

# Análisis comparativo multicéntrico de diferentes cardioplegias: Buckberg, Custodiol, Celsior y Del Nido

Premio al mejor trabajo presentado por los alumnos del Máster en Técnicas de Perfusión y Oxigenación Extracorpórea (Universidad de Barcelona, 2016-2018)  
xx Congreso Nacional Asociación Española de Perfusionistas — junio 2018

## RESUMEN / ABSTRACT

**Objetivo:** Existen varias soluciones cardioplégicas y realizamos este estudio para evaluar su eficacia y seguridad, en pacientes adultos con tiempos de clampaje medios-largos.

**Material y métodos:** Fue un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que incluye pacientes intervenidos de cirugía electiva de la válvula mitral, con o sin otra cirugía concomitante y clampajes superiores a 45 minutos, desde abril del 2016 hasta octubre del 2017. Hubo 4 grupos de pacientes según el tipo de protección miocárdica: 1. Buckberg, 2. Custodiol, 3. Celsior, 4. Del Nido. Analizamos las características de la población, datos operatorios, de perfusión, morbi-mortalidad y marcadores de daño miocárdico.

**Resultados:** Se incluyeron 80 pacientes, 20 por cada uno de los grupos, que fueron bastante similares y con buena función ventricular. Los pacientes con Del Nido y Custodiol tuvieron tiempos de CEC e isquemia significativamente más largos que el resto. Con Custodiol hubo hiponatremia ( $123 \pm 5$  mEq/l). El 85% de los pacientes con Del Nido y Celsior recuperaron espontáneamente el ritmo normal sin desfibrilación. Las medias de troponina I del grupo Del Nido a las 12 y 24 horas fueron las más bajas ( $841 \pm 581$  y  $741 \pm 369$  ng/L,  $p=0.002$ ). Las medias más altas de CPK MB a las 12 y 24 horas se observan con Custodiol ( $94.7 \pm 84.2$  y  $69.2 \pm 62.0$  mg/dl,  $p=0.001$ ).

**Conclusiones:** Todas las cardioplegias fueron eficaces y no hubo diferencias significativas en la morbi-mortalidad. Buckberg y Del Nido movilizaron menos las enzimas cardiacas pareciendo ser las más seguras para la protección miocárdica. Del Nido ofrece tiempos de isquemia más prolongados con menos volumen de cardioplegia, y menor necesidad de desfibrilación.

**Palabras clave:** Buckberg, Cardioplegia Del Nido, Celsior, Custodiol, Cardioplegia.

### Multicentric comparative analysis of different cardioplegias: Buckberg, Custodiol, Celsior and Del Nido

**Objective:** There are several cardioplegia solutions and we conducted this study to evaluate its efficacy and safety in adult patients with medium-long aortic cross clamp times.

**Methods:** An observational, retrospective and multicenter study was carried out that includes patients undergoing elective mitral valve surgery, with or without other concomitant procedures and cross clamp longer than 45 minutes, from April 2016 to October 2017. Four groups were created according to the myocardial protection used: 1. Buckberg, 2. Custodiol, 3. Celsior, 4. Del Nido. We analyzed the characteristics of the population, operative data, perfusion, morbidity and myocardial damage markers.

**Results:** We included 80 patients, 20 for each group, which were quite similar and with good ventricular function. Del Nido and Custodiol had cardiopulmonary bypass and cross clamp times significantly longer than the other groups. With Custodiol there was hyponatremia ( $123 \pm 5$  mEq/l). 85% of patients with Del Nido and Celsior recovered spontaneously to normal rhythm without defibrillation. The Troponin I in Del Nido group at 12 and 24 hours were the lowest ( $841 \pm 581$  and  $741 \pm 369$  ng/L,  $p=0.002$ ). The higher means of CPK MB at 12 and 24 hours were observed with Custodiol ( $94.7 \pm 84.2$  and  $69.2 \pm 62.0$  mg/dl,  $p=0.001$ ).

**Conclusions:** All cardioplegias were effective and there were no significant differences in morbidity and mortality. Buckberg and Del Nido mobilized less cardiac enzymes, seeming to be the safest for myocardial protection. Del Nido offers longer ischemia times with less volume of cardioplegia, and less need for defibrillation.

**Keywords:** Buckberg, Del Nido cardioplegia, Celsior, Custodiol, Cardioplegia.



Rianseres García Benítez

DUE perfusionista

Servicio de cirugía cardiaca

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid



Daniel Plasencia Alcázar

DUE perfusionista

Servicio de cirugía cardiaca

Hospital Clínico San Carlos, Madrid



José María González Navarro

DUE perfusionista

Servicio de cirugía cardiaca

Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz



Cristina Fernández Zapico

DUE perfusionista

Servicio de cirugía cardiaca

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Rianseres García Benítez  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Servicio de Cirugía Cardíaca  
Avda de Andalucía s/n.  
28045, Madrid, España  
Teléfono: 913908259  
email: rianseres@gmail.com

Recibido: junio de 2018  
Aceptado: octubre de 2018

## INTRODUCCIÓN

La protección miocárdica es un tema de gran interés en el ámbito de la cirugía cardíaca. Existiendo diferentes soluciones que han demostrado su utilidad para evitar el daño miocárdico por isquemia-reperusión. Con estas, se logra disminuir las demandas metabólicas del corazón, minimizando el aturdimiento miocárdico y necrosis perioperatoria. Estas soluciones pueden ser hemáticas o cristaloides, intra o extracelulares. Las soluciones extracelulares contienen altos niveles de potasio, magnesio y sodio mientras que las intracelulares contienen bajos niveles de electrolitos. Las soluciones que actúan a nivel intracelular ofrecen la ventaja de tiempos de asistolia y protección cardíaca más prolongados.

Hay cuatro soluciones bastante utilizadas en la cirugía cardíaca actual (Tabla I):

- Buckberg (BU): (hemática 4:1 y extracelular). Desde los años 80 esta cardioplegia ha sido el *gold estándar* de la protección miocárdica en los principales centros del mundo. La sangre contiene limpiadores (*scavengers*) endógenos de los radicales libres de oxígeno, substratos para la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y tampones para mantener el pH. Dependiendo del momento de su administración hay dosis conocidas como de inducción, mantenimiento o reperusión. Las dosis de mantenimiento se deben dar cada 20' para proteger correctamente al corazón.
- Celsior (CE): tiene una formulación de tipo cristaloides y extracelular. Contiene glutamato, que mejora la producción de energía después de la isquemia y glutatión un protector del endotelio coronario y *scavenger* de los radicales libres de oxígeno. Tiene un alto contenido en magnesio ( $Mg^{2+}$ ) que previene la sobrecarga celular de calcio ( $Ca^{2+}$ ), además de histidina como tampón y *scavenger*. También incluye manitol y lactobionato para evitar el edema celular. Su bajo contenido en  $K^{+}$  disminuye la hiperkalemia tras la reperusión. Esta cardioplegia brinda protección hasta 60'.
- Custodiol HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate) o solución de Bretschneider (CU): es una solución cristaloides e intracelular, con baja concentración de sodio ( $Na^{+}$ ) y  $Ca^{2+}$ , la cual se utiliza para la preservación de órganos en trasplantes y para la protección miocárdica<sup>1</sup>. El Custodiol tiene alta concentración de tampones (clorhidrato de histidina e histidina), además de manitol, cetoglutarato y triptófano. El manitol neutraliza los radicales libres disminuyendo el edema celular. El cetoglutarato mejora la síntesis de ATP durante la reperusión, mientras el triptófano estabiliza la membrana celular. Esta solución es atractiva por-

que una sola dosis puede ofrecer protección miocárdica por un periodo de hasta 180', permitiendo la realización de cirugías complejas sin interrupción.

- Del Nido (DN) 1:4: Es la última solución en incorporarse como protección miocárdica en la población adulta. Es una fórmula que empezó a utilizarse en cirugía pediátrica en el Children's Hospital de Boston a comienzos de los 90<sup>2,3</sup>, sin embargo, en los últimos años se ha popularizado y extendido su aplicación a la cirugía cardíaca en general. Esta cardioplegia es hemática e intracelular y brinda una protección de hasta 120' con una única dosis. La proporción 1:4, le confiere menor viscosidad, lo cual facilita la microcirculación del miocardio. Asimismo, disminuye la concentración del  $Ca^{2+}$  extracelular, minimizando la posibilidad de su entrada a la célula durante la isquemia, así como la hipercontractilidad del sarcolema durante la reperusión. Al tener una mayor concentración de potasio ( $K^{+}$ ), aumenta el tiempo que permanece bloqueada la bomba de  $Na^{+}/K^{+}$ , lo que posibilita periodos más extensos entre dosis. Contiene igualmente lidocaína y  $Mg^{+}$ . La lidocaína con un efecto hiperpolarizante de la membrana, bloquea los canales del  $Na^{+}$  previniendo la entrada del  $Ca^{2+}$  en el citosol, mientras que el  $Mg^{+}$  actúa como competidor reduciendo así el daño isquemia-reperusión.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de diferentes soluciones cardioplégicas, comparándolas entre sí, en pacientes (pac) adultos intervenidos de la válvula mitral con o sin cirugía concomitante y tiempos de clampaje medio-largos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### POBLACIÓN Y VARIABLES A ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico con pac intervenidos en cuatro centros de cirugía cardíaca desde abril del 2016 hasta octubre del 2017. Se incluyeron pac intervenidos de forma electiva, de la válvula mitral (con tiempos de clampaje superiores a 45 min), con o sin otra cirugía concomitante a excepción de la fibrilación auricular, cirugía coronaria, balón de contrapulsación (IABP) o soporte mecánico preoperatorio, que quedaron excluidos del estudio.

Se incluyeron 20 pac por cada una de las cardioplegias (grupos) objeto del estudio: 1. Buckberg, 2. Custodiol, 3. Celsior, 4. Del Nido.

Se recogieron los datos demográficos, factores de riesgo, riesgo estimado (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Euro-SCORE II), procedimientos quirúrgicos realizados, y complicaciones postoperatorias –arritmias,

insuficiencia renal, infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad hospitalaria— por cada paciente.

Del registro de perfusión se recogieron los parámetros de superficie corporal, tiempos de circulación extracorpórea (CEC) e isquemia, temperatura mínima, cardioplegia (volumen total, vía de administración, número de dosis), latido espontáneo tras la reperfusión, iones y hematocrito intraoperatorios.

Se registraron además del hematocrito (pre, intra y postoperatorio), los niveles de enzimas cardíacas (troponina I (Ultrasensible), creatina fosfoquinasa (CPK) y CPK isoenzima MB (CPK MB) a las 12 y 24 horas (h) postoperatorias, los picos de glucemia,  $K^+$ , láctico, y los valores mínimos de  $Na^+$ .

Se consideró como bajo gasto (SBG) la necesidad de 2 inotrópicos a las 24 h de la cirugía para mantener un índice cardíaco  $> 2.2 \text{ L/min/m}^2$ .

Todos estos datos fueron recolectados respectivamente de las bases de datos e historias clínicas de cada centro e introducidos en una base de datos diseñada para el estudio. Del Grupo CE no fue posible la recolección de la troponina I ni de la CPK MB, por lo que este grupo tan solo se incluirá en el análisis de la CPK.

## CARDIOPLEGIA

El procedimiento quirúrgico, CEC y manejo postoperatorio se realizó según la técnica estándar de cada centro. La cardioplegia se administró según el siguiente protocolo:

- Grupo 1 (BU). Inducción a  $4^\circ\text{C}$ . El tiempo de administración oscila entre los 4-6', con una primera dosis por vía anterógrada, retrograda o combinada de 10 ml/Kg y una presión de perfusión de 150-200 mmHg (anterógrada) o 45-50 mmHg (retrograda), y dosis intermitentes de mantenimiento cada 20' de 7 ml/Kg a pasar en 2-4'. Finalmente, antes del desclampaje se administra una dosis de reperfusión a  $36^\circ\text{C}$  de 7 ml/ Kg.
- Grupo 2 (CU). Inducción a  $4^\circ\text{C}$ . El tiempo de administración oscila entre los 6-8 min (siendo más importante el tiempo de inducción que el volumen), con una única dosis anterógrada o combinada de 25-30 ml/kg, y una presión de perfusión de 150-200 mmHg (anterógrada). Se administrará una segunda dosis en 2-3', si hay actividad eléctrica o si el tiempo excede de 180-240'.
- Grupo 3 (CE). Inducción a  $4^\circ\text{C}$ . Dosis única anterógrada o combinada si presenta insuficiencia aórtica a 10 ml/kg, con una presión no superior a 200 mmHg por vía anterógrada o 40 mmHg por retrograda. Si el tiempo de isquemia supera los 60 min se da una dosis de mantenimiento. Se administra reperfusión de sangre caliente antes del desclampaje.

- Grupo 4 (DN). Inducción a  $4^\circ\text{C}$ . Dosis única de 1000 cc en pac de más de 50 Kilos (o 20 ml/Kg si pesa menos de 50 kg) con una presión de perfusión de 150 mmHg vía anterógrada o 40 mmHg retrograda. La infusión se realiza vía anterógrada o combinada cuando existe insuficiencia aórtica severa. En caso de recobrar actividad o cuando el tiempo de isquemia vaya a superar los 120' se da una dosis de mantenimiento con la mitad de dosis. En algunos casos (dependiendo del cirujano) se da una dosis de reperfusión con sangre caliente antes del desclampaje.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron utilizando el IBM SPSS versión 24 para Windows (IBM Corp., New York). Se calcularon estadísticos descriptivos para todas las variables. La normalidad de las variables se examinó con el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors. Las variables continuas con distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mientras que las que no tenían distribución normal se expresaron como medianas y cuartiles (25% a 75%). Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje del grupo total. Las variables continuas con distribución normal se compararon mediante la ANOVA, mientras que las que no tenían distribución normal con la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararon con el test de chi cuadrado de Pearson. Una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las medias, o medianas se realizaron las correspondientes pruebas de rango post hoc para determinar qué medias o medianas diferían. Todos los valores de p menores o iguales a 0.05 fueron considerados significativos.

## RESULTADOS

El total de la población estudiada han sido 80 pacientes, 20 en cada uno de los grupos. Las principales características demográficas y de riesgo quirúrgico/cardiovascular se representan en la Tabla II. Los grupos son bastante similares en cuanto a edad, sexo, hipertensión arterial, dislipemia, creatinina,  $Na^+$  y  $K^+$ . Es importante resaltar que la mayoría de pac de los cuatro grupos tenía buena función ventricular.

Las glucemias basales de los pac del grupo DN ( $122\pm 28 \text{ mg/dl}$ ) y CE ( $112\pm 28 \text{ mg/dl}$ ) eran más elevadas que las de BU ( $106\pm 39 \text{ mg/dl}$ ) y CU ( $96\pm 21 \text{ mg/dl}$ ); siendo significativas las diferencias de los dos primeros grupos con el Custodiol, DN vs CU ( $p=0.02$ ) y CE vs CU ( $p=0.03$ ). El grupo DN, presentaba mayor número de diabéticos, sin ser estadísticamente significativo. El hematocrito prequirúrgico en el grupo DN ( $35.1\pm 7.9\%$ ) era menor que el resto de grupos, siendo significativa la diferencia entre este grupo y el de BU ( $40.7\pm 6.2\%$ ,  $p=0.03$ ).

En el grupo de CE predominaron los pac en ritmo sinusal en comparación con BU, CU y DN (75%, 35%, 35% y 40% respectivamente,  $p=0.03$ ). Igualmente, un 75% de los pac de este grupo estaba en grado funcional (GF) I-II de la New York Heart Association (NYHA), a diferencia del resto de grupos (BU 45%, CU 55% y DN 35%), pero en este caso no alcanza la significación ( $p=0.07$ ).

El Euroscore II del grupo DN tenía unas medias superiores al resto sin ser significativo (BU  $6.7\pm 8.6$ , CU  $5.4\pm 5.5$ , CE  $4.9\pm 3.7$  y DN  $9.9\pm 9.7$ ,  $p=0.14$ ). Aunque del estudio se excluyeron los pac con cirugía coronaria, en los grupos BU y DN había más antecedentes de coronariopatía (angioplastias, infartos [IAM], o lesiones coronarias no revascularizables) que en el resto (BU 30%, CU 5%, CE 0% y DN 35%,  $p=0.001$ ).

Los parámetros intraoperatorios (Tabla III y Figura 1) mostraron marcadas diferencias en los tiempos de perfusión (CEC), siendo más largos en los grupos CU y DN ( $156'\pm 46'$  y  $146'\pm 47'$ ), alcanzando significación estadística las diferencias CU vs BU ( $88'\pm 34'$ ), CU vs CE ( $116'\pm 57'$ ) y DN vs BU ( $P<0.001$ ,  $p=0.03$  y  $p=0.001$  respectivamente). Igualmente, en estos dos grupos los tiempos de isquemia (clampaje) fueron más largos (CU  $114'\pm 34'$ , DN  $107'\pm 28'$ , BU  $71'\pm 27'$ , CE  $93'\pm 45'$ ), siendo significativas las diferencias CU vs BU y DN vs BU ( $p=0.001$  y  $p=0.01$ ).

No hubo diferencias significativas entre los grupos, ni en las glucemias ni en la necesidad de insulina. En los iones (fig. 2) se observó que el  $\text{Na}^+$  alcanzó valores mínimos en el grupo del CU  $123\pm 5$  mEq/l vs BU  $139\pm 5$  mEq/l, CE  $134\pm 5$  mEq/l y DN  $135\pm 5$  mEq/l,  $p<0.001$ . Y el  $\text{K}^+$  subió más en el grupo que recibió CE, en comparación con los pac que recibieron DN y BU ( $5.7\pm 0.8$  mEq/l vs  $4.8\pm 1.1$  mEq/l vs  $4.9\pm 0.8$  mEq/l), alcanzando diferencias significativas ( $p=0.003$  y  $0.01$  respectivamente).

Respecto a la temperatura los pac de CE fueron intervenidos más tibios (tepid) que el resto de grupos (CE  $34.2\pm 2.6$  °C, BU  $32.4\pm 0.5$  °C, CU  $30.1\pm 1.3$  °C y DN  $31.7\pm 1.9$  °C). Hubo diferencias significativas en las temperaturas mínimas durante la perfusión entre CE-DN, CE-BU y CE-CU ( $p<0.001$ ,  $p=0.02$  y  $p<0.001$ ), además de CU-BU ( $p=0.005$ ).

La vía anterógrada aislada fue la vía de administración más frecuentemente utilizada para la cardioplegia, aunque en otro porcentaje importante de pacientes se utilizó la combinada (anterógrada + retrógrada). Los pac del grupo BU tuvieron tiempos de isquemia bastante cortos ( $71'\pm 27'$ ), pero, necesitaron más dosis de cardioplegia que el resto, debido a la dosis de mantenimiento cada 20' y la reperfusión caliente antes de finalizar la isquemia cardiaca. (BU  $2.7\pm 0.9$  vs CU  $1.1\pm 0.4$  vs CE  $1.3\pm 0.7$  vs DN  $1.3\pm 0.6$ ,  $p<0.001$ ). Y por ello recibieron un volumen mayor ( $1648\pm 484$  ml), en comparación con CE ( $1185\pm 552$  ml) y DN ( $1210\pm 374$  ml), siendo significativas las comparaciones BU vs DN y BU vs CE ( $p=0.01$  y  $p=0.002$ ). El grupo de CU también tuvo medias altas en este ítem ( $1916\pm 450$  ml), pero en su caso fueron

unas cirugías con tiempos de clampaje mucho más largos ( $114\pm 34$ ) min. Al comparar el volumen recibido en este grupo (CU) con el DN que también tuvo isquemias largas, fue significativa la diferencia,  $p<0.001$ .

Un 85% de los pac de los grupos DN y CE recuperaron actividad cardiaca después del desclampaje y no necesitaron desfibrilación en comparación con BU y CU que tan solo tuvieron un 30 y 45% de latido espontáneo. En el análisis por parejas fueron significativos CE vs CU y CE vs BU ( $p=0.04$ ,  $p=0.01$ ) y DN vs CU y DN vs BU ( $p=0.04$  y  $p=0.01$ ).

En la Tabla IV están los procedimientos asociados a la cirugía mitral realizados en cada uno de los grupos. El más común fue el reemplazo valvular aórtico, seguido de la anuloplastia tricuspídea. Se realizó además en muy pocos casos cirugía de aorta ascendente, cierres de comunicación interauricular (CIA) e interventricular (CIV) y en un caso resección del pannus de una prótesis aórtica.

En los valores postoperatorios (Tabla V) se observa que la totalidad de pac del grupo CE estaban con inotrópicos 24 h después de la cirugía, a diferencia de los demás (BU 75%, CU 55% y DN 50%,  $p=0.002$ ), y en este grupo también se observó un porcentaje mayor de bajo gasto postoperatorio (45%) en relación al 20-25% del resto de grupos, pero sin llegar a ser significativo ( $p=0.31$ ). La aparición de arritmias auriculares fue más frecuente en el grupo CE (30%) en comparación con el resto de grupos ( $p=0.002$ ) y probablemente estén en relación con los anteriores datos (aminas, bajo gasto).

El hematocrito en la UCI fue claramente superior en los pac de BU, siendo significativas las diferencias entre este grupo vs DN y CE ( $33.8\pm 5.4$  % vs  $28.9\pm 3.0$  % vs  $29.0\pm 3.8$  %,  $p=0.008$  y  $p=0.01$ ). En el momento del alta fueron similares los valores del hematocrito entre todos los grupos (fig. 3). El 90% de pac del grupo CE fue transfundido en comparación con BU, CU y DN (40%, 55% y 55%,  $p=0.01$ ).

El ácido láctico a las 24 h tenía tendencia a estar normalizado. Siendo sensiblemente menor en el grupo de CE ( $0.9\pm 0.8$  mmol/L) vs DN ( $1.5\pm 0.7$  mmol/L) vs BU ( $1.9\pm 0.7$  mmol/L) vs CU ( $2.5\pm 0.8$  mmol/L),  $p=0.05$ ,  $p=0.001$  y  $p<0.001$  respectivamente). El grupo de CU tuvo unos lácticos superiores al resto siendo significativa además la comparación CU vs DN ( $p=0.02$ ).

Tres pac (15%) del grupo de CU y 1 (5%) del CE tuvieron IAM, ninguno en los otros grupos, no fue significativo ( $p=0.07$ ). En la evaluación del daño miocárdico se observa que la CPK en el grupo del CU tiene las medias más altas a las 12 y 24 h (fig. 4). De hecho, a las 12 h es significativa la diferencia de medias entre este grupo y los restantes, (CU  $1265\pm 1164$  mg/dl vs BU  $540\pm 358$  mg/dl vs CE  $607\pm 575$  mg/dl vs DN  $496\pm 379$  mg/dl,  $p=0.04$ ,  $p=0.02$  y  $p=0.005$  respectivamente). A las 24 h no hay significación (BU  $512\pm 273$  mg/dl, CU  $804\pm 611$  mg/dl, CE  $782\pm 606$  mg/dl y DN  $589\pm 419$  mg/dl,  $p=0.35$ ).

Examinando los grupos que tienen Troponina I y CPK MB encontramos: En la CPK MB a las 12 h se observan las medias más altas en el grupo CU (94.7±84.2 mg/dl) en comparación con BU (32.8±35.0 mg/dl) y DN (29.9±10.9 mg/dl), fig. 5. En el análisis por grupos CU vs DN y CU vs BU son significativos ( $p=0.001$  y  $p<0.001$ ). A las 24 h las medias del CU siguen siendo altas (CU 69.2±62.0 mg/dl, BU 20.5±12.9 mg/dl y DN 28.0±11.4 mg/dl). Tan solo es significativa la diferencia CU vs BU ( $p=0.01$ ). Los grupos BU y DN tienen unos valores de CPK MB bajos y bastante similares en las dos tomas realizadas. El grupo DN tiene las medias de troponina I más bajas a las 12 h y 24 h. En la primera toma BU 7770±6281 ng/L, CU 21190±29561 ng/L y DN 841±581 ng/L. En la segunda toma BU 5600±4972 ng/L, CU 18520±24500 ng/L y DN 741±369 ng/L. Al realizar la comparación por parejas DN vs BU y DN vs CU fueron significativas dichas diferencias ( $p<0.001$ ) en las dos tomas (fig. 5).

El resto de eventos clínicos adversos en el postoperatorio incluidos la reintervención por sangrado ( $p=0.07$ ), necesidad de balón de contrapulsación o asistencia ( $p=0.77$ ,  $p=0.62$ ), insuficiencia renal ( $p=0.49$ ), arritmias ventriculares ( $p=0.64$ ) y mortalidad ( $p=0.06$ ) no tuvieron significación estadística entre los cuatro grupos. Hubo 2 exitus (10%) en el grupo CE (uno por mieloma múltiple y otro por limitación del esfuerzo terapéutico debido a status epiléptico y encefalopatía anóxica); y 3(15%) en el grupo CU (uno por parada cardíaca, otro por fracaso multiorgánico secundarios a isquemia mesentérica y el último por infección respiratoria). En los grupos BU y DN no hubo exitus.

## DISCUSIÓN

De los datos prequirúrgicos, el Euroscore II de los pacientes en quienes se utilizó la cardioplegia Del Nido fue ligeramente superior al resto y esto probablemente fue debido a tener un mayor porcentaje de pacientes reintervenidos.

Se logró tener grupos de pacientes con tiempos de isquemia largos, como los de Custodiol y Del Nido. En ambos grupos fue suficiente (en la mayoría de los casos), una sola dosis de cardioplegia para la realización del procedimiento. Entre estas dos soluciones hay una gran diferencia y es el volumen administrado de media que es superior en el caso del Custodiol. A diferencia de los anteriores grupos, los pacientes en quienes se administró Buckberg, tuvieron tiempos quirúrgicos bastante cortos, precisaron de varias dosis de cardioplegia, y por ende recibieron un mayor volumen. A pesar de ello este grupo (BU), tuvo los mejores valores de hematocrito y menos transfusiones durante todo el proceso. En los grupos con cardioplegias cristaloides bajó bastante el hematocrito tras la dosis de inducción, sin embargo, los enfermos no salen de quirófano con hematocritos muy bajos, principalmente por la hemoconcentración que se ha utilizado en todos los casos.

A nivel hidroelectrolítico, no se demostró una menor utilización de insulina con la cardioplegia Del Nido como lo han reflejado algunos trabajos recientes<sup>4</sup>, a pesar que en este grupo había un alto porcentaje de diabéticos y las mayores glucemias preoperatorias. Lo que si se observó fue la hiponatremia con la utilización del Custodiol, manejándose cifras de 123±5 mEq/l con un valor mínimo de 109 mEq/l similares a otros trabajos.<sup>5,6</sup> Se trata de una hiponatremia iso-osmolar.<sup>5</sup> La hiponatremia severa afecta negativamente al sistema nervioso central y se asocia con convulsiones, y en el paciente anestesiado bajo circulación extracorpórea causa edema cerebral y altera la función de la barrera cerebral<sup>7</sup>; de hecho en cirugía pediátrica el Custodiol se ha asociado a más convulsiones en el postoperatorio que la cardioplegia Del Nido.<sup>8</sup> En nuestro estudio, no se constataron repercusiones clínicas, derivadas de la hiponatremia ni la hemodilución, ya que se inició una hemoconcentración precoz, antes de las dosis de inducción, facilitando la corrección del Na<sup>+</sup> y hematocrito en un espacio corto de tiempo. Igualmente se constató la hiperkalemia intraoperatoria en la rama que utilizó Celsior y ello a pesar de tener poco K<sup>+</sup> en su formulación; en algún caso extremo se alcanzó un valor de 7,9 mEq/l. Pudiendo ser debido a que este grupo en la inducción con cardioplegia, infunde una solución de K<sup>+</sup> y Mg<sup>+</sup> a 20 ml/Kg.

Los pac del grupo Celsior tenían mejor grado funcional preoperatorio, y estaban más en ritmo sinusal, lo cual haría pensar en que estaban menos evolucionados, pero por los datos que tenemos no se puede concluir esto. Aunque tuvieron tiempos quirúrgicos más cortos, precisaron de más inotrópicos y tuvieron una incidencia mayor de bajo gasto postoperatorio, arritmias auriculares y transfusiones.

Los valores elevados de la troponina I y la CPK MB después de la cirugía cardíaca son indicadores de daño perioperatorio durante o después de la cirugía y están asociados con aumento en la morbi-mortalidad a corto y medio plazo.<sup>9,2</sup> En el diseño del estudio se excluyeron los pacientes con cirugía de la fibrilación auricular y coronarios, para evitar confusiones, debido a que estos procedimientos pueden presentar más frecuentemente alteraciones proteicas y enzimáticas. Los pac con Custodiol tuvieron mayores valores de láctico, CPK, CPK MB y Troponina I, que el resto de soluciones, desafortunadamente no se recogieron las pruebas de imagen en el postoperatorio para detectar trastornos de la motilidad o deterioro de la función ventricular.

Por el contrario, los menores niveles de los marcadores de daño miocárdico, IAM y exitus se obtuvieron en los pacientes con Buckberg y Del Nido, a pesar de tener sus pacientes más antecedentes de enfermedad coronaria. La CPK MB y la troponina I tuvieron los menores valores en el grupo DN; de hecho, tan solo hubo diferencias significativas entre estos dos grupos en el caso de la Troponina I (a las 12 y 24 h). Esto es especialmente importante porque el grupo

Del Nido tuvo tiempos quirúrgicos más largos que BU y CE. Algunos trabajos hablan de tiempos de 60 a 90 min por dosis de cardioplegia, pero en este estudio el tiempo se extendió hasta 120 min con una sola dosis, sin datos analíticos, necesidad de inotrópicos, o complicaciones postoperatorias sugestivas de mala protección. A diferencia del comportamiento enzimático observado en nuestro estudio con estas últimas soluciones, hay un par de trabajos en donde no hubo disparidades significativas cuando se analizaron la CPK MB y la troponina I en pacientes intervenidos de válvula aórtica aislada y otras cirugías cardíacas más complejas.<sup>4,10</sup> Giordano y cols, tuvieron menor liberación de CPK MB y Troponina I con Buckberg en comparación con el Celsior.<sup>9</sup>

Con todas las cardioplegias la incidencia de complicaciones mayores postoperatorias (reintervención, necesidad de asistencia, balón de contrapulsación, insuficiencia renal, arritmias ventriculares, IAM y mortalidad) no fueron significativamente diferentes, demostrando su seguridad. Sin embargo, deberían realizarse estudios prospectivos para confirmar y/o analizar las cifras de los marcadores de daño miocárdico con el Custodiol.

## CONCLUSIONES

Al faltar la estandarización de las intervenciones (procedimientos), no se pudieron sacar conclusiones sobre disminución de tiempos quirúrgicos con ciertas cardioplegias, pero si se puede concluir que es posible realizar cirugías complejas con menos dosis de cardioplegia y sin efectos adversos importantes.

Todas estas cardioplegias se han demostrado eficaces y no ha habido diferencias significativas en la morbi-mortalidad (reintervención por sangrado, necesidad de balón de contrapulsación o asistencia, insuficiencia renal, arritmias ventriculares, IAM y mortalidad) entre ellas.

Según los datos obtenidos, las cardioplegias Del Nido y Buckberg parecen ser las soluciones más seguras para la protección miocárdica. La solución Del Nido por la ventaja de los tiempos de isquemia por dosis, es una muy buena alternativa para su uso en cirugías complejas, pues disminuye el número de interrupciones durante la misma, haciendo que esta sea más fluida, tiene menor necesidad de desfibrilación y menor daño miocárdico. Por todo lo anterior, esta cardioplegia (Del Nido) puede ser la perfusión ideal; sin embargo, deben realizarse estudios prospectivos y aleatorizados con mayor población para confirmar todos estos datos.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de nuestro estudio son que es observacional, retrospectivo, y con una muestra pequeña por gru-

po. Además, como se trata de un estudio multicéntrico, con cirugías realizadas por diferentes cirujanos, no ha sido posible la estandarización. La falta de troponinas I y CPK MB en uno de los grupos no ha permitido realizar un análisis completo desde el punto de vista de los marcadores miocárdicos entre este grupo y el resto. Igualmente, faltó recoger los valores de la fracción de eyección postoperatoria o pruebas de imagen para la evaluación del daño miocárdico. Finalmente, los resultados clínicos no pueden atribuirse solo a la cardioplegia, también influyen la patología y técnica quirúrgica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este estudio multicéntrico no presentan ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Preusse CJ. Custodiol Cardioplegia: A Single-Dose Hyperpolarizing Solution. *Ject*. 2016; 48:15-20.
2. Buckberg GD, Athanasuleas CL. Cardioplegia: Solutions or strategies? *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2016;50(5):787-791. doi:10.1093/ejcts/ezw228.
3. Matte GS, Nido PJ. History and Use of del Nido Cardioplegia Solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol*. 2012;44(7):98-103. <http://amsect.societyhq.com/documents/PDF/JECT-feature-article.pdf>.
4. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, et al. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(2):626. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.085.
5. Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, Wissner W, Hiesmayr M, Lassnigg A. Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophane-ketoglutarate--a retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2012; 7:52. doi:10.1186/1749-8090-7-52.
6. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, Larobina ME, Liskaser F, Matalanis G. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: An Australian experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2013;43(3):526-531. doi:10.1093/ejcts/ezs319.
7. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006;47(12):1990-1998. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00861.x.
8. Kim J-T, Park Y-H, Chang Y-E, et al. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1943-1948. doi:10.1016/j.athorac-sur.2011.02.003.

9. Giordano P, Scrascia G, D'Agostino D, et al. Myocardial damage following cardiac surgery: Comparison between single-dose Celsior cardioplegic solution and cold blood multi-dose cardioplegia. *Perfusion (United Kingdom)*. 2013;28(6):496-503. doi:10.1177/0267659113486827.
10. Kim WK, Kim HR, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: beyond single-valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Jul 1;27(1):81-87. doi: 10.1093/icvts/ivy028.

**Tabla I. Composición hidroelectrolítica de las diferentes cardioplegias estudiadas**

	Buckberg mmol/L	Custodiol mmol/L	Celsior mmol/L	Del Nido mmol/L	Actividad
Sodio	140	15	100	145	Electrolítico
Potasio	24	10	15	24	Electrolítico
Magnesio	13	4	13	6,2	Electrolítico
Cloro	126	50	-	132	Electrolítico
Calcio	-	0,015	0,25	0,4	Electrolítico
Bicarbonato	50	-	-	26	Tampón
Histidina HCl	-	18	-	-	Tampón
Histidina	-	180	30	-	Tampón-Scavenger
Glucosa	6	-	-	-	Impermeabilizante
Manitol	12,5	30	60	2,6	Impermeabilizante-reduce edema
Lactobionato	-	-	80	-	Impermeabilizante
Cetoglutarato	-	1	-	-	Energía
Glutamato	-	-	20	-	Energía
Glutati6n	-	-	3	-	Scavenger-protector del endotelio
Tript6fano	-	2	-	-	Estabilizador de la membrana
Lidocaína	260 mg	-	-	140 mg	Estabilizador de la membrana celular
Plasmalyte 148	-	-	-	1000 cc	
PH	7,2	7,2	7,3	7,4	
Osmolaridad (mosm/L)	630	310	340	413	
Viscosidad	Media	Baja	Baja	Baja	

HCl: Clorhidrato

**Tabla II. Datos prequirúrgicos de los pacientes**

	Buckberg	Custodiol	Celsior	Del Nido	P
n	20	20	20	20	
Edad (años)	68±10	68±13	67±11	64±13	0.74
Mujeres n (%)	11(55)	12(60)	11(55)	10(50)	0.94
HTA n (%)	11(55)	9(45)	12(60)	13(65)	0.62
Dislipemia n (%)	8(40)	8(40)	8(40)	10(50)	0.89
Diabetes n (%)	5(25)	3(15)	3(15)	9(45)	0.09
Glucemia (mg/dl)	106±39	96±21	112±28	122±28	0.01
Sodio (mEq/l)	140±5	140±3	141±3	139±5	0.55
Potasio (mEq/l)	4.4±0.4	4.2±0.4	4.4±0.5	4.2±0.5	0.17
Creatinina (mg/dl)	0.9±0.3	1.0±0.4	1.1±0.6	1.0±0.2	0.48
Hematocrito (%)	40.7±6.2	38.2±5.6	39.3±4.8	35.1±7.9	0.04
NYHA n (%)					0.07
I-II	9(45)	11(55)	15(75)	7(35)	
III-IV	11(55)	9(45)	5(25)	13(65)	
Enf. Coronaria n (%)	6(30)	1(5)	0(0)	7(35)	0.001
Obesidad	8(40)	6(30)	5(25)	7(35)	0.77
FEVI n (%)					0.91
Normal	15(75)	16(80)	15(75)	14(70)	
Disfunción	5(25)	4(20)	5(25)	6(30)	
Ritmo n (%)					0.03
Sinusal	7(35)	7(35)	15(75)	8(40)	
otros	13(65)	13(65)	5(25)	12(60)	
Euroscore II	6.7±8.6	5.4±5.5	4.9±3.7	9.9±9.7	0.14

Enf: Enfermedad; FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo; HTA: Hipertensión arterial; NYHA: Grado funcional de la New York Heart Association.

**Tabla III. Datos quirúrgicos**

	Buckberg	Custodiol	Celsior	Del Nido	P
Tipo de Cirugía mitral n (%)					<0.001
Plastia	1(5)	3(15)	12(60)	3(15)	
Sustitución valvular	19(95)	17(85)	8(40)	17(85)	
Tiempo de CEC (min)	88±34	156±46	116±57	146±47	<0.001
Isquemia (min)	71±27	114±34	93±45	107±28	0.001
Glucemia pico (mg/dl)	189±30	191±39	182±47	175±55	0.63
Sodio nadir (mEq/l)	139±5	123±5	134±5	135±5	<0.001
Potasio pico (mEq/l)	4.9±0.8	5.0±0.6	5.7±0.8	4.8±1.1	0.003
Hematocrito nadir %	26.8±3.1	23.1±2.9	25.5±3.2	27.5±4.1	<0.001
Tª. Mínima en CEC °C	32.4±0.5	30.1±1.3	34.2±2.6	31.7±1.9	<0.001
Vol. Cardioplegia (ml)	1648±484	1916±450	1185±552	1210±374	<0.001
Nº. Dosis Cardioplegia	2.7±0.9	1.1±0.4	1.3±0.7	1.3±0.6	<0.001
Vía administración cardioplegia n (%)					0.14
Anterógrada	9(45)	13(65)	9(45)	15(75)	
Combinada	11(55)	7(35)	11(55)	5(25)	
Latido espont. n (%)	6(30)	9(45)	17(85)	17(85)	<0.001
Nec. Insulina n (%)	9(45)	11(55)	12(60)	9(45)	0.72
Láctico pico (mmol/L)	2.1±0.9	2.5±1.4	2.2±1.4	2.9±1.9	0.35
Transfusión n (%)	5(25)	10(50)	15(75)	11(55)	0.02
Vol. Transf. hematías	158±285	375±497	462±374	300±330	0.08

CEC: circulación extracorpórea; Espont: Espontáneo; min: minutos; ml: mililitros; Nº: número; Nec: Necesidad; Tª: temperatura; Transf: transfusión; Vol.: Volumen.

Tabla IV. Procedimientos asociados

	Total	Buckberg	Custodiol	Celsior	Del Nido
Sustitución valvular aórtica	23	7	11	5	
Reparación valvular aórtica	2		1	1	
Sustitución aorta ascendente	3			2	1
Anuloplastia tricuspídea	9		3	3	3
Cierre CIA	3				3
Cierre CIV	1			1	
Limpieza pannus aórtico	1				1

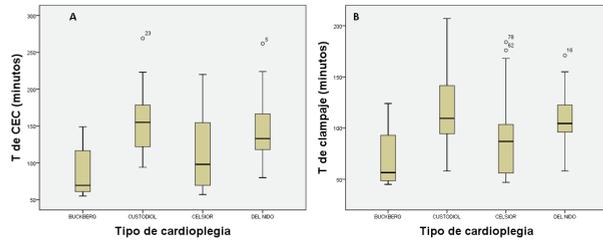
CIA: Comunicación interauricular; CIV: Comunicación interventricular.

Tabla V. Datos postoperatorios

	Buckberg	Custodiol	Celsior	Del Nido	P
Uso inotrópicos n (%)	15(75)	11(55)	20(100)	10(50)	0.002
Bajo gasto n (%)	5(25)	4(20)	9(45)	5(25)	0.31
IABP n (%)	2(10)	1(5)	3(15)	2(10)	0.77
Asistencia n (%)	0(0)	1(5)	1(5)	1(5)	0.62
Troponina I ng/L					
a las 12 h.	7770±6281	21190±29561		841±581	0.002
a las 24 h.	5600±4972	18520±24500		741±369	0.002
CPK mg/dl					
a las 12 h.	540±358	1265±1164	607±575	496±379	0.004
a las 24 h.	512±273	804±611	782±606	589±419	0.35
CPK MB mg/dl					
a las 12 h.	32.8±35.0	94.7±84.2		29.9±10.9	0.001
a las 24 h.	20.5±12.9	69.2±62.0		28.0±11.4	0.001
Hematocrito UCI nadir (%)	33.8±5.4	30.6±4.2	29.0±3.8	28.9±3.0	0.001
Láctico 24 h (mmol/L)	1.9±0.7	2.5±0.8	0.9±0.8	1.5±0.7	<0.001
Arritmias de nueva aparición UCI o planta n (%)					
Auriculares	0(0)	0(0)	6(30)	2(10)	0.002
ventriculares	1(5)	3(15)	2(10)	1(5)	0.64
Insuficiencia Renal n (%)	4(20)	2(10)	3(15)	1(5)	0.49
IAM n (%)	0(0)	3(15)	1(5)	0(0)	0.07
Reoperación sangrado n (%)	0(0)	3(15)	1(5)	0(0)	0.07
Transfusión n (%)	3(15)	4(20)	11(55)	5(25)	0.02
Transfusión todo proceso	8(40)	11(55)	18(90)	11(55)	0.01
Hematocrito al alta (%)	33.7±4.4	32.3±3.6	30.4±3.2	31.0±5.9	0.10
Muerte hosp. n (%)	0(0)	3(15)	2(10)	0(0)	0.06

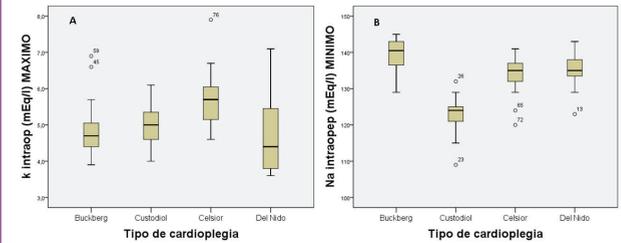
CPK: creatina fosfoquinasa; CPK MB: creatina fosfoquinasa fracción MB; hosp: Hospitalaria; IABP: Balón de contrapulsación intraaórtico; IAM: Infarto agudo de miocardio; Reop: Reoperación; UCI: Unidad Cuidados Intensivos.

**Figura 1. Diagramas de caja con los tiempos de circulación extracorpórea (A) y de ischemia (B)**



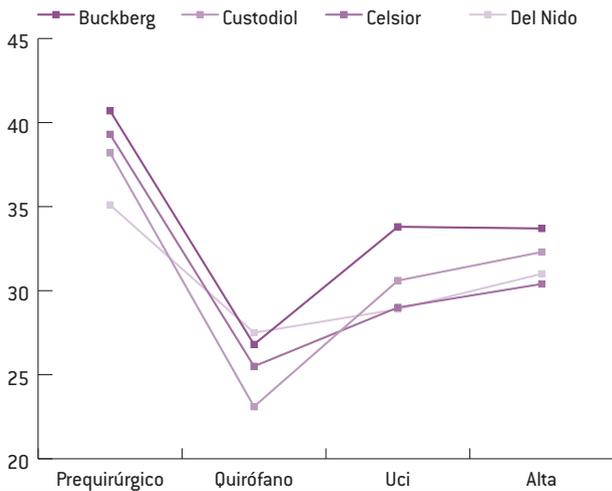
CEC: circulación extracorpórea; T: Tiempo.

**Figura 2. Diagramas de caja con los niveles pico de potasio (A) y nadir de sodio (B), durante la cirugía. Se observa el comportamiento de estos iones con las diferentes cardioplegias**

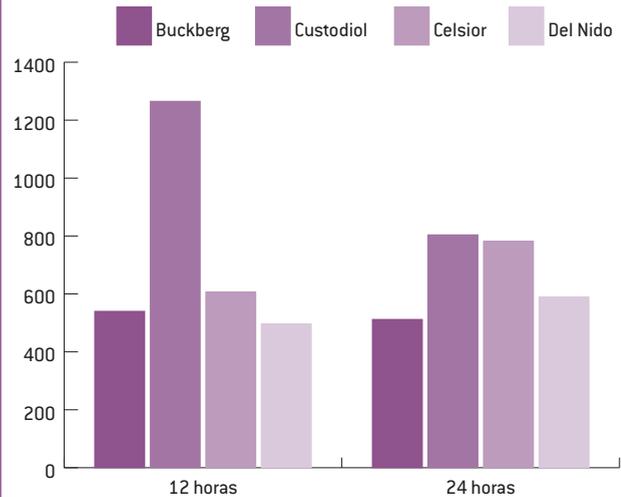


Intraop: Intraoperatorio; K: Potasio; Na: Sodio.

**Figura 3. Valores del hematocrito durante todo el proceso**



**Figura 4. Evolución de la CPK en el post-operatorio (mg/dl)**



**Figura 5. Marcadores específicos de daño miocárdico a las 12 y 24 horas**

