined by an equilibrium between oxygen delivery ( $RDO_2$ ) and oxygen consumption ( $RVO_2$ ). Cardiac output (CO) and oxygen arterial content ( $CaO_2$ ) are the two main determinants of  $RDO_2$ . Therefore, the influence of low hematocrit [17] and low mean arterial pressure on CSA-AKI can be pathophysiologically explained. Nevertheless, there is inconclusive evidence on the relationship between the MAP targeted during CPB and the incidence of CSA-AKI [18]. On the other hand, studies have shown that a greater

difference in intraoperative MAP relative to preoperative MAP can be a risk factor. In a prospective study of 157 patients, Kenji et al. found that a drop in MAP of >26 mmHg was independently associated with the development of AKI following cardiac surgery [19]. This could explain why preoperative hypertension was also a risk factor for CSA-AKI in our cohort and could be the focus of intervention. As for peripheral vascular disease, it is not only a known risk factor for AKI but for other major complications, especially in patients undergoing CABG [20].

There is a need to identify patients who are at risk for CSA-AKI in order to include them in clinical trials. Since mild AKI has also been proven to be an independent risk factor for mortality, scores that assess the risk of AKI of any stage in combination with biomarkers of early renal damage should be the focus when designing intervention studies.

In this regard, results from the PrevAKI trial were published in 2017. In that trial, a KDIGO guidelines based strategy was performed in high-risk patients undergoing cardiac surgery, who were defined as having a urinary Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2)  $\times$  Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) > 0.3. AKI was significantly reduced with this intervention compared to in the controls [21]. Biomarkers were used to identify patients who were at a high risk of clinical AKI in order to use preventive strategies for the first time.

As for the scores, the CCS was validated for the prediction of postoperative AKI requiring RRT, although it has been used in other studies to predict all stages of AKI [3]. In contrast, the LS was validated for the prediction of all stages of AKI, as defined by KDIGO [5]. Hence, the last one appears to be the best method for the identification of a wider spectrum of patients.

The LS was first published in 2014. The model was developed using the Bristol and Birmingham center datasets, and it was externally validated using data from Wolverhampton center, which is also in United Kingdom. Diagnostic utility was compared to existing scores. The risk prediction score for any AKI stage (AUC = 0.74 (0.72, 0.76)) demonstrated better discrimination compared to the Euroscore and the CCS, and better calibration was also observed.

It was not until 2020 that this score was first used in an external study conducted by Grieshaber P et al. in a German center [7]. In the study, the authors tried to identify patients who were at a high risk for CSA-AKI by combining clinical risk stratification with either the CCS and LS and the early postoperative quantification of urinary biomarkers for AKI using (TIMP-2) $\cdot$ (IGFBP7). Although the LS was predictive for all stages of AKI, the CCS was only predictive for stage 2 or 3 AKI. In this study, its AUC (0.601) was poor, so the LS performed markedly worse compared to in the validation cohort (AUC 0.73). Urinary (TIMP-2) $\cdot$ (IGFBP-7) quantification 4 h postoperatively did not add value to the predictive value of the clinical score. By contrast, in our study, the AUC (0.72) was similar to the validation cohort in the original study. This could be due to the higher EuroSCORE values in the German study (2.5 for no-AKI and 2.8, 6.0 and 8.8 for stages 1–3, respectively) compared to in our cohort. Even though the median values from the validation cohort are not available, they could be closer to our cohort. Based on the first external study, the performance of the LS could be considered weak, but our good results make the LS a promising scoring system that can be used by clinicians in future intervention studies in order to identify patients who are at risk for AKI.

Our study has some limitations. First, patients who were in a critical state (requiring emergency surgery or the use of IABP) or who had endocarditis were excluded. These patients were not excluded in the study where the LS was first validated, which makes our cohort not completely comparable. Critical patients are not the focus for clinical trials, so the good performance of the LS in our cohort could serve as the basis for designing intervention studies in patients who are susceptible to developing AKI. This is a retrospective study that provides information about LS performance in a large cohort of patients, but prospective studies are needed in order to confirm and externally validate the LS.

In conclusion, based on our results, preoperative hypertension in patients with CKD with or without peripheral vasculopathy could be a focus for intervention in future studies. The LS has proved to be a valid scoring system that could be used to identify patients who are at risk who could benefit from future intervention studies.

**Author Contributions:** Research idea and study design: A.M.A. and E.P.; data acquisition: A.M.A., A.L., and V.J.E.; data analysis and interpretation: A.M.A.; supervision and mentorship: E.P., I.R., P.M., C.I., M.B., E.S., J.R., M.C.S., and G.J.P.; E.Q. contributed with important intellectual content during manuscript drafting and approved the final version of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of Hospital Clinic de Barcelona (protocol code HCB/2019/0959; date of approval: 24th October 2019).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study and since they cannot be identified.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (E.P).

**Conflicts of Interest:** The authors report no potential conflict of interest.

## References

- O'Neal, J.B.; Shaw, A.D.; Billings, F.T. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. *Crit. Care* **2016**, *20*, 187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Liu, D.; Liu, B.; Liang, Z.; Yang, Z.; Ma, F.; Yang, Y.; Hu, W. Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass: A Challenging Picture. *Oxidative Med. Cell. Longev.* **2021**, *2021*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Crosina, J.; Lerner, J.; Ho, J.; Tangri, N.; Komenda, P.; Hiebert, B.; Choi, N.; Arora, R.C.; Rigatto, C. Improving the Prediction of Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Rep.* **2016**, *2*, 172–179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nashef, S.A.; Roques, F.; Sharples, L.D.; Nilsson, J.; Smith, C.; Goldstone, A.R.; Lockowandt, U. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* **2012**, *41*, 734–744. [[CrossRef](#)]
- Birnie, K.; Verheyden, V.; Pagano, D.; Bhabra, M.; Tilling, K.; Sterne, J.A.; Murphy, G.J.; UK AKI in Cardiac Surgery Collaborators. Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit. Care* **2014**, *18*, 606. [[CrossRef](#)]
- Yang, Y.; Ma, J. Mild AKI is associated with mortality of patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Exp. Ther. Med.* **2020**, *20*, 2969–2974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Grieshaber, P.; Möller, S.; Arneith, B.; Roth, P.; Niemann, B.; Renz, H.; Böning, A. Predicting Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2019**, *68*, 389–400. [[CrossRef](#)]
- Kellum, J.A.; Lameire, N.; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care* **2013**, *17*, 204. [[CrossRef](#)]
- Yi, Q.; Li, K.; Jian, Z.; Xiao, Y.-B.; Chen, L.; Zhang, Y.; Ma, R.-Y. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2157 Cases and 49,777 Controls—A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* **2016**, *6*, 237–250. [[CrossRef](#)]
- Fu, H.-Y.; Chou, N.-K.; Chen, Y.-S.; Yu, H.-Y. Risk factor for acute kidney injury in patients with chronic kidney disease receiving valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian J. Surg.* **2020**, *44*, 229–234. [[CrossRef](#)]
- Lombardi, R.; Ferreiro, A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren. Fail.* **2008**, *30*, 155–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lee, C.-J.; Gardiner, B.S.; Smith, D.W. A cardiovascular model for renal perfusion during cardiopulmonary bypass surgery. *Comput. Biol. Med.* **2020**, *119*, 103676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Millar, J.E.; Fanning, J.P.; McDonald, C.I.; McAuley, D.F.; Fraser, J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A review of the pathophysiology. *Crit. Care* **2016**, *20*, 1–10. [[CrossRef](#)]
- Spina, S.; Lei, C.; Pinciroli, R.; Berra, L. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy. *Semin. Nephrol.* **2019**, *39*, 484–495. [[CrossRef](#)]
- Issitt, R.; James, T.; Walsh, B.; Voegeli, D. Do lipid microemboli induce acute kidney injury during cardiopulmonary bypass? *Perfusion* **2017**, *32*, 466–473. [[CrossRef](#)]
- Kumar, A.B.; Suneja, M.; Bayman, E.O.; Weide, G.D.; Tarasi, M. Association between Postoperative Acute Kidney Injury and Duration of Cardiopulmonary Bypass: A Meta-Analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia* **2012**, *26*, 64–69. [[CrossRef](#)]

17. Ranucci, M.; Aloisio, T.; Carboni, G.; Ballotta, A.; Pistuddi, V.; Menicanti, L.; Frigiola, A. Acute Kidney Injury and Hemodilution during Cardiopulmonary Bypass: A Changing Scenario. *Ann. Thorac. Surg.* **2015**, *100*, 95–100. [[CrossRef](#)]
18. Mazzone, A.L.; Baker, R.A.; Gleadle, J.M. Mending a broken heart but breaking the kidney. *Nephrology* **2016**, *21*, 812–820. [[CrossRef](#)]
19. Kanji, H.D.; Schulze, C.J.; Hervas-Malo, M.; Wang, P.; Ross, D.B.; Zibdawi, M.; Bagshaw, S.M. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J. Cardiothorac. Surg.* **2010**, *5*, 71. [[CrossRef](#)]
20. Rihal, C.S.; Sutton-Tyrrell, K.; Guo, P.; Keller, N.M.; Jandova, R.; Sellers, M.A.; Schaff, H.V.; Holmes, D.R., Jr. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* **1999**, *100*, 171–177. [[CrossRef](#)]
21. Meersch, M.; Schmidt, C.; Hoffmeier, A.; Van Aken, H.; Wempe, C.; Gerss, J.; Zarbock, A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 1551–1561. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## Resumen artículo 2:

Introducción y objetivo: se ha observado que el riesgo de enfermedad renal crónica es mayor en los pacientes que sufren lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca en comparación con la misma población sin lesión renal aguda. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el riesgo de eventos renales adversos mayores (MAKE) [disminución del 25% o más del filtrado glomerular estimada (FGe), inicio de terapia renal sustitutiva y muerte] un año tras cirugía cardíaca en nuestra población y evaluar la utilidad de la puntuación desarrollada por *Legouis D et al.* (puntuación CSA-CKD) para predecir la aparición de MAKE.

Material y método: se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes que requirieron cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar durante 2015, con un seguimiento de 1 año tras la intervención. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años que se habían sometido a cirugía cardíaca [sustitución valvular, derivación arterial coronaria o una combinación de ambos procedimientos.

Resultados: Se incluyeron un total de 404 pacientes, 63.4% varones con mediana de edad de 69 años al momento de la cirugía. En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión fue la más prevalente, seguida de diabetes y obesidad (76.5%, 35.4% y 30.7% de los pacientes respectivamente). El número de pacientes con enfermedad renal crónica (FGe < 60 mL/min) aumentó de 74 (18,3%) a 97 (24%) en el plazo de 1 año tras la cirugía. La mediana de la FGe disminuyó de 85 a 82 mL/min en el grupo de pacientes sin lesión renal aguda y de 73 a 65 mL/min en aquellos con lesión renal aguda ( $p = 0,024$ ). Cincuenta y ocho pacientes (1,4%) presentaron MAKE en el seguimiento de 1 año. El análisis de regresión logística multivariante mostró que la única variable asociada al MAKE fue la lesión renal aguda [OR 2,386]. La mediana de la puntuación CSA-CKD fue mayor en la cohorte MAKE [3 (2-4) frente a 2 (1-3),  $p < 0,001$ ], pero la discriminación fue escasa, con un valor de área bajo la curva de 0,682 (0,611-0,754).

Conclusión: cualquier estadio de LRA-CC se asocia con un riesgo de MAKE después de 1 año por lo que es necesario seguir investigando nuevas medidas que identifiquen a los pacientes de riesgo para poder realizar un seguimiento adecuado de éstos.







## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Juan Bustamante Munguira,  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,  
Spain

## REVIEWED BY

Natàlia Ramos,  
Vall d'Hebron University Hospital, Spain  
Verónica Fidalgo González,  
Complejo Asistencial de Zamora, Spain

## \*CORRESPONDENCE

Esteban Poch  
✉ epoch@clinic.cat

## SPECIALTY SECTION

This article was submitted to  
Clinical Research in Nephrology,  
a section of the journal  
Frontiers in Nephrology

RECEIVED 01 October 2022

ACCEPTED 24 March 2023

PUBLISHED 24 April 2023

## CITATION

Molina Andújar A, Escudero VJ, Piñeiro GJ,  
Lucas A, Rovira I, Matute P, Ibañez C,  
Blasco M, Quintana LF, Sandoval E,  
Sánchez MC, Quintana E and Poch E  
(2023) Impact of cardiac surgery  
associated acute kidney injury on 1-year  
major adverse kidney events.  
*Front. Nephrol.* 3:1059668.  
doi: 10.3389/fneph.2023.1059668

## COPYRIGHT

© 2023 Molina Andújar, Escudero, Piñeiro,  
Lucas, Rovira, Matute, Ibañez, Blasco,  
Quintana, Sandoval, Sánchez, Quintana and  
Poch. This is an open-access article  
distributed under the terms of the [Creative  
Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The  
use, distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original publication in  
this journal is cited, in accordance with  
accepted academic practice. No use,  
distribution or reproduction is permitted  
which does not comply with these terms.

# Impact of cardiac surgery associated acute kidney injury on 1-year major adverse kidney events

Alícia Molina Andújar<sup>1,2</sup>, Victor Joaquin Escudero<sup>1</sup>,  
Gaston J. Piñeiro<sup>1,2,3</sup>, Alvaro Lucas<sup>2</sup>, Irene Rovira<sup>2,4</sup>,  
Purificación Matute<sup>2,4</sup>, Cristina Ibañez<sup>2,4</sup>, Miquel Blasco<sup>1,2,3</sup>,  
Luis F. Quintana<sup>1,2,3</sup>, Elena Sandoval<sup>2,5</sup>,  
Marina Chorda Sánchez<sup>2,6</sup>, Eduard Quintana<sup>2,5</sup>  
and Esteban Poch<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Nephrology and Kidney Transplantation Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Institut d'investigacions biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Anesthesiology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>Cardiovascular Surgery Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, <sup>6</sup>Perfusion Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

**Background:** The incidence of acute kidney injury following cardiac surgery (CSA-AKI) is up to 30%, and the risk of chronic kidney disease (CKD) has been found to be higher in these patients compared to the AKI-free population. The aim of our study was to assess the risk of major adverse kidney events (MAKE) [25% or greater decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR), new hemodialysis, and death] after cardiac surgery in a Spanish cohort and to evaluate the utility of the score developed by Legouis D et al. (CSA-CKD score) in predicting the occurrence of MAKE.

**Methods:** This was a single-center retrospective study of patients who required cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) during 2015, with a 1-year follow-up after the intervention. The inclusion criteria were patients over 18 years old who had undergone cardiac surgery [i.e., valve substitution (VS), coronary artery bypass graft (CABG), or a combination of both procedures].

**Results:** The number of patients with CKD (eGFR < 60 mL/min) increased from 74 (18.3%) to 97 (24%) within 1 year after surgery. The median eGFR declined from 85 to 82 mL/min in the non-CSA-AKI patient group and from 73 to 65 mL/min in those with CSA-AKI ( $p = 0.024$ ). Fifty-eight patients (1.4%) presented with MAKE at the 1-year follow-up. Multivariate logistic regression analysis showed that the only variable associated with MAKE was CSA-AKI [odds ratio (OR) 2.386 (1.31–4.35),  $p = 0.004$ ]. The median CSA-CKD score was higher in the MAKE cohort [3

(2–4) vs. 2 (1–3),  $p < 0.001$ ], but discrimination was poor, with a receiver operating characteristic curve (AUC) value of 0.682 (0.611–0.754).

**Conclusion:** Any-stage CSA-AKI is associated with a risk of MAKE after 1 year. Further research into new measures that identify at-risk patients is needed so that appropriate patient follow-up can be carried out.

#### KEYWORDS

score, chronic kidney disease (CKD), major adverse kidney events (MAKE), acute kidney injury (AKI), cardiac surgery

## 1 Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a sudden loss of kidney function that, from start to finish, occurs in less than 7 days. It is well known from experimental models that, depending on the severity of AKI, some tubule cells are irreversibly lost and replaced by renal progenitor cells. Tubules regenerating after AKI may fail to differentiate and exhibit profibrotic paracrine activity before they become atrophic, so these mechanisms of loss and maladaptive repair imply post-AKI chronic kidney disease (CKD) and a reduction of kidney lifespan (1, 2). In addition, clinical data suggest that AKI at any stage is an independent risk factor for CKD and end-stage CKD (ESCKD) (3). Although the connection between AKI and CKD is well established, it was not until 2017 that the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) reached a consensus and defined acute kidney disease (AKD) as disease developing in the period between 7 and 90 days after AKI, which led to the design of studies focusing on interventions in this period, with the aim of preventing CKD after AKI (1).

The incidence of AKI following cardiac surgery (CSA-AKI) is up to 30%, and 2%–5% of patients require renal replacement therapy (RRT) during an AKI episode. CSA-AKI increases the risk of death during admission, which can increase to 50% when there is a need for RRT (4). Given the high incidence of AKI in this controlled scenario, studies have focused on the incidence of *de novo* CKD [defined as eGFR  $< 60$  mL/min] after cardiac surgery. In 2017, Legouis D et al. studied a cohort of 4,791 patients and found that the risk of CKD was higher in patients who had experienced CSA-AKI than in the AKI-free population (5).

Despite the link between AKI and CKD, information about AKI (even for those patients with a need for RRT) is not always provided in the discharge documentation, which makes it difficult for primary care doctors to improve their kidney function follow-up. This issue was recently reviewed by Ostermann et al. (6). Among the AKI patients who received RRT in intensive care units (ICUs) in the UK, the development of AKI and the need for RRT were mentioned in 85% and 82% of critical care discharge letters, respectively, and the monitoring of kidney function post discharge was recommended in only 36.3% of hospital discharge summaries (6).

Providing clinicians with tools to identify patients at risk of CKD after AKI should be a key priority. With this in mind, Legouis

D et al. developed a prediction score for *de novo* CKD (defined as eGFR  $< 60$  mL/min) 1 year after cardiac surgery that was found to have fair accuracy in a validation cohort [receiver operating characteristic curve (AUC) value of 0.78]. The score comprises preoperative eGFR by Modification of Diet in Renal Disease formula (MDRD)  $< 80$  mL/min (1 point), age  $> 65$  years (1 point), transplant or aortic surgery (2 points), aortic clamping time  $> 50$  minutes (1 point), and AKI stage one (1 point) and AKI stage 2 or 3 (2 points) (7).

With the aim of including all clinically meaningful renal endpoints in AKI clinical trials, the concept of major adverse kidney events (MAKE) was introduced. This composite endpoint comprises persistently impaired renal function (i.e., a 25% or greater decline in eGFR), new hemodialysis, and death. It has been proposed as a way to improve the capacity to understand AKI and provide a means of comparing different interventions (8).

The aim of our study was to assess the incidence of MAKE 1 year after cardiac surgery and its risk factors and, as a secondary objective, to evaluate the utility of the score developed by Legouis D et al. (CSA-CKD score) in the prediction of MAKE 1 year after surgery, and in so doing to shed light on potential tools for the identification of at-risk patients that require particular follow-up.

## 2 Materials and methods

We conducted a unicentric retrospective study of patients admitted to Hospital Clínic de Barcelona for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) from January 2015 to December 2015, with a 1-year follow-up after the intervention. The inclusion criteria were patients over 18 years old who had undergone cardiac surgery [i.e., valve substitution (VS), coronary artery bypass graft (CABG), or a combination of both procedures] and who were in need of a CPB. Patients with chronic kidney diseases at any stage were included. However, patients who were already undergoing chronic dialysis therapy, renal transplant recipients, and those who had had an AKI immediately prior to surgery were not included in the study. In addition, patients who had undergone emergent surgeries, intra-aortic balloon pump (IABP) users, patients who died during surgery or admission, and patients with endocarditis were

excluded. The Ethics Committee of our institution approved the study (Reg. HCB/2019/0959)

## 2.1 Data collection

Clinical, epidemiological, and laboratory variables were collected from our institution's Electronic Health Records (EHR), SAP<sup>®</sup>. For each patient, data on medical history, surgery characteristics, intraoperative variables, 24-hour monitoring period in the intensive care unit (ICU), and renal function evolution until discharge and at the 1-year follow-up were collected. Data pertaining to the duration and type of RRT for those patients who required it were also recorded.

Baseline variables included sex, age, medical history, anthropometric variables, Charlson Index Comorbidity Score, creatinine and hemoglobin values before surgery, smoking status, and ejection fraction. Surgical variables included the type of surgery, need for transfusion, ischemia time, extracorporeal circulation time, furosemide or ultrafiltration requirements, and the use of vasopressors, vasodilators, or inotropic drugs. Variables recorded during the first 24 hours included renal function, need for transfusion, use of vasopressors, vasodilators, or inotropic drugs, and need for iodinated contrast media. Information on MAKE was collected 1 year after surgery.

Leicester score (LS), Cleveland Clinic score (CCS), and Euroscore II were calculated for each patient using the information collected during pre-anesthetic visits and/or patient admission reports. CSA-CKD scores were calculated using information from the reports on patient admission and discharge.

Data on new AKI episodes occurring in the first year after discharge from cardiac surgery were extracted from the EHR.

## 2.2 Definitions

CSA-AKI was defined in accordance with the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria, i.e., as an increase in serum creatinine (sCr) of  $\geq 0.3$  mg/dL within 48 hours or of  $\geq 1.5$ - to 2-fold from baseline within 1 week after surgery. Owing to the nature of this study, urinary output criteria were not included. Moderate AKI was defined as a 2.0- to 2.9-fold increase in sCr from baseline, and severe AKI was defined as a 3-fold increase in sCr from baseline or an increase of 0.5 mg/dL if the sCr level was  $\geq 4.0$  mg/dL at baseline or at the beginning of RRT. The baseline sCr level for CSA-AKI measurements was taken as the value obtained 24 hours before surgery. The duration of AKI was regarded as being from the AKI diagnosis until the sCr level returned to baseline ( $\pm 0.3$  mg/dL).

MAKE within 1 year of cardiac surgery discharge was defined as persistent renal function decline (i.e., a  $> 25\%$  decline in eGFR), a new requirement for hemodialysis, or death. Baseline and 1-year eGFR values were calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula. The baseline eGFR for the 1-year MAKE assessment was taken as the value obtained in the pre-anesthetic chart or, if this was not available, as the value obtained 24 hours before surgery.

## 2.3 Statistics

The study variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) if normally distributed, and as medians and interquartile ranges (IQRs) if not. Categorical variables are expressed in terms of absolute values (n) and relative frequency (%). p-values less than 0.05 were considered significant. Variables associated with a risk of MAKE after 1 year were assessed by logistic regression in univariate analysis, and those with statistical significance or clinical relevance were included in the multivariate analysis. We determined the overall performance of the CSA-CKD score by calculating the AUC and carrying out the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test to assess its discrimination and calibration, respectively. A p-value above 0.05 indicated acceptable calibration. The statistical analysis was conducted using SPSS software, v.25 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## 3 Results

### 3.1 Characteristics of the population

A total of 404 patients met the inclusion criteria and completed the 1-year follow-up period. Baseline characteristics are depicted in [Table 1](#). The majority of patients (63.4%) were men, and the median age at the time of surgery was 69 years (IQR 61–76 years). Hypertension was the most prevalent comorbidity, followed by diabetes and obesity (presenting in 76.5%, 35.4%, and 30.7% of patients, respectively). Peripheral vascular disease was diagnosed in only 8.9% of patients. The median baseline sCr was 0.9 mg/dL (IQR 0.73–1.05 mg/dL), and 18.3% of the patients had an eGFR of  $< 60$  mL/min. Anemia (hemoglobin level  $< 120$  g/L) was present in 18.6% of patients before cardiac surgery. The most common procedure was VS (46%), followed by CABG (37.4%). Intraoperative variables and AKI scores/surgical risk are included in [Supplementary Material Table 1](#). It should be noted that 78 out of the 404 patients (19.3%) had a cardiopulmonary bypass time of over 120 minutes.

One hundred and forty-seven (36.4%) patients had CSA-AKI, which for the majority of patients was stage 1 (63.3%) and started within the first 24 hours after surgery. The median duration of AKI (i.e., the time from AKI diagnosis until sCr levels returned to baseline value  $\pm 0.3$  mg/dL) was 3 days (IQR 1–6 days), and 10 patients (2.5%) required RRT. Additional information pertaining to patients' CSA-AKI characteristics is provided in [Supplementary Material Table 2](#). The median sCr level at discharge was 0.86 mg/dL (IQR 0.69–1.04 mg/dL), and the median eGFR was 84 mL/min (IQR 64–95 mL/min). Twenty-nine out of 147 patients with AKI (19.7%) had persistent renal dysfunction decline at discharge (i.e., a  $> 25\%$  decline in eGFR) but none of these patients was receiving RRT.

### 3.2 Renal function and MAKE 1 year after cardiac surgery

In the overall cohort, sCr levels and eGFR at 1 year were similar to those at baseline [0.93 mg/dL (IQR 0.78–1.10 mg/dL), 78 mL/

TABLE 1 Baseline characteristics.

| N = 404                          | N (%) / median (IQR) / mean $\pm$ SD                                   |
|----------------------------------|--|
| Sex (% men)                      | 256 (63.4)   |
| Age (years)                      | 69 (61–76)   |
| $\geq 75$                        | 122 (30.2)   |
| History of smoking               | 188 (46.5)   |
| Diabetes                         | 143 (35.4)   |
| Diabetes with insulin therapy    | 38 (9.4)   |
| Hypertension                     | 309 (76.5)   |
| Charlson Comorbidity Index score | 4 (3–5)  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 28.25 $\pm$ 4.47   |
| BMI $\geq 30$                    | 124 (30.7)   |
| Anemia                           | 75 (18.6)  |
| Hemoglobin (g/L)                 | 134 (123–144)  |
| Hematocrit (%)                   | 39 (36–42)   |
| Peripheral vascular disease      | 36 (8.9)   |
| Low ejection fraction (< 40%)    | 40 (9.9)   |
| Creatinine (mg/dL)               | 0.9 (0.73–1.05)  |
| eGFR (mL/min)                    | 81 (66–92)   |
| eGFR < 60 mL/min                 | 74 (18.3)  |
| CKD SIII                         | 63 (15.6)  |
| CKD SIV                          | 10 (2.5)   |
| Previous cardiac surgery         | 43 (10.6)  |
| Procedure                        | Valve surgery: 186 (46)<br>CABG: 151 (37.4)<br>Valve + CABG: 67 (16.6) |

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; CABG, coronary artery bypass grafting.

min (IQR 61–90 mg/dL)], but when the cohort was divided between those who had AKI and those who did not, the eGFR declined from 85 to 82 mL/min and from 73 to 65 mL/min ( $p = 0.024$ ) in the non-AKI and AKI groups, respectively (Table 2 and Figure 1). The number of patients with CKD (eGFR < 60 mL/min) increased from 74 (18.3%) to 97 (24%) within 1 year after surgery.

Fifty-eight (14.36%) patients had experienced MAKE within 1 year after surgery. Incidences of MAKE included a decline by  $\leq 25\%$  in eGFR in 54 patients, the need for RRT in two patients, and the death of two patients (Figure 2). The association of CSA-AKI with MAKE was assessed in a univariate logistic regression analysis, including any-stage CSA-AKI, long CSA-AKI, and CSA-AKI with

the need for RRT, and the three forms of CSA-AKI were statistically associated with the outcome (Table 3).

A univariate analysis of baseline characteristics was performed to identify baseline risk factors that could be also associated with the risk of MAKE within 1 year after surgery so that these could be included in the multivariate analysis. Among the included baseline variables, patients who were associated with MAKE 1 year after surgery were over 75 years of age [odds ratio (OR) 2.12 (1.2–3.74),  $p = 0.01$ ], or having arterial hypertension [OR 2.42 (1.07–5.59),  $p = 0.034$ ], or preoperative anemia [OR 2.27 (1.22–4.25),  $p = 0.01$ ]. As for renal function, an eGFR of < 60 mL/min was considered almost statistically significant [OR 1.85 (0.98–3.52),  $p = 0.059$ ] (Table 4). Relatedly, median Charlson Comorbidity Index Scores was higher for patients who had experienced MAKE [4.5 (3–6)] than in those who had not [4 (3–5)].

A multivariate logistic regression analysis was performed with 1-year MAKE within 1 year after surgery as a dependent variable and any-stage CSA-AKI (with the statistically significant baseline variables being the patient having arterial hypertension, preoperative anemia, or being aged > 75 years) and CKD (with the statistically significant baseline variable being an eGFR of < 60 mL/min) as clinically relevant independent variables. In that analysis, the only variable that was still associated with MAKE 1 year after surgery was any-stage CSA-AKI [OR 2.386 (1.31–4.35),  $p = 0.004$ ] Table 5.

### 3.3 CSA-CKD score

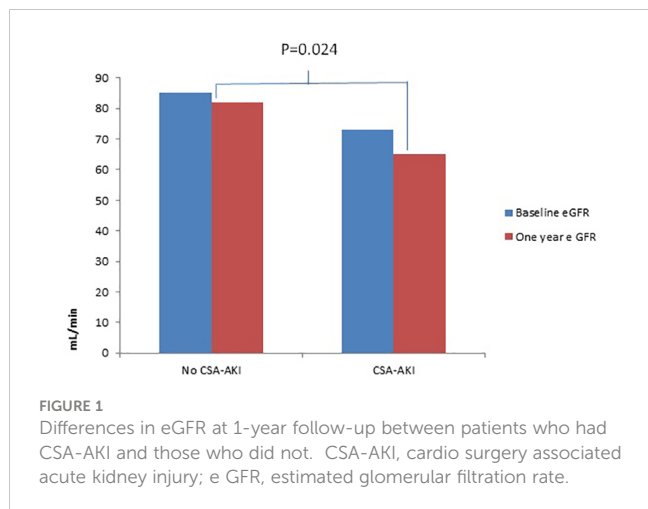
Because the CSA-CKD score study validation was performed in patients without pre-existing CKD (i.e., those with an eGFR of < 60 mL/min) to predict the likelihood of CKD after 1 year, we first assessed the performance of the score in the selected population with an eGFR of > 60 mL/min ( $n = 329$ ). The number of patients with CKD after 1 year was 40 (12.16%) and the CSA-CKD score achieved a fair discrimination with an AUC of 0.737 (95% CI 0.657–0.817), which was similar to the original study validation cohort (AUC 0.78, 95% CI 0.72–0.83). Calibration was acceptable with a Chi-square test result of 2.444 and  $p = 0.485$  (Figure 3).

We then assessed the performance of the CSA-CKD score in the overall cohort to assess the likelihood of MAKE after 1 year. The median CSA-CKD score was higher in patients who had experienced MAKE after 1 year [3 (2–4) vs. 2 (1–3),  $p < 0.001$ ].

TABLE 2 Changes in sCr level and eGFR in the overall cohort, CSA-AKI, and no-CSA-AKI cohort.

|                            | Overall cohort<br>N = 404<br>median (IQR) | CSA-AKI<br>n = 147<br>median (IQR) | No CSA-AKI<br>n = 257<br>median (IQR) |
|----------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------------|
| Baseline sCr level (mg/dL) | 0.9 (0.73–1.05)                           | 0.97 (0.79–1.22)                   | 0.86 (0.07–1.01)                      |
| 1-year sCr level (mg/dL)   | 0.93 (0.78–1.10)                          | 1.02 (0.86–1.28)                   | 0.89 (0.76–1.08)                      |
| Baseline eGFR (mL/min)     | 81 (66–92)                                | 73 (54–87)                         | 85 (71–95)                            |
| 1-year eGFR (mL/min)       | 78 (61–90)                                | 65 (51–83)                         | 82 (68–93)                            |

IQR, interquartile range; CSA-AKI, cardiac surgery associated acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate.



Discrimination fell, with an AUC of 0.682 (0.611–0.754), but calibration was similar ( $p = 0.489$ ) (Figure 4).

### 3.4 Risk of 1 year new-AKI episodes

During the 1-year follow-up visit, only 14 patients presented with a registered new AKI episode. Although experience of CSA-AKI was more common in patients who presented with a second AKI during the 1-year follow-up visit (57.1% vs 35.6%), no statistically significant association was found (Table 6).

## 4 Discussion

In this retrospective unicentric study, we evaluated the risk of MAKE after CSA-AKI in a Spanish cohort, and the utility of the CSA-CKD score in the prediction of MAKE after discharge. Any-stage CSA-AKI was the only variable associated with the outcome

when analyzed in a multivariate analysis with baseline characteristics of the patients. The CSA-CKD score had acceptable discrimination (AUC 0.737) for the prediction of CKD (eGFR < 60), but the AUC decreased to 0.682 for the prediction of MAKE after 1 year.

GFR generally declines at a rate of 1 mL/min/year (9), but in our cohort we observed median declines of 3 mL/min/year and 8 mL/min/year in patients who did not and did experience CSA-AKI, respectively. Patients who undergo cardiac surgery are at an increased risk of losing kidney function, probably because of their comorbidities (for example, we found that a high percentage of patients who underwent cardiac surgery had diabetes and were hypertensive), but this risk is significantly increased when CSA-AKI occurs ( $p = 0.024$ ). In that regard, Reyden et al. studied a cohort of 29,330 patients who underwent primary isolated CABG in Sweden, with a mean follow-up period of 4.3 years, and found that the risk of end-stage chronic kidney disease (ESCKD) was significantly increased for any-CSA-AKI stage compared with non-CSA-AKI patients, also when stratified by preoperative renal function (10).

Previous studies have focused on the risk of CKD (an eGFR of < 60 mL/min) in this population 1 year after cardiac surgery, but recent evidence shows that defining worsened renal function as a decline of  $\leq 25\%$  in eGFR can help to identify patients that can develop CKD in later years, or patients who already have CKD and whose episodes of CSA-AKI could accelerate the decline of their renal function (8). Legouis et al. studied a cohort of 4,791 patients and observed that patients without pre-existing CKD (regardless of their AKI stage) were associated with a risk of *de novo* CKD after fully recovering from an AKI episode after cardiac surgery, and, based on this finding, they developed a CSA-CKD score to identify at-risk patients (5, 7). It is important to note that excluding patients with an eGFR of < 60 mL/min prevents clinicians from identifying patients who can rapidly progress to ESKD and who may benefit from nephrology follow-up. This is particularly important in cardiac surgery as the percentage of patients with pre-existing CKD is increasing, alongside increased rates of patient comorbidity. For instance, in our cohort almost 20% of the

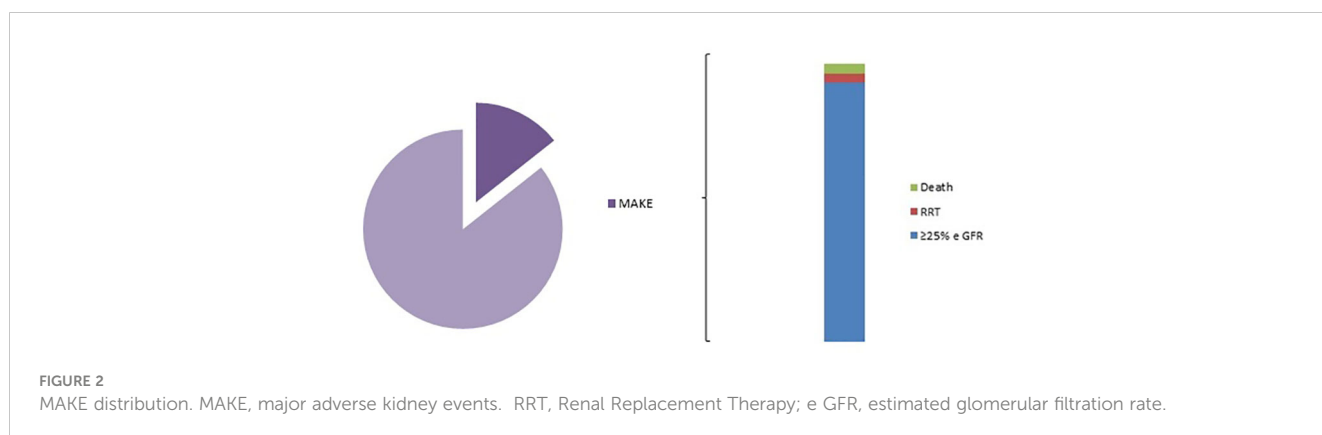




TABLE 3 Univariate analysis of CSA-AKI as a risk factor for 1-year MAKE.

|                           | Total (N = 404) | MAKE (n = 58) | No MAKE (n = 346) | OR (95% CI)            | p-value |
|---------------------------|-----------------|---------------|-------------------|------------------------|---------|
| Any-stage CSA-AKI (%)     | 147 (36.4)      | 34 (58.6)     | 113 (32.7)        | 2.921 (1.654 to 5.159) | < 0.001 |
| Long CSA-AKI (>3 days)(%) | 58 (14.4)       | 20 (34.5)     | 38 (11)           | 4.266 (2.254 to 8.072) | < 0.001 |
| RRT CSA-AKI (%)           | 10 (2.5)        | 4 (6.9)       | 6 (1.7)           | 4.198 (1.147 to 15.36) | 0.003   |

CSA-AKI, cardiac surgery associated acute kidney injury; OR, odds ratio; RRT, renal replacement therapy.

patients had pre-existing CKD. Another study, conducted by Ishami et al., included 29,388 individuals who underwent cardiac surgery. They found that a creatinine increase, defined as either none (0%) or as class I (1%-24%), II (25%-49%), III (50%-99%), or IV (100%) was associated, in a graded manner, with an increased risk of incident CKD, CKD stage progression, and mortality (11). This study also gives more weight to the categories of CKD than to the percentage of GFR decline itself. To our knowledge, the present study is the first that focuses on the impact of CSA-AKI on MAKE, with a special focus on the relative reduction of eGFR in line with current AKI research.

Interestingly, the risk of MAKE in our cohort was not associated with age or sex. This is always a major concern when studying eGFR decline, because the CKD-EPI formula includes not only sCr levels but also age and sex (12). Moreover, we did not find differences in the risk of MAKE between the diabetic and non-diabetic populations, which could be explained by the high comorbidity of the whole cohort, which had a median Charlson Comorbidity Index of 4.

Providing information about AKI episodes is key not only to attempts to change the natural history of AKI to CDK transition,

but also to the introduction of strategies that identify patients at increased risk to determine which patients may benefit from a nephrology or primary-care follow-up. In that regard, patients in which sCr levels do not return to baseline levels at discharge could be considered candidates for specialist follow-up. However, we must take into account that hyperfiltration after AKI, changes in distribution volume, and loss of muscle mass during long hospital admissions may also decrease creatinine values, and therefore that a large percentage of patients could be lost (13, 14). Interestingly, low sCr levels have been associated with higher mortality rates as a result of malnutrition. On the contrary, when using cystatin C, a biomarker that is independent of muscle metabolism, there is a linear rather than a U-shaped association between eGFR and adverse events (13). The use of cystatin-C may not always be possible, but the measurement of creatinine clearance could be a way to identify patients with persistent kidney dysfunction after CSA-AKI (15). Studies of biomarkers in AKI have mainly been conducted by intensivists and have focused on short-term outcomes. In this field, only a secondary analysis of the Sapphire study for NephroCheck<sup>®</sup> ([TIMP-2]×[IGFBP7]), known as the cell cycle arrest biomarker, showed that a result of >2 was equivalent to

TABLE 4 Univariate analysis of baseline risk factors for 1-year MAKE.

| N (%) / median (IQR) / mean ± SD | MAKE (n = 58) | No MAKE (n = 346) | OR (95% CI)          | p-value   |
|----------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|-----------|
| Male sex                         | 34 (58.6)     | 222 (64.4)        | 0.791 (0.449–1.395)  | p = 0.418 |
| Age ≥ 75 years                   | 26 (44.8)     | 96 (27.7)         | 2.116 (1.198–3.736)  | p = 0.010 |
| Smoking status                   | 28 (48.3)     | 160 (46.2)        | 1.080 (0.616–1.894)  | p = 0.788 |
| Diabetes                         | 23 (39.7)     | 120 (34.7)        | 1.238 (0.699–2.190)  | p = 0.464 |
| Hypertension                     | 51 (87.9)     | 259 (74.9)        | 2.4247 (1.071–5.593) | p = 0.034 |
| BMI ≥ 30                         | 17 (29.3)     | 107 (30.9)        | 0.94 (0.503–1.755)   | p = 0.845 |
| Anemia                           | 7 (12.1)      | 57 (16.5)         | 2.27 (1.217–4.246)   | p = 0.01  |
| Peripheral vascular disease      | 6 (10.5)      | 30 (8.7)          | 1.215 (0.482–3.063)  | p = 0.679 |
| EF < 40%                         | 8 (13.8)      | 32 (9.2)          | 1.57 (0.684–3.601)   | p = 0.287 |
| EGFR < 60 mL/min                 | 16 (27.6)     | 59 (17.1)         | FG < 60:             | p = 0.059 |
| CKD SIII                         | 13 (22.4)     | 52 (15)           | 1.853 (0.977–3.516)  |           |
| CKD SIV                          | 3 (5.2)       | 7 (2)             |                      |           |
| Past cardiac surgery             | 7 (12.1)      | 36 (10.2)         | 1.178 (0.497–2.790)  | p = 0.709 |
| Procedure:                       |               |                   | CABG: 0.595          | p = 0.098 |
| VS                               | 35 (60.3)     | 151 (43.6)        | (0.322–1.101)        |           |
| CABG                             | 16 (27.6)     | 135 (39)          |                      |           |
| VS + CABG                        | 7 (12.1)      | 60 (17.3)         |                      |           |

IQR, Interquartile range; MAKE, major adverse kidney events; OR, odds ratio; BMI, body mass index; EF, ejection fraction; CKD, chronic kidney disease; VS, valve substitution; CABG, coronary artery bypass graft.

TABLE 5 Multivariate analysis of risk factors associated to 1-year MAKE.

|                           | OR    | 95% CI      | p-value |
|---------------------------|-------|-------------|---------|
| Age > 75 years            | 1,657 | 0.914–3.006 | 0.096   |
| AHT                       | 1.895 | 0.811–4.430 | 0.140   |
| Anemia                    | 1.799 | 0.932–3.473 | 0.080   |
| Any-stage CSA-AKI         | 2.386 | 1.31–4.346  | 0.004   |
| Baseline eGFR < 60 mL/min | 1.112 | 0.557–2.223 | 0.763   |

AHT, arterial hypertension; CSA-AKI, cardiac surgery associated acute kidney injury; MAKE, major adverse kidney events; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

AKI stage progression on the risk of ESKD or death at 9 months (16).

Tools such as the CSA-CKD scoring system developed by Legouis et al. show promise as simple ways to identify patients at risk of kidney disease progression (7). In our study, we first tried to assess if the score had fair discrimination for CKD, as was first described in its original study. We found that the AUC value for CKD in patients without pre-existing CKD was 0.737 (95% CI 0.657–0.817), similar to the validation cohort of the original study (0.78 [95% CI 0.72–0.83]). On the other hand, when analyzing AUC for MAKE in the overall population, the AUC value decreased to 0.682 (95% CI 0.611–0.754). In our study we used the CKD-EPI formula, since it is currently the formula with the most international endorsement. Legouis et al. used the MDRD formula for the estimation of basal GFR in patients without CKD, but it has been proven that this formula has worse precision for eGFRs of 60–90 mL/min, and in that scoring system patients received 1 point for eGFR < 80 mL/min. We believe that multicenter studies are needed to create a new scoring system that focuses on MAKE and uses CKD-EPI as the formula for eGFR estimation (17, 18).

However, after patients at risk of MAKE have been identified, there is still no robust data about the benefits of a specific nephrology follow-up compared to standard care. The first randomized controlled trial investigating this was published in 2021 (19). Patients who

survived severe AKI stage 2 or 3 were enrolled and randomized to receive either comprehensive or standard care for 12 months. The comprehensive group comprised a multidisciplinary team that included nephrologists, nurses, nutritionists, and pharmacists. The primary outcome was feasibility and the secondary outcomes included incidence of MAKE, renal function, and albuminuria rate at 12 months. They accomplished the primary feasibility outcomes; for the secondary outcomes they found statistically significant differences only in albuminuria rate. However, blood pressure was better controlled in the comprehensive group.

Our study has some limitations. First, the albuminuria rate was not assessed because data were not available. It is known that post-AKI proteinuria is associated with kidney disease progression and, even in patients without changes in eGFR at 1 year, it is considered a sequela of AKI (20). Second, owing to the nature of this study, almost 7% of the original cohort were lost to follow-up and therefore could not be included in the final analysis. Third, the lack of association between CSA-AKI and new AKI episodes could also be due to the nature of the study, as only 14 new AKI episodes

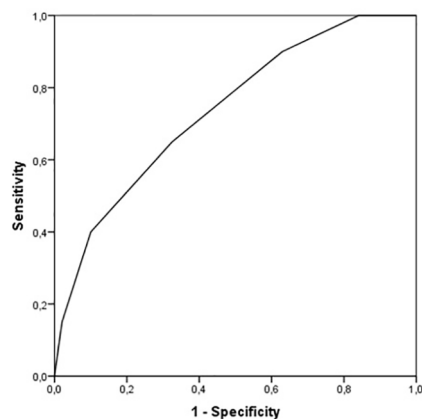


FIGURE 3 Receiver operating characteristic curve of CSA-CKD score for CKD. CSA-CKD, Cardiac surgery associated chronic kidney disease; CKD, chronic kidney disease.

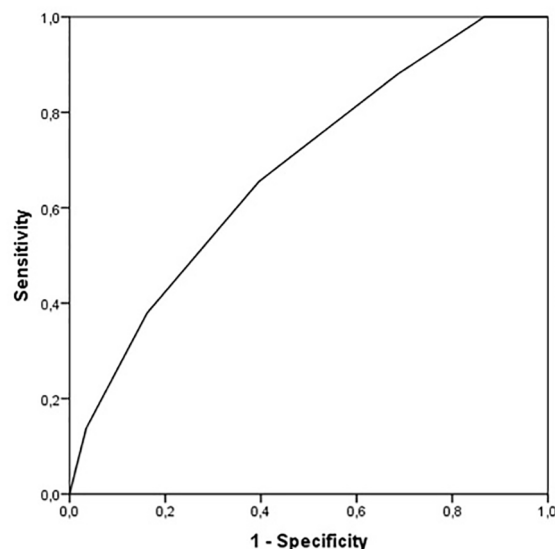


FIGURE 4 Receiver operating characteristic curve of CSA-CKD score for MAKE. MAKE, major adverse kidney events.

TABLE 6 Univariate analysis of CSA-AKI as a risk factor for new AKI during the 1-year follow-up visit.

|                         | No 1-year AKI (n = 390) | 1-year AKI (n = 14) | OR (95%CI)          | p-value |
|-------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Any-stage CSA-AKI       | 139 (35,6)              | 8 (57,1)            | 1,818 (0.499–6.624) | 0.365   |
| Long CSA-AKI (> 3 days) | 54 (13,8)               | 4 (28,6)            | 1.154 (0.249–5.353) | 0.855   |
| RRT CSA-AKI             | 8 (2,1)                 | 2 (14,3)            | 5.130 (0.79–33.3)   | 0.087   |

CSA-AKI, cardiac surgery associated acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy; OR, odds ratio.

were registered because of the short and retrospective follow-up. Finally, this is a unicentric retrospective study that provides information about the increased risk of MAKE after CSA-AKI, but multicentric and prospective studies are needed to confirm our results and create a scoring system that tries to identify patients at risk of MAKE.

In conclusion, based on our results, any-stage CSA-AKI is associated with MA; however, the development of further scoring systems that help clinicians to identify at-risk patients is needed so that appropriate patient follow-up can be provided.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The Ethics Committee of our institution approved the study (Reg. HCB/2019/0959). Written informed consent from the patient or patient's legal guardian/next of kin was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## Author contributions

Research idea and study designs: AM and EP. Data acquisition: AM, VE, and AL. Data analysis and interpretation: AM. Supervision and mentorship: EP, IR, PM, CI, MB, ES, LQ, MC, GP, and EQ contributed important intellectual content during manuscript

drafting. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Acknowledgments

We would like to thank Comité de Ética de la Investigación con medicamentos of Hospital Clínic de Barcelona for reviewing this project.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneph.2023.1059668/full#supplementary-material>

## References

- Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* (2021) 7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z
- Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* (2010) 298(5):F1078–94. doi: 10.1152/ajprenal.00017.2010
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* (2012) 81(5):442–8. doi: 10.1038/ki.2011.379
- O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* (2016) 20(1):187. doi: 10.1186/s13054-016-1352-z
- Legouis D, Galichon P, Bataille A, Chevret S, Provenchère S, Boutten A, et al. Rapid occurrence of chronic kidney disease in patients experiencing reversible acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesthesiology* (2017) 126(1):39–46. doi: 10.1097/ALN.0000000000001400
- Choon XY, Lumlertgul N, Cameron L, Jones A, Meyer J, Slack A, et al. Discharge documentation and follow-up of critically ill patients with acute kidney injury treated with kidney replacement therapy: a retrospective cohort study. *Front Med* (2021) 8:710228. doi: 10.3389/fmed.2021.710228
- Legouis D, Jamme M, Galichon P, Provenchère S, Boutten A, Buklas D, et al. Development of a practical prediction score for chronic kidney disease after cardiac surgery. *Br J Anaesth* (2018) 121(5):1025–33. doi: 10.1016/j.bja.2018.07.033



8. Billings FT, Shaw AD. Clinical trial endpoints in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* (2014) 127(1-4):89–93. doi: 10.1159/000363725
9. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron* (2016) 134:25–9. doi: 10.1159/000445450
10. Rydén L, Sartipy U, Evans M, Holzmann MJ. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation* (2014) 130(23):2005–11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010622
11. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, et al. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med* (2011) 171(3):226–33. doi: 10.1001/archinternmed.2010.514
12. Glassock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* (2009) 120:419–28.
13. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis* (2016) 8(5):E305–11. doi: 10.21037/jtd.2016.03.62
14. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med* (2017) 43:917–20. doi: 10.1007/s00134-017-4691-6
15. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* (1998) 32(1):23–31. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669420
16. Joannidis M, Forni LG, Haase M, Koyner J, Shi J, Kashani K, et al. Use of cell cycle arrest biomarkers in conjunction with classical markers of acute kidney injury. *Crit Care Med* (2019) 47(10):e820–6. doi: 10.1097/CCM.0000000000003907
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* (2009) 150:604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
18. Montañés R, Bover J, Oliver A, JA B, Gracia S. Valoración de la nueva ecuación CDK-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* (2010) 30(2):185–94.
19. Thanapongsatorn P, Chaikomon K, Lumlertgul N, Yimsangyad K, Leewongworasingh A, Kulvichit W, et al. Comprehensive versus standard care in post-severe acute kidney injury survivors, a randomized controlled trial. *Crit Care* (2021) 25:322. doi: 10.1186/s13054-021-03747-7
20. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae in acute kidney injury (ASSESS-AKI) study. *JAMA Intern Med* (2020) 180(3):402–10. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.6390



### Resumen artículo 3:

Introducción y objetivo: Estudios retrospectivos apoyan que el déficit de presión de perfusión media (PPM) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca se asocia a una mayor incidencia de lesión renal aguda. El objetivo de nuestro estudio fue aplicar un algoritmo basado en la PPM en el postoperatorio para determinar si el tratamiento con un objetivo individualizado reduce la incidencia de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar. Se incluyeron pacientes adultos sometidos a sustitución valvular y/o cirugía de *bypass* con alto riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca, definido por *score* de Leicester >30 y fueron asignados aleatoriamente a un objetivo de PPM >75% del valor basal o a un objetivo de PPM estándar durante las primeras 24 h postoperatorias. La lesión renal aguda se definió según los criterios KDIGO.

Resultados: Se incluyeron 98 pacientes con un FGe basal de 54 mL/min. No hubo diferencias en la presión arterial media y la PPM en las primeras 24 h entre los grupos aleatorizados, aunque se observó un mayor uso de noradrenalina en el grupo de intervención (38,78 frente a 63,27%;  $p = 0,026$ ). El porcentaje de tiempo con PPM < 75% del valor basal fue similar en ambos grupos (10 frente a 12,7%,  $p = 0,811$ ). La presión arterial media durante la cirugía fue mayor en el grupo de intervención (73 frente a 77 mmHg,  $p = 0,008$ ). La incidencia global de lesión renal aguda fue del 36,7%, siendo del 38,6% en el grupo de intervención y del 34,6% en el grupo de control ( $p = 0,40$ ). Tampoco hubo diferencias en las complicaciones extrarrenales entre los grupos.

Conclusión: un tratamiento hemodinámico individualizado basado en PPM comparado con el tratamiento estándar en pacientes post-operados de cirugía cardíaca fue seguro pero no redujo la incidencia de LRA-CC en nuestro estudio.





Article

# Assessment of Individualized Mean Perfusion Pressure Targets for the Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury—The PrevHemAKI Randomized Controlled Trial

Alicia Molina-Andujar <sup>1</sup>, José Rios <sup>2,3,4</sup>, Gaston J. Piñeiro <sup>1,3</sup>, Elena Sandoval <sup>5</sup>, Cristina Ibañez <sup>6</sup>,  
Eduard Quintana <sup>5</sup>, Purificación Matute <sup>6</sup>, Rut Andrea <sup>3,7</sup>, Teresa Lopez-Sobrino <sup>3,7</sup>, Jordi Mercadal <sup>6</sup>,  
Enric Reverter <sup>8</sup>, Irene Rovira <sup>6</sup>, Ana Maria Villar <sup>9</sup>, Sara Fernandez <sup>10</sup>, Manel Castellà <sup>5</sup> and Esteban Poch <sup>1,3,\*</sup>

- <sup>1</sup> Nephrology and Kidney Transplantation Department, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain; amolinaa@clinic.cat (A.M.-A.); gjpineir@clinic.cat (G.J.P.)
- <sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, Hospital Clinic and Medical Statistics Core Facility, 08036 Barcelona, Spain; jrrios@clinic.cat
- <sup>3</sup> Institut d'investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; randrea@clinic.cat (R.A.); telopez@clinic.cat (T.L.-S.)
- <sup>4</sup> Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
- <sup>5</sup> Cardiovascular Surgery Department, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain; esandova@clinic.cat (E.S.); equintan@clinic.cat (E.Q.); mcaste@clinic.cat (M.C.)
- <sup>6</sup> Anesthesiology Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain; cribanez@clinic.cat (C.I.); pmatute@clinic.cat (P.M.); mercadal@clinic.cat (J.M.); irovira@clinic.cat (I.R.)
- <sup>7</sup> Cardiology Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
- <sup>8</sup> Liver and Digestive ICU, Liver Unit, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain; ereverte@clinic.cat
- <sup>9</sup> Perfusion Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain; villar@clinic.cat
- <sup>10</sup> Medical Intensive Care Unit, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain; sfernanm@clinic.cat
- \* Correspondence: epoch@clinic.cat; Tel.: +0034-932275400 (ext. 5444)



**Citation:** Molina-Andujar, A.; Rios, J.; Piñeiro, G.J.; Sandoval, E.; Ibañez, C.; Quintana, E.; Matute, P.; Andrea, R.; Lopez-Sobrino, T.; Mercadal, J.; et al. Assessment of Individualized Mean Perfusion Pressure Targets for the Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury—The PrevHemAKI Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 7746. <https://doi.org/10.3390/jcm12247746>

Academic Editors: Paolo Nardi, Calogera Pisano and Marco Alfonso Perrone

Received: 20 November 2023  
Revised: 6 December 2023  
Accepted: 15 December 2023  
Published: 18 December 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Background: Retrospective studies support that mean perfusion pressure (MPP) deficit in cardiac surgery patients is associated with a higher incidence of acute kidney injury (CS-AKI). The aim of our study was to apply an algorithm based on MPP in the postoperative period to determine whether management with an individualized target reduces the incidence of CS-AKI. Methods: Randomized controlled trial of patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. Adult patients submitted to valve replacement and/or bypass surgery with a high risk of CS-AKI evaluated by a Leicester score >30 were randomized to follow a target MPP of >75% of the calculated baseline or a standard hemodynamic management during the first postoperative 24 h. Results: Ninety-eight patients with an eGFR of 54 mL/min were included. There were no differences in MAP and MPP in the first 24 h between the randomized groups, although a higher use of noradrenaline was found in the intervention arm (38.78 vs. 63.27,  $p = 0.026$ ). The percentage of time with MPP < 75% of measured baseline was similar in both groups (10 vs. 12.7%,  $p = 0.811$ ). MAP during surgery was higher in the intervention group (73 vs. 77 mmHg,  $p = 0.008$ ). The global incidence of CS-AKI was 36.7%, being 38.6% in the intervention group and 34.6% in the control group ( $p = 0.40$ ). There were no differences in extrarenal complications between groups as well. Conclusion: An individualized hemodynamic management based on MPP compared to standard treatment in cardiac surgery patients was safe but did not reduce the incidence of CS-AKI in our study.

**Keywords:** acute kidney injury; cardiac surgery; mean perfusion pressure; prevention; clinical trial

## 1. Introduction

Post-operative acute kidney injury (AKI) is due to multiple factors, among which there are hemodynamic changes, both ischemia and congestion, that compromise renal perfusion. In cardiac surgery, cardiopulmonary bypass is added as an element that contributes to AKI

by various mechanisms such as hemolysis, changes in medullar perfusion or increased systemic inflammatory response. The incidence of AKI in patients undergoing cardiac surgery can be up to 35% and 2–5% require renal replacement therapy (RRT) during the episode of AKI. If AKI is present after cardiac surgery, the risk of death during admission increases five-fold and if RRT is required, mortality can be up to 50% [1].

The KDIGO 2012 guidelines proposed a package of actions for the prevention of AKI [2]. Among the most important measures we find the close monitoring of creatinine and diuresis and the optimization of hemodynamic parameters and volaemia. For the latter, it is recommended to consider dynamic or functional monitoring based on algorithms. In that regard, a randomized controlled trial of post-operative cardiac surgery patients at risk of AKI showed that the application of these measures significantly reduced the development of moderate or severe AKI [3].

The optimal blood pressure target in the critically ill patient is controversial. Asfar and colleagues randomized critically ill septic patients to either a standard target mean arterial pressure (MAP) of 65–70 mmHg (standard) or an intensive MAP of 75–80 mmHg. There were no differences in terms of AKI, mortality and need for RRT except patients with a previous history of hypertension, where those assigned to a target MAP of 75–80 mmHg required less RRT but without significant differences in mortality [4].

In recent years, renal congestion has been studied as a contributor to the development of AKI [5], since the two components involved in renal mean perfusion pressure (MAP-central venous pressure [CVP]) have proven its importance. Retrospective studies in post-cardiac surgery and septic patients support that a mean perfusion pressure (MPP) deficit >20–25% (i.e., the difference between basal or preoperative MPP and postsurgery MPP) is associated with a higher incidence of AKI [6–8]. Data from these studies are collected from patient arrival in the intensive care unit (ICU), but intraoperative perfusion pressure deficit may already be contributing to AKI. Historically, MAP during extracorporeal circulation surgery is maintained at 50–70 mmHg because of the risk of the presumed increased risk of hemorrhagic complications with higher levels. Recent studies have shown that maintaining MAP between 80–100 mmHg is not associated with greater cerebral/cardiac complications [9]. On the contrary, regarding renal function, it has been demonstrated that MAP < 60 mmHg during cardiac surgery is associated with a higher incidence of AKI [10].

Thus, prospective studies are needed to support the importance of maintaining a reduced perfusion pressure deficit in order to extend algorithms in intensive care units that may take this parameter into account in case it proves a reduction in the AKI incidence.

The aim of our study is to apply an algorithm that includes calculated baseline MPP using standard monitoring tools to determine whether individualized hemodynamic management based on MPP during cardiac surgery and in the first 24 h of the postoperative management in the ICU compared to the standard one reduces the incidence of post-operative cardiac surgery AKI (CS-AKI).

## 2. Methods

From 1 October 2019 to 20 September 2022, one thousand and twenty-two patients who underwent cardiac surgery in Hospital Clínic de Barcelona were initially screened to participate in the nonblinded randomized controlled trial ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT04005105, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04005105> (accessed on 3 March 2023)). Inclusion criteria were use of cardiopulmonary bypass (CPB) during surgery, valve replacement and/or coronary artery bypass graft (CABG) with or without additional procedures including myomectomy, maze or left atrial appendage closure, score >30 in Leicester score and age  $\geq$  18 years. Exclusion criteria were chronic kidney disease stage V, kidney transplant recipients, renal immune diseases (glomerulonephritis/vasculitis etc.), endocarditis, history of AKI 7 days before surgery, use of ventricular assist devices or vasoactive drugs, use of intravenous vasodilator drugs, constrictive pericarditis, emergent surgeries or need for targeted brain perfusion therapy. Patients that participated in other interventional studies were also excluded.

Leicester score (LS) includes age, sex, body mass index (BMI), smoking habits, dyspnea, diabetes, peripheral vascular disease, hypertension, preoperative hemoglobin, preoperative estimated glomerular filtration rate (e GFR), time from catheterism to surgery, presence of triple vessel disease, ejection fraction, emergency surgery, and type of surgery [11]. Our group described that both discrimination and calibration for AKI were better defined when the LS was used compared to the Cleveland Clinic Score and Euroscore II in a Spanish cohort [12].

Patients meeting the inclusion criteria without any exclusion criteria were asked to sign informed consent once they were admitted to the hospital for surgery. Hospital admissions were scheduled between 15 and 22 h before surgery. After signing informed consent, patients were randomized to standard of care (SoC) or intensive treatment by block randomization. The person in charge of enrollment and randomization was the principal investigator of the study.

The Institutional Ethics Committee approved the study protocol (HCB/2019/0501; 12 June 2019).

### 2.1. Protocol Description

Once randomized, MAP was measured three times before surgery and the mean between those was considered the patient basal MAP. Once in surgery, when the patient was intubated but before incision, basal CVP was measured during apnea. Basal MPP was considered the difference between basal MAP and CVP. Cardiac index was measured with a pulmonary artery catheter (Edwards Lifesciences Swan-Ganz<sup>®</sup>, Washington, DC, USA) in all included patients.

For the Intervention group, the intraoperative protocol consisted of target MAP > 75% of basal MAP or >60 mmHg if the value was <60 mmHg. We consider that CVP during extracorporeal circulation is around 0, so this parameter was not included during surgery. In the ICU Protocol, once the patient was in ICU physicians were asked to follow an algorithm that included MPP. New goal compared to SoC protocol was MPP > 75% of basal value during 24 h. Also, initiation of furosemide was requested if repeated CVP > 14 when not contraindicated.

For the SoC group, in the intraoperative protocol the target MAP was >60 mmHg. In the ICU protocol, physicians were asked to follow standard of care protocols based on maintaining cardiac index > 2.2 l/min/m<sup>2</sup> and MAP > 65 mmHg. Furosemide was initiated based on physician criteria.

The primary outcome was AKI during the first week after cardiac surgery. AKI was defined based on KDIGO guidelines: increase in serum creatinine by  $\geq 0.3$  mg/dL ( $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/L}$ ) within 48 h or increase in serum creatinine  $\geq 1.5$  times baseline within 7 days in the intention to treat (ITT) population defined as all randomized patients.

### 2.2. Variables

Baseline variables were recorded before surgery from the preanesthetic report and medical interview. Those variables included: date of surgery, gender, smoking habit, weight, body mass index (BMI), laboratory values (hemoglobin, creatinine, eGFR by CKD-EPI formula), type of surgery, New York Heart Association classification (NYHA), use of diuretics, Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)/ Angiotensin II receptor blockers (ARB), history of previous AKI, Charlson index, Leicester score, Euroscore, history of previous cardiac surgery, number of antihypertensive drugs, left ventricle ejection fraction, triple vessel disease. Baseline MAP, CVP and MPP were obtained as described in the protocol description.

Intraoperative variables were obtained both from perfusionist and anesthesiologists reports, lab results and hemodynamic monitors. Variables included: surgical time aortic cross-clamping time, extracorporeal time, lactate and hematocrit values, volume administered, diuretic use, use of vasoactive drugs and dose, transfusion need, perfusion flow and MAP measured every 1–5 min according to availability.

Variables during admission were obtained from electronic health reports. Variables included: daily creatinine values until discharge, MAP and MPP during the first 24 h (MAP measured by continuous invasive blood pressure monitoring and CVP measured every 60–120 min), diuresis and balance during the first 24 h, vasoactive drug use and duration, transfusion need, date of ICU discharge and date of hospital discharge.

### 2.3. Statistical Analysis

In this open-label clinical trial, we employed a randomized (1:1), controlled design to investigate the efficacy and safety of the follow target of MPP >75% baseline vs. SoC follow-up during the first 24 h with diagnosis of AKI within the first week after surgery as the primary endpoint.

The trial protocol assumed that in the SoC group the proportion of AKI would be 30% and that it was possible to reduce it to 15%, thus requiring 120 patients per group for a two-sided type I error of 5% and a power of 80%.

During 2020, a state of alarm was declared due to the epidemic caused by COVID-19, which meant that many clinical trials and new patient enrolments had to be halted. In 2021, normality returned to the participating center for the inclusion and follow-up of patients in clinical trials, and so the inclusion of patients in the current trial was resumed as well. In September 2022, the decision was made to stop enrolment due to low recruitment and administrative reasons.

Finally, 98 patients were available for analysis. Variables have been described by median and interquartile range [IQR: 25th; 75th percentiles] or absolute and relative frequencies (%), for quantitative and qualitative variables, analyzing differences between groups by Mann–Whitney U test or Fisher's exact test respectively.

The estimation of relative risk of AKI, within the first week between groups, was done by estimating the Odds Ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI95%) using a logistic regression model. Since it was not possible to include all expected patients, as a robustness analysis, the CI95% of the OR was also estimated using a resampling bootstrap method with  $n = 1000$  replicates.

All analyses were performed with a bilateral type I error of 5% which, except in the case of the analysis of the main variable, should be considered nominal with no inferential value. The statistical package SPSS VER 26 (Armonk, NY, USA: IBM Corp) was used for all analyses.

## 3. Results

During the study period, one hundred and thirty-five patients met all inclusion criteria without any exclusion criteria. A total of 37 patients were excluded: 20 declined to participate; 9 patients had contraindication for use of pulmonary artery catheter; 7 patients could not follow the protocol due to COVID-19 requirements and in one patient surgery was not performed during the study period after anesthesiologist re-examination. Finally, ninety-eight patients were included in the study and were randomized into the intervention group (forty-nine) or SoC group (forty nine).

### 3.1. Cohort Baseline Characteristics

Baseline characteristics of both groups are depicted in Table 1. Median age was 74.78 years [IQR: 67.24; 78.78] and 82.65% were male. Hypertension was present in 84 patients (85.71%), with a greater prevalence in bypass surgery patients (82%) followed by combined surgeries (86%). As for renal function, median serum creatinine levels were 1.27 mg/dL with median eGFR of 54 mL/min. Median Leicester score was 42.80 [IQR: 35.30; 51.80]. Valve substitution was the most frequent intervention (37.76%) and 14.29% of the patients had two or more valves replaced. The valve that was most frequently replaced was aortic (64.79%) followed by mitral (12.68%). As for combined valve replacement, the most frequent valve combination was aortic and mitral (50% of combined valve procedures). Eighteen



patients needed an extra procedure associated with the CABG or valve replacement (either myomectomy, maze procedure or left atrial appendage closure) Figure 1.

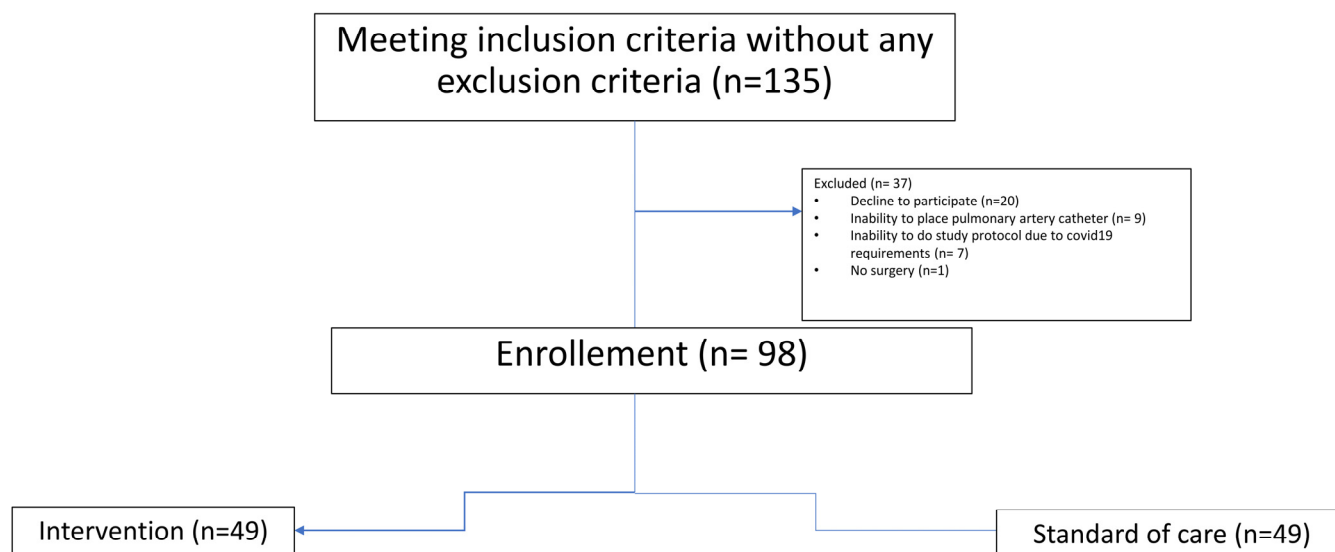


Figure 1. Flow chart of subject selection and randomization.

Table 1. Cohort characteristics at baseline.

| Characteristic                           | Total (n = 98)      | Standard of Care (n = 49) | Intervention (n = 49) |
|--|---------------------|---------------------------|-----------------------|
| Male, n (%)                              | 81 (82.65)          | 40 (81.63)                | 41 (83.67)            |
| Median age (IQR), yr                     | 74.78 (67.24–78.78) | 74.52 (67.24–78.78)       | 75.04 (67.46–78.37)   |
| Median BMI (IQR), kg/m <sup>2</sup>      | 30 (27–33)          | 30.00 (27–32)             | 29.00 (27–33)         |
| Smoking history, n (%)                   | 64 (65.31)          | 31 (63.27)                | 33 (67.35)            |
| Diabetes mellitus, n (%)                 | 60 (61.22)          | 29 (59.18)                | 31 (63.27)            |
| Hypertension, n (%)                      | 84 (85.71)          | 40 (81.63)                | 44 (89.3)             |
| Arteriopathy, n (%)                      | 14 (14.29)          | 6 (12.24)                 | 8 (16.33)             |
| Median hemoglobin (IQR), g/L             | 133.5 (122–145)     | 134 (122–145)             | 133 (120–145)         |
| Median eGFR (IQR), mL/min                | 54 (46–65)          | 55 (46–61)                | 53 (40–68)            |
| CKD stage 1 (%)                          | 5 (5.10)            | 1 (2.04)                  | 4 (8.16)              |
| CKD stage 2 (%)                          | 23 (23.44)          | 11 (22.45)                | 12 (24.49)            |
| CKD stage 3 (%)                          | 65 (66.33)          | 35 (71.43)                | 30 (61.22)            |
| CKD stage 4 (%)                          | 5 (5.10)            | 2 (4.08)                  | 3 (6.12)              |
| Median Creatinine (IQR), mg/dL           | 1.27 (1.07–1.47)    | 1.26 (1.07–1.38)          | 1.32 (1.08–1.53)      |
| Preserved ejection fraction (>50), n (%) | 63 (64.29)          | 32 (65.31)                | 31 (63.27)            |
| Urgent surgeries, n (%)                  | 41 (41.84)          | 16 (32.65)                | 25 (51.02)            |
| Type of surgery                          |                     |                           |                       |
| Valve substitution, n (%)                | 37 (37.76)          | 19 (38.78)                | 18 (36.73)            |
| Bypass graft, n (%)                      | 25 (25.55)          | 11 (23.45)                | 14 (28.57)            |
| Combined procedure, n(%)                 | 36 (36.73)          | 19 (38.78)                | 17 (34.69)            |
| ACEi/ ARB treatment, n (%)               | 67 (68.37)          | 32 (65.30)                | 35 (71.43)            |
| Diuretic treatment, n (%)                | 61 (62.24)          | 26 (53.06)                | 35 (71.43)            |
| Previous cardiac surgery, n (%)          | 5 (5.10)            | 3 (6.12)                  | 2 (4.08)              |
| Previous AKI, n (%)                      | 7 (7.14)            | 2 (4.08)                  | 5 (10.2)              |
| Median Euroscore (IQR)                   | 3.25 (2.26–5.30)    | 3 (2.03–4.54)             | 3.50 (2.53–6)         |

Table 1. Cont.

| Characteristic               | Total (n = 98)      | Standard of Care (n = 49) | Intervention (n = 49) |
|------------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
| Median Leicester Score (IQR) | 42.80 (35.30–51.80) | 41 (33–49.95)             | 45 (35.80–53)         |
| Median Charlson index (IQR)  | 6 (4–6)             | 6 (4–6)                   | 6 (5–6)               |
| Median MAP (IQR), mmHg       | 87 (80–95)          | 86 (80.5–93)              | 88 (80–96)            |
| Median CVP (IQR), mmHg       | 10 (8–13)           | 11 (8–12)                 | 10 (8–14)             |
| Median MPP (IQR), mmHg       | 76 (69–83)          | 76 (70–82.5)              | 78 (69–87)            |

eGFR: estimated glomerular filtration rate; CKD: chronic kidney disease; ACEi/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin II receptor blockers; MAP: mean arterial pressure; CVP: central venous pressure; MPP: mean perfusion pressure. AKI: acute kidney injury.

### 3.2. Hemodynamic Variables and Fluid Balance during Intervention Period

There were no statistical differences in surgical time, aortic cross-clamping time and CPB time in both groups. The median surgical time was 4.85 h [IQR: 4.23; 5.33] and 4.73 h [IQR: 4.07; 5.58] for the SoC and intervention group, respectively,  $p$ -value = 0.784. Aortic cross-clamping time was 83.00 min [IQR: 69.00; 105.00] and 72.50 min [IQR: 54.00; 95.00],  $p$ -value = 0.208 and CPB time was 106.00 [IQR: 90.00; 133.00] and 98.00 [IQR: 81.00; 136.00],  $p$ -value = 0.644, for SoC or intervention group, respectively. As for the type of primary filling of the cardiopulmonary bypass machine, it was the same composition for all patients: gelaspan<sup>®</sup> (500 mL), HCO<sub>3</sub> Na 1M (10 meq), plasmalyte 148<sup>®</sup> (500 mL). Type of cardioplegia was the same for all patients, except for two where custodiol<sup>®</sup> was used (one in each group). The cardioplegia solution for the other patients was prepared by the perfusionist team with cold blood from the patient, adding 60 mEq of Potassium and 2 g of Magnesium. Induction required 15 mL/kg and maintenance requires 10 mL/kg every 20 min. As for anesthesia, 56.7% received intravenous anesthesia (propofol) and 43.3% received a combination of intravenous and inhaled anesthesia (propofol and inhaled sevoflurane). Intravenous anesthesia was used in 55.1% of patients in the SoC and 58.33% in the intervention group without statistical differences between both groups ( $p$  = 0.838).

MAP during surgery was higher in the intervention group, 73 mmHg [IQR:70.30;76.10] and 77 [IQR: 71.96; 78.90] respectively,  $p$  = 0.008 but the percentage of time in which MAP was lower than 60 mmHg or 75% of baseline MAP as well as use of vasoactive drugs was similar in both groups (Table 2 Median lactic acid values before ECC were 8.6 mg/dL [IQR 7.1–11.3] and 8.55 [7.21–10.5],  $p$  = 0.646, for SoC and intervention group, respectively. During CPB, values increased to 10.25 mg/dL [8.35–13] and 10.3 [8.4–13.1],  $p$  value = 0.951 for SoC and intervention group respectively. Finally, the highest values were shown after CPB, also without significant differences between groups, 12.55 mg/dL [9.95–15.8] and 12.4 [9.5–16.5],  $p$  = 0.905, for SoC and intervention group, respectively. Forty patients needed transfusion during surgery (blood, platelets and/or plasma), twenty in each group.

Hemodynamic variables and fluid balance in the 24 h post-operative period for both groups are depicted in Table 3. There were not statistical differences in neither MAP (75.8 mmHg [IQR: 71; 79.4] vs. 76.15 mmHg [IQR: 73.2; 80.15]  $p$  = 0.32) nor MPP (67.15 [IQR 62.65; 70.4] vs. 66.7 [IQR: 64.15–71.2];  $p$  = 0.375). The percentage of time in which MPP was less than 75% of baseline also similar in both groups (21.45 vs. 21.39% [ $p$  = 0.811]). As for vasoactive drugs, only norepinephrine use was more common in the intervention group (37.78 vs. 65.27%;  $p$  = 0.026).

As intervention included early furosemide initiation if high CVP when not contraindicated, an analysis of furosemide use, diuresis and fluid balance in first 24 h was also performed and no statistical differences were observed (Table 3).

**Table 2.** Hemodynamic variables and fluid balance during surgery.

| Characteristic  | Total (n = 98)    | Standard of Care (n = 49) | Intervention (n = 49) | p Value |
|---|-------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Median MAP (IQR), mmHg                                    | 75.6 (70.80–78)   | 73 (70.3–76.1)            | 77.05 (71.96–78.9)    | 0.008   |
| % time MAP < 75% baseline before CPB (IQR)                | 10.05 (2.6–22.1)  | 11.1 (2.6–21.1)           | 9 (2.8–24.13)         | 0.992   |
| % time MAP < 60 mmHg before CPB (IQR)                     | 3 (0–10)          | 3.9 (0–14)                | 2.4 (0–5.5)           | 0.325   |
| % time MAP < 75% baseline during CPB (IQR)                | 28.3 (15.85–48.4) | 37.4 (13.7; 49.4)         | 23 (16–41.25)         | 0.325   |
| % time MAP < 60 mmHg during CPB (IQR)                     | 14 (8.5–24.3)     | 18.75 (8.65–32.65)        | 13 (8–18.8)           | 0.068   |
| % time MAP < 75% baseline after CPB (IQR)                 | 15 (5.3–33)       | 14.65 (4–35.1)            | 16 (8–29.5)           | 0.690   |
| % time MAP < 60 mmHg after CPB (IQR)                      | 5.40 (0–13.5)     | 5 (1–15)                  | 5.4 (0–12)            | 0.864   |
| Phenylephrine use, n (%)                                  | 88 (89.8)         | 43 (87.6)                 | 45 (91.84)            | 0.740   |
| Norepinephrine use, n (%)                                 | 78 (79.59)        | 35 (71.43)                | 43 (87.76)            | 0.078   |
| Epinephrine use, n (%)                                    | 7 (7.14)          | 3 (6.12)                  | 4 (8.16)              | 1       |
| Efedrine use, n (%)                                       | 31 (31.63)        | 18 (36.73)                | 13 (26.53)            | 0.385   |
| Dobutamine use, n (%)                                     | 51 (52.04)        | 26 (53.06)                | 25 (51.02)            | 1       |
| Nitroglycerine use, n (%)                                 | 16 (16.33)        | 10 (20.41)                | 6 (12.24)             | 0.413   |
| Furosemide use, n (%)                                     | 28 (28.57)        | 16 (36.65)                | 12 (24.49)            | 0.503   |
| Diuresis (IQR), mL  | 417.5 (290–670)   | 410 (260–610)             | 470 (310–720)         | 0.366   |
| Colloid use, n (%)  | 17 (17.53)        | 10 (20.83)                | 7 (14.29)             | 0.396   |
| % of time Cardiac index < 2.2 (IQR) L/m <sup>2</sup> /min | 12 (2.25–32)      | 10.6 (2.25–29.2]          | 18.1 (2–48.7)         | 0.384   |

MAP: mean arterial pressure; CPB: cardiopulmonary bypass.

**Table 3.** Hemodynamic variables and fluid balance in 24 h post-operative period.

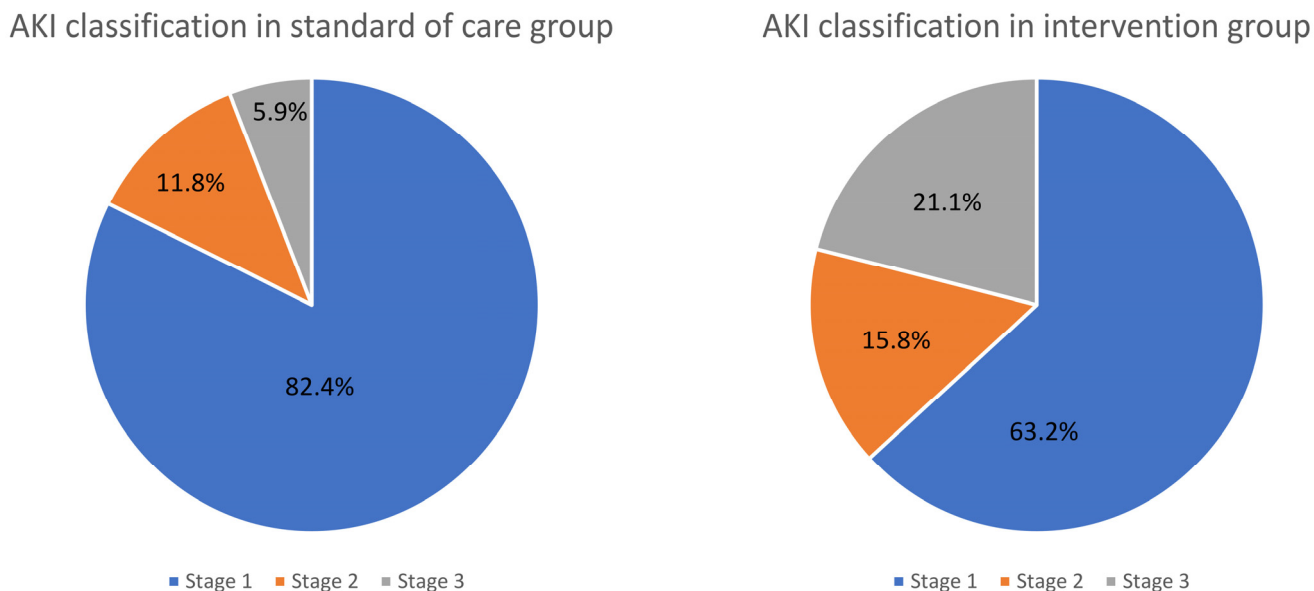
| Characteristic                  | Total (n = 98)     | Standard of Care (n = 49) | Intervention (n = 49) | p Value |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Median MAP (IQR), mmHg          | 76 (72.1–79.9)     | 75.8 (71–79.4)            | 76.15 (73.2–80.15)    | 0.320   |
| Median MPP (IQR), mmHg          | 66.9 (63.8–70.85)  | 67.15 (62.65–70.4)        | 66.7 (64.15–71.2)     | 0.375   |
| % time MPP < 75% baseline (IQR) | 10.95 (1.55–32.75) | 10 (2–32.9)               | 12.7 (1.20–28.80)     | 0.811   |
| % time MAP 65 mmHg (IQR)        | 4.40 (1.1–12.5)    | 5.20 (1.3–16.9)           | 4.00 (1.1–11.1)       | 0.426   |
| Norepinephrine use, n (%)       | 50 (51.02)         | 19 (37.78)                | 31 (63.27)            | 0.026   |
| Efedrine use, n (%)             | 6 (6.12)           | 3 (6.12)                  | 3 (6.12)              | 1       |
| Dobutamine use, n (%)           | 47 (65.28)         | 23 (62.16)                | 24 (68.57)            | 0.597   |
| Nitroglycerine use, n (%)       | 10 (10.20)         | 5 (10.2)                  | 5 (10.2)              | 1       |
| Nitroprussiate use n (%)        | 16 (16.33)         | 7 (14.29)                 | 9 (18.37)             | 0.785   |
| Furosemide use, n (%)           | 45 (45.92)         | 24 (48.98)                | 21 (42.86)            | 0.685   |
| Diuresis (IQR), mL              | 1310 (1035–1625)   | 1285 (990–1565)           | 1320 (1060–1690)      | 0.236   |
| Fluid balance (IQR), mL         | 225 (–716–1060)    | 331.00 (–384–1206)        | –26.00 (–984–999)     | 0.154   |

MAP: mean arterial pressure; MPP: mean perfusion pressure.

### 3.3. CS-AKI Description

There were no differences in sCr levels (1.15 mg/dL [IQR: 0.96; 1.42] vs. 1.3 mg/dL [IQR: 1.02; 1.54]  $p = 0.138$ ) 24 h after surgery. Thirty-six patients (36.73%) suffered CS-AKI during the first week after surgery, seventeen in the SoC group and nineteen in the intervention group, without statistically significant differences ( $p = 0.404$ , for direct comparisons of proportions) and OR 1.19 (95%CI 0.51; 2.73),  $p$ -value = 0.65 from risk

estimation with a logistic regression. The most common stage of AKI was stage 1 (72.22%) and two patients needed renal replacement therapy (one on each group,  $p = 1$ ). The stages of AKI distribution are depicted in Figure 2.



**Figure 2.** AKI stage distribution in intervention and standard of care groups.

All AKI diagnoses were performed during the first two days after cardiac surgery, except for one patient in the intervention group who suffered AKI five days after surgery. AKI progression at day seven after AKI started was assessed. Five out of thirty-six patients (13.89%) persisted with kidney dysfunction seven days after AKI started, two in the SoC group and three in the intervention group ( $p = 1$ ).

### 3.4. MPP Deficit as a Risk Factor for CS-AKI

As the new target in our study compared to the standard protocol was maintaining MPP > 75% of basal value during first 24 h after surgery, we calculated the difference between basal MPP and mean MPP during first 24 h in order to ascertain whether a deficit of >25% in MPP was associated with AKI.

Seventeen patients (17.71%) presented an MPP deficit >25%, of which 8 (22.86%) suffered AKI, without statistically significant differences ( $p = 0.406$ ). If we move this limit to a deficit of >20% we can observe that 29 patients (22.95%) had this deficit, of which 15 (42.86%) suffered AKI, almost reaching statistical significance ( $p = 0.064$ ).

Other factors associated with AKI are depicted in Supplementary Table S1.

### 3.5. Patients Outcome

Median ICU length of stay and post-operative hospital length of stay were 4 days (IQR: 3–6) and 8 days (IQR: 6–11), respectively, without statistically significant differences between groups. Median ICU length of stay and post-operative hospital length of stay for SoC and intervention group were 3 days (IQR: 3–6) and 4 days (IQR: 3–6) for ICU length of stay, and 8 days (6–10) and 8 (6–12) for hospital length of stay, without statistical differences between groups. Three patients died during admission (3.06%), all of them in the intervention group. Patients died at the sixth, eleventh and ninety-fourth day after surgery and causes of death were bilateral pulmonary embolism, cardiac tamponade and refractory respiratory failure due to multiple complications, respectively. Ten patients needed a second surgery during hospital stay because of bleeding or cardiac tamponade (six in the SoC cohort and four in the intervention cohort). Two patients suffered a stroke in the post-operative period, one in each group: one patient suffered a bilateral pulmonary embolism in the intervention group, and one suffered a coronary artery spasm during

surgery in the intervention group. In one patient in the SoC group, vegetation was found during surgery with final diagnosis of endocarditis.

Median creatinine and eGFR at discharge were 1.02 mg/dL (IQR: 0.81–1.23) and 68 mL/min (IQR: 57–90), respectively, without statistically significant differences between groups. The median time on vasoactive drugs was 2 days (IQR: 1–3) in the SoC group and 2 days (IQR 1–4) in the intervention group without differences ( $p = 0.481$ ).

Transfusion description during surgery and first 24 h is depicted in Table 4. There were no differences in red blood cells, platelets nor plasma transfusion between groups.

**Table 4.** Transfusion need during surgery and first 24 h.

| Characteristic                   | Total (n = 98)       | Standard of Care (n = 49) | Intervention (n = 49) | p Value |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| During surgery, n (%)            | RBC: 31 (31.63)      | RBC: 14 (28.57)           | RBC: 17 (34.69)       | 0.363   |
|                                  | Platelets: 12 (12.2) | Platelets: 6 (12.24)      | Platelets: 6 (12.24)  |         |
|                                  | Plasma: 8 (8.2)      | Plasma: 4 (8.16)          | Plasma: 4 (8.16)      |         |
| Cell-saver transfusion (IQR), mL | 200 (0–305)          | 190 (0–295)               | 211.50 (0–315)        | 0.476   |
| During first 24 h, n (%)         | RBC: 19 (19.38)      | RBC: 9 (18.37)            | RBC: 10 (20.41)       | 0.494   |
|                                  | Platelets: 8 (8.16)  | Platelets: 4 (8.16)       | Platelets: 4 (8.16)   |         |
|                                  | Plasma: 15 (15.30)   | Plasma: 8 (16.33)         | Plasma: 7 (14.29)     |         |

RBC: red blood cells.

#### 4. Discussion

In this randomized clinical trial, patients at risk of CS-AKI based on Leicester score who followed an interventional strategy based on MPP deficit during surgery and the post-operative period did not have a lower incidence of AKI during the first seven days after surgery than those who received a SoC strategy.

Some observational studies have observed that deficit between a 20–25% in MPP in cardiac-surgery and septic patients is associated with AKI but significant limitations can be found regarding measurement of basal CVP, which can make the results inconsistent [6,8]. Saito S et al. [6] examined whether patients with CS-AKI had a greater difference between pre-morbid and within-ICU hemodynamic pressure-related parameters (including MPP) compared to those without. To note, CVP was estimated using inferior vena cava (IVC) parameters (diameter and collapse) derived from outpatient echocardiography examinations. As the echocardiography examination was not performed just before surgery, estimated CVP could have changed during waiting list period. It should be pointed out that hemodynamic parameters during surgery were not included in the study. Moving to studies in septic patients [7,8], basal parameters are even more difficult to estimate. CVP is assumed to be 6 mmHg in patients with a history of cardiovascular disease, and 2 mmHg in those without and basal arterial pressure is assumed to be 130/85 mmHg when no data are available. The present study has an accurate protocol of CVP and MAP measurement and we found that standard treatment at our institution maintained more than 75% of patients in MPP deficit <25%, without differences regarding to intervention strategy that included MPP targeted therapy. Moreover, neither 20 nor 25% of the deficit was statistically associated with AKI, although there was a trend regarding deficit >20% ( $p = 0.064$ ). Our results suggest that good compliance with the gold standard (maintaining cardiac index > 2.2 L/min/m<sup>2</sup> and MAP > 65 mmHg) is likely to maintain perfusion pressure.

Strategies that focus only on the post-operative period may fail since hemodynamic parameters during surgery need to be considered. More recently, Hu R et al. [13] aimed to explore the association between the difference in perfusion pressure during CPB compared to the baseline in the development of AKI in a retrospective study. Baseline MAP was estimated as diastolic blood pressure + 1/3 times pulse pressure difference. Baseline CVP was taken from the first post induction reading. Baseline MPP was derived from baseline MAP-baseline CVP. MPP during bypass was assumed, as we also did in our study, to equal MAP during bypass, as CVP falls to 0. In the study they found an association between AKI

and cumulative number of median 3-min MPP values that were >20% below MPP baseline. Also, higher baseline CVP was independently associated with AKI.

There are noteworthy strengths of our trial. First, this is the first randomized controlled trial focused on target MPP in cardiac surgery, which allows an accurate measurement of baseline parameters which could not be possible in observational studies. It also allowed us to assess the safety of an intervention based on MPP. In our study, no differences in transfusion need, cardiovascular complications or mortality were found.

Our trial also has limitations. First, we acknowledge that even though algorithms were used in the postoperative period, they may be modified by the experience of the intensivist and there could be a bias, possibly accentuated by the non-blinded design. Second, due to the COVID-19 pandemic, the study failed to include the number of patients that was initially planned, with a consequent drop in statistical power.

In conclusion, in our study, individualized hemodynamic management based on MPP compared to standard treatment did not reduce the incidence of CS-AKI. A personalized MPP management is safe, but larger cohorts are needed to confirm these findings.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12247746/s1>, Table S1: Variables associated with CSA-AKI.

**Author Contributions:** Research idea and study design: A.M.-A., E.P., T.L.-S., E.Q. and E.R. Data acquisition: A.M.-A., C.I., P.M. and I.R. Data analysis and interpretation: A.M.-A. and J.R. Supervision and mentorship: E.P. Contribution with important intellectual content during manuscript drafting: G.J.P., E.S., C.I., E.Q., P.M., R.A., T.L.-S., J.M., E.R., I.R., A.M.V., S.F. and M.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This project has been funded by “Ajut Josep Font 2019” granted by Hospital Clínic de Barcelona.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of Hospital Clínic de Barcelona (protocol code HCB/2019/0501; 12 June 2019).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (E.P.).

**Acknowledgments:** We would like to thank cardiac surgery, cardiac anesthesiologist and perfusionist team and cardiovascular ICU nurses for their great support during the study.

**Conflicts of Interest:** All authors declare that they have no conflict of interest nor any relevant financial relationships to declare.

## References

- O’Neal, J.B.; Shaw, A.D.; Billings, F.T. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. *Crit Care* **2016**, *20*, 187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* **2013**, *3*, 1–150.
- Meersch, M.; Schmidt, C.; Hoffmeier, A.; Van Aken, H.; Wempe, C.; Gerss, J.; Zarbock, A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in highrisk patients identified by biomarkers: The PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 1551–1561. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Asfar, P.; Meziani, F.; Hamel, J.-F.; Grelon, F.; Megarbane, B.; Anguel, N.; Mira, J.-P.; Dequin, P.-F.; Gergaud, S.; Weiss, N.; et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N. Eng. J. Med.* **2014**, *370*, 1583–1593. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Prowle, J.R.; Kirwan, C.J.; Bellomo, R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**, *10*, 37–47. [[CrossRef](#)]
- Saito, S.; Uchino, S.; Takinami, M.; Uezono, S.; Bellomo, R. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care* **2016**, *20*, 74. [[CrossRef](#)]
- Wong, B.T.; Chan, M.J.; Glassford, N.J.; Mårtensson, J.; Bion, V.; Chai, S.Y.; Oughton, C.; Tsuji, I.Y.; Candal, C.L.; Bellomo, R. Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *J. Crit. Care* **2015**, *30*, 975–981. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Panwar, R.; Lanyon, N.; Davies, A.R.; Bailey, M.; Pilcher, D.; Bellomo, R. Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock—an observational cohort study. *J. Crit. Care* **2013**, *28*, 816–824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



9. Gold, J.P.; Charlson, M.E.; Williams-Russo, P.; Szatrowski, T.P.; Peterson, J.C.; Pirraglia, P.A.; Isom, O.W. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1995**, *110*, 1302–1311, discussion 1311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Fischer, U.M.; Weissenberger, W.K.; Warters, R.D.; Geissler, H.J.; Allen, S.J.; Mehlhorn, U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* **2002**, *17*, 401–406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Birnie, K.; Verheyden, V.; Pagano, D.; Bhabra, M.; Tilling, K.; Sterne, J.A.; Murphy, G.J. UK AKI in Cardiac Surgery Collaborators Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit. Care.* **2014**, *18*, 606. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Andújar, A.M.; Lucas, A.; Escudero, V.J.; Rovira, I.; Matute, P.; Ibañez, C.; Blasco, M.; Sandoval, E.; Ruiz, J.; Sánchez, M.C.; et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery and Performance of Leicester Score in a Spanish Cohort. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 904. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Hu, R.; Kalam, Y.; Broad, J.; Ho, T.; Parker, F.; Lee, M.; Bellomo, R. Decreased mean perfusion pressure as an independent predictor of acute kidney injury after cardiac surgery. *Heart Vessel.* **2020**, *35*, 1154–1163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.





## DISCUSIÓN



La presente tesis responde a los tres objetivos planteados mediante dos estudios retrospectivos que han permitido el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado que corresponde al último trabajo publicado.

En primer lugar, quisimos identificar una escala de riesgo de LRA-CC válida para nuestra población que nos permitiese seleccionar una cohorte con riesgo elevado para plantear nuestro ensayo clínico de intervención, así como identificar los factores de riesgo de LRA-CC propios de nuestro centro.

En análisis multivariante se identificaron la hipertensión preoperatoria, la presencia de ERC (FG < 60 ml/min), enfermedad arterial periférica y un tiempo de isquemia mayor a 70 minutos, como factores de riesgo asociados con la LRA-CC (artículo 1, tabla 5). Nuestros resultados en cuanto a factores de riesgo no fueron diferentes respecto a los clásicos ampliamente estudiados. En 2016, *Yi Q et al* realizaron un meta-análisis de los estudios que valoraron los factores de riesgo de LRA-CC. Los autores identificaron la hipertensión, la sCr preoperatoria, enfermedad vascular periférica, enfermedad respiratoria, diabetes, enfermedad cerebrovascular, fracción de eyección reducida, NYHA III/IV, cirugía emergente, infección, re-intervención y uso de balón de contrapulsación intraórtico, como factores de riesgo preoperatorios de LRA-CC [80]. Dado que la presencia de ERC se muestra como uno de los factores de riesgo más importantes en diferentes cohortes, se han llevado a cabo también estudios para valorar factores de riesgo en esta población concreta. En 2020, *Fu HS et al*, describieron los factores de riesgo de LRA-CC en pacientes con FGe <30 ml/min, mostrando que solamente el valor de creatinina preoperatoria y una baja temperatura durante el BCP fueron factores de riesgo de LRA-CC en su análisis multivariante [81]. Por otro lado, otros estudios muestran que los niveles de creatinina sérica solo se asocian a LRA-CC si el FGe es menor de 60 ml/min, valor que coincide con la definición de ERC [82].

El BCP es el mayor factor de riesgo intraoperatorio en el desarrollo de LRA-CC. Como se ha explicado anteriormente, existen cuatro vías principales que contribuyen a la LRA durante el BCP: el miss-match aporte/demanda de oxígeno, la activación de

respuesta inflamatoria, hemólisis y los microémbolos lipídicos. Estos mecanismos explican por qué tiempos más largos de BCP e isquemia se relacionan clásicamente con mayor riesgo de LRA. La oxigenación renal viene determinada por el equilibrio entre  $RDO_2$  y  $RVO_2$ . Tanto el gasto cardíaco como el contenido arterial de oxígeno son los dos determinantes del  $RDO_2$ . Así, la influencia de valores bajos de hematocrito en el desarrollo de LRA-CC puede explicarse fisiopatológicamente, aunque la evidencia que soporta tener objetivos de hematocrito durante el BCP no sea concluyente. Por otro lado, la PPM durante el BCP se asume igual a la PAM dado que la PVC durante el BCP se considera cercana a 0 mmHg. En nuestro estudio, la presencia de anemia preoperatoria o necesidad de transfusión en quirófano no se asoció a LRA pero sí lo hizo la HTA preoperatoria (artículo 1, tabla 5), lo cual podría traducir un déficit de presión de perfusión renal en estos pacientes por tener valores basales de PAM elevados, y ser un foco de intervención. En este sentido, *Kanji HD et al* realizaron en 2010 un estudio prospectivo de 157 pacientes, donde evidenciaron que un descenso de presión arterial media  $>26$  mmHg respecto a la presión arterial pre-operatoria se asoció a mayor riesgo de LRA-CC [21]. En cuanto a la enfermedad arterial periférica, no solo es un factor de riesgo conocido para desarrollar LRA-CC sino otras complicaciones especialmente en pacientes que se someten a *bypass* aorto-coronario [84].

Existe una necesidad de identificar pacientes con riesgo de LRA-CC para poder incluirlos en ensayos clínicos. Dado que la LRA leve también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad, scores que valoran el riesgo de LRA de cualquier estadio en combinación con biomarcadores de daño renal deben identificarse a la hora de diseñar estudios de intervención. Uno de los estudios más importantes en este campo ha sido el estudio PrevAKI publicado en 2017 [57]. Se trata de un estudio aleatorizado en el que al grupo de intervención se le realizó una estrategia post-operatoria basada en el cumplimiento de las guías KDIGO. Los participantes fueron pacientes con alto riesgo de LRA-CC, riesgo definido por presentar un  $(TIMP-2) \times (IGFBP7)$  urinario  $> 0.3$ . La incidencia de LRA-CC se vio significativamente reducida en el grupo de intervención respecto al control. Este estudio utilizó biomarcadores para identificar pacientes con riesgo de LRA-CC pero los scores pronósticos basados en variables clínicas también podrían jugar un papel en estos ensayos.

Nuestro estudio comparó la utilidad del LS con los dos scores más ampliamente validados hasta el momento: CCS y *EuroScore II*. Estos dos scores identifican de forma adecuada la LRA grave, pero fallan en la identificación de grados más leves de LRA.

*Birnie K et al* publicaron en 2014 el LS usando los datos de los centros de Bristol y Birmingham siendo externamente validados con los datos de Wolverhampton también en Reino Unido [39]. La utilidad pronóstica se comparó con la de scores *EuroScore II* y CCS y demostró mejor discriminación y calibración que éstos para la predicción de cualquier estadio de LRA-CC por criterios KDIGO.

No fue hasta 2020 que este score se usó en un estudio externo realizado por *Grieshaber P et al.* en un centro alemán [40]. En él, los autores identificaron pacientes con riesgo elevado de LRA-CC combinando la escala CCS o LS y la medición 4h después de la intervención quirúrgica de (TIMP-2)·(IGFBP7) urinario. El LS predijo todos los estadios de LRA mientras que CCS solo predijo el estadio 2 y 3. En este estudio, el AUC fue pobre (0.601), peor que la del estudio original de validación (0.73) y la medición de (TIMP-2)·(IGFBP-7) no añadió valor predictivo al score clínico. En nuestro estudio, tanto la discriminación como la calibración de LS fue mejor comparado con *Euroscore II* y CCS, con una AUC de LS similar a la de la cohorte de validación original (0.72) (artículo 1, figura 1). Esta diferencia respecto a la cohorte de *Gruesghaber P et al* puede ser debida a los valores elevados de *EuroSCORE* de la cohorte alemana (2.5 para los pacientes sin LRA y 2.8, 6 y 8.8 para los estadios 1-3, respectivamente), comparado con nuestra cohorte (mediana 1.77). Aunque los valores de *EuroSCORE* de la cohorte original no están disponibles, podrían ser más cercanos a los de nuestra cohorte. Si nos basamos en el primer estudio externo, el rendimiento del LS podría considerarse débil pero nuestros buenos resultados lo convierten en un score prometedor que puede ser usado en estudios de intervención para identificar pacientes con riesgo de LRA.

Nuestro estudio, además de su carácter retrospectivo, tiene ciertas limitaciones. Por un lado, los pacientes críticos (cirugía emergente o con uso de balón de contrapulsación intraaórtico) o con diagnóstico de endocarditis fueron excluidos. Por otro lado, estos pacientes no se excluyeron de la cohorte de validación original del

LS, lo que hace a nuestra cohorte no del todo comparable. Aun así, los pacientes críticos no acostumbran a ser el foco de los ensayos clínicos por lo que el buen rendimiento del LS en nuestra cohorte sí que podría ser una base para ensayos clínicos futuros.

Así, concluimos que basado en nuestros resultados, aquellos pacientes hipertensos con ERC con o sin enfermedad arterial periférica podrían ser foco de intervención en futuros estudios y que el LS demostró ser un score válido para identificar pacientes con riesgo de LRA-CC que podrían beneficiarse de estudios de intervención.

En segundo lugar, con el fin de conocer el impacto de la LRA-CC en nuestra población nos planteamos estudiar la incidencia de MAKE (mortalidad, requerimiento de terapia renal sustitutiva y descenso de >25% de FGe) al año después de cirugía cardíaca en la misma cohorte con la que realizamos el primer estudio.

Es conocido que la LRA de cualquier estadio es un factor de riesgo independiente de ERC y ERC terminal y dada la elevada incidencia de LRA-CC, se han desarrollado estudios específicamente focalizados en la incidencia de ERC *de novo* (definida como FGe<60 ml/min) después de una cirugía cardíaca. Un ejemplo de ello lo encontramos en el estudio conducido por *Reyden L et al* en 2014, donde estudiaron una cohorte de 29.330 pacientes sometidos a *bypass* aortocoronario aislado en Suecia, con un periodo medio de seguimiento de 4,3 años, y evidenciaron que el riesgo de ERC terminal aumentaba significativamente en cualquier estadio de LRA-CC en comparación con los pacientes sin LRA-CC, también cuando se estratificaba según la función renal preoperatoria [84]. Así, dotar a los clínicos de herramientas para identificar pacientes con riesgo de ERC después de una LRA debería ser una prioridad. Un ejemplo de ello es el desarrollo la escala de riesgo mencionada previamente por *Legouis D et al* para la predicción de ERC *de novo* un año después de una cirugía cardíaca [18].

Con el fin de incluir todos los criterios de valoración renales clínicamente significativos en los ensayos clínicos de LRA, se introdujo recientemente el concepto de MAKE. Este criterio de valoración compuesto comprende el deterioro persistente de la función

renal (es decir, un descenso del 25% o más del FGe), la necesidad de hemodiálisis *de novo* y la muerte. Se han propuesto los MAKE como una forma de mejorar la capacidad para comprender la LRA y proporcionar una herramienta para comparar diferentes intervenciones.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia de MAKE un año después de la cirugía cardíaca y sus factores de riesgo y, como objetivo secundario, evaluar la utilidad de la puntuación desarrollada por *Legouis D et al* (puntuación CC-ERC) en la predicción de MAKE un año después de la cirugía y, de este modo, arrojar luz sobre posibles herramientas para la identificación de pacientes de riesgo que requieren un seguimiento especial.

Para ello se incluyeron los pacientes de la cohorte del artículo previo que tuvieron un seguimiento de un año tras la intervención incluyendo un total de 404 pacientes. La LRA-CC de cualquier estadio fue la única variable asociada a MAKE al año en el análisis multivariante con el resto de características basales (artículo 2, tabla 5). La puntuación CC-ERC tuvo una discriminación aceptable (AUC 0,737) para la predicción de ERC (FGe < 60), pero el AUC disminuyó a 0,682 para la predicción de MAKE al 1 año (artículo 2, figuras 3 y 4). Se contabilizaron los episodios de LRA adicionales que ocurrieron durante el seguimiento siendo solamente 14 y aunque estos fueron más frecuentes en aquellos que habían sufrido LRA-CC, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (57.1% vs 35.6%).

En promedio, el FGe disminuye a un ritmo de 1 ml/min/año [85], pero en nuestra cohorte observamos una disminución media de 3 ml/min/año y 8 ml/min/año en los pacientes que no sufrieron LRA-CC y en los que sí la sufrieron, respectivamente. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de perder la función renal, probablemente debido a sus comorbilidades (por ejemplo, observamos que un alto porcentaje de pacientes sometidos a cirugía cardíaca sufrían diabetes y eran hipertensos), pero observamos que este riesgo aumenta significativamente cuando se produce LRA-CC ( $p = 0,024$ ) (artículo 2, figura 1).

Los estudios previos se han centrado en el riesgo de ERC (FGe < 60 mL/min) un año después de la cirugía cardíaca, pero la evidencia reciente muestra que definir el

empeoramiento de la función renal como un descenso  $\leq 25\%$  del FGe puede ayudar a identificar a los pacientes que pueden desarrollar ERC en años posteriores, o a los pacientes que ya tienen ERC y cuyos episodios de LRA-CC podrían acelerar el deterioro de su función renal. Es importante señalar que excluir a los pacientes con una FGe  $< 60$  ml/min impide a los clínicos identificar a los pacientes que pueden evolucionar rápidamente a ERC terminal y que podrían beneficiarse de un seguimiento nefrológico. Esto es especialmente importante en la cirugía cardíaca, ya que el porcentaje de pacientes con ERC preexistente está aumentando, junto con las mayores tasas de comorbilidad de los pacientes. Por ejemplo, en nuestra cohorte casi el 20% de los pacientes tenían ERC preexistente (artículo 2, tabla 1). Otra aproximación a la valoración del riesgo de ERC tras la cirugía cardíaca lo encontramos en el estudio realizado por *Ishani A et al* [86]. Éste incluyó a 29.388 individuos sometidos a cirugía cardíaca y evidenciaron que un aumento de la creatinina, definido como nulo (0%) o como clase I (1%-24%), II (25%-49%), III (50%-99%) o IV (100%) se asociaba, de forma gradual, con un mayor riesgo de ERC incidente, progresión del estadio de ERC y mortalidad. Este estudio da más importancia a las categorías de ERC que al porcentaje de disminución del FG en sí. Nuestro estudio es el primero que se centra en el impacto de la LRA-CC sobre los MAKE al año, con especial atención a la reducción relativa de la FGe, en consonancia con la investigación actual sobre la LRA.

Curiosamente, el riesgo de MAKE en nuestra cohorte no se relacionó con la edad ni al sexo. Esta es siempre una preocupación importante cuando se estudia el descenso del FGe, puesto que la fórmula CKD-EPI incluye no sólo los niveles de sCr, sino también la edad y el sexo. Además, no encontramos diferencias en el riesgo de MAKE entre la población diabética y la no diabética, lo que podría explicarse por la elevada comorbilidad de toda la cohorte, que tenía una mediana del índice de comorbilidad de Charlson de 4 (artículo 2 tabla 1).

Proporcionar información sobre los episodios de LRA es clave no sólo para los intentos de cambiar la historia natural de la transición de la LRA a la ERC, sino también para la introducción de estrategias que identifiquen a los pacientes con mayor riesgo para determinar qué pacientes pueden beneficiarse de un seguimiento nefrológico o de atención primaria. En este sentido, los pacientes en los que los



niveles de creatinina sérica no recuperan los niveles basales al alta podrían considerarse candidatos a un seguimiento especializado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la hiperfiltración tras la LRA, los cambios en el volumen de distribución y la pérdida de masa muscular durante los ingresos hospitalarios prolongados también pueden disminuir los valores de creatinina y, por tanto, podrían perderse un gran porcentaje de pacientes.

Es importante destacar que los niveles bajos de sCr también se han asociado a mayores tasas de mortalidad como consecuencia de la malnutrición. Por el contrario, cuando se utiliza la cistatina C, biomarcador independiente del metabolismo muscular, existe una asociación lineal en lugar de en forma de U entre el FGe y los acontecimientos adversos [87]. El uso de la cistatina C puede no ser siempre posible, pero la medición del aclaramiento de creatinina podría ser otra forma a tener en cuenta para identificar a los pacientes con disfunción renal persistente tras LRA-CC. Los estudios de biomarcadores en la LRA han sido realizados principalmente por intensivistas y se han centrado en los resultados a corto plazo por lo que en este sentido queda mucho camino por recorrer. Así, herramientas como el sistema de puntuación CC-ERC desarrollado por *Legouis D et al.* resultan prometedoras como formas sencillas de identificar a los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad renal. En nuestro estudio, en primer lugar, tratamos de evaluar si la puntuación tenía una discriminación adecuada para la ERC, como se describió por primera vez en su estudio original. Encontramos que el valor de AUC para la ERC en pacientes sin ERC preexistente era de 0,737 (IC del 95%: 0,657-0,817), similar al de la cohorte de validación del estudio original (0,78 [IC del 95%: 0,72-0,83]). Por otro lado, al analizar el AUC para MAKE en la población general, el valor del AUC disminuyó a 0,682 (IC del 95%: 0,611-0,754). En nuestro estudio utilizamos la fórmula CKD-EPI, ya que actualmente es la fórmula con mayor respaldo internacional. Legouis et al. utilizaron la fórmula MDRD para la estimación del FG basal en pacientes sin ERC, pero se ha demostrado que esta fórmula tiene peor precisión para FGe de 60-90 ml/min, y en ese sistema de puntuación los pacientes recibían 1 punto por FGe < 80 ml/min. Creemos que son necesarios estudios multicéntricos para crear un nuevo sistema de puntuación que se centre en el MAKE y utilice el CKD-EPI como fórmula para la estimación del FGe. Sin embargo, una vez identificados los pacientes con

riesgo de MAKE, aún no existen datos sólidos sobre los beneficios de un seguimiento nefrológico específico en comparación con la atención estándar.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no se evaluó la presencia de albuminuria dado que no se disponía de datos. Se sabe que la proteinuria post-LRA se asocia a la progresión de la enfermedad renal e, incluso en pacientes sin cambios en la FGe al año, se considera una secuela de la LRA. En segundo lugar, debido a la naturaleza de este estudio, casi el 7% de la cohorte original perdió el seguimiento antes de completar el año y, por tanto, no pudo incluirse en el análisis final. En tercer lugar, la falta de asociación entre la LRA-CC y los nuevos episodios de LRA también podría deberse a la naturaleza del estudio, ya que sólo se registraron 14 nuevos episodios de LRA debido al seguimiento corto y retrospectivo. Por último, se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico que proporciona información sobre el aumento del riesgo de MAKE tras LRA-CC, pero se necesitan estudios multicéntricos y prospectivos para confirmar nuestros resultados y crear un sistema de puntuación que intente identificar a los pacientes con riesgo de MAKE.

Así, concluimos que basado en nuestros resultados, la LRA-CC impacta de forma negativa en la supervivencia renal identificada mediante MAKE por lo que es necesario desarrollar scores u otras herramientas que permitan identificar a los pacientes en riesgo, para poder realizar un seguimiento adecuado de éstos.

Finalmente, con la información que nos proporcionaron los estudios previos respecto a la identificación de pacientes con riesgo de LRA-CC y el impacto de ésta en la supervivencia renal al año, desarrollamos un ensayo clínico aleatorizado abierto controlado en el que se aplicó un algoritmo clínico que tuvo en cuenta la PPM en pacientes con riesgo de LRA-CC identificados mediante LS, con el fin de valorar si un manejo hemodinámico individualizado basado en presión de perfusión media en el post-operatorio comparado con un manejo estándar reducía la incidencia de LRA-CC.

El objetivo óptimo de presión arterial en el paciente crítico es controvertido. *Asfar P et al* asignaron aleatoriamente a pacientes sépticos en estado crítico a una presión arterial media (PAM) objetivo estándar de 65-70 mmHg (estándar) o a una PAM

intensiva de 75-80 mmHg [88]. No hubo diferencias en términos de LRA, mortalidad y necesidad de TRS, excepto en los pacientes con antecedentes de hipertensión, en los que los asignados a una PAM objetivo de 75-80 mmHg precisaron menos TRS, pero sin diferencias significativas en la mortalidad. La PVC es el segundo factor contribuyente en la PPM renal. Hay evidencia mediante estudios retrospectivos de que un déficit de presión de PPM >20-25% (es decir, la diferencia entre la PPM basal o preoperatoria y la postoperatoria) se asocia a una mayor incidencia de LRA en pacientes críticos [59-61]. El mayor problema de estos estudios es que los datos se recogen desde la llegada del paciente a la UCI pero el déficit de presión de perfusión intraoperatorio puede ya estar contribuyendo a la LRA. Históricamente, la PAM durante la cirugía con circulación extracorpórea se mantiene entre 50 y 70 mmHg debido al presunto aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas con niveles superiores pero estudios posteriores han demostrado que mantener la PAM entre 80-100 mmHg no se asocia a mayores complicaciones cerebrales/cardíacas [48]. Por el contrario, en lo que respecta a la función renal, se ha demostrado que una PAM < 60 mmHg durante la cirugía cardíaca se asocia a una mayor incidencia de LRA [49].

En nuestro ensayo clínico aleatorizado (*PrevHemAKI trial*), los pacientes con riesgo de LRA-CC según LS que siguieron una estrategia basada en reducir el déficit de la PPM durante la cirugía y el postoperatorio no presentaron una menor incidencia de LRA durante los primeros siete días tras la cirugía en comparación con los que recibieron una estrategia estándar. Los estudios observacionales que fueron la base para nuestra intervención tienen limitaciones significativas de diseño propias de la naturaleza del estudio, fundamentalmente en cuanto a la medición de la PVC basal, lo que puede hacer que los resultados sean inconsistentes [59,61], además de centrarse en el periodo post-operatorio. Más recientemente, *Hu R et al.* se propusieron explorar la asociación entre la diferencia en la presión de perfusión durante el BCP comparada con la basal en el desarrollo de LRA en un estudio retrospectivo [89]. La PAM basal se estimó como la presión arterial diastólica + 1/3 veces la diferencia de presión de pulso. La PVC basal se tomó de la primera lectura tras la inducción anestésica. La PPM basal se obtuvo a partir de la PAM basal y la PVC basal. Se supuso que la PPM durante el *bypass*, como también hicimos en nuestro estudio, era igual a la PAM, ya que la PVC descendía a 0. En el estudio se halló una asociación entre la LRA y el número acumulativo de valores medios de PPM

medida cada 3 minutos que se encontraban >20% por debajo de la PPM basal. Además, valores más altos de PVC se asociaron de manera independiente a LRA. Nuestro estudio cuenta con un protocolo preciso de medición de PVC y PAM y observamos que el tratamiento estándar de nuestra institución mantenía a más del 75% de los pacientes en rango adecuado de PPM sin diferencias con el grupo de intervención que incluía la PPM como objetivo (artículo 3, table 3). Además, déficits mayores de 25% de PPM no se asociaron de manera significativa a la aparición de LRA, presentando una tendencia a la significancia en déficits de >20% ( $p=0.064$ ). Así, nuestros resultados sugieren que un buen cumplimiento del gold standard (mantener un índice cardiaco  $> 2,2$  L/min/m<sup>2</sup> y una PAM  $> 65$  mmHg) probablemente mantenga la presión de perfusión. Las estrategias que se centran únicamente en el período postoperatorio pueden fracasar, ya que es necesario tener en cuenta los parámetros hemodinámicos durante la cirugía. En el periodo intraoperatorio de nuestro estudio, a pesar de valores más elevados de PAM en el grupo de intervención, el porcentaje del tiempo en que la PAM fue  $<60$  mmHg o 75% del basal fue similar en ambos grupos (artículo 3, tabla 2).

Nuestro ensayo cuenta con puntos fuertes a destacar. En primer lugar, se trata del primer ensayo controlado aleatorizado centrado en un objetivo de PPM en cirugía cardiaca, lo que permite una medición precisa de los parámetros basales que no era posible en los estudios observacionales. También nos permitió evaluar la seguridad de una intervención basada en la PPM. En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la necesidad de transfusión, las complicaciones cardiovasculares o la mortalidad. Nuestro ensayo también tiene limitaciones. En primer lugar, reconocemos que, aunque se utilizaron algoritmos claros en el postoperatorio, estos pudieron verse modificados por la experiencia del intensivista y podría existir un sesgo, posiblemente acentuado por el diseño no ciego, así como una posible mejora del tratamiento estándar. En segundo lugar, debido a la pandemia de COVID-19, el estudio no pudo incluir el número de pacientes previsto inicialmente, con la consiguiente disminución de la potencia estadística. En conclusión, en nuestro estudio, el manejo hemodinámico individualizado basado en la PPM comparado con el tratamiento estándar fue seguro pero no redujo la incidencia de LRA-CC. Se requerirían ensayos con mayor número de pacientes para confirmar nuestros hallazgos.

La presente tesis ha permitido la creación de un grupo de colaboración multidisciplinar formado por cirujanos cardíacos, anestesiólogos, cardiólogos y perfusionistas con interés en la prevención del daño renal asociado a la cirugía cardíaca. Gracias a ello y con lo aprendido del ensayo PrevHemAKI, contamos actualmente con dos ensayos clínicos en marcha focalizados en nuevas dianas terapéuticas. Por un lado, el grupo forma parte del ensayo multicéntrico ARTEMIS (ALXN1210-CSA-AKI-318) que estudia el uso de Ravulizumab (inhibidor de la proteína C5 del complemento) en la prevención de LRA-CC y MAKE, con inclusión del primer paciente en noviembre de 2023. Por otro lado, se prevé el inicio de un ensayo multicéntrico de terapia celular autóloga con macrófagos modificados para reducir la progresión de la LRA-CC y la transición a ERA o ERC.



## **CONCLUSIONES**





- El *score* de Leicester es un *score* válido para identificar pacientes con riesgo de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca que podrían beneficiarse de estudios de intervención.
- La lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca no solo impacta en la supervivencia a corto plazo sino también de forma negativa en la supervivencia renal identificada mediante Major Adverse Kidney Events por lo que es necesario desarrollar *scores* u otras herramientas que permitan identificar a los pacientes en riesgo, para poder realizar un seguimiento adecuado de éstos.
- Un manejo hemodinámico basado en presión de perfusión media en el post-operatorio de cirugía cardíaca es seguro pero no reduce la incidencia de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.



## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2178-87.
2. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457-467.
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.
- 4-Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 ;8(4):R204-12
- 5- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- 6- Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013. 4;17(1):204.
- 7- Ravn B, Rimes-Stigare C, Bell M, et al. Creatinine versus cystatin C based glomerular filtration rate in critically ill patients. *J Crit Care.* 2019;52:136-140.
- 8-Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):672-9.
- 9- Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019209.

10- Endre ZH, Kellum JA, Di Somma S, Doi K, Goldstein SL, Koyner JL et al. Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.*2013;182:30-44.

11-Legrand M, Darmon M, Joannidis M. NGAL and AKI: the end of a myth? *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1861-3.

12-O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. *Crit Care.* 2016;20(1):187.

13-Sutherland L, Hittesdorf E, Yoh N, Lai T, Mechling A, Wagener G. Acute kidney injury after cardiac surgery: A comparison of different definitions. *Nephrology.* 2020;25(3):212-218.

14-Patmano G, Tercan M, Kaya A, Karakız D. Duration of acute kidney injury after cardiac surgery effects mortality. *GKDA Derg.* 2019;25(3):152-159.

15-Yang Y, Ma J. Mild AKI is associated with mortality of patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Exp Ther Med.* 2020;20(4):2969-2974.

16-De Rosa S, Samoni S, Ronco C. Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Crit Care.* 2016; 20:69.

17-Han SS, Kang KJ, Kwon SJ, Wang SJ, Shin SH, Oh SW, et al. Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27(1):161bi.

18-Legouis D, Jamme M, Galichon P, Provenchère S, Boutten A, Buklas D, et al. Development of a practical prediction score for chronic kidney disease after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1025-33.

19. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten SE. Effects of cardiopulmonary bypass on renal perfusion, filtration, and oxygenation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2017;126: 205-213.
20. Sirvinskas E, Benetism R, Raliene L, Andrejaitiene J. The influence of mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass on postoperative renal dysfunction in elderly patients. *Perfusion*. 2012; 27 (3): 193–198.
- 21-Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J. Cardiothorac Surg*. 2010; 5: 71.
- 22-Ranucci M, Aloisio T, Carboni G, Ballotta A, Pistuddi V, Menicanti L, et al. Acute kidney injury and hemodilution during cardiopulmonary bypass: a changing scenario. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100 (1): 95-100.
- 23- Baranauskas T, Kauniene A, Svagzdiene M, Sirvinskas E, Lenkutis T. The correlation of post-operative acute kidney injury and perioperative anaemia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Med Litu* 2019;26(1):79-86.
- 24-Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care* 2016;20(1): 387.
- 25-Evora PRB, Bottura C, Arcencio L, Albuquerque AAS, Evora PM, Rodrigues AJ. Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation. *Acta Cir Bras* 2016;31: 45-52.
- 26-Adamik B, Kubler A, Gozdzik A, Gozdzik W. Prolonged cardiopulmonary bypass is a risk factor for intestinal ischaemic damage and endotoxaemia. *Hear Lung Circ* 2017;26(7):717-723.

27-Nguyen M, Tavernier A, Gautier T, Aho S, Morgant MC, Bouhemad B, et al. Glucagon-like peptide-1 is associated with poor clinical outcome, lipopolysaccharide translocation and inflammation in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytokine*. 2020; 133:155182.

28- Klein DJ, Briet F, Nisenbaum R, Romaschin AD, Mazer CD. Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: A prospective observational study. *Crit Care* 2011;15(1): R69.

29-Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury inflammation and organ dysfunction. *Crit Care Clin* 2017;33(1):167-91.

30- Spina S, Lei C, Pinciroli R, Berra L. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy. *Semin Nephrol*. 2019;39(5):484-495.

31- Koh LY, Hwang NC. Red-Colored Urine in the Cardiac Surgical Patient—Diagnosis, Causes, and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(12):3774-3788.

32-Sharma S, Leaf DE. Iron Chelation as a Potential Therapeutic Strategy for AKI Prevention. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(11):2060-2071.

33- Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11): e008834.

34-Brondén B, Dencker M, Allers M, Plaza I, Jönsson H. Differential distribution of lipid microemboli after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):643-8.

35-Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2011;114(4):964-70.



36-Quintana E, Ibáñez C, Perdomo J, Molina-Andujar A, Poch E. Chapter 45 - Kidney injury in cardiopulmonary bypass. In: Kaan Kıralli, Joseph S. Coselli, Afksendiyos Kalangos, editors. *Cardiopulmonary Bypass*. Academic Press; 2023, p. 699-721.

37-Massoth C, Zarbock A, Meersch M. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):267-278.

38-Nashef, S.A., Roques, F., Sharples, L.D., Nilsson, J., Smith, C.; Goldstone, A.R., Lockowandt, U. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac Surg*. 2012; 41(4):734-44.

39-Birnie, K., Verheyden, V., Pagano, D., Bhabra, M., Tilling, K., Sterne, J.A., Murphy, G.J., UK AKI in Cardiac Surgery Collaborators. Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit. Care*. 2014; 18 (6): 606.

40-Grieshaber P, Möller S, Arneth B, Roth P, Niemann B, Renz H, Böning A. Predicting Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(5):389-400

41-McBride WT, Kurth MJ, McLean G, Domanska A, Lamont JV, Maguire D, et al. Stratifying risk of acute kidney injury in pre and post cardiac surgery patients using a novel biomarker-based algorithm and clinical risk score. *Sci Rep*. 2019;9(1): 16963.

42-Wang R, Wang X, Zhu Y, Chen W, Li L, Chen X. Acute kidney injury following on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients: A retrospective propensity score matching analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1): 186.

43-Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal Pump and Roller Pump in Adult Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Artif Organs*. 2012;36(8):668-676.

44-Newland RF, Baker RA. Low Oxygen Delivery as a Predictor of Acute Kidney Injury during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(4):224-230.

45-Oshita T, Hiraoka A, Nakajima K, Muraki R, Arimichi M, Chikazawa G, et al. A Better Predictor of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: The Largest Area Under the Curve Below the Oxygen Delivery Threshold During Cardiopulmonary Bypass. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15):e015566.

46-Padmanabhan H, Siau K, Curtis J, Ng A, Menon S, Luckraz H, Brookes MJ. Preoperative Anemia and Outcomes in Cardiovascular Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(6):1840-1848.

47- Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery: The task force on patient blood management for adult cardiac surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;53(1):79-111.

48-Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(5):1302-11; discussion 1311-4.

49-Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion.* 2002;17(6):401-6.

50. Arnaoutakis GJ, Vallabhajosyula P, Bavaria JE, Sultan I, Siki M, Naidu S, et al. The Impact of Deep Versus Moderate Hypothermia on Postoperative Kidney Function After Elective Aortic Hemiarch Repair. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1313-1321.

51- Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP; Perfusion Downunder Collaboration. Rewarming Temperature During Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1655-62.

52-Hu J, Spina S, Zadek F, Kamenshchikov NO, Bittner EA, Pedemonte J, Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):129.

53-Pamela Winterberg, Christine Solinsky, Gerry LI, William Smith, #3259 Artemis: a phase 3 study of ravulizumab to protect patients with CKD undergoing cardiac surgery from AKI and subsequent major adverse kidney events. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023; 38, Issue Supplement\_1.

54-Zhai M, Kang F, Han M, Huang X, Li J. The effect of dexmedetomidine on renal function in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2017;40:33-38.

55-Soh S, Shim JK, Song JW, Bae JC, Kwak YL. Effect of dexmedetomidine on acute kidney injury after aortic surgery: a single-centre, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2020: S0007-0912(20)30001-5.

56-Zarbock A, Kellum JA. Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney--A Novel Therapeutic Option. *Crit Care Med*. 2016;44(3):607-16.

57- Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1551-1561.

58-Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10 (1):37–47.

59-Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care*. 2016; 20:74.

60- Wong BT, Chan MJ, Glassford NJ, Mårtensson J, Bion V, Chai SY, et al. Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *J Crit Care.* 2015;30(5):975-81.

61- Panwar R1, Lanyon N, Davies AR, Bailey M, Pilcher D, Bellomo R. Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock--an observational cohort study *J Crit Care.* 2013;28(5):816-24.

62-Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al; SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014 ;85(2):431-8.

63-Whitaker RM, Stallons LJ, Kneff JE, Alge JL, Harmon JL, Rahn JJ, et al. Urinary mitochondrial DNA is a biomarker of mitochondrial disruption and renal dysfunction in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;88(6):1336-1344.

64- Eslami P, Hekmat M, Beheshti M, Baghaei R, Mirhosseini SM, Pourmotahari F, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose, Short-Term Vitamin D Administration in the Prevention of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Cardiorenal Med.* 2021;11(1):52-58.

65- Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):52.

66-Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(5):F1078-94.

67-Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442-8.

68- Choon XY, Lumlertgul N, Cameron L, Jones A, Meyer J, Slack A, et al. Discharge documentation and follow-up of critically ill patients with acute kidney injury treated with kidney replacement therapy: a retrospective cohort study. *Front Med.* 2021; 8:710228

69- Zhang X, Rule AD, McCulloch CE, Lieske JC, Ku E, Hsu CY. Tubular secretion of creatinine and kidney function: an observational study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):108.

70-Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al; Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257.

71- Joannidis M, Forni LG, Haase M, Koyner J, Shi J, Kashani K, et al; Sapphire Investigators. Use of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Conjunction With Classical Markers of Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* 2019;47(10): e820-e826.

72-James MT, Pannu N, Hemmelgarn BR, Austin PC, Tan Z, McArthur E, et al. Derivation and External Validation of Prediction Models for Advanced Chronic Kidney Disease Following Acute Kidney Injury. *JAMA.* 2017;318(18):1787-1797.

73-Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):94-100

74- Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al; ASSESS-AKI Investigators. Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med.* 2020;180(3):402-410.

75-Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, Marín C, Mañalich R. Tubular stress test detects subclinical reduction in renal functioning mass. *Kidney Int.* 2001;59(3):1094-102.

76-Thanapongsatorn P, Chaikomon K, Lumlertgul N, Yimsangyad K, Leewongworasingh A, Kulvichit W, et al. Comprehensive versus standard care in post-severe acute kidney injury survivors, a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2021;25(1):322.

77-Cao W, Jin L, Zhou Z, Yang M, Wu C, Wu L, Cui S. Overexpression of Intrarenal Renin-Angiotensin System in Human Acute Tubular Necrosis. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):746-756.

78- Chen JY, Tsai IJ, Pan HC, Liao HW, Neyra JA, Wu VC, Chueh JS. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers on Clinical Outcomes of Acute Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12:665250.

79- Faber SJ, Scherpbier ND, Peters HJG, Uijen AA. Preventing acute kidney injury in high-risk patients by temporarily discontinuing medication - an observational study in general practice. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):449.

80- Yi Q, Li , Jian Z, Xiao Y.B ,Chen L, Zhang Y, Ma R.Y. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2157 Cases and 49,777 Controls—A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016, 6 (3): 237–250.

81- Fu, H.Y., Chou, N.K., Chen, Y.S., Yu, H.Y. Risk factor for acute kidney injury in patients with chronic kidney disease receiving valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian J. Surg*. 2020, 44 (1): 229–234.

82- Lombardi, R.; Ferreiro, A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren. Fail*. 2008; 30 (2): 155–160.

83- Rihal C.S, Sutton-Tyrrell, K., Guo P, Keller N.M., Jandova R, Sellers M.A, et al. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation*. 1999; 13;100(2):171-7.

84-Rydén L, Sartipy U, Evans M, Holzmann MJ. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation*. 2014; 130(23):2005–11.

85-Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron*. 2016; 134 (1):25–9.

86-Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, et al. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med*. 2011; 171(3):226–33.

87-Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis*. 2016; 8(5):E305–11.

88- Asfar P, Meziani F, Hamel J.F, Grelon F, Megarbane B, Anguel, N., et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N. Eng. J. Med*. 2014, 370 (17): 1583–1593.

89- Hu R, Kalam Y, Broad J, Ho T, Parker F, Lee M, Bellomo R. Decreased mean perfusion pressure as an independent predictor of acute kidney injury after cardiac surgery. *Heart Vessel*. 2020, 35 (8): 1154–1163

