



Programa de Doctorado en Fisiología  
Departamento de Fisiología.  
Facultad de Medicina y Odontología.  
Universidad de Valencia

**“CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A  
CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL  
MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA  
ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE  
REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE  
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por: D. José Cortell Ballester

**Co-dirigida por:**

Dr. D. Fabián Sanchis Gomar

Dra. D<sup>a</sup> María Pilar Argente Navarro

**Tutor:**

Dr. D. Antonio Alberola Aguilar

**Valencia, Julio 2020**





Programa de Doctorado en Fisiología  
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina y  
Odontología  
Universidad de Valencia

**“CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A  
CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL  
MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA  
ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE  
REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE  
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por: D. José Cortell Ballester

**Co-dirigida por:**

Dr. D. Fabián Sanchis Gomar

Dra. D<sup>a</sup> María Pilar Argente Navarro

**Tutor:**

Dr. D. Antonio Alberola Aguilar

**Valencia, Julio 2020**



D. **Fabián Sanchis Gomas**, Investigador Contratado Doctor del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València.

Dña. **Mª Pilar Argente Navarro**, Jefa del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor Crónico del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

**CERTIFICA/N:**

Que la presente memoria, titulada "**Cardioplejia del Nido frente a cardioplejia hemática: Efectos sobre el miocardio en pacientes con cardiopatía isquémica crónica sometidos a cirugía de revascularización coronaria mediante circulación extracorpórea**", corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por D. **José Cortell Ballester**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Fisiología de la Universitat de València.

Y para que conste firma/n el presente certificado en Valencia, a 23 de Junio de 2020.



Fdo. D. Fabián Sanchis Gomar



Fdo. Dña. Mª Pilar Argente Navarro

vo bo



Antonio Alberola Aguilar (tutor)



*A mi familia, la base de mi ser,  
donde el cariño, el trabajo y el esfuerzo son una forma de vida.*





A mis padres, a ellos les debo todo. Gracias por todo el esfuerzo y sacrificio que habéis realizado, y seguís haciendo, para convertirme en la persona que soy. A mi madre, Vicen, por tu cariño y motivación responsable de incentivar siempre el afán de superación. A mi padre, Isidoro, referente personal y profesional, por enseñarme esta profesión (o modo de vida) que espero desarrollar al menos la mitad de bien que lo has hecho tú y puedas enorgullecerte de mí.

A mis hermanos. Isidoro, el mayor, referente entre los hermanos desde pequeños. Su paciencia, consejos y protección, aún ahora que somos más miembros en la familia. María, la alegría y alma de la familia. No importan las circunstancias, su presencia es como volver a casa. Vicente, el pequeño y más internacional. Por su inquietud contagiosa. Oxford no está tan lejos.

A mis sobrinos, Inés, Isidoro, Manuel, María, Álvaro, Pablo y Vicente, porque no me puedo sentir más pletórico cada vez que dicen “tío Pepito”.

A mis perros, Blat y Nuc (no considerarlo mío, nos ofendería a ambos) por las alegrías y el acompañamiento que me dan sin

esperar nada a cambio. Porque son los responsables de hacer cierto que “cuanto más conozco a las personas, más quiero a mi perro”.

A mi mujer, Nadia, motor de mi vida, responsable de que haya terminado este proyecto. Por tu amor incondicional y tu inteligencia que me motiva a superarme y a sentirme afortunado de tu existencia. Por tus sabios consejos, por todo el tiempo invertido en mí, por el tiempo que te he quitado para elaborar esta tesis y por apoyarme en todos los proyectos que se me van ocurriendo, aunque supongan más estudio y trabajo. Por ser mi compañera de viaje. Y a nuestra primera hija, próxima incorporación en esta “corta” familia.

A mi familia política que con su cariño, apoyo y entendimiento en el desarrollo de este trabajo lo han hecho más fácil.

## Agradecimientos

A mis directores, Pilar Argente y Fabián Sanchis, por su apoyo y ayuda en el desarrollo de este proyecto y creer en mis posibilidades para poder desarrollarlo.

A mi amigo Fabián, más allá de la dirección de esta tesis, por su amistad incondicional (desde la Facultad de Medicina) a pesar de la distancia (Valencia, Nueva York o Stanford) y, como no, por sus enseñanzas de ciclismo. Trabajador incansable, que merece todo lo que consigue.

A Alejandro Vázquez, por instigador y artífice de esta tesis. Al margen de la amistad que nos une, de él surgió la idea y ánimo en el desarrollo.

A Toño Abengochea, anesthesiólogo pediátrico de corazón. Referente en mi desarrollo profesional. Gracias por tu contagiosa vitalidad. A Gema Rodríguez, mi tutora de residencia, por todo el aprendizaje durante y después de la formación. Gracias por incentivar el mejorar día a día. A Antonio Vela, porque hasta en

las horas más intempestivas y críticas de una guardia, me ha enseñado el lado más humano de nuestro trabajo.

A mis compañeros de Anestesiología Infantil y UCI Pediátrica, por ser esa segunda familia que se forma en el trabajo. Por darme la posibilidad de crecer profesionalmente y ayudarme laboralmente en estos tiempos tan difíciles.

A las perfusionistas (Verónica, Eva y M<sup>a</sup> José). Su motivación, profesionalidad y disponibilidad en todo momento. Gracias por responder aquellas dudas que nadie mejor que vosotras sabe la respuesta. Al Dr. López Briz, por su ayuda, amabilidad y disponibilidad en todo momento para resolver las dudas surgidas con la composición de las cardioplejías.

A Mari, “la secre”, sin su inestimable ayuda esta tesis no habría sido posible. Gracias por todas esas horas de más que hiciste para que el proyecto haya podido salir adelante.

A Carlos y Valentín, mis hermanos de especialidad. No tengo nada que escribirles, ellos saben lo que son para mí.

A los residentes que me estimularon con preguntas que me hicieron buscar respuestas.

A mis amigos, ellos saben quiénes son. Gracias por vuestra incondicionalidad.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

|   |            |
|---|------------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>1 -</b> |
| 1. Historia natural de la cardiopatía isquémica crónica.....                | 3 -        |
| 1.1. Angina de pecho estable .....  | 4 -        |
| 1.2. Epidemiología.....   | 11 -       |
| 1.3 Fisiopatología .....  | 17 -       |
| 2. Pruebas de diagnóstico de la cardiopatía isquémica crónica.....          | 23 -       |
| 2.1. Pruebas no invasivas.....  | 23 -       |
| 2.2. Pruebas de estrés no invasivas.....                                    | 30 -       |
| 2.3. Pruebas invasivas.....   | 36 -       |
| 3. Biomarcadores .....  | 37 -       |
| 3.1. Troponinas cardíacas .....   | 38 -       |
| 3.2. Péptidos natriuréticos: PRO-BNP .....                                  | 51 -       |
| 4. Principios de la protección del corazón durante la cirugía cardíaca..... | 69 -       |
| 5. Características de la protección miocárdica .....                        | 75 -       |

|   |                |
|---|----------------|
| 6. Principios básicos de la cardioplejía.....                         | - 78 -         |
| 7. Composición de las soluciones de cardioplejía .....                | - 80 -         |
| Temperatura de la cardioplejía .....                                  | - 100 -        |
| Vías de administración de la cardioplejía.....                        | - 104 -        |
| Cardioplejía hemática .....   | - 109 -        |
| Cardioplejía del Nido .....   | - 120 -        |
| 8. Biología de la isquemia miocárdica inducida por la<br>cirugía..... | - 126 -        |
| Consumo de Oxígeno Miocárdico .....                                   | - 127 -        |
| Alteraciones Bioquímicas.....   | - 128 -        |
| Lesión por isquemia-reperfusión .....                                 | - 130 -        |
| Lesión celular irreversible .....                                     | - 136 -        |
| Inflamación.....  | - 137 -        |
| Efectos de la Edad .....  | - 138 -        |
| <b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO</b>                            |                |
| <b>PRINCIPAL.....</b>   | <b>- 141 -</b> |
| <b>III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>                               | <b>- 145 -</b> |
| <b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>                                   | <b>- 149 -</b> |
| Diseño experimental .....   | - 151 -        |
| Grupos de estudio .....   | - 152 -        |



|   |                |
|---|----------------|
| Participantes .....   | - 153 -        |
| Criterios de inclusión y exclusión .....  | - 153 -        |
| Parámetros de recogida.....   | - 155 -        |
| Cirugía de revascularización coronaria mediante circulación<br>extracorpórea con parada isquémica por solución de<br>cardioplejía ..... | - 159 -        |
| Anestesia.....  | - 163 -        |
| Postoperatorio.....   | - 165 -        |
| Preparación y administración de la solución de<br>cardioplejía .....  | - 166 -        |
| Variables recogidas: .....  | - 176 -        |
| Comité de ética .....   | - 194 -        |
| Análisis Estadístico .....  | - 194 -        |
| <b>V. RESULTADOS .....</b>  | <b>- 197 -</b> |
| <b>VI. DISCUSIÓN .....</b>  | <b>- 245 -</b> |
| Potasio .....   | - 252 -        |
| Lidocaína .....   | - 254 -        |
| Magnesio .....  | - 256 -        |
| OBJETIVO 1 .....  | - 261 -        |
| Troponinas .....  | - 262 -        |

|  |                |
|--|----------------|
| Péptidos natriuréticos .....                         | - 267 -        |
| NT-proBNP .....                                      | - 272 -        |
| OBJETIVO 2 .....                                     | - 281 -        |
| Lidocaína .....                                      | - 285 -        |
| Magnesio .....                                       | - 289 -        |
| OBJETIVO 3 .....                                     | - 302 -        |
| Mortalidad a los 30 días .....                       | - 303 -        |
| Estancia hospitalaria y en Unidad de Reanimación.... | - 311 -        |
| OBJETIVO 4 .....                                     | - 319 -        |
| Complicaciones hemorrágicas .....                    | - 320 -        |
| Complicaciones hemodinámicas .....                   | - 324 -        |
| Complicaciones respiratorias.....                    | - 331 -        |
| Complicaciones renales .....                         | - 338 -        |
| Complicaciones neurológicas .....                    | - 342 -        |
| Complicaciones infecciosas.....                      | - 348 -        |
| OBJETIVO 5 .....                                     | - 352 -        |
| <b>VII. CONCLUSIONES .....</b>                       | <b>- 359 -</b> |
| Limitaciones del estudio.....                        | - 365 -        |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                            | <b>- 367 -</b> |

**ANEXOS ..... - 471 -**



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub></b> | Calcio citosólico  |
| <b>%</b>                             | Porcentaje   |
| <b>€</b>                             | Euros  |
| <b>a</b>                             | Años   |
| <b>ACC</b>                           | <i>American College of Cardiology</i>  |
| <b>ACRM</b>                          | Angiografía coronaria por resonancia magnética   |
| <b>ACV</b>                           | Accidente cerebrovascular  |
| <b>ADN</b>                           | Ácido desoxirribonucléico  |
| <b>AEMPS</b>                         | Agencia española del medicamento y productos sanitarios                                  |
| <b>AHA</b>                           | <i>American Heart Association</i>  |
| <b>ALT</b>                           | Alanina aminotransferasa   |
| <b>ANF</b>                           | Factor natriurético atrial (de sus siglas en inglés <i>atrial natriuretic factor</i> )   |
| <b>ANP</b>                           | Péptido natriurético atrial (de sus siglas en inglés <i>atrial natriuretic peptide</i> ) |
| <b>APACHE II</b>                     | <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>                                    |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>ARA-II</b>           | Antagonista de los receptores de la angiotensina-II  |
| <b>AST</b>              | Aspartato aminotransferasa   |
| <b>ATP</b>              | Trifosfato de adenosina  |
| <b>BAV</b>              | Bloqueo aurículo-ventricular   |
| <b>BCIAo</b>            | Balón de contrapulsación intraórtico   |
| <b>BIS®</b>             | Monitorización de profundidad anestésica   |
| <b>BNP</b>              | Brain natriuretic peptide  |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b>  | Calcio   |
| <b>CABG</b>             | Coronary arterial bypass graft   |
| <b>CaCl<sub>2</sub></b> | Cloruro de calcio  |
| <b>CCS</b>              | <i>Canadian Cardiovascular Society</i>   |
| <b>CEC</b>              | Circulación extracorpórea  |
| <b>CFLH</b>             | Campana de flujo laminar horizontal  |
| <b>CK-MB</b>            | Creatina quinasa-MB  |
| <b>Cl<sup>-</sup></b>   | Cloro  |
| <b>cm</b>               | Centímetros  |
| <b>CNA</b>              | Código   |
| <b>CNP</b>              | Péptido natriurético C-terminal (de sus siglas en inglés <i>C-terminal natriuretic peptide</i> ) |

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>CRC</b>       | Cirugía de revascularización coronaria   |
| <b>cTn</b>       | Troponinas cardíacas   |
| <b>cTnI</b>      | Troponina Cardíaca I   |
| <b>cTnT</b>      | Troponina Cardíaca T   |
| <b>DM</b>        | Diabetes Mellitus  |
| <b>DP</b>        | Derrame pleural  |
| <b>EAP</b>       | Edema agudo de pulmón  |
| <b>ECG</b>       | Electrocardiograma   |
| <b>ECIE</b>      | Enfermedad cardíaca isquémica estable/cardiopatía isquémica estable                        |
| <b>ECLIA</b>     | Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia   |
| <b>ECMO</b>      | Oxigenación por membrana extracorpórea   |
| <b>EuroSCORE</b> | <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i> (versión aditiva o logística) |
| <b>FA</b>        | Fibrilación auricular  |
| <b>FEVI</b>      | Fracción de eyección del VI  |
| <b>FRCV</b>      | Factores de Riesgo Cardiovascular  |
| <b>FT-MS</b>     | <i>Fourier transform mass spectrophotometry</i>  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>FV</b>      | Fibrilación ventricular                                     |
| <b>g</b>       | Gramos  |
| <b>G</b>       | Gauge   |
| <b>GGT</b>     | Gamma-glutamyl transferasa                                  |
| <b>h</b>       | Hora  |
| <b>Hb</b>      | Hemoglobina   |
| <b>Hcto</b>    | Hematocrito   |
| <b>hs-cTnT</b> | Troponina T ultrasensible                                   |
| <b>hsPCR</b>   | Proteína C reactiva de alta sensibilidad                    |
| <b>HTA</b>     | Hipertensión arterial                                       |
| <b>IAM</b>     | Infarto agudo de miocardio                                  |
| <b>IECA</b>    | Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II |
| <b>IL-6</b>    | Interleukina 6  |
| <b>IMAR</b>    | Índice de mortalidad ajustada al riesgo                     |
| <b>INR</b>     | International Normalized Ratio                              |
| <b>INVOS®</b>  | Saturación regional cerebral de oxígeno                     |
| <b>IQ</b>      | Índice de Quick   |
| <b>IRA</b>     | Insuficiencia renal aguda                                   |
| <b>IVA</b>     | Impuesto de valor añadido                                   |
| <b>JET</b>     | Arritmia de la Unión  |



|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>K<sup>+</sup></b>    | Potasio  |
| <b>Kg</b>               | Kilos  |
| <b>L</b>                | Litro  |
| <b>LCOS</b>             | Síndrome de bajo gasto cardiaco                      |
| <b>LDH</b>              | Lactato deshidrogenasa                               |
| <b>Leucos</b>           | Leucocitos   |
| <b>Linfos</b>           | Linfocitos   |
| <b>LRA</b>              | Lesión renal aguda                                   |
| <b>LSR</b>              | Límite superior de la normalidad                     |
| <b>M</b>                | Molar  |
| <b>MACCE</b>            | Complicaciones mayores cardíacas y cerebrovasculares |
| <b>mEq</b>              | Miliequivalentes                                     |
| <b>Mg<sup>2+</sup></b>  | Magnesio   |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b> | Sulfato de magnesio                                  |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b> | Sulfato de magnesio                                  |
| <b>Min</b>              | Minutos  |
| <b>ml</b>               | Mililitros   |
| <b>mM</b>               | Milimoles  |
| <b>mmHg</b>             | Milímetros de mercurio                               |
| <b>Mmol</b>             | Milimoles  |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>mOsm</b>            | Miliosmoles  |
| <b>MPT</b>             | Modificaciones post-translacionales  |
| <b>mV</b>              | Milivoltios  |
| <b>MVO<sub>2</sub></b> | Consumo miocárdico de oxígeno  |
| <b>n</b>               | Número de casos  |
| <b>Na<sup>+</sup></b>  | Sodio  |
| <b>NADH</b>            | Dinucleótido de nicotinamida y adenina (+ versión oxidada, H versión reducida) |
| <b>NEP</b>             | <i>Neutral endopeptidase</i>   |
| <b>Neutros</b>         | Neutrófilos  |
| <b>Neutros (%)</b>     | Neutrófilo en porcentaje   |
| <b>ng</b>              | Nanogramos   |
| <b>NPR-C</b>           | Receptor de péptido natriurético C   |
| <b>NT-proBNP</b>       | Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B                         |
| <b>NYHA</b>            | <i>New York Heart Association</i>  |
| <b>°C</b>              | Grados Celsius   |
| <b>P</b>               | Percentil  |
| <b>PET</b>             | Tomografía por emisión de positrones   |
| <b>PFC</b>             | Plasma fresco congelado  |
| <b>pg</b>              | Picogramos   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>RMC</b>      | Resonancia Magnética Cardíaca                     |
| <b>Rx tórax</b> | Radiografía de tórax                              |
| <b>s</b>        | Segundos  |
| <b>SPECT</b>    | <i>Single photon emission computed tomography</i> |
| <b>STH</b>      | Solución St. Thomas                               |
| <b>STS</b>      | <i>Society of Thoracic Surgeons</i>               |
| <b>TC</b>       | Tomografía computerizada                          |
| <b>TCA/ACT</b>  | Tiempo de coagulación activado                    |
| <b>THAM</b>     | Tris-hidroximetil-aminometano                     |
| <b>Tm</b>       | Tropomiosina                                      |
| <b>TP</b>       | Tiempo de Protombina                              |
| <b>TTPA</b>     | Tiempo de Tromboplastina activado                 |
| <b>U</b>        | Unidad  |
| <b>UCI</b>      | Unidad de Cuidados Intensivos                     |
| <b>UCIP</b>     | Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos            |
| <b>UHC</b>      | Unidades de hematíes concentrados                 |
| <b>VCS</b>      | vena cava superior                                |
| <b>VD</b>       | Ventrículo derecho                                |
| <b>VI</b>       | Ventrículo izquierdo                              |
| <b>VRC</b>      | Valor de referencia de cambio                     |



## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Localización de la clínica de la angina de pecho... - 6 -
- Figura 2.** Panel A. Prevalencia angina segura por cuestionario de Rose en estudio OFRECE. Panel B. Prevalencia angina confirmada en estudio OFRECE ..... - 16 -
- Figura 3.** Fisiopatología de la cardiopatía isquémica. .... - 18 -
- Figura 4.** Estructura y localización del complejo troponina - 39 -
- Figura 5.** Estructura básica de la cTnI e interacciones con otros componentes del filamento delgado ..... - 42 -
- Figura 6.** Estructura básica de la troponina cardiaca T e interacciones con otros componentes del filamento delgado. .... - 43 -
- Figura 7.** Mecanismo de liberación del complejo troponina- 47 -
- Figura 8.** Proceso de escisión enzimática por la furina del proBNP en las moléculas biológicamente activas BNP y NT-proBNP ..... - 54 -
- Figura 9.** Hipotermia y consumo miocárdico de oxígeno. Relación entre temperatura corporal y consumo de oxígeno ..... - 73 -
- Figura 10.** Hipotermia y consumo de oxígeno miocárdico .- 77 -

|   |                |
|---|----------------|
| <b>Figura 11.</b> Dianas de la protección miocárdica .....  | <b>- 85 -</b>  |
| <b>Figura 12.</b> Representación del potencial de acción ventricular.....   | <b>- 86 -</b>  |
| <b>Figura 13.</b> Inactivación de los canales de sodio .....  | <b>- 89 -</b>  |
| <b>Figura 14.</b> Mecanismo de acción de la cardioplejía del Nido.....  | <b>- 125 -</b> |
| <b>Figura 15.</b> Mecanismo de lesión isquemia-reperfusión.....   | <b>- 132 -</b> |
| <b>Figura 16.</b> Regulación del calcio.....  | <b>- 134 -</b> |
| <b>Figura 17.</b> Fuentes de generación de radicales libres .....   | <b>- 135 -</b> |
| <b>Figura 18.</b> Esquema circuito de circulación extracorpórea-  | <b>163 -</b>   |
| <b>Figura 19.</b> Puntuaciones de riesgo en las escalas EUROS I, EUROS II y APACHE II en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido .....  | <b>- 201 -</b> |
| <b>Figura 20.</b> Número de vasos coronarios afectados previo a cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido determinado mediante coronariografía..... | <b>- 205 -</b> |
| <b>Figura 21.</b> Número de bypass implantados en cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido determinado mediante coronariografía.....               | <b>- 210 -</b> |

- Figura 22.** Duración de la cirugía cardíaca, tiempo en circulación extracorpórea, tiempo en isquemia del miocardio y temperatura mínima durante la cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y del Nido.....- **211** -
- Figura 23.** Niveles de troponina T ultrasensible (hs-cTnT) y péptido natriurético derivado del cerebro (NT-proBNP), en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. ....- **213** -
- Figura 24.** Niveles de creatina quinasa-MB (CK-MB) y lactato deshidrogenasa (LDH) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta.....- **214** -
- Figura 25.** Ritmo cardíaco tras cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido determinado mediante electrocardiografía .....- **217** -
- Figura 26.** Histograma que muestra las diferencias en la probabilidad de fibrilación ventricular entre la cardioplejía hemática y cardioplejía del Nido .....- **219** -

- Figura 27.** Niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  total y  $\text{Mg}^{2+}$  en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta..... - **220** -
- Figura 28.** Niveles de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, porcentaje de neutrófilos y linfocitos en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta ..... - **222** -
- Figura 29.** Marcadores de Hemostasia en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido ..... - **223** -
- Figura 30.** Valores de gasometría en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y cardioplejía del Nido.....- **225** -
- Figura 31.** Niveles de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , creatina, urea y proteínas totales en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta..... - **228** -



- Figura 32.** Niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y glucosa en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido antes de la operación, al ingreso en la Unidad de Reanimación y las siguientes 24 horas y al alta ..... - **230** -
- Figura 33.** Días transcurridos en la Unidad de Reanimación y adicionales en hospitalización tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. ... - **233** -
- Figura 34.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Probabilidad de seguir ingresado en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. .... - **234** -
- Figura 35.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Probabilidad de seguir ingresado en la sala de hospitalización tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. .... - **235** -
- Figura 36.** Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de seguir intubado tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. .... - **241** -
- Figura 37.** Costes derivados de la aplicación de la cardioplejía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. .... - **244** -



## ÍNDICE DE TABLAS

|   |                |
|---|----------------|
| <b>Tabla 1.</b> Clasificación de la angina de pecho según la Canadian Cardiovascular Society. ....  | <b>- 8 -</b>   |
| <b>Tabla 2.</b> Diagnóstico diferencial del dolor torácico .....  | <b>- 11 -</b>  |
| <b>Tabla 3 .</b> Influencia de la temperatura en el consumo miocárdico de oxígeno para diferentes situaciones de trabajo y estados electromecánicos ..... | <b>- 76 -</b>  |
| <b>Tabla 4.</b> Aditivos de protección miocárdica .....   | <b>- 83 -</b>  |
| <b>Tabla 5.</b> Composición cardioplejía hemática (4:1).....  | <b>- 116 -</b> |
| <b>Tabla 6.</b> Principios activos composición solución Cardioplejía Cardi-Braun Mantenimiento.....   | <b>- 167 -</b> |
| <b>Tabla 7.</b> Contenido en electrolitos composición solución cardioplejía Cardi-Braun Mantenimiento .....   | <b>- 168 -</b> |
| <b>Tabla 8.</b> Principios activos composición solución cardioplejía Cardi-Braun Reperusión.....  | <b>- 169 -</b> |
| <b>Tabla 9.</b> Contenido en electrolitos composición solución cardioplejía Cardi-Braun Reperusión. ....  | <b>- 170 -</b> |
| <b>Tabla 10.</b> Composición solución cardioplejía del Nido.....  | <b>- 171 -</b> |
| <b>Tabla 11.</b> Concentración de iones del Plasma-Lyte A.....  | <b>- 171 -</b> |

|  |         |
|--|---------|
| <b>Tabla 12.</b> Contenido de principales componentes cardioprotectores .....                    | - 172 - |
| <b>Tabla 13.</b> Precio de los componentes por bolsa.....  | - 175 - |
| <b>Tabla 14.</b> Variables demográficas .....  | - 176 - |
| <b>Tabla 15.</b> Variables de factores de riesgo cardiovascular..                                | - 176 - |
| <b>Tabla 16.</b> Variables de estudio preoperatorio para valoración del riesgo del paciente..... | - 178 - |
| <b>Tabla 17.</b> Variables de la intervención quirúrgica.....                                    | - 179 - |
| <b>Tabla 18.</b> Variables postquirúrgicas .....   | - 181 - |
| <b>Tabla 19.</b> Variables complicaciones postoperatorias hemorrágicas.....                      | - 181 - |
| <b>Tabla 20.</b> Variables complicaciones postoperatorias hemodinámicas .....                    | - 184 - |
| <b>Tabla 21.</b> Variables complicaciones postoperatorias respiratorias .....                    | - 185 - |
| <b>Tabla 22.</b> Variables complicaciones postoperatorias renales.....                           | - 185 - |
| <b>Tabla 23.</b> Variables complicaciones postoperatorias neurológicas.....                      | - 186 - |
| <b>Tabla 24.</b> Variables complicaciones postoperatorias infecciosas .....                      | - 186 - |
| <b>Tabla 25.</b> Variables económicas .....  | - 187 - |

|   |                |
|---|----------------|
| <b>Tabla 26.</b> Variables demográficas y de factores de riesgo cardiovascular en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y del Nido.....   | <b>- 199 -</b> |
| <b>Tabla 27.</b> Función del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía antes de cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido .....   | <b>- 202 -</b> |
| <b>Tabla 28.</b> Evaluación de valvulopatía aórtica mediante ecocardiografía antes de cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido .....   | <b>- 203 -</b> |
| <b>Tabla 29.</b> Marcadores cardíacos, hematológicos, de hemostasia, metabólicos, de sepsis, hepáticos, renales y de equilibrio ácido/base antes de cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y del Nido ..... | <b>- 209 -</b> |
| <b>Tabla 30.</b> Estancia media en días en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.....   | <b>- 234 -</b> |
| <b>Tabla 31.</b> Estancia media en días en la sala de hospitalización tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.....   | <b>- 236 -</b> |

**Tabla 32.** Horas de ventilación mecánica en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. .... - 242 -

# **I. INTRODUCCIÓN**





## **1. HISTORIA NATURAL DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA**

La cardiopatía isquémica crónica o enfermedad arterial coronaria estable está causada frecuentemente por una placa ateromatosa que obstruye o estrecha gradualmente una o más arterias coronarias epicárdicas. Sin embargo, otros contribuyentes como la disfunción endotelial, la enfermedad microvascular y el vasoespasmo, también pueden aparecer, solos o en combinación con la aterosclerosis coronaria, pudiendo ser la causa dominante de isquemia miocárdica en algunos pacientes. Por ello, el concepto de que la cardiopatía isquémica es sinónimo de aterosclerosis coronaria obstructiva constituye una mera sobresimplificación.

Los hallazgos clínicos en los pacientes con enfermedad coronaria son altamente variables. La molestia torácica es habitualmente el síntoma predominante en la angina estable (crónica), angina vasoespástica (variante o de Prinzmetal) y del infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, algunos pacientes pueden tener cardiopatía isquémica sin experimentar los síntomas anginosos clásicos. Puede haber características de angina atípica o

equivalentes anginosos que caractericen la enfermedad cardíaca isquémica estable (ECIE) como son el dolor torácico atípico, epigastralgias, la intolerancia al esfuerzo, la disnea o la fatiga excesiva y/o síntomas no anginosos relacionados con la disminución del flujo sanguíneo cardíaco, que son observados más frecuentemente en mujeres, ancianos y en pacientes diabéticos.

### **1.1. ANGINA DE PECHO ESTABLE**

La angina (del latín angustia) de pecho, es una molestia en la región torácica o áreas adyacentes causada por isquemia miocárdica. Suele desencadenarse por el esfuerzo y se asocia con una alteración de la función miocárdica. Constituye la manifestación clínica más típica de la isquemia miocárdica (1).

La descripción inicial de la angina de pecho como una sensación de "estrangulamiento y ansiedad" sigue siendo la más pertinente (1). Generalmente se describe como una sensación constrictiva o sorda, o bien como una molestia opresiva o una tirantez en la región retroesternal o en la parte anterior del tórax. A menudo el dolor se irradia hacia el cuello, el hombro izquierdo o la cara

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

interna del brazo izquierdo, y no dura más de 10-15 min. La angina responde rápidamente a los nitratos de acción breve.

Existen diversas variantes de esta presentación típica. El dolor también puede presentarse como una sensación de quemazón e irradiarse al epigastrio, el hombro o el brazo derecho, la región interescapular, la mandíbula y los dientes, y de forma excepcional al hipocondrio derecho o la cabeza (1). Aunque rara, la angina de localización atípica puede constituir el principal o único síntoma de una cardiopatía isquémica (*Figura 1*).

En la mayoría de casos es posible reconocer situaciones desencadenantes de la angina. La más frecuente es el esfuerzo físico, pero también son comunes otros estados de estrés físico o emocional, la exposición al frío, las comidas copiosas o las crisis hipertensivas. La angina suele ceder al eliminar la causa desencadenante, pero puede que precise nitratos de acción breve para acortar su duración. Por último, también puede aparecer angina en reposo sin un desencadenante aparente.

JOSÉ CORTELL BALLESTER

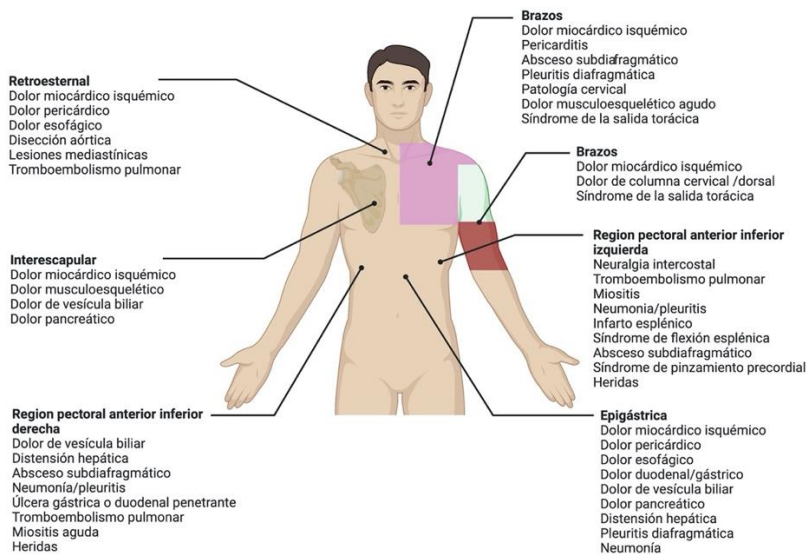


Figura 1. Localización de la clínica de la angina de pecho. Extraído de Morrow et al.(2)

La angina crónica estable se caracteriza por un patrón de angina constante mantenido durante al menos dos meses. Puede ser la primera manifestación de la cardiopatía isquémica o aparecer en pacientes que han experimentado una complicación coronaria aguda. Se debe generalmente a la presencia de una o más lesiones obstructivas significativas en las arterias coronarias, lesiones obstructivas definidas por una estenosis superior o igual al 70% del diámetro (superior o igual al 50% para la arteria coronaria izquierda) (3, 4).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El sustrato patológico de la angina estable es la presencia de una estenosis que limita el flujo coronario y que no permite el incremento adecuado del flujo sanguíneo en respuesta a un aumento en la demanda de oxígeno miocárdico. La isquemia miocárdica suele limitarse a las capas subendocárdicas y, por ello, su manifestación más frecuente es el descenso del segmento ST en una o más derivaciones del electrocardiograma (ECG), siendo más frecuente en V4-V6.

En la angina estable se puede reproducir la isquemia miocárdica en respuesta a una determinada intensidad de ejercicio o en condiciones específicas, lo que indica estenosis fijas. Las circunstancias desencadenantes son similares entre episodios. Los pacientes pueden llegar a predecir el umbral que lo desencadena y reconocer los patrones con el que consiguen alivio. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el umbral de isquemia es variable y, ocasionalmente, aparece angina en reposo (angina mixta). Esta variabilidad puede ser el resultado de fenómenos vasomotores en lugares de estenosis que modulan su gravedad (estenosis dinámicas) o de alteraciones vasomotoras de la microcirculación coronaria (1).

La clasificación de la angina estable de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) (*Tabla 1*) es la más utilizada para evaluar la gravedad clínica de la angina de pecho.

| Grado      | Características   |
|------------|---|
| <b>I</b>   | La actividad física ordinaria, como caminar y subir escaleras, no causa angina. Aparece angina como consecuencia de ejercicio extenuante o rápido o prolongado en el trabajo o en actividades recreativas   |
| <b>II</b>  | Ligera limitación de la actividad ordinaria: caminar o subir escaleras rápidamente, subir cuestras, caminar o subir escaleras después de las comidas, con el frío, con viento o en situación de estrés o solo durante las primeras horas después de despertarse; caminar más de dos manzanas por terreno llano o un tramo de escaleras, paso normal y en condiciones normales |
| <b>III</b> | Limitación acusada de la actividad física ordinaria: caminar una o dos manzanas por terreno llano o subir más de un tramo de escaleras en condiciones normales  |
| <b>IV</b>  | Imposibilidad de realizar ninguna actividad física sin molestias. Puede haber síndrome anginoso en reposo   |

*Tabla 1. Clasificación de la angina de pecho según la Canadian Cardiovascular Society. Reproducida de la Canadian Cardiovascular Society (5).*

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

### **Diagnóstico diferencial de la angina estable**

Diversas enfermedades cardíacas no isquémicas o extracardíacas simulan a veces una angina de pecho. De hecho, las señales de dolor somático o visceral pueden converger sobre las mismas neuronas de la asta posterior de la médula espinal dorsal que reciben las señales del dolor isquémico cardíaco y dar lugar a una sensación dolorosa similar o indistinguible, en su tipo y localización, de la angina de pecho.

Los factores precipitantes, las características y el curso natural de la angina, junto con los antecedentes, suele ser de gran valor en la evaluación física, que por otra parte suele ser normal en la mayoría de los pacientes. La principal molestia suele describirse como pesadez, rigidez, aplastamiento, presión o presión en el área precordial, subesternal o incluso epigástrica, con o sin irradiación periférica y/o entumecimiento. La irradiación a los brazos, la diaforesis y la hipotensión sugieren infarto de miocardio. La angina no varía con el cambio de posición, durante el ciclo respiratorio o con la tos. La angina postprandial no suele tener un valor diagnóstico diferencial. La angina o cualquier equivalente, incluida la ausencia de dolor durante la isquemia silente, puede ir

acompañada de disnea, náuseas, diaforesis, debilidad/fatiga y aprensión. Por ello, cualquier paciente mayor de 35 años con debilidad, disnea o náuseas inexplicables, particularmente precipitadas por actividad, sexo o emoción, debe ser investigado por cardiopatía isquémica, junto con otras posibles etiologías más habituales. Las principales causas se resumen en la **Tabla 2**.

| <i>Causas cardiovasculares</i> |   |
|--------------------------------|---|
| <i>Isquémicas</i>              | Estenosis coronaria que limita el flujo, vasoespasmos coronario, trombosis coronaria, disfunción microvascular                                |
| <i>No isquémicas</i>           | Distensión de la pared arterial coronaria, discinesia miocárdica, aneurisma disecante de aorta, pericarditis, embolia o hipertensión pulmonar |



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

| <i>Causas extracardiovasculares</i> |  |
|-------------------------------------|--|
| <i>Gastrointestinales</i>           | Espasmo esofágico, reflujo gastroesofágico, gastritis/duodenitis, úlcera péptica, colecistitis |
| <i>Respiratorias</i>                | Pleuritis, mediastinitis, neumotórax   |
| <i>Neuromusculares/esqueléticas</i> | Síndromes de la pared torácica, neuritis/radiculitis, Herpes zoster, síndrome de Tietze        |
| <i>Psicógenas</i>                   | Ansiedad, depresión  |

*Tabla 2. Diagnóstico diferencial del dolor torácico (1).*

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La cardiopatía isquémica crónica sigue siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial (3, 4). Las posibles enfermedades de las arterias coronarias son tan variadas, que su prevalencia e incidencia han sido difíciles de evaluar y sus números varían entre los estudios, dependiendo de la definición

que se haya utilizado. Para fines epidemiológicos, la angina estable es esencialmente un diagnóstico basado en la historia clínica y, por lo tanto, basada en el juicio clínico.

En Estados Unidos, más de 17 millones de personas padecen cardiopatía coronaria y casi 10 millones presentan angina de pecho (6, 7). Las personas entre los 60 y 79 años de edad, aproximadamente el 25% de los hombres y el 16% de las mujeres tienen cardiopatía coronaria, y estas cifras aumentan al 37% y 23% entre los hombres y las mujeres mayores de 80 años, respectivamente (7). La incidencia de angina aumenta continuamente con la edad en las mujeres, mientras que la incidencia de angina en los hombres alcanza su máximo entre los 55 y los 65 años (7), aunque estas cifras probablemente subestiman la verdadera prevalencia (8).

Aunque la tasa de supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica ha mejorado progresivamente (9), es la responsable de más de 380.000 muertes en los Estados Unidos durante 2010, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 113 por cada 100.000 habitantes (10). En España, la mortalidad por IM entre los varones ajustada por edad se redujo de 190,68 muertes/100.000 en 1990 a 109,21/100.000 en 2006 (una

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

reducción relativa del 42,7%) y la mortalidad debida a IM entre las mujeres de España se redujo de 70,50 muertes/100.000 a 42,27/100.000 (reducción relativa, 40%) (11).

La cardiopatía isquémica crónica también explica la gran mayoría de la mortalidad y morbilidad de la enfermedad cardíaca. Cada año, más de un millón y medio de pacientes tienen un infarto de miocardio. Los estudios observacionales de pacientes que se recuperaron tras un infarto agudo de miocardio (IAM) demostraron que uno de cada cinco pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo en el momento de sufrir el IAM, todavía sufría angina un año después (12). Estos datos confirman que la cardiopatía isquémica crónica sigue estando asociada con una morbilidad considerable, a pesar de la disminución de la tasa de mortalidad cardiovascular.

Dos de los estudios más antiguos llevados a cabo en las poblaciones de Olmsted County (Minnesota) y Framingham (Massachusetts), Estados Unidos, examinaron las tasas anuales de IAM en pacientes con síntomas de angina e informaron unas tasas similares de entre un 3% y un 3,5% por año (13, 14). Sin embargo, desde que se llevaron a cabo estos estudios, es probable

que el uso intensivo de fármacos y procedimientos más efectivos, incluyendo medicamentos antianginosos y procedimientos de revascularización, se haya reducido la proporción de pacientes con angina sintomática (15-17).

La magnitud del problema puede resumirse de forma somera: la cardiopatía isquémica crónica afecta a millones de personas a nivel mundial, con implicaciones económicas incalculables (4).

La prevalencia de angina estable en Europa se haya en torno a un 2-4%, con importantes variaciones regionales (3). En mujeres va desde el 5-7% a los 45-64 años hasta el 10-12% a los 65-84 años mientras que en hombres va desde el 4-7% a los 45-64 años hasta el 12-14% a los 65-84 años (3).

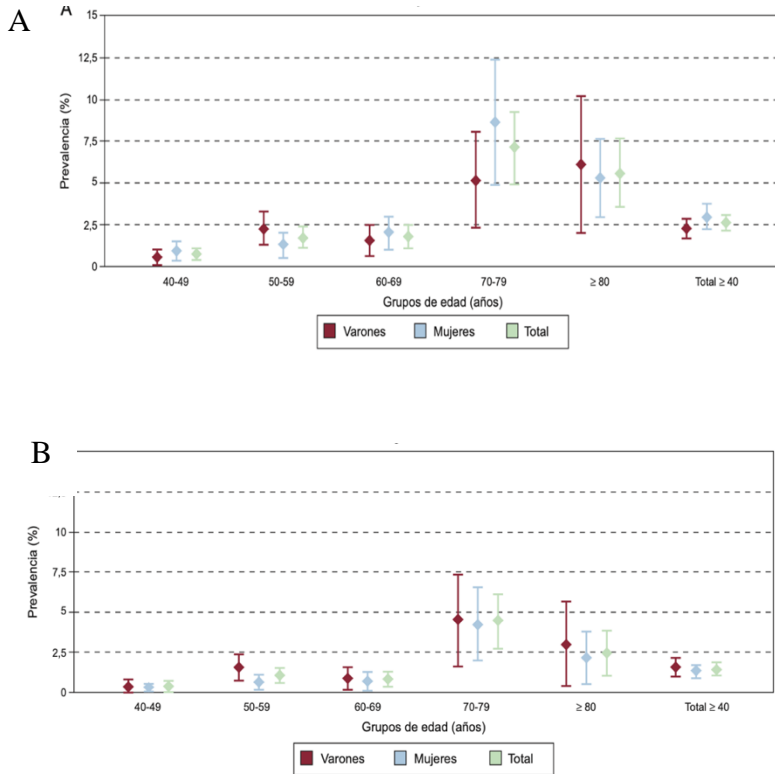
En España se han realizado únicamente dos estudios poblacionales sobre la prevalencia de angina estable (PANES (18) y REGICOR (19)). El estudio PANES mostró una prevalencia elevada de angina estable (7,5%), que se atribuyó en parte a su metodología, mientras que en el estudio REGICOR la prevalencia fue de solo el 3,5%.

El estudio OFRECE (20) analizó la prevalencia de la fibrilación auricular (FA) y la angina estable en la población española por edad (40 o más años por décadas) y sexo. Según este estudio, la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

prevalencia en España de angina estable en la población de 40 o más años es baja con cualquiera de las definiciones utilizadas (angina segura por cuestionario de Rose el 2,6%; angina confirmada, el 1,4%), pero aumenta con la edad y, como era esperable, la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o enfermedades relacionadas con la arteriosclerosis es significativamente más alta en los pacientes con angina.

Los datos de este estudio muestran que solo el 24% de los pacientes revascularizados o que han tenido un episodio de síndrome coronario agudo (SCA) permanecen sintomáticos. La prevalencia de angina estable es del 2,6% en mayores de 39 años, siendo inferior a la estimada en Europa (3) (un 2–4% de prevalencia considerando a la población de todas las edades) y Estados Unidos (5%) (4, 21).



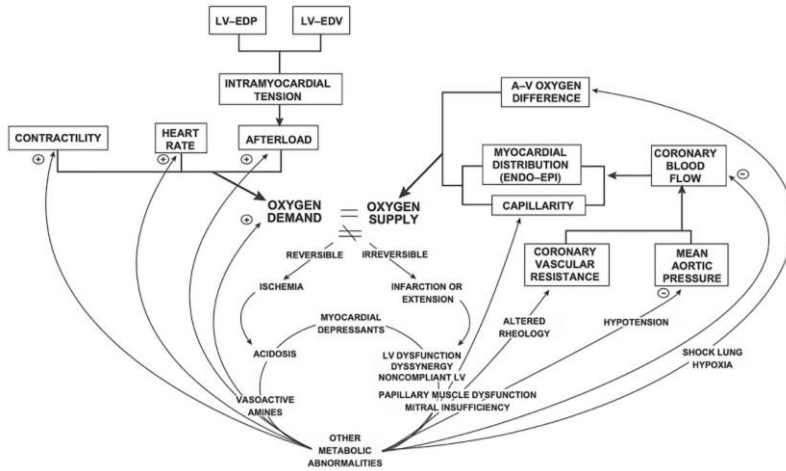
**Figura 2.** Panel A. Prevalencia angina segura por cuestionario de Rose en estudio OFRECE. Panel B. Prevalencia angina confirmada en estudio OFRECE

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

### **1.3 FISIOPATOLOGÍA**

#### **Balance de energía (oxígeno) miocárdica**

Ha sido reconocido que la isquemia miocárdica es debida al desequilibrio en la balanza entre el aporte de energía al miocardio, desde fuentes insuficientes de oxígeno y sustrato (glucosa, ácidos grasos libres), y la demanda de oxígeno miocárdico (22-24). Habitualmente se refiere simplemente al desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno miocárdico, pero debe quedar claro que el aporte de sustrato, su utilización y las actividades enzimáticas, así como otras variables implicadas en el metabolismo intermediario y la función mitocondrial, juegan un papel importante en la patogénesis de la isquemia miocárdica en la angina, los síndromes coronarios agudos y durante la lesión isquémica post-reperusión (*Figura 3*).



**Figura 3.** Fisiopatología de la cardiopatía isquémica. Extraído de Kones et al. (25).

La producción de energía útil en forma de ATP está determinada por el grado de fosforilación oxidativa (incluyendo el aporte de nutrientes) y la disponibilidad de oxígeno; por ello, las dos están inexorablemente entrelazadas. Los principales determinantes de la demanda de oxígeno miocárdico son la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la tensión de la pared miocárdica, influenciadas por la precarga, la postcarga y la contractilidad. Debido a que la extracción miocárdica de oxígeno de la sangre arterial coronaria en reposo es habitualmente alta, aproximadamente el 75% del contenido arterial de oxígeno (26),



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

los ajustes en la extracción de oxígeno no pueden corregir un desequilibrio. Los incrementos fisiológicos de las necesidades de oxígeno miocárdica son habitualmente proporcionados por incrementos en el flujo sanguíneo coronario y no tanto por el aumento de la extracción.

### **Autorregulación coronaria**

La capacidad de las arterias coronarias para incrementar su flujo para satisfacer la demanda metabólica miocárdica, conocida como reserva de flujo coronario, es aproximadamente de 4-6 veces el valor en reposo en la dilatación máxima de las arterias coronarias (26, 27) que puede ser relativamente aumentado farmacológicamente.

La autorregulación coronaria es un fenómeno complejo con muchas variables reguladoras (28). Sobre estas variables se superponen las influencias de cada enfermedad: aterosclerosis, isquemia, hipertrofia, alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo, la función endotelial, electrofisiología, entre otros (29). Hasta el 95% de la resistencia de los vasos coronarios

es debida a los pequeños vasos intramurales, aproximadamente de 10 nm a 140 nm de diámetro, que no son visualizados durante la angiografía coronaria ni con el angio TC multicorte, un procedimiento que identifica arterias epicárdicas con diámetros desde pocos mm hasta 500  $\mu\text{m}$  aproximadamente (arteriolas con diámetros  $<100 \mu\text{m}$  y prearteriolas con diámetros desde  $\approx 500 \mu\text{m}$  a  $\approx 100 \mu\text{m}$  están por debajo de las resoluciones de la angiografía y no se visualizan).

En pacientes con angina estable, una reducción fija del diámetro de las arterias coronarias en al menos un 70% dicta una reducción obligada del flujo sanguíneo coronario en una o más arterias coronarias. La incapacidad para aumentar la extracción de oxígeno o el flujo sanguíneo coronario, junto con una demanda energética miocárdica elevada, conduce al dolor anginoso, acompañado de forma variable por un conjunto de consecuencias metabólicas, electrofisiológicas y hemodinámicas.

La mayoría de los eventos que desencadenan la angina son debidos a los cambios en la demanda miocárdica de oxígeno, bien por aumentos en la frecuencia cardíaca (ejercicio, actividad sexual), postcarga (haciendo un press de banca pesado, no tomar medicamentos para la presión arterial), precarga (consumo de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

sodio en exceso en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria) o por la contractilidad (debida a la descarga de catecolaminas). De manera similar, los efectos beneficiosos de la mayoría de las maniobras que alivian la angina pueden explicarse por las alteraciones correctoras en los determinantes del aporte y demanda del oxígeno miocárdico.

La función del endotelio por la aterosclerosis de las arterias coronarias es anormal, y la producción de óxido nítrico puede reducirse y contribuir al desequilibrio de oxígeno miocárdico.

### **Patología clínica**

En los pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica y lesiones coronarias obstructivas fijas, los incrementos repentinos en la demanda miocárdica de oxígeno, habitualmente debidos a esfuerzos, ante la incapacidad de aumentar el flujo sanguíneo miocárdico y el aporte de oxígeno, resultan en un desequilibrio transitorio de energía miocárdica y de isquemia por demanda. Las áreas fijas responsables de estenosis son aquellas que con mayor probabilidad son visibles con la angiografía coronaria.

El desequilibrio miocárdico de oxígeno en la angina estable se caracteriza por ser reversible a corto plazo y no estar asociado con la necrosis miocárdica.

La exploración física del paciente con sospecha de angina de pecho es importante para evaluar la posible presencia de anemia, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o arritmias. Es recomendable la obtención del IMC y la búsqueda de enfermedad vascular no coronaria, de la que el paciente puede ser asintomático (palpación de pulsos periféricos, auscultación de las arterias carótidas y femorales, así como el estudio del índice tobillo-brazo) y otros signos de comorbilidades como la enfermedad tiroidea, la enfermedad renal o la diabetes. También se debe intentar la reproducción de los síntomas por palpación (esto hace menos probable la enfermedad arterial coronaria estable). Sin embargo, no hay signos específicos de la angina de pecho. Durante o inmediatamente después de un episodio de isquemia miocárdica, puede auscultarse un tercer o cuarto ruido cardíaco, y la insuficiencia mitral puede ser evidente durante la isquemia. Dichos signos son, en cualquier caso, ocasionales y no específicos.

## **2. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA**

Las pruebas disponibles para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica crónica incluyen técnicas no invasivas y técnicas invasivas. La elección de cómo proceder depende de cada paciente. Aquellos con dolor torácico de nueva aparición, predomina la necesidad de diagnóstico y se debe responder a la existencia o no de isquemia debida a la presencia de una lesión obstructiva aterosclerótica. En pacientes con diagnóstico establecido, el objetivo principal es la estratificación del riesgo y valorar la necesidad de angiografía coronaria para un tratamiento adicional (25).

### **2.1. PRUEBAS NO INVASIVAS**

#### ***Análisis bioquímicos básicos***

En los pacientes con cardiopatía isquémica crónica es frecuente encontrar alteraciones metabólicas que son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Entre estas

alteraciones se encuentran la hipercolesterolemia y otras dislipidemias, la intolerancia a los carbohidratos y la resistencia a la insulina. Además, la enfermedad renal crónica está fuertemente asociada con el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica. En todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria o con sospecha de la misma es necesaria la evaluación bioquímica del colesterol total, de baja densidad (LDL-colesterol), de alta densidad (HDL-colesterol), triglicéridos, creatinina sérica (estimación del filtrado glomerular) y niveles de glucosa en sangre en ayuno.

El avance en la comprensión de la biopatología de la aterotrombosis ha propiciado un interés en los biomarcadores inflamatorios como indicadores no invasivos de la aterosclerosis subyacente y del riesgo cardiovascular. La medición de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) de fase aguda ha mostrado una relación constante con la incidencia del riesgo de eventos cardiovasculares (30). El valor pronóstico de la hsPCR es aditivo a los factores de riesgo tradicionales, incluidos los lípidos. La medición de hsPCR en pacientes considerados de riesgo intermedio, por la evaluación del riesgo global (riesgo del 10% al 20% de enfermedad cardíaca coronaria a los 10 años),

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

puede ayudar a dirigir una evaluación y tratamiento para la prevención primaria de la enfermedad cardíaca coronaria y puede ser útil como marcador pronóstico independiente en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida (31).

Otros biomarcadores de inflamación como la interleucina(IL)-6, mieloperoxidasa, factores de crecimiento y metaloproteinasas, siguen en estudio como potenciales marcadores de aterosclerosis subyacente (32). Pruebas genéticas, incluida la expresión multigenética de las células sanguíneas periféricas (33) también están siendo investigadas.

***Análisis de biomarcadores de lesión miocárdica, isquémica y de trabajo hemodinámico***

Los principales marcadores de isquemia y/o lesión miocárdica de uso habitual en clínica son las troponinas cardíacas (cTn) y el péptido natriurético tipo B (BNP) y la porción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). En algunos centros también se utiliza la CK-MB y la LDH, pero su uso ha ido en detrimento, en favor de los dos anteriores.

Los niveles sanguíneos de las cTn (marcadores cardíacos de necrosis miocárdica) son frecuentemente utilizados para diferenciar pacientes con IAM de aquellos con enfermedad cardíaca isquémica estable. Sin embargo, el desarrollo de técnicas de detección más sensibles ha permitido la determinación de niveles circulantes de cTn en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable y, en base a ello, establecer una relación gradual con el riesgo posterior de mortalidad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca (34).

En el caso del BNP y del NT-proBNP, a pesar de que pueden no tener suficiente especificidad para establecer el diagnóstico de enfermedad cardíaca isquémica estable, su concentración está asociada con el riesgo de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con riesgo o con enfermedad arterial coronaria establecida (35).

### ***Electrocardiograma en reposo***

En reposo, la mayor parte de los pacientes con enfermedad coronaria isquémica estable presentan un ECG normal. Incluso los pacientes con enfermedad arterial coronaria grave pueden



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

tener un trazado normal en reposo. Las alteraciones más frecuentes en el ECG en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica son los cambios inespecíficos en la onda ST-T o la ausencia de ondas Q anómalas.

Durante un episodio de angina de pecho, más del 50% de los pacientes con ECG normal en reposo presentará alteraciones en el ECG. El hallazgo más frecuente es la depresión del segmento ST, aunque también puede ocurrir la elevación del segmento ST o la normalización/inversión (pseudonormalización) de una depresión previa de la onda ST-T en reposo. (3).

### ***Radiografía de tórax***

Generalmente, los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable presentan una radiografía de tórax en los límites de la normalidad, sobre todo aquellos con un registro normal del ECG en reposo y no han experimentado un IAM previo. La presencia de cardiomegalia es indicativa de una enfermedad arterial coronaria grave con IAM previo, hipertensión arterial preexistente o de una afección no isquémica asociada, como la

enfermedad valvular concomitante o la miocardiopatía. (3).

### ***Tomografía computerizada***

La tomografía computerizada (TC) cardíaca ha alcanzado avances sustanciales como enfoque no invasivo en la imagen de la aterosclerosis y de sus consecuencias (36). Además de ser un método altamente sensible en la detección de la calcificación coronaria, que es un buen marcador de la carga aterosclerótica coronaria total, la TC cardíaca también permite obtener una angiografía del árbol arterial coronario, evaluar la perfusión miocárdica y cuantificar la función ventricular y la viabilidad miocárdica (36, 37).

A pesar de que la calcificación coronaria es un hallazgo altamente sensible ( $\approx 90\%$ ) en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, su especificidad para identificar pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva es baja ( $\approx 50\%$ ).

La tecnología de la TC ha evolucionado de tal forma que en determinados pacientes pueden obtenerse imágenes de alta calidad de las arterias coronarias. Por ello, la angiografía por TC (angio-TC) puede ser útil en pacientes sintomáticos que tras la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

evaluación inicial presentan un riesgo intermedio de enfermedad arterial coronaria, sobre todo, en aquellos con resultados indeterminados en la prueba de esfuerzo (38, 39).

Actualmente la potencia clínica de la angio-TC sigue siendo su capacidad para descartar enfermedad arterial coronaria significativa con un alto valor predictivo negativo (3, 36).

***Imágenes de resonancia magnética cardíaca***

La resonancia magnética cardíaca (RMC) está evolucionando como una modalidad versátil de imagen cardíaca no invasiva con múltiples aplicaciones en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica (38, 40).

El uso clínico de la RMC ha aumentado en los últimos años como técnica para evaluar la viabilidad miocárdica, pues permite predecir la recuperación funcional tras la revascularización percutánea o quirúrgica y presenta buena correlación con la tomografía por emisión de positrones (PET). Las imágenes de perfusión de estrés farmacológico con RMC son comparables a las obtenidas con la *single photon emission computed*

*tomography* (SPECT). De esta manera, permite caracterizar con precisión la función del ventrículo izquierdo (VI) y delinear el área de disfunción miocárdica isquémica de la no isquémica. (41).

Otra de las utilidades de la RMC es la detección de estenosis en los segmentos proximales y medios de los principales vasos epicárdicos o en los injertos quirúrgicos de la revascularización coronaria. Por todo ello, la RMC continúa desarrollándose como técnica multidisciplinar en la evaluación de la función cardíaca, la estructura, el flujo sanguíneo y la viabilidad sin exponer al paciente a radiación ionizante (3).

## **2.2. PRUEBAS DE ESTRÉS NO INVASIVAS**

Las pruebas de esfuerzo no invasivas proporcionan información útil e indispensable para establecer el diagnóstico y estimar el pronóstico en los pacientes con angina crónica estable (3, 32). Los cambios típicos de isquemia en el ECG asociados con dolor en el pecho, permiten confirmar el diagnóstico. Por otro lado, la capacidad de esfuerzo del paciente proporciona más información para dirigir el tratamiento.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Estas pruebas deberían realizarse únicamente si la información adicional que proporcionan puede alterar la estrategia de manejo planificada. Las guías clínicas prácticas de la ACC/AHA Task Force reconocen las pruebas de esfuerzo no invasivas como factor importante en la toma de decisiones clínicas, donde el mayor valor lo proporcionan en aquellos pacientes con probabilidad intermedia de enfermedad arterial coronaria previa a la prueba (42). El resultado obtenido presenta una mayor probabilidad de confirmar la enfermedad arterial coronaria y, con ello, orientar el tratamiento (3).

Sin embargo, cuando la probabilidad de enfermedad arterial coronaria es alta, la prueba de esfuerzo puede estar indicada para estratificar el riesgo, el pronóstico y la dirección clínica (43). Aunque es evidente que los pacientes con pruebas de esfuerzo claramente positivas deben someterse a un cateterismo cardíaco con posibilidades de revascularización in situ.

Finalmente, las guías clínicas actuales indican claramente que en la mayoría de los pacientes se debe realizar una prueba no invasiva antes de la angiografía coronaria, pero en aproximadamente el 15% de los casos, no se realiza (1).

Las pautas completas sobre indicaciones adicionales, precauciones, contraindicaciones, advertencias, criterios de interpretación y detalles de las pruebas de esfuerzo se dan en las guías clínicas de la ACC/AHA y ESC (3, 25, 44, 45).

### ***Prueba de esfuerzo***

El ECG en la prueba de esfuerzo es particularmente útil en pacientes con síndrome de dolor torácico con una probabilidad moderada de enfermedad arterial coronaria y ECG en reposo normal, siempre que sean capaces de alcanzar una carga de trabajo adecuada (46).

El valor diagnóstico de la prueba de esfuerzo en los pacientes cuya probabilidad de enfermedad arterial coronaria es alta o baja es limitado, sin embargo, la prueba proporciona información adicional útil sobre el grado de limitación funcional en ambos grupos de pacientes. En los pacientes con alta probabilidad de enfermedad arterial coronaria previa a la prueba, además proporciona información sobre la gravedad de la isquemia y el pronóstico.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La interpretación de la prueba de esfuerzo debe incluir la capacidad de esfuerzo del paciente (duración y equivalentes metabólicos) y las respuestas clínicas, hemodinámicas y electrocardiográficas (3).

En general, la mayoría de los pacientes debería recibir pruebas de esfuerzo progresivas, sobre todo si el ECG en reposo es normal. Los pacientes deben poder hacer ejercicio adecuadamente y estar libres de elementos de confusión que impidan la interpretación del ECG en reposo.

*Imágenes de estrés*

Las imágenes de estrés incluyen la gammagrafía de perfusión miocárdica, la ecocardiografía de estrés y otras técnicas.

En comparación con la electrocardiografía de esfuerzo, las imágenes de gammagrafía de perfusión con talio<sup>201</sup> (<sup>201</sup>Tl) o tecnecio-sestamibi<sup>99m</sup> (<sup>99m</sup>Tc) aumentan la sensibilidad, pero no está del todo definido el valor pronóstico (45). La imagen de perfusión es particularmente útil cuando el ECG en reposo es anormal. Las áreas reversibles de isquemia pueden cuantificarse

y localizarse en áreas específicas del miocardio (47). El aumento de la captación pulmonar tras las pruebas, la dilatación del VI y los múltiples defectos de perfusión se asocian con la enfermedad coronaria izquierda o enfermedad multivaso grave y deben seguirse de una angiografía coronaria. Los pacientes con dos o más defectos de perfusión y disfunción ventricular también son candidatos a la angiografía.

Algunos pacientes que requieren pruebas de esfuerzo no pueden hacer ejercicio, frecuentemente debido a una enfermedad vascular periférica, un accidente cerebrovascular previo, artritis, enfermedad pulmonar, trastornos neurológicos o simplemente por la pérdida de condiciones en los ancianos. En estas circunstancias, el estrés se genera farmacológicamente mediante fármacos que se puede agrupar en 2 categorías: vasodilatadores como el dipiridamol y la adenosina, y  $\beta$ -agonista como la dobutamina.

El dipiridamol y la adenosina aumentan el flujo sanguíneo en arterias coronarias sanas, mientras disminuyen la perfusión en los vasos estenóticos (es decir, roban sangre del miocardio perfundido por vasos obstruidos). El dipiridamol puede causar broncoespasmo y no se usa en asmáticos. La adenosina puede



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

producir enrojecimiento, disnea, dolor en el pecho y bradiarritmias, y no se puede usar en pacientes con síndrome del seno enfermo o bloqueo AV de alto grado.

Alternativamente, se puede usar una infusión gradual de dobutamina, que aumenta la frecuencia cardíaca y el inotropismo, para aumentar la demanda miocárdica de oxígeno previa a la imagen de perfusión, siendo útil en pacientes que no pueden aumentar su frecuencia cardíaca adecuadamente durante el ejercicio.

La ecocardiografía también se puede usar con o sin ejercicio o estrés farmacológico para observar anomalías en el movimiento segmentario de la pared asociadas con la isquemia. La ecocardiografía de estrés es más sensible que la electrocardiografía de estrés. El fármaco habitualmente utilizado es la dobutamina. Las paredes isquémicas se vuelven hipocinéticas o acinéticas. La precisión es comparable a la imagen de perfusión (3).

### **2.3. PRUEBAS INVASIVAS**

#### ***Angiografía coronaria***

La angiografía coronaria sigue siendo el “gold standard” para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, permite definir la localización/es así como la extensión de la enfermedad.

Como se ha comentado anteriormente, debe realizarse en pacientes con angina que tienen una prueba de esfuerzo marcadamente positiva, pero también en aquellos en los que la prueba sugiere fuertemente enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda o enfermedad de tres vasos.

Otras indicaciones incluyen pacientes que pueden tener una causa no aterosclerótica de isquemia, como una anomalía arterial coronaria.

La angiografía coronaria también refina el pronóstico. La supervivencia a los 12 años en los pacientes tratados médicamente diagnosticados por angiografía con enfermedad arterial coronaria difirió según la afectación, en los pacientes con enfermedad de tres vasos fue del 40%, con enfermedad de dos vasos del 59%, con enfermedad de un vaso del 74% y en pacientes con arterias coronarias normales la supervivencia

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

durante el mismo período fue del 91%. (48). La extensión y la localización de la obstrucción puede cuantificarse con precisión. Cuando las lesiones son proximales, el pronóstico es peor.

La angiografía coronaria proporciona información precisa sobre dos de los cuatro predictores más importantes de supervivencia a largo plazo: la función sistólica del VI y la extensión y distribución de las obstrucciones. El tercer determinante del pronóstico, tema de gran interés en la actualidad, es la estabilidad de la placa y la probabilidad de ruptura. El cuarto determinante del riesgo y pronóstico es el estado de salud general y la comorbilidad extra coronaria (25, 42).

### **3. BIOMARCADORES**

La lesión miocárdica puede detectarse por la presencia de proteínas circulantes liberadas por las células miocárdicas dañadas, que actúan como marcadores cardíacos en el suero del plasma. La necrosis compromete la integridad de la membrana sarcolémica; las macromoléculas intracelulares comienzan a difundirse por el intersticio cardíaco y, finalmente, en la microvasculatura y los linfáticos de la región del infarto. La

velocidad de aparición de estas macromoléculas en la circulación periférica depende de varios factores entre los que se encuentran la localización intracelular, el peso molecular, los flujos sanguíneos y linfáticos locales, y la velocidad de eliminación de la sangre (49). Entre las macromoléculas intracelulares encontramos las cTn.

### **3.1. TROPONINAS CARDIACAS**

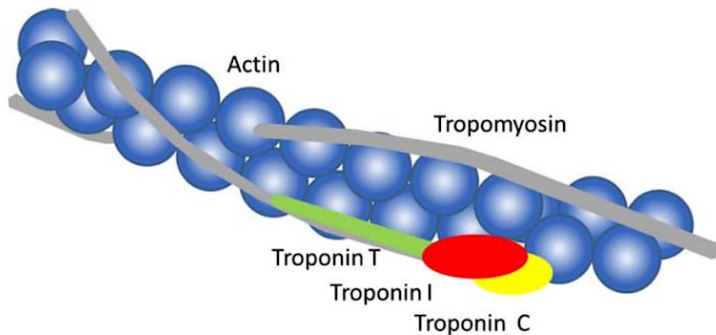
La cTn es una proteína reguladora involucrada en los procesos de contracción y relajación mediados por  $\text{Ca}^{2+}$  en los músculos estriados. Las cTn son componentes del filamento delgado del sarcómero del músculo estriado, que regulan el acoplamiento de excitación-contracción en el corazón (50).

Las cTn se subdividen en tres, que corresponden a las tres subunidades, según la nomenclatura aceptada (51) (*Figura 4*):

- cTnT (37 kDa) media las uniones a la proteína reguladora tropomiosina (Tm), que se encuentra en fibras delgadas de actina.
- cTnC (18 kDa) une iones de calcio.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

- cTnI (24 kDa) afecta la interacción actina-miosina.



*Figura 4. Estructura y localización del complejo troponina. Extraído de Adamcova et al.(52).*

La cTnT y cTnI existen como tres isoformas diferentes con estructuras únicas: una que funciona en el músculo esquelético de contracción lenta, otra que funciona en el músculo esquelético de contracción rápida y otra que funciona en el músculo cardíaco. Las tres isoformas están codificadas por tres genes separados y pueden distinguirse con técnicas inmunológicas.

La cTnC tiene sólo dos isoformas codificadas por dos genes: uno es específico para el músculo esquelético de contracción rápida y el otro se coexpresa con el primero en el miocardio y el músculo esquelético de contracción lenta, es decir, la cTnC no es

específica del corazón. La detección de la cTnC no se puede utilizar en el diagnóstico de laboratorio de la lesión cardíaca (53).

Por lo tanto, de las 3 subunidades cTn (T, I y C), sólo la subunidad T y la subunidad I se expresan como isoformas específicas del músculo cardíaco y están codificadas por diferentes genes en el músculo estriado (50). La troponina I cardíaca (cTnI) y la troponina T cardíaca (cTnT) representan los principales marcadores de lesión miocárdica.

Las cTn están compartimentadas en el miocito como una estructura principal sarcomérica (unida) y un pequeño grupo citosólico funcionalmente libre (3-5%). Tras la lesión de la membrana, una vez liberadas de la desintegración de los miocitos, estos dos grupos aparecen en la sangre, pero con diferentes cinéticas (54). cTnT y cTnI pueden medirse mediante herramientas dependientes de anticuerpos, lo que proporciona el potencial para desarrollar bioensayos altamente específicos de la lesión del miocardio.

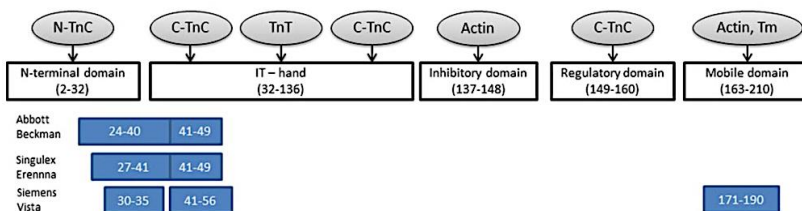
CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

*Troponina cardíaca I*

La cTnI es un modulador importante de las interacciones actina-miosina en la contracción y relajación del músculo cardíaco. Recientemente, se demostró que la propiedad más significativa de cTnI es su capacidad para inducir diferentes cambios conformacionales en cada una de las proteínas sobre las que influye (actina, Tm, cTnC y cTnT). La fosforilación de residuos específicos de serina y treonina en la cTnI por diferentes kinasas representa un mecanismo fisiológico importante en la alteración de las propiedades del miofilamento (55-57).

La cadena cTnI humana consta de 210 aa, incluido el iniciador de metionina, que se elimina durante la síntesis, después de lo cual se acetila el resto de alanina (58-60). La cTnI consta de cinco dominios: el dominio N-terminal, el brazo IT, el dominio inhibidor, el dominio regulador y el dominio móvil C-terminal (**Figura 5**). Los residuos 1-31 representan una región cardíaca-troponina específica, que juega un papel crucial en la interacción de cTnI con cTnC y en la regulación de la contracción muscular. El brazo IT (aa 32-136) influye en la estructura, proporcionando contacto con cTnC y cTnT. El dominio inhibidor interactúa con

la actina y desplaza la Tm inhibiendo la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina en ausencia de  $\text{Ca}^{2+}$ . En presencia de una alta concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en los cardiomiocitos, el dominio regulador (aa 149-163) interactúa con el dominio N-terminal de la cTnC, lo que conduce a la disociación del dominio cTnI inhibitor de la actina y al desplazamiento de la Tm para permitir la formación del complejo de actomiosina. La estructura del dominio móvil de cTnI (aa 163-210) y la región terminal de residuos (aa 190-210) no es completamente entendida. Se cree que estos dominios interactúan con la Tm y la parte C-terminal de la actina para estabilizar el complejo de troponina en la superficie del filamento delgado (59).



**Figura 5.** Estructura básica de la cTnI e interacciones con otros componentes del filamento delgado. Extraído de Adamcova et al. (52)



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

***Troponina cardíaca T***

La cTnT media la unión de troponina a la Tm. Otra función importante de cTnT es la transformación del complejo cTnC/cTnI de una forma insensible al  $Ca^{2+}$  a una forma sensible al  $Ca^{2+}$  en el sistema  $Mg^{2+}$ -ATPasa. Este proceso probablemente se produce al reducir la constante de unión para el complejo cTnI/cTnC en ausencia de  $Ca^{2+}$  (59, 60).

La subunidad cTnT (288 aa) está altamente conservada entre especies, excepto por la región “hipervariable” N-terminal que comprende los residuos 1-79, que varía entre especies e isoformas. El cTnT humano consiste en el dominio variable N-terminal (aa 2-68), el dominio central conservado (aa 69-200), la unión flexible y los dominios C-terminal (aa 201-288) (60) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Estructura básica de la troponina cardíaca T e interacciones con otros componentes del filamento delgado. Extraído de Adamcova et al. (52).

La estructura del dominio variable N-terminal varía con respecto a una porción de 32 aa que no está presente en las isoformas esqueléticas de cTnT.

El músculo cardíaco adulto normalmente expresa una sola isoforma cTnT; sin embargo, hay 11 isoformas producidas por el empalme alternativo en humanos. Nueve son isoformas embrionarias que contienen el exón 5 y dos son isoformas adultas, denominadas isoformas 6 y 7, o conocidas como TnT3 y TnT4, respectivamente. Pueden existir isoformas adicionales, pero falta evidencia experimental. La expresión de isoformas embrionarias en el corazón adulto se ha asociado con el deterioro de la función cardíaca y de la insuficiencia cardíaca (61), lo que proporciona información importante para el diseño de futuros ensayos de troponina.

### ***Determinación bioquímica de troponinas mediante inmunoensayo***

La primera generación de inmunoensayos utilizados en la detección de cTnT fue desarrollada por Katus en 1991 (62). Tres años después aparecieron kits análogos para la medición de cTnI

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

(63). En contraste con la cTnT, son múltiples los analizadores y calibradores comerciales dirigidos a diferentes epítomos de cTnI (64, 65). Sin embargo, aunque ha experimentado un complicado desarrollo, pues se han desarrollado cinco generaciones de inmunoensayos (con variaciones en los calibradores y anticuerpos utilizados), el análisis de cTnT sigue siendo fabricado por un solo proveedor.

En la actualidad, se están realizando ensayos de análisis de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn), sin embargo, sigue pendiente la aceptación de una definición generalizada para dichos análisis de alta-sensibilidad (66). El consenso de expertos establece que los análisis de alta-sensibilidad deben tener un coeficiente de varianza (CV) de  $< 10\%$  en el valor del percentil 99 en la población de interés. Los análisis que son capaces de cuantificar cTn en niveles muy inferiores a las concentraciones más bajas de cTn observadas en sujetos sanos, deben denominarse como ultrasensibles (66).

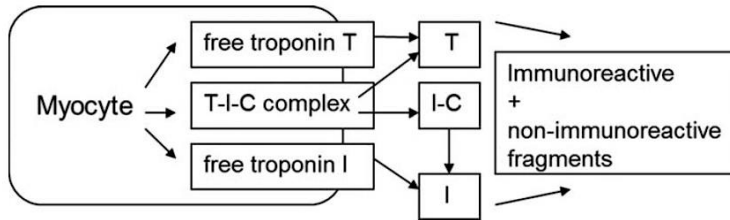
En general, cTnT y cTnI se miden mediante inmunoensayos, la mayoría de los cuales utilizan la detección basada en fosfatasa

alcalina. El inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) con rutenio se utiliza en el ensayo hs-cTnT (Roche).

***Troponinas cardíacas como biomarcadores de daño cardíaco:  
Mecanismo de liberación, cinética sérica y ventana diagnóstica***

Aunque las cTn son percibidas como biomarcadores de necrosis de cardiomiocitos, queda claro que son múltiples los mecanismos que contribuyen a la elevación cTn. Los mecanismos potenciales de incrementos en cTn incluyen (1) necrosis, (2) apoptosis, (3) recambio celular normal de miocitos, (4) liberación de productos proteolíticos de degradación de troponina, (5) aumento de la permeabilidad de la membrana celular debido al mecanismo de “tensión” mediado por integrina y (6) formación y liberación de ampollas de membrana (67). Las cTn se liberan de los miocitos lesionados en varias formas moleculares (***Figura 7***).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



*Figura 7. Mecanismo de liberación del complejo troponina. Extraído de Adamcova et al. (52).*

Las cTn están compartimentadas en el miocito como una estructura principal sarcomérica (unida) y un pequeño grupo citosólico funcionalmente libre (3-5%). Tras la lesión de la membrana del miocito estos dos grupos aparecen en la sangre, pero con diferentes formas moleculares (54). Recientemente, se sugirió que la cTn se escindía selectivamente dentro de los cardiomiocitos seguida de una progresiva degradación tras su liberación a la circulación. Es ampliamente aceptado que la cTnT es menos susceptible a la degradación que la cTnI. Inicialmente, el complejo T-I-C aparece en la sangre. Se sigue de su degradación en el complejo I-C (la forma predominante de cTnI en sangre) y cTnT libre. A continuación, el complejo I-C se sigue escindiendo en subunidades de troponina libre y en fragmentos

de subunidades intactas (tanto inmunorreactivas como no inmunorreactivas). Mientras que la degradación fisiológica de cTnI ocurre en el N-terminal (comenzando en 27, 28 o 31), la degradación patológica se ha descrito en el C-terminal, entre los residuos 63 o 73 y terminando en el residuo 192. La cTnT se libera a la circulación como un cTnT libre o como parte de todo el complejo cTn, que se divide en cTnTc en un solo paso (68, 69). La cinética sérica de las cTn es de gran importancia. Dunn et al. (70) caracterizaron la cinética de la cTnI (Life Diagnostics Inc., Westchester, PA) tras una sola administración i.v. en ratas y en perros beagle. Los perfiles de concentración-tiempo de cTnI en suero fueron descritos mediante un modelo cinético de dos compartimentos con eliminación de primer orden en ambas especies. Una fase de distribución rápida de cTnI seguida por una fase de eliminación relativamente lenta, que ocurre principalmente a través del sistema reticuloendotelial y la excreción renal. Hasta donde se sabe, el perfil cinético de cTnT no ha sido descrito. Los datos cinéticos existentes en estudios experimentales indican que el muestreo de sangre debe realizarse de acuerdo a la cinética conocida del biomarcador y a sus efectos,

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

así como al tipo y a la gravedad de la alteración cardiovascular (52).

La vida media biológica de eliminación de cTn es relativamente corta (cTnT: 120 minutos, cTnI: 90 minutos) y el tiempo de aumento de cTn en plasma depende de la etiología de la lesión cardíaca. Tras el IAM, las cTn muestran un perfil cinético específico: el rango de tiempo para la elevación inicial es de 3-12 h, y este nivel dura entre 7 y 14 días (62, 71).

Recientemente se ha revisado el mecanismo de liberación de cTnT del miocardio dañado (72). Anteriormente se suponía que la mayor parte de la cTnT se encontraba estrechamente unida a las miofibrillas y su liberación ocurría tras la degradación de las miofibrillas de los cardiomiocitos necróticos, dando lugar al mantenimiento de unos niveles circulantes de cTnT elevados. La evidencia de una gran fracción de cTnT unida de forma irreversible a las miofibrillas se basaba en la incapacidad de extraer la mayor parte de cTnT del tejido cardíaco mediante tampones fríos bajos en sal. Starnberg (72) ha mostrado que la fracción difusible de cTnT es probablemente mucho mayor “in vivo” de lo que se había registrado anteriormente y que el nivel

probablemente no es constante; más bien, sugiere, que el nivel depende del flujo de plasmático local. Por lo tanto, es posible que el aumento sostenido de la cTnT circulante tras el infarto de miocardio se deba, al menos en parte, a la difusión lenta de la cTnT que interacciona de manera reversible con la Tm en las miofibrillas.

En el caso de cTnT, el lavado de la fracción libre se ve notablemente afectada por la perfusión residual de la zona de infarto en el día 1 posterior a la lesión y puede ser útil como indicador de éxito del tratamiento de reperfusión y de la calidad del flujo microvascular en el IAM. La posterior liberación de cTnT resulta de la degradación irreversible del aparato contráctil, que puede continuar más allá de 2 semanas tras el inicio de la lesión. Los niveles en sangre medidos en los días 2 a 4 del IAM reflejan así la degradación del sarcómero y están relacionados con el tamaño del infarto, determinado tanto por la histopatología como por las imágenes (73). Es por ello que, las mediciones de cTnT en pacientes con IAM se caracterizan por una ventana de diagnóstico mucho más amplia que las enzimas cardíacas (54, 73, 74).



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Hasta hoy no se ha resuelto si la liberación de cTnT es un indicador específico de lesión irreversible, porque el grupo citosólico podría eventualmente filtrarse por alteraciones de la membrana celular no asociadas con una lesión irreversible. Las pequeñas elevaciones de cTn observadas en pacientes con afecciones que no son síndrome coronario agudo (SCA) pueden no estar relacionadas con una necrosis celular irreversible, sino que pueden ser el resultado de una fuga de membrana reversible o por la formación de ampollas en la membrana citosólica (67). Debido a la detección de elevaciones modestas de cTn en la sangre de sujetos presumiblemente sanos, se debe considerar la posibilidad de modos adicionales de liberación, como la apoptosis de los miocitos y el recambio fisiológico de los miocitos (67).

**3.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS: PRO-BNP**

La sospecha de que el corazón puede tener una función endocrina surgió hace aproximadamente 50 años, cuando se demostró que la dilatación de la aurícula producía natriuresis (75).

La demostración definitiva fue proporcionada por de Bold en su experimento clásico publicado en 1981 (76). Inyectaron extracto de miocitos auriculares en ratas y observaron una rápida natriuresis y diuresis. Más tarde, Flynn demostró que el factor activo, denominado Factor Natriurético Atrial (ANF, de sus siglas en inglés *atrial natriuretic factor*), posteriormente Péptido Natriurético Atrial (ANP, de sus siglas en inglés *atrial natriuretic peptide*), era un péptido de 28 aminoácidos que contenía un puente disulfuro constituyendo una estructura en anillo (77).

En 1988 Sudoh, trabajando en el grupo de investigación de Matsuo, demostró un péptido ANP-like del cerebro porcino, denominado Péptido Natriurético Cerebral (BNP, de sus siglas en inglés *brain natriuretic peptide*) (78). Experimentos posteriores mostraron que el BNP era producido en los miocitos cardíacos y compartía los receptores periféricos con el ANP (79).

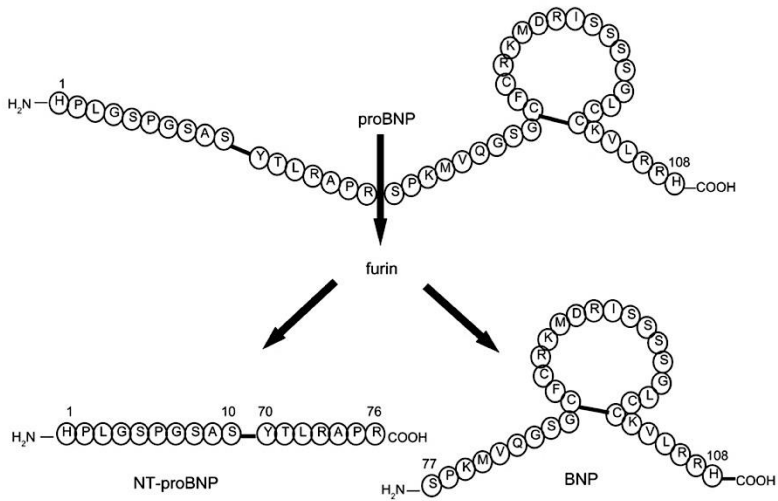
En la actualidad, se sabe que el corazón secreta 2 péptidos natriuréticos cardíacos con una estructura homóloga, ANP y BNP, y un tercer péptido natriurético homólogo, denominado CNP, producido en el cerebro y en el endotelio, aparentemente no en los miocitos cardíacos. A diferencia de los otros péptidos natriuréticos, los niveles de CNP no suelen elevarse en los

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

pacientes con insuficiencia cardíaca y se desconoce su verdadero papel en la insuficiencia cardíaca (80).

***Estructura y medición de NT-proBNP***

El gen BNP humano se encuentra en el cromosoma 1 y codifica la prohormona proBNP de 108 aminoácidos. En la circulación, la hormona BNP biológicamente activa de 32 aminoácidos está separada de la parte N-terminal de la prohormona denominada NT-proBNP. Actualmente se debate cuándo y dónde tiene lugar la escisión de la prohormona, ya que pueden encontrarse pequeñas cantidades de proBNP intactos en la circulación y puede encontrarse prohormona dividida en extractos celulares. Los datos de los experimentos in vitro indican que la enzima proteolítica *furin* es la responsable de la escisión de la prohormona en sus dos subsecciones (***Figura 8***) (81).



**Figura 8.** Proceso de escisión enzimática por la furina del proBNP en las moléculas biológicamente activas BNP y NT-proBNP. Extraído de Hall et al. (82).

El NT-proBNP y BNP pueden medirse por inmunoensayo. La primera medición de NT-proBNP fue realizada por Hunt en 1995 (83). Existe un método comercialmente disponible de Roche Diagnostics que realiza la detección por quimioluminiscencia (82).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

***Secreción de NT-proBNP***

Los miocitos cardíacos constituyen la principal fuente de péptidos relacionados con BNP en la circulación. Recientemente, también se ha demostrado que los fibroblastos cardíacos producen BNP (84). El principal estímulo para la síntesis y secreción de ANP y BNP es la tensión de la pared cardíaca (85). Además, los experimentos *in vitro* han indicado que otras neurohormonas pueden modular la producción de BNP cardíaco de forma paracrina y posiblemente endocrina (86). Dado que el aumento de la tensión de la pared cardíaca es un denominador común para muchas enfermedades cardíacas, se sugiere que los péptidos natriuréticos circulantes pueden servir como marcadores bioquímicos clínicos del estado de estas patologías.

Hay claras diferencias entre los dos sistemas de péptidos natriuréticos cardíacos con respecto al almacenamiento intracelular y los mecanismos de secreción. El ANP se almacena en gránulos en las aurículas y el aumento de la tensión auricular se acompaña de una rápida liberación de péptidos. Con respecto a la síntesis *de novo* del péptido, hay una activación relativamente lenta del gen ANP. Por el contrario, el NT-proBNP se secreta por

un mecanismo constitutivo. Esto implica que sólo pequeñas cantidades son almacenadas en gránulos y que las células son dependientes de la activación del gen BNP cuando se solicita un aumento de la secreción de péptidos. Sin embargo, en comparación con ANP, la activación del gen BNP ocurre más rápidamente (87). En resumen, en las situaciones donde se producen cambios agudos en la tensión auricular, el cambio en los niveles circulantes de péptidos es más rápido para los péptidos relacionados con ANP que para los péptidos relacionados con BNP (88).

En el organismo normal, las aurículas son la principal fuente de ambos péptidos. Sin embargo, con el estiramiento crónico del miocito, como en la insuficiencia cardíaca crónica, hay una regulación positiva de la producción de péptido natriurético a nivel ventricular (89-91). En términos relativos, esta regulación positiva parece ser cuantitativamente más importante para los péptidos relacionados con el BNP que para los péptidos relacionados con el ANP. Por ello, en la literatura frecuentemente el BNP es conocido como la hormona ventricular, aunque esto no deja de ser una mera simplificación. Sin embargo, parece evidente que la producción de BNP a nivel ventricular es mayor

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

que la de ANP en la insuficiencia cardíaca. Y de manera similar ocurre tras un IAM, donde la producción de BNP parece tener una regulación al alza, posiblemente secundaria a un mecanismo de tensión local en el área circundante al área infartada (92).

***Efectos fisiológicos del NT-proBNP***

El BNP (como el ANP) se une al receptor de péptido natriurético tipo A, causando una mayor producción de GMP cíclico intracelular (79). Los efectos biológicos que ello produce incluyen diuresis, vasodilatación, inhibición de la producción de renina y aldosterona y del crecimiento de los miocitos cardíacos y vascular. Los ratones con sobreexpresión del gen BNP muestran hipotensión sistémica y malformaciones óseas (93). Los ratones con BNP knock-out presentan fibrosis cardíaca, pero no hipertensión (94). Esto ha dado lugar a la especulación de que puede haber un receptor separado, hasta ahora desconocido, para el BNP en los fibroblastos cardíacos. Además del receptor del péptido natriurético A, el BNP también se une al receptor de

péptido natriurético tipo C que se cree que funciona como un receptor de aclaramiento.

Actualmente, se desconoce si NT-proBNP tiene efectos biológicos por sí mismo. Del mismo modo, se desconoce si la prohormona intacta puede unirse a los receptores periféricos.

### ***Aclaramiento de NT-proBNP***

Los péptidos natriuréticos se eliminan del plasma uniéndose a los receptores de péptidos natriuréticos, pero también por proteólisis por las peptidasas, siendo la endopeptidasa neutra (NEP, de sus siglas en inglés *neutral endopeptidase*) 24.11 la más estudiada. El BNP, en comparación con ANP, parece relativamente resistente a la degradación por NEP (95). Estudios en ovejas han demostrado que NT-BNP tiene una vida media más larga que BNP (96). La excreción renal se considera actualmente su principal mecanismo de eliminación, pero se necesitan más estudios. Algunos datos han indicado que la concentración relativa entre NT-proBNP y BNP puede cambiar cuando se comparan individuos sanos con pacientes con insuficiencia cardíaca (97). Se desconoce el mecanismo subyacente sobre el



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cambio en esta concentración, pero puede estar relacionado con cambios en la producción intracardíaca así como a cambios en la degradación y en la vida media secundaria a la regulación del receptor y/o redistribución del gasto cardíaco.

En la insuficiencia cardíaca, los niveles de NT-proBNP son superiores a los de BNP debido a que se elimina de la circulación más lentamente; NT-proBNP tiene una vida media de 120 min en comparación con la vida media de BNP que es de 20 min. El NT-proBNP no es eliminado ni por el receptor de péptido natriurético C (NPR-C) ni por las NEP, sin embargo, es eliminado por varios órganos entre los que se incluyen el tejido esquelético, el hígado y los riñones a través de un mecanismo indeterminado (98). Porcentajes similares de BNP y NT-proBNP se eliminan por vía renal, pero el NT-proBNP es más sensible a los cambios en la función renal que el BNP (99, 100).

***Uso del BNP y NT-proBNP en la evaluación y manejo de la insuficiencia cardíaca***

Para un paciente determinado, los niveles de BNP y NT-proBNP generalmente aumentan y disminuyen en paralelo con las mediciones hemodinámicas como la presión telediastólica del VI o con la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Dada la estrecha asociación entre la presencia y gravedad de la insuficiencia cardíaca, los niveles de péptido natriurético han sido útiles para diagnosticar y descartar la insuficiencia cardíaca en los pacientes con disnea (101, 102).

Los niveles de BNP y NT-proBNP están fuertemente asociados con la mortalidad y los eventos cardiovasculares en la insuficiencia cardíaca, valores más elevados predicen peor pronóstico (103).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

*Los niveles de BNP y NT-proBNP y el tratamiento de la  
insuficiencia cardíaca*

Muchos tratamientos que disminuyen los niveles de péptido natriurético están asociados con disminución de la mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca; estos tratamientos incluyen los IECA, los ARA-II,  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la aldosterona, así como la terapia de resincronización cardíaca (104-110). A pesar de que los diuréticos de asa pueden disminuir considerablemente los niveles de BNP o NT-proBNP en el transcurso del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (sobre todo en aquellos pacientes con congestión grave), los diuréticos no han sido asociados con una reducción en la mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca (111).

La respuesta de los niveles de BNP al inicio del tratamiento con antagonistas neurohormonales es un importante predictor de los resultados a largo plazo. Como ejemplo, tras la optimización del tratamiento ambulatorio y estabilización de la insuficiencia cardíaca, Maeda et al. (112) mostraron que los niveles medios de BNP disminuyeron de 917 pg/mL a 285 pg/mL en 3 meses; sin embargo, la respuesta del BNP a la optimización del tratamiento

no fue uniforme. Aquellos pacientes con niveles de péptido natriurético persistentemente elevado tras 3 meses de tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca tenían mayores tasas de mortalidad que aquellos cuyos niveles de BNP disminuyeron (112). Esta observación ha propiciado la noción de que la medición seriada de péptido natriurético puede ser útil para guiar la selección y titulación de los tratamientos de la insuficiencia cardíaca, con el objetivo de disminuir los niveles de péptido natriurético y mejorar los resultados.

***El valor objetivo para cualquiera de los péptidos debe estar bien definido***

En relación con el valor objetivo para BNP o NT-proBNP, este valor debería elegirse en función del valor alcanzable más bajo asociado con un cambio en el riesgo. Esto quiere decir, tanto el BNP y NT-proBNP son variables continuas donde el valor más bajo siempre está asociado con resultados más favorables. Hay concentraciones para cada uno de ellos por encima del cual el riesgo de un evento adverso aumenta de manera muy significativa.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Para el NT-proBNP, el valor parece estar en el rango de 1000 pg/mL, mientras que para el BNP el valor está en el rango de 100-200 pg/mL (113, 114). Por ello, estos valores parecen objetivos razonables para dirigir un tratamiento.

***El tiempo óptimo para la repetición de muestras tras un cambio de tratamiento***

Para evitar el sobremuestreo tras un cambio en el tratamiento, es necesario permitir un “reequilibrio” de BNP o NT-proBNP. Como ambos péptidos son sintetizados en respuesta a los cambios en la tensión en la pared, los cambios iniciales en la concentración pueden ocurrir relativamente pronto (sobre todo tras la aplicación de un tratamiento descongestivo), pero en muchos casos se reequilibran de forma mucho más gradual.

Pascual-Figal et al (115) demostraron que el tiempo óptimo para volver a tomar muestras de NT-proBNP es de aproximadamente 2 semanas tras un cambio en tratamiento. En este estudio, aquellos pacientes que tuvieron una caída significativa en el NT-proBNP en la segunda semana tras la administración del fármaco

tuvieron un resultado más favorable en comparación con aquellos que no lo hicieron, mientras que la toma de muestras en puntos de tiempo anteriores o posteriores no añadió ninguna información desde una perspectiva pronóstica.

***La cantidad de cambio en las concentraciones de BNP o NT-proBNP necesarias para ser consideradas clínicamente significativas***

Ambos péptidos aumentan y disminuyen con las variaciones fisiológicas diarias, es por ello que resulta importante entender qué es un cambio significativo.

Las variaciones tras el tratamiento se conocen como valor de referencia de cambio (VRC). El VRC se expresa como un cambio de concentración porcentual desde el valor basal que es considerado estadísticamente significativo más allá de la variabilidad esperada.

Aunque estudios anteriores (116) sugerían que el VRC para BNP o NT-proBNP fuese bastante alto (habitualmente superior a un cambio del 100%), estudios posteriores de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, cuyos valores de BNP o NT-

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

proBNP eran más altos, indicaron que el VRC debía ser considerablemente más bajo, en el rango del 25% (117, 118). Por ello, actualmente un cambio superior al 25% es aceptado como “significativo” en el contexto de la monitorización del tratamiento.

El uso de BNP y NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca ha impactado drásticamente en el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca; las sociedades más importantes incluidas la *American College of Cardiology*, la *American Heart Association*, la *Heart Failure Society of America* y la *European Society of Cardiology* recomiendan el uso de BNP o NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en sus guías de práctica clínica (119-121).

***Valor pronóstico***

A través de los amplios estados de la insuficiencia cardíaca, desde los pacientes aparentemente sanos hasta los estadios finales de la insuficiencia cardíaca, las concentraciones de BNP y NT-proBNP

han demostrado ser útiles en la predicción del pronóstico de los pacientes.

Si bien inicialmente los estudios se centraban principalmente en el valor basal tanto de BNP como de NT-proBNP para el pronóstico en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, parece ser que la concentración final posterior al tratamiento de cualquiera de los péptidos puede ser más pronóstica que el valor basal (122-124). Esto ha dado lugar a plantearse que la monitorización hospitalaria de BNP o NT-proBNP presentaría una mayor capacidad para identificar los pacientes de alto riesgo, permitiendo orientar su tratamiento para reducir el riesgo de los eventos adversos a corto y largo plazo (125).

En la insuficiencia cardíaca, tanto el BNP como el NT-proBNP son útiles en determinar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, pero el NT-proBNP parece ser ligeramente mejor en la predicción de la hospitalización (113). Análisis posteriores de la misma cohorte (126) mostraron que la medición seriada de BNP y NT-proBNP era mejor para predecir la mortalidad (seguimiento medio de 24,5 meses) que una única medición basal. Curiosamente, el valor umbral de NT-proBNP de 1078 pg/mL, determinado por una curva característica univariante tiempo-



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

dependiente del operador receptor, resultó útil en determinar el pronóstico por categorías según el NT-proBNP.

Por ello, como se ha comentado anteriormente, el BNP y NT-proBNP representan el biomarcador “gold standard” para el pronóstico frente al que se deben comparar otros biomarcadores pronósticos (127).

***Limitaciones de la medición del péptido natriurético***

Existen importantes limitaciones en la medición de los péptidos natriuréticos que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Las concentraciones de ambos péptidos no son 100% específicas para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca, pero los valores elevados de cualquiera de los biomarcadores habitualmente identifican la enfermedad cardíaca estructural subyacente, así como un mayor riesgo.

Más allá de la edad avanzada y de la función ventricular, otros factores que influyen en la interpretación clínica de los valores de BNP o NT-proBNP incluye la obesidad (que disminuye los valores a través de la supresión de la liberación de BNP), la

insuficiencia renal, arritmias auriculares, agentes cardiotóxicos, así como enfermedades cardíacas estructurales bajo el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca (128-130).

Especialmente en relación a la función renal, el BNP y el NT-proBNP, son en parte excretados de forma pasiva por los riñones (131), que son responsables de aproximadamente la eliminación del 25% de ambos péptidos. Además, como la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca se solapan en los factores de riesgo y epidemiología, es frecuente que el deterioro de la función renal esté acompañado por un peor estado cardíaco. Por ello, la estimación de la tasa de filtración glomerular está inversamente relacionada con la concentración tanto de BNP como de NT-proBNP, y ambos pueden estar significativamente elevados en aquellos pacientes con insuficiencia renal, incluso sin una clínica de insuficiencia cardíaca evidente (132). Por este motivo se han propuesto valores de corte ajustados a la insuficiencia renal para ambos péptidos.

#### **4. PRINCIPIOS DE LA PROTECCIÓN DEL CORAZÓN DURANTE LA CIRUGÍA CARDÍACA**

Desde el inicio de la cirugía cardíaca moderna ha existido la disfunción miocárdica perioperatoria con su morbilidad y mortalidad asociadas. La optimización de la protección miocárdica durante la cirugía cardíaca implica permitir que la cirugía sea realizada en un campo relativamente inmóvil y exangüe mientras se preserva la función miocárdica postoperatoria.

Un abordaje racional para la protección del corazón durante la isquemia inducida durante la cirugía no debe enfocarse únicamente en las necesidades para el mantenimiento de la célula isquémica, sino que también debe ser compatible con los aspectos técnicos del procedimiento quirúrgico. Los procedimientos quirúrgicos requieren un corazón parado y flácido, un campo quirúrgico sin sangre y tiempo suficiente para la reparación satisfactoria de defectos cardíacos complejos. Además, el corazón debe recuperar rápidamente la capacidad de desarrollar su función electromecánica normal, adecuada para soportar la circulación sistémica tras el intervalo isquémico.

Los elementos clave de una protección miocárdica efectiva son: (i) detener el corazón completa y rápidamente al inicio de la isquemia de una manera segura, fácilmente reversible y que ayude al cirujano a obtener un buen campo quirúrgico al inducir un corazón flácido en parada diastólica, (ii) ganar tiempo para el cirujano al retrasar la aparición de una lesión isquémica irreversible por hipotermia, (iii) minimizar los cambios de daño isquémicos con agentes anti-isquémicos, (iv) optimizar las condiciones de reperfusión de modo que se maximice el grado y la extensión de recuperación de la lesión isquémica y la lesión post-reperfusión (133).

La necesidad de soporte inotrópico o de dispositivos de soporte mecánico para desconectar al paciente del bypass cardiopulmonar, cuando no se ha requerido preoperatoriamente, representa un fracaso de la protección miocárdica.

Los principios fundamentales de la protección miocárdica se basan en el uso racional de la hipotermia junto con la inducción y el mantenimiento farmacológico de una parada cardíaca electromecánica diastólica. Bigelow et al. (134) fueron los primeros en describir el uso de la hipotermia con este objetivo, y esto fue complementado con el trabajo posterior de Melrose et al.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

(135) que fueron los primeros en declarar la parada electromecánica del corazón mediante la administración de cardioplejía que contenía potasio. A pesar de los continuos esfuerzos dirigidos a la protección miocárdica, está claro que la lesión miocárdica, aunque disminuida, así como la disfunción miocárdica postoperatoria, siguen siendo un problema.

Actualmente, con una cohorte de pacientes cada vez más enferma que precisa cirugía cardíaca (136), muchos de ellos con síndromes isquémicos agudos (a menudo IAM en evolución) o disfunción significativa del VI, la optimización de la protección miocárdica para minimizar la disfunción miocárdica como consecuencia del pinzamiento aórtico y de la cardioplejía resulta fundamental (137).

Tras el inicio de la cirugía cardíaca a corazón abierto con el uso de la circulación extracorpórea por Gibbon (138), pronto se hizo evidente que el pinzamiento aórtico era necesario para proporcionar un campo sin sangre para facilitar la reparación de los defectos intracardiacos, prevenir los embolismos de aire cuando se abre el lado izquierdo del corazón y para evitar un miocardio rígido resistente a la retracción.

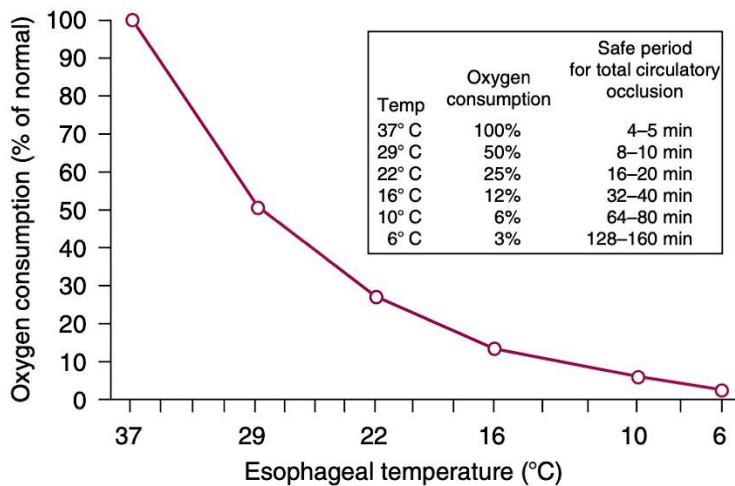
Melrose et al. (135) introdujeron el concepto de “parada cardiaca electiva” por la detención del corazón mediante la inyección en la raíz aórtica de una solución de citrato de potasio al 2’5% en sangre caliente, tras el pinzamiento cardíaco. Posteriormente, otros estudios demostraron el desarrollo de una necrosis miocárdica grave asociada a esta técnica (139, 140).

Glenn y Sewell (141) y Senning (142) introdujeron la inducción eléctrica de una fibrilación ventricular (FV) con perfusión coronaria como medio para evitar la embolia gaseosa. Sin embargo, Buckberg y Hottenrott (143) y Hottenrott et al. (144) demostraron que con esta técnica se producía isquemia y necrosis subendocárdica, sobre todo en el ventrículo hipertrófico. Sin embargo, con el perfeccionamiento de esta técnica, modificada con una hipotermia leve y evitando el pinzamiento aórtico, se han observado resultados clínicos satisfactorios en la revascularización coronaria (145, 146).

Los primeros intentos de realizar la cirugía a corazón abierto, previo al desarrollo de la bomba de circulación extracorpórea, utilizaban la hipotermia sistémica por enfriamiento corporal no sólo como mecanismo de protección miocárdico, sino también para la protección cerebral y otros órganos diana durante la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

parada circulatoria (147, 148). La hipotermia protege el miocardio isquémico al disminuir la frecuencia cardíaca, disminuye la tasa de degradación de los fosfatos de alta energía (149) y el consumo miocárdico de oxígeno (**Figura 9**) (150, 151).



**Figura 9.** Hipotermia y consumo miocárdico de oxígeno. Relación entre temperatura corporal y consumo de oxígeno. Extraído de Levitsky et al (152).

Sin embargo, la hipotermia cardíaca uniforme es difícil de alcanzar únicamente mediante la introducción de perfusión fría intracoronaria, y es necesaria la hipotermia sistémica,

particularmente en presencia de obstrucción coronaria, hipertrofia ventricular, así como en las situaciones en las que se produce un recalentamiento del ventrículo derecho (VD) por el hígado, que actúa como “disipador de calor”, y por el calentamiento ambiental (153). En un intento de solucionar este problema, Shumway et al. (154) introdujeron el concepto de hipotermia profunda local (tópica) mediante el llenado del saco pericárdico con solución salina helada (155). A pesar de que esta técnica sigue siendo utilizada como adyuvante a otros métodos de protección miocárdica, en raras ocasiones se utiliza como único método de protección, debido al problema del flujo colateral bronquial caliente que alcanza la cavidad cardíaca, que da lugar a gradientes de temperatura transmiocárdico y la consiguiente isquemia (156, 157).

Otros grupos continuaron estudiando la inducción de parada cardíaca con el uso de soluciones cardiopléjicas, Bretschneider (158) mediante el uso de soluciones con tampón protéico de histidina, pobres en sodio, libres de calcio y con contenido de procaína (solución Bretschneider) y Kirsch et al. (159) utilizando una solución basada en magnesio, aspartato y procaína. Hearse et al. (160) introdujeron el concepto del uso de una solución



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

extracelular en lugar de intracelular (solución de St. Thomas), que fue aplicada clínicamente por primera vez por Braimbridge et al. (161). En base a estos resultados esperanzadores, investigadores norteamericanos (162-164) iniciaron estudios experimentales con cardioplejía de potasio demostrando la eficacia de la cardioplejía (165, 166). Durante las siguientes 3 décadas, numerosos investigadores han continuado con la búsqueda de la “protección miocárdica ideal” (167, 168).

## **5. CARACTERÍSTICAS DE LA PROTECCIÓN MIOCÁRDICA**

Optimizar el estado metabólico del miocardio es fundamental para preservar su integridad. Los principales efectos de la temperatura y la actividad funcional (es decir, el trabajo contráctil y eléctrico) sobre la tasa metabólica del miocardio han sido ampliamente descritos (169-171). Con la incorporación de la circulación extracorpórea (CEC), el vaciado del corazón reduce significativamente el trabajo contráctil y el consumo miocárdico de oxígeno ( $MVO_2$ ). Las reducciones de temperatura disminuyen

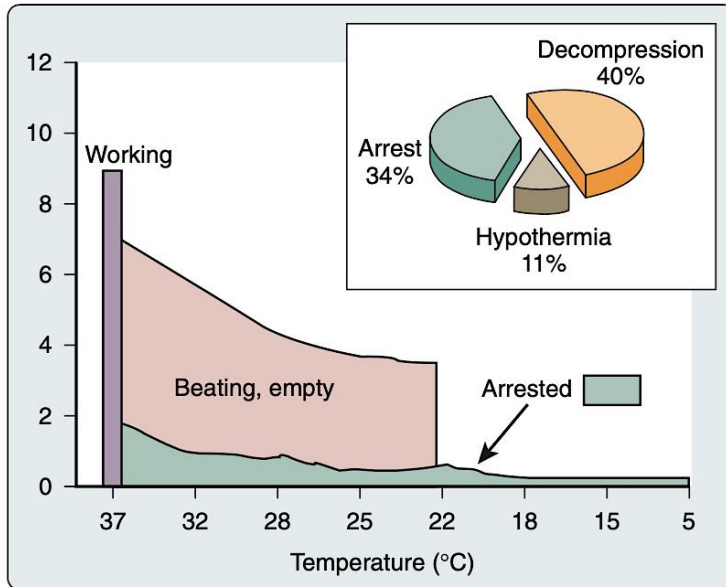
la tasa metabólica para todos los estados electromecánicos (es decir, latidos o fibrilación) del miocardio (**Tabla 3**).

| <b>Consumo miocárdico de oxígeno</b> |             |             |             |             |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>(mL/100mg/min)</b>                |             |             |             |             |
| <b>Condición cardíaca</b>            | <b>37°C</b> | <b>32°C</b> | <b>28°C</b> | <b>22°C</b> |
| Latiendo, vacío                      | 5,5         | 5,0         | 4,0         | 2,9         |
| Fibrilando, vacío                    | 6,5         | 3,8         | 3,0         | 2,0         |
| Cardioplejía K <sup>+</sup>          | 1,8         | 0,8         | 0,6         | 0,3         |
| Latiendo, lleno                      | 9,0         | -           | -           | -           |

**Tabla 3 .** *Influencia de la temperatura en el consumo miocárdico de oxígeno para diferentes situaciones de trabajo y estados electromecánicos. Extraído de Grocott et al.(172).*

Anular el trabajo cardíaco mediante la CEC reduce el MVO<sub>2</sub> de un 30% a 60%; con las subsiguientes reducciones de temperatura el MVO<sub>2</sub> disminuye aún más, y con la inducción de paro cardíaco e hipotermia, se puede reducir el 90% de los requerimientos metabólicos del corazón (**Figura 10**).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



**Figura 10.** Hipotermia y consumo de oxígeno miocárdico. Extraído de Grocott et al. (172).

Una consecuencia importante de la parada miocárdica electiva (a diferencia de lo que ocurre tras el colapso metabólico observado con la isquemia) es que se reducen significativamente las necesidades de oxígeno, así como la tasa de depleción de la energía celular (ATP) que caracteriza la isquemia. Por lo tanto, el consumo miocárdico de oxígeno (a 37 °C) es significativamente

menor en un corazón parado (~1,0 ml/100 g/min) en comparación con un corazón con latido no efectivo o en fibrilación (~6,0 ml/100 g/min). El enfriamiento (a 22 °C) reduce este consumo a ~0,3 ml/100 g/min (173).

## **6. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA CARDIOPLEJÍA**

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que los principios básicos para una protección adecuada del miocardio incluyen (174-176):

- Inducción rápida de parada
- Hipotermia leve o moderada
- Adecuado tamponamiento de la solución cardiopléjica
- Evitar el edema miocárdico
- Evitar la depleción de sustrato

Aunque a veces se realiza la cirugía cardíaca con el corazón vacío, latiendo o en condiciones de fibrilación hipotérmica (ambas con el apoyo de la CEC), el pinzamiento aórtico con

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

parada cardiopléjica sigue siendo el método más frecuente de preservación miocárdica. Basado en el principio de reducir las necesidades metabólicas, la introducción de la hipotermia selectiva del miocardio y la cardioplejía (es decir, paro diastólico) marcó un avance clínico importante en la protección del miocardio (162, 177). Posteriormente, se han empleado distintos abordajes efectivos para la cardioplejía química, siendo frecuente el uso de diversos aditivos en las soluciones de cardioplejía (diseñados para optimizar el miocardio durante la parada y atenuar la lesión post-reperusión) y el uso de cardioplejía con la idea de administrar sustratos metabólicos (en lugar de reducir únicamente los requisitos metabólicos).

El éxito clínico de una estrategia de cardioplejía puede juzgarse por su capacidad para lograr y mantener una rápida parada en todas las regiones del miocardio, el retorno temprano de la función tras el despinzamiento aórtico y la necesidad de mínimo soporte inotrópico para la separación de la CEC tras la intervención.

El grupo de St. Thomas determinó que los tres componentes principales de la protección cardiopléjica efectiva (178) eran (a)

la inducción química de una detención rápida para conservar la energía y proporcionar un campo quirúrgico inmóvil (no latente), (b) el uso de hipotermia para disminuir la tasa metabólica, y (c) la adición de agentes anti-isquémicos para mejorar la protección miocárdica al combatir específicamente los cambios deletéreos inducidos por la isquemia.

La composición, la temperatura y la vía de administración constituyen los fundamentos de la protección miocárdica derivada de la cardioplejía.

## **7. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE CARDIOPLEJÍA**

A pesar de la multitud de formulaciones diferentes, en realidad sólo hay dos tipos de solución cardiopléjica: las basadas en una formulación iónica “intracelular” (solución Bretschneider) y las basadas en una formulación iónica “extracelular” (solución St. Thomas’ Hospital, del Nido).

Las formulaciones de tipo intracelular se caracterizan por una o más de las siguientes características: altas concentraciones de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

potasio similares a las del citoplasma (entre 100-140 mmol/litro), concentraciones de sodio relativamente bajas (entre 10-15 mmol/litro) y concentraciones de calcio cero o muy bajas.

Las soluciones de tipo extracelular se caracterizan por una o más de las siguientes características: concentraciones de potasio moderadamente elevadas (entre 15 a 25 mmol/litro, que es la concentración mínima para garantizar el paro cardíaco), concentraciones de sodio similares a las extracelulares (entre 100-140 mmol/litro) y concentraciones de calcio relativamente normales (entre 0,5 y 2,5 mmol/litro).

La composición de las diversas soluciones de cardioplejía utilizadas durante la cirugía cardíaca varía tanto entre instituciones como entre cirujanos. En términos muy generales, la cardioplejía se puede clasificar en soluciones que contienen sangre y no sangre (es decir, cristaloides). Mientras que la cardioplejía cristaloides ha disminuido su uso, la solución más utilizada es la cardioplejía hemática en distintas combinaciones de temperaturas y vías de administración. Sin embargo, incluso dentro de la categoría de cardioplejía hemática, los componentes químicos individuales de la solución varían considerablemente

con respecto a la adición de numerosos aditivos. La **Tabla 4** describe los diversos aditivos para las soluciones de cardioplejía junto con sus correspondientes razones de uso.

| <b>Principio</b>                           | <b>Mecanismo</b>  | <b>Componente</b>                                    |
|--|-------------------|--|
| <b>Reducir la demanda de O<sub>2</sub></b> | Hipotermia        | Sangre, cristaloides, hielo, lavado                  |
|  | Perfusión         |  |
|  | Tópico/lavado     |  |
|  | Asistolia         | KCl, adenosina, agentes hiperolarizantes             |
| <b>Aporte y uso de sustrato</b>            | Oxígeno           | Sangre, perfluorocarbonos, cristaloides              |
|  | Glucosa           | Sangre, glucosa, citrato-fosfato-dextrosa            |
|  | Aminoácidos       | Glutamato, aspartato                                 |
|  | Tampones acidosis | Hipotermia (factor Rosenthal), infusión intermitente |



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|  |                               |   |
|--|-------------------------------|---|
|  | Tamponadores                  | Sangre, trometamina, histidina, bicarbonato, fosfato  |
|  | Optimización metabolismo      | Inducción caliente (37°C), reperfusión caliente   |
| <b>Reducir sobrecarga de Ca<sup>2+</sup></b> | Hipocalcemia                  | Citrato, bloqueador de canales de Ca <sup>2+</sup> , abridores de canales de K <sup>+</sup> |
| <b>Reducir edema</b>                         | Hiperosmolaridad              | Glucosa, KCl, manitol   |
|  | Presión de perfusión moderada | 50 mmHg   |

*Tabla 4. Aditivos de protección miocárdica. Extraído de Grocott et al.(172).*

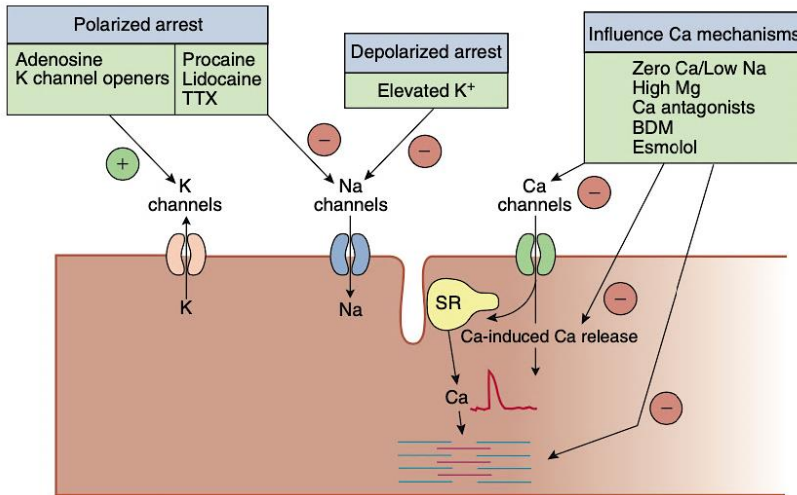
Todas las soluciones de cardioplejía contienen niveles de potasio superiores a los fisiológicos, aunque las soluciones utilizadas para la inducción de la parada diastólica contienen concentraciones más altas de potasio en comparación con las soluciones utilizadas para el mantenimiento de la parada. Además del ajuste de los

electrolitos, la manipulación de tampones (p. ej., Bicarbonato, trometamina), agentes osmóticos (p. Ej., Glucosa, manitol, potasio) y sustratos metabólicos (p. Ej., Glucosa, glutamato y aspartato) constituyen las variaciones más comunes en la composición de la cardioplejía.

***Parada cardíaca rápida- Inducción rápida y completa de la parada cardíaca***

El paro cardíaco electivo rápido sigue siendo el pilar principal de la adecuada protección miocárdica y se “consigue” por actuar sobre varios puntos de la vía de acoplamiento de excitación-contracción (***Figura II***) (179), es decir, se emplean agentes que actúan desde la excitación hasta los agentes que actúan sobre la contracción, induciendo una parada cardíaca despolarizada, una parada cardíaca “polarizada” o una parada cardíaca al inhibir la entrada de calcio. En ocasiones, se actúa sobre más de un punto de la vía de excitación-contracción.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



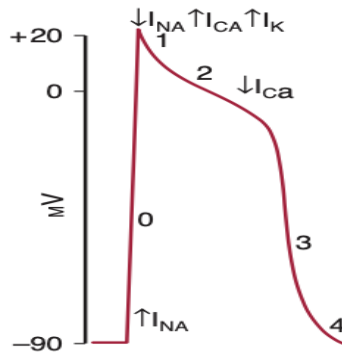
*Figura 11. Dianas de la protección miocárdica. Extraído de Levitsky et al.(152).*

Los agentes que inducen una parada polarizada, en el que el potencial de la membrana celular se mantiene próximo al potencial en reposo, tienen ventajas significativas al limitar los movimientos iónicos y, con ello, disminuyendo el uso de energía miocárdica (179). La lidocaína, a través del bloqueo de los canales de sodio, detiene el corazón al evitar la despolarización rápida del potencial de acción inducida por el sodio (180).

Aquellos agentes que abren los canales de potasio inducen la parada por la hiperpolarización de la membrana, acoplan el

potencial de membrana al estado metabólico celular, proporcionando cardioprotección (181). Los agentes que abren los canales de potasio han sido utilizados junto con las soluciones de cardioplejía hiperkaliémicas y con magnesio en su composición, aunque su uso clínico sigue siendo controvertido (182, 183).

### ***Parada despolarizada***



**Figura 12.** Representación del potencial de acción ventricular. Hay 5 fases del potencial de acción el cual se inicia en la fase 0, despolarización rápida por la entrada de sodio en la célula. Fase 1 es una repolarización rápida a través del flujo de salida de potasio, seguida de la fase 2 o meseta. La fase meseta resulta de la entrada de calcio en la célula y el flujo de salida de potasio. La fase 3 o de repolarización está dominada por la corriente de potasio que polariza la célula y el rectificador interno de potasio mantiene el potencial de reposo o fase 4. Extraído de Barret et al.(184).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Hiperpotasemia

El potasio es el agente más frecuentemente utilizado para la cardioplejía química y produce una rápida parada diastólica.

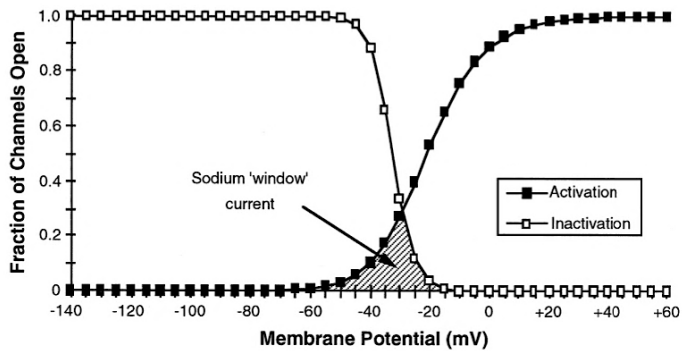
La elevación moderada de la concentración extracelular de potasio (entre 15 a 40 mmol/litro) es el método más utilizado para inducir una parada diastólica rápida durante la cirugía cardíaca. Esto se logra mediante la despolarización del potencial transmembrana de los miocitos.

A medida que la concentración extracelular de potasio aumenta, el potencial de membrana en reposo de la célula miocárdica se despolariza progresivamente (133) y en cada concentración de potasio se establece un nuevo potencial de membrana en reposo (*Figura 12*).

Las concentraciones de potasio alrededor de 10 mmol/litro inactivan los canales rápidos voltaje-dependiente del sodio (ya que el potencial umbral de este canal es aproximadamente -65 mV) lo que evita el aumento rápido del potencial de acción inducido por el sodio, resultando una parada cardíaca en diástole. Los aumentos adicionales en el potasio extracelular causan una mayor despolarización del potencial de membrana; cuando el

potencial de membrana en reposo alcanza aproximadamente -40 mV (con un potasio extracelular aproximadamente de 30 mmol/litro o más), el canal lento de calcio se activará (185) y permitirá la entrada de calcio en el miocito, promoviendo la sobrecarga de calcio en el citosol. Se postula que la activación e inactivación del canal del sodio voltaje-dependiente se rige por "compuertas" que operan a diferentes velocidades y conducen a una corriente de "ventana" de sodio, que es una corriente no inactivante en estos potenciales de membrana (186, 187). Esto tenderá a aumentar la concentración intracelular de sodio y esto, a su vez, aumentará la corriente de "ventana" de calcio (188), contribuyendo a la sobrecarga de calcio y causando contractura incluso en la condición de parada.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



*Figura 13. Inactivación de los canales de sodio. Extraído de Fallouh et al.(185).*

Los efectos beneficiosos de las elevadas concentraciones extracelulares de potasio parecen estar limitadas a una ventana relativamente estrecha de potencial de membrana, por lo que se cree que la concentración óptima de potasio varía entre 15 y 30 mmol/litro (189), aunque se ha sugerido que las concentraciones superiores a 20 mmol/litro promueven la sobrecarga de calcio y sodio (*Figura 13*). Debido a que el corazón permanecerá parado hasta que la concentración extracelular de potasio u otro ingrediente cardiopléjico disminuya por el flujo sanguíneo mediastínico colateral no coronario, las reinfusiones de cardioplejía son necesarias cada 15 a 30 minutos (190).

### ***Parada Polarizada***

Una alternativa para inducir la parada por despolarización (como ocurre con concentraciones elevadas de potasio) es mantener la polarización del potencial de membrana cerca del potencial de membrana en reposo. La parada polarizada debería tener una serie de ventajas como es la reducción del movimiento iónico (particularmente de los iones de sodio y calcio), ya que no se alcanzará el potencial umbral para la activación de los canales iónicos y no se activarán las corrientes de “ventana”. Esta reducción en el desequilibrio iónico debería, a su vez, reducir la utilización de energía miocárdica para los movimientos iónicos e intentar mantener los gradientes iónicos. La parada polarizada se puede lograr de varias maneras.

### ***Bloqueo de los canales de Sodio***

Es un método eficaz para detener el corazón y al evitar la despolarización rápida del potencial de acción inducida por el sodio. Los anestésicos locales, como la procaína y la lidocaína, han sido ampliamente utilizados, ya sea como agentes



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cardiopléjicos o en combinación con otros agentes, para inducir la parada cardíaca (185).

*Activación del canal de potasio sensible a ATP*

Distintos fármacos actúan sobre los canales de potasio cardíacos sensibles a ATP. La apertura de dichos canales podría inducir un efecto cardiopléjico, por la hiperpolarización de la membrana (133).

*Adenosina*

Se ha observado que la acetilcolina induce una parada cardíaca completa y una hiperpolarización del potencial de membrana al actuar sobre el nodo sinoauricular (133).

*Acetilcolina*

La acetilcolina induce una parada cardíaca de forma similar a la adenosina al suprimir el automatismo del nodo sinusal y al

bloquear la conducción sinoatrial. Se desconoce si induce una hiperpolarización (133).

### *Inhibición del Influjó de Calcio*

#### Hipocalcemia

En ausencia de calcio extracelular el corazón se detiene en la diástole, un hecho que se conoce desde los estudios de Ringer en 1883 (191).

Las soluciones cardioplégicas pobres en sodio y libres de calcio tienen la capacidad de detener el corazón por varios mecanismos. La ausencia de calcio de la solución extracelular impide la entrada de calcio durante la segunda fase del potencial de acción y elimina la liberación de calcio inducida por calcio; esto conduce a una detención rápida por la inhibición del acoplamiento excitación-contracción (192). Además, el flujo de salida de potasio aumentará el potasio extracelular y conducirá a la despolarización de la membrana celular (193). Al mismo tiempo, la reducción de la fuerza de conducción del calcio causará la salida de calcio y la entrada de sodio a través del intercambiador de sodio-calcio y el calcio continuará saliendo del retículo

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

sarcoplásmico hasta que se agote. Sin embargo, estos efectos pueden ralentizarse por el bajo sodio extracelular que atenúa la corriente de sodio (a través del canal del sodio cardíaco) al inicio del potencial de acción, lo que tenderá a mantener el potencial de membrana próximo al potencial en reposo, lo que nuevamente conducirá a una parada diastólica.

El peligro potencial de las soluciones libres de calcio se evidenció al observar que tienen la capacidad de inducir una condición letal llamada "paradoja del calcio". Se trata de una contractura y daño ultraestructural masivo causado cuando los corazones perfundidos con soluciones totalmente libres de calcio, son posteriormente perfundidos con soluciones que contienen calcio (194, 195). En realidad, esta paradoja es fortuita que en raras ocasiones ocurre frente a la protección, ya que estas soluciones libres de calcio (i) a menudo contienen trazas de calcio contaminante, a una concentración suficientemente alta para evitar que ocurra, (ii) se utilizan en frío y se sabe que la hipotermia protege contra la paradoja del calcio, y (iii) contienen bajo contenido de sodio y/o alto contenido de magnesio, que también confiere protección.

*Antagonistas del calcio*

Los antagonistas del calcio deprimen la función cardíaca y reducen el influjo de calcio a través de los canales lentos del calcio. A concentraciones elevadas se suprime la liberación de calcio y se consigue la parada cardíaca por la inhibición del acoplamiento de la excitación-contracción. Antagonistas del calcio empleados en soluciones cardioplégicas encontramos el verapamilo, nifedipino y diltiazem.

*Hipermagnesemia*

El magnesio extracelular elevado puede detener el corazón, pero es menos efectivo que el potasio y se necesitan concentraciones más altas para inducir la parada cardíaca (133). Se cree que los efectos inotrópicos negativos y los efectos cardioplégicos del magnesio se deben al desplazamiento del calcio de los sitios de unión del sarcolema implicados en el acoplamiento de excitación-contracción (196).

El magnesio se ha empleado con más frecuencia como un componente aditivo protector, en lugar de como un agente de parada cardíaca per se (197). Se ha demostrado que la adición de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

magnesio (16 mmol/litro) a la cardioplejía hipercalémica con calcio protege contra la hipercontractura inducida por calcio durante la parada (198), y en otros estudios se han confirmado interacciones protectoras de calcio-magnesio similares (199-202).

Por lo tanto, aunque el magnesio puede actuar como un agente cardiopléjico, se usa más como un componente aditivo de las soluciones cardiopléjicas hipercalémicas para mejorar la protección, y a este respecto se ha demostrado que es particularmente efectivo.

***Oxigenación de la cardioplejía***

Las necesidades de oxígeno del corazón en la parada hipercaliémica a 22 °C es de 0,30 ml/100 g/min (173), y una disminución adicional de 10 °C en la temperatura del miocardio (niveles que se alcanzan de manera rutinaria durante la cirugía) reduce estas necesidades a 0,14 ml/100 g/min (203).

La sangre tiene una alta capacidad de unión al oxígeno, pero la dependencia de la temperatura en las características de la

disociación de la hemoglobina con el oxígeno significa que menos del 50% del oxígeno disponible puede liberarse a temperaturas de 10-15 °C. Por el contrario, las soluciones cristaloides tienen una baja capacidad de unión al oxígeno (cuando se oxigenan), pero todo el oxígeno presente está disponible para su liberación independientemente de la temperatura (204). Por ello, las soluciones cristaloides saturadas de oxígeno pueden entregar y liberar tanto oxígeno como la sangre fría.

El oxígeno disponible en las soluciones cardioplégicas frías de infusión intermitente puede ser suficiente para satisfacer las demandas del miocardio isquémico frío, especialmente durante las infusiones múltiples (205, 206); sin embargo, no está claro si alguna protección adicional proporcionada por la cardioplejía hemática está asociada con el oxígeno per se o si se debe a algún otro componente de la sangre (como la capacidad tampón) (207-209).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

*Tamponamiento y pH de la cardioplejía*

El tamponamiento de la solución cardiopléjica es necesario para combatir la acidosis intracelular asociada a la isquemia miocárdica inducida quirúrgicamente. La elevada concentración de mitocondrias en el miocardio condiciona un elevado consumo de oxígeno, de manera que, cuando sucede la isquemia se produce una rápida acumulación de iones de hidrógeno y una disminución del pH intracelular (210).

La acidosis celular es una de las principales consecuencias de la isquemia y, por lo tanto, es un objetivo para una protección miocárdica adecuada; el uso de tampones en un intento por prevenir cambios importantes de pH durante la isquemia es complejo y depende de muchos factores potencialmente interactuantes. Al evaluar los requisitos de tamponamiento de una solución cardiopléjica, es necesario tener en cuenta los conceptos básicos de pH y temperatura. La disociación del agua en iones de hidrógeno e iones hidroxilo disminuye a medida que baja la temperatura, y el punto neutral del agua se desplaza en una dirección alcalina en aproximadamente 0,015 unidades de pH por °C de temperatura que cae (211).

La administración frecuente de cardioplejía, cada 15 o 20 minutos, es necesaria para prevenir que la acidosis intracelular alcance niveles metabólicos irreversibles. Por otro lado, la hipotermia ayuda a neutralizar la acidosis, ya que el pH aumenta 0,0134 unidades por cada disminución en grados centígrados (212). Sin embargo, la infusión de cardioplejía hipotérmica no restablece el pH a los niveles previos a la detención, sino que evita un mayor deterioro del pH.

Los tampones de bicarbonato, fosfato, ácido aminosulfónico, tris-hidroxi metil-aminometano (THAM) e histidina han sido utilizados como aditivos en las formulaciones de cardioplejía para modular el pH.

### ***Evitar el edema miocárdico***

El edema miocárdico es una consecuencia conocida de la isquemia, por lo que evitar el edema miocárdico controlando la osmolaridad es importante para controlar el volumen de los compartimentos de fluidos del corazón (213).

El grado de edema miocárdico está directamente influenciado por la osmolaridad y la onconicidad de la cardioplejía, y la



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

disminución de las mismas se asocian directamente con un aumento del edema miocárdico y disfunción del llenado diastólico (214). Las soluciones cardiopléjicas hipotónicas causan edema miocárdico (215); se ha demostrado que la cardioplejía hiperosmótica con una osmolaridad superior a 400 mOsm/litro causa deshidratación miocárdica (216). Las soluciones isotónicas en el rango de 290 a 330 mOsm/litro o soluciones ligeramente hiperosmolares parecen tener una mayor aplicación clínica, lo cual es de particular importancia en el tratamiento de soluciones cardiopléjicas acelulares (166).

Los azúcares inertes, incluidos el manitol y el sorbitol, así como los azúcares metabolizables, como la glucosa y la dextrosa, se han utilizado para aumentar la osmolaridad. Sin embargo, cuando se administran grandes volúmenes de cardioplejía continua, existe la preocupación de producir hiperglucemia. Los agentes oncóticos como la albúmina y las macromoléculas, incluidos los dextranos y los hidroxietilalmidones, se han utilizado para prevenir el edema miocárdico (217).

Además de las soluciones cardiopléjicas, la hemodilución del cebado cristalóide del circuito de extracorpórea, la activación de

mediadores humorales y celulares que aumentan la permeabilidad microvascular y el deterioro de la función linfática miocárdica pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del edema miocárdico.

### **TEMPERATURA DE LA CARDIOPLEJÍA**

La composición de las soluciones de cardioplejía varía considerablemente; en contraste, la temperatura miocárdica durante la cardioplejía se reduce de forma casi uniforme a 10-12°C o menos por la infusión de cardioplejía fría y el enfriamiento tópico externo con hielo granizado. Sin embargo, la introducción de la cardioplejía caliente ha desafiado esta necesidad de hipotermia que alguna vez fue universalmente considerada para una protección miocárdica exitosa (218). Aunque la cardioplejía hipotérmica es la más utilizada, numerosas investigaciones han examinado los rangos de temperatura templada (27-30 °C) y caliente (37-38 °C) para la administración de cardioplejía. Gran parte del trabajo dirigido a determinar la temperatura óptima de la solución de cardioplejía se centró en el hecho de que, aunque la hipotermia claramente ofreció algunas ventajas al miocardio al

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

suprimir el metabolismo (particularmente cuando se administró cardioplejía intermitente), esta puede tener algunos efectos perjudiciales.

Los efectos nocivos de la hipotermia incluyen el aumento del riesgo de edema miocárdico (a través de la inhibición de la actividad de la bomba de iones) y el deterioro de la función de varios receptores de membrana de los que depende algún tratamiento farmacológico (como los diversos aditivos para las soluciones de cardioplejía), por lo que no se optimiza la tasa metabólica en el miocardio. Las otras desventajas de la cardioplejía hipotérmica son un aumento en la viscosidad plasmática y una disminución en la deformabilidad de los glóbulos rojos (171, 219, 220). Además, como se ha comentado anteriormente, la hipotermia produce un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina y oxígeno, disminuyendo la liberación de oxígeno en los tejidos. El miocardio se encuentra relativamente isquémico durante la fase inicial de inducción de la cardioplejía, con una baja absorción de oxígeno por este tejido y, como resultado, se produce una importante deuda de oxígeno. Como resultado, se han explorado

investigaciones destinadas a utilizar temperaturas de cardioplejía más calientes (218, 221).

Los efectos adversos de la hipotermia despertaron el interés en el uso de cardioplejía caliente (219, 220). Con la inducción caliente de la parada cardíaca, se mantiene la actividad metabólica, se mantienen los intercambios iónicos a través de las membranas celulares, se elimina la acidosis intracelular que ocurre con la hipotermia, se optimiza el aporte de oxígeno manteniendo una curva de disociación de hemoglobina-oxígeno casi normal, se evitan los cambios inducidos por la hipotermia en la viscosidad y la reología sanguínea, y se mantiene la deformabilidad de los glóbulos rojos y el flujo resultante a través de la microvasculatura miocárdica.

Las principales diferencias en la cardioplejía fría frente a la caliente resultan del tiempo y vía de administración. Si el miocardio se mantiene a temperatura normotérmica, se debe administrar cardioplejía continua para suministrar adecuadamente el sustrato al miocardio metabólicamente activo. En la mayoría de los casos, esto se realiza mediante cardioplejía retrógrada continua (discutida más adelante).

También se ha propuesto una temperatura intermedia (templada,

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

27-30 °C) (221). Ikonomidis et al. (221) compararon los resultados de pacientes que recibieron cardioplejía caliente, templada o fría. Aunque se encontraron numerosas diferencias entre los diversos grupos, la recuperación del trabajo sistólico del VI a las 1 y 4 horas tras la cirugía fue óptima en el grupo templado. Los investigadores concluyeron que la cardioplejía templada proporcionaba una mejor protección general con una mayor recuperación funcional (222). Hayashida et al. (222) realizaron un ensayo aleatorizado comparando los efectos de la cardioplejía fría (9 °C), templada (29 °C) y caliente (37 °C) en 42 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CRC) y encontraron que el  $MVO_2$  y la producción de lactato fue mayor en el grupo caliente, intermedia en el grupo templado y menor en el grupo de cardioplejía fría. Sin embargo, la función postoperatoria del VI se optimizó de forma más temprana en el grupo de cardioplejía templada (222). Actualmente sigue sin evidenciarse la superioridad en la administración de una solución cardiopléjica según su temperatura.

### **VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA CARDIOPLEJÍA**

Numerosos estudios clínicos han documentado la eficacia de distintos sistemas de administración de cardioplejía. La *administración anterógrada de cardioplejía*, mediante el uso de un catéter o aguja, en la aorta ascendente ha sido el enfoque inicial tradicional. Entre las dificultades se incluye (1) ruptura de una placa aterosclerótica en el punto de inserción, lo que puede resultar en microembolia o disección aórtica; (2) insuficiencia aórtica, que resulta en dilatación ventricular y flujo inadecuado hacia las arterias coronarias; (3) obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda, que conduce a una mala distribución cardiopléjica; y (4) agrandamiento de la abertura aórtica por el catéter en el sitio de inserción, particularmente en aquella aorta de pared delgada debida a la dilatación aórtica post-estenótica.

La administración de la cardioplejía se hace posible a través de cánulas especiales colocadas en la aorta ascendente o directamente en los ostium coronarios. Estos han sido diseñados específicamente para minimizar la caída de presión a través de la punta de la cánula, que tiene un orificio relativamente pequeño (calibre 12G a 18G). Cuando la cardioplejía se administra en la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

aorta, se denomina cardioplejía anterógrada. Las tasas de flujo más comunes logradas en la cirugía cardíaca en adultos son entre 200 y 300 ml/min, con las correspondientes presiones de la raíz aórtica entre 60 y 100 mmHg.

La distribución de la solución de cardioplejía al miocardio mediante las técnicas anterógradas se ve obstaculizada en pacientes con lesiones ateroscleróticas, donde la perfusión distal se pierde debido a la obstrucción vascular. Además, puede producirse un mal suministro de la cardioplejía debido a la fuga retrógrada de la solución cardiopléjica a través de la válvula aórtica. Esto suele ocurrir si el paciente tiene insuficiencia aórtica. Sin embargo, puede ocurrir en pacientes con una válvula aórtica competente distorsionada por el pinzamiento aórtico.

La deformación aneurismática de la aorta ascendente y las lesiones valvulares aórticas son condiciones que comprometen la administración de cardioplejía cuando se administran en dirección anterógrada. Este tipo de situaciones ha dado lugar al desarrollo técnicas alternativas de administración de solución cardiopléjica.

La *administración retrógrada de cardioplejía* consiste en la

entrega retrógrada de la solución cardiopléjica al corazón a través del seno coronario y la circulación venosa. Este método de administración da como resultado una distribución más uniforme de la solución cardiopléjica que la anterógrada y causa una alteración mínima del campo quirúrgico durante la administración.

La perfusión retrógrada del seno coronario tiene como principales ventajas (1) la distribución de la solución cardiopléjica a los segmentos miocárdicos perfundidos por arterias coronarias obstruidas u ocluidas o por la arteria mamaria interna durante la reintervención en cirugía coronaria; (2) evita la necesidad de una canulación directa del ostium coronario, con la posible lesión traumática concomitante y su potencial estenosis posterior al realizar procedimientos sobre la raíz aórtica; (3) capacidad de administrar cardioplejía durante la cirugía de la válvula mitral sin retirar el retractor; (4) capacidad para administrar cardioplejía continua; y (5) evita la embolización del material de injerto de vena ateromatosa durante la reintervención en cirugía coronaria.

A pesar de los excelentes resultados logrados con la perfusión retrógrada, ocasionalmente ocurren complicaciones debidas a la canulación y a la presurización excesiva del seno coronario.



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Los problemas asociados con la cardioplejía retrógrada incluyen (1) lentitud para lograr la parada diastólica, si se usa para la inducción cardiopléjica, (2) cierta dificultad en la inserción a ciegas del catéter en el seno coronario, (3) fácil dislocación del catéter en la aurícula derecha, (4) lesión traumática y perforación durante la inserción del catéter y ocasionalmente ruptura espontánea de la gran vena cardíaca en pacientes mayores frágiles (5) perfusión inadecuada del VD y del tabique ventricular posterior.

Los principales problemas técnicos incluyen la necesidad de medir constantemente la presión del seno coronario para evitar presiones de infusión superiores a 30 mmHg y nunca exceder una velocidad de infusión mayor de 200 ml/min, porque las anastomosis venovenosas y los *shunts* con flujos más altos podrían dirigir más del 60% del potencial "flujo de nutrientes" hacia las cavidades ventriculares a través de los canales de Tebesio. Existe también controversia en cuanto a la presión de entrega óptima, aunque la mayoría de los centros utilizan una pauta de presión de 20 a 40 mm Hg medida en el catéter de entrega en un punto distal al balón. La presión menor de 40

mmHg limita el edema perivascular y la hemorragia (223).

La administración de cardioplejía templada o caliente, supone la administración continua de esta cardioplejía. La cardioplejía retrógrada, donde se introduce un catéter de cardioplejía en el seno coronario, permite la administración de cardioplejía casi continua. La administración retrógrada también es útil en entornos donde la cardioplejía anterógrada es problemática, como en la insuficiencia aórtica grave o durante la cirugía de la raíz aórtica o de la válvula aórtica (y con frecuencia, mitral). También permite la distribución de la cardioplejía a áreas de miocardio profundidas por vasos coronarios significativamente estenosados. La cardioplejía retrógrada ha demostrado ser segura y efectiva en pacientes con enfermedad coronaria y en aquellos sometidos a cirugía valvular (224, 225).

Dos ensayos clínicos aportaron mayor información sobre las vías de administración de cardioplejía. En el *CABG patch trial* (226) se reclutaron pacientes con CRC de alto riesgo con función deteriorada del VI y demostraron la superioridad de la administración combinada anterógrada y retrógrada de cardioplejía hemática en comparación con la cardioplejía anterógrada sola. La limitación de este ensayo fue que el grupo

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

anterógrado recibió cardioplejía cristaloides (a diferencia del grupo anterógrado-retrógrado que recibió cardioplejía hemática), lo que planteó preguntas sobre si las diferencias en los grupos se observaron debido a la vía de administración o a los propios componentes de la cardioplejía.

Un segundo ensayo no logró demostrar diferencias cuando se comparó la administración de cardioplejía hemática fría anterógrada intermitente con un grupo que recibió inducción con cardioplejía hemática fría anterógrada seguida de mantenimiento con cardioplejía hemática fría retrógrada en cirugía valvular (227). Descubrieron que el abordaje anterógrado-retrógrado era técnicamente más conveniente, permitiendo tiempos de pinzamiento aórtico más cortos.

### **CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA**

La primera solución cardiopléjica hemática fue la de Melrose et al. (135), que usaron altas concentraciones de citrato de potasio añadido a la sangre para inducir una parada cardíaca durante la cirugía a corazón abierto. Pronto se evidenció que inducía

lesiones miocárdicas, y el uso de soluciones cardiopléjicas con o sin sangre fue prácticamente abandonado durante un periodo de aproximadamente 15 años.

A finales de la década de los años 1970, la cardioplejía hemática fue nuevamente introducida, particularmente por el grupo de Buckberg, que fue el primero en estudiar en detalle el potencial de la cardioplejía hemática (228).

En un intento de evitar los déficits de oxígeno asociados a la cardioplejía cristalóide, la sangre fue introducida como vehículo para la obtención de una óptima oxigenación (228, 229). La adición de sangre en la solución cardiopléjica proporciona una mayor capacidad para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, con la potencial ventaja de suministrar suficiente oxígeno al miocardio isquémico para mantener el metabolismo basal o incluso aumentar las reservas de fosfato de alta energía. Además, la sangre incluye otras ventajas fisiológicas como la capacidad de tampón y reducción, la presencia de coloide para evitar gradientes de presión oncóticos adversos y la presencia de eliminadores de radicales libres de oxígeno (230).

El uso de la solución cardiopléjica hemática ha ido evolucionando a lo largo de los años, utilizándose inicialmente como cardioplejía

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

hemática fría en 1977 (228, 231) inducción y reperfusión con cardioplejía hemática caliente en 1977 (232, 233) y 1983 (234-236), alternando entre el suministro por vía anterógrada y retrógrada 1989 (237), y más recientemente en 1994, las técnicas de perfusión simultánea anterógrada/retrógrada (238) y la perfusión continua hemática no cardiopléjica fría (239). Concretamente, en el estudio que llevamos a cabo para llevar a cabo esta tesis, la cardioplejía empleada fue la solución hemática intermitente fría.

La justificación de la cardioplejía hemática multidosis (240) deriva de la aparición de flujo colateral no coronario durante la intervención cardíaca (241). Este flujo colateral no coronario calienta el corazón al reemplazar con sangre sistémica (no cardiopléjica) cualquier solución cardiopléjica formulada a la temperatura que prevalece en el circuito de circulación extracorpórea. Entra en el corazón a través de conexiones mediastínicas abiertas y se hace evidente a medida que la sangre llena las arterias coronarias o el ostium coronario mientras la aorta está pinzada y el corazón está descomprimido. El recalentamiento puede evitarse mediante la hipotermia tópica,

pero este complemento puede resultar engorroso, además de poder causar complicaciones pulmonares sin complementar el efecto cardioprotector que proporciona la cardioplejía de sangre fría en dosis múltiples con inducción y reperfusión caliente. En consecuencia, el grupo de trabajo de Buckberg dejó de usar de forma rutinaria el enfriamiento tópico (242). Un beneficio adicional de la cardioplejía multidosis es que las formulaciones, al incluir tamponadores y bajas concentraciones de calcio ionizado, pueden limitar el daño post-reperfusión con la administración de las dosis posteriores entre intervalos isquémicos intermitentes (233).

Todos los corazones reciben un flujo colateral no coronario (de volumen impredecible) que elimina la solución cardiopléjica. Por lo tanto, se necesita un reabastecimiento intermitente para restaurar la hipotermia, eliminar los metabolitos acumulados, contrarrestar la acidosis y el edema, y proporcionar una composición cardiopléjica para disminuir la lesión post-reperfusión antes del siguiente período de isquemia planificado. La recurrencia de actividad electromecánica no deseada mientras la aorta está pinzada, es un inconveniente quirúrgico, pero al mismo tiempo proporciona evidencia del lavado de la solución

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cardiopléjica y de que está conservada la capacidad de producir suficiente ATP para permitir la reanudación de la contractilidad.

El grupo de Buckberg inició la formulación de cuatro soluciones cardiopléjicas compuestas por alto y bajo contenido de  $K^+$  en una solución enriquecida con aminoácidos para la inducción y reperfusión caliente, y una solución con alto y bajo contenido de  $K^+$  no enriquecida con aminoácidos para inducción y mantenimiento frío. Estas soluciones diferían sólo en el contenido de  $K^+$  de las formulaciones de aminoácidos y no aminoácidos. Actualmente, sólo se producen dos soluciones cardiopléjicas para cada procedimiento (**Tabla 5**). La solución con alto contenido en  $K^+$  (20 mEq/L) contiene glutamato/aspartato, bajo  $Ca^{2+}$  (0,2 a 0,3 mM) y los otros componentes que han sido mencionados previamente. Esta solución (1) detiene el corazón rápidamente durante la inducción fría, (2) permanece disponible si la actividad electromecánica se repite durante el procedimiento, (3) proporciona sustrato enriquecido si se usa la inducción templada (pacientes de alto riesgo, compromiso hemodinámico inesperado, función cardíaca deteriorada), e (4) incluye la reperfusión caliente. En sus estudios confirman la seguridad del uso de una

solución de 20 mEq/L KCl para reperfusión caliente, en lugar de la solución de 10 mEq/L utilizada en el mantenimiento. La solución de bajo contenido en  $K^+$  (10 mEq/L) se usa para dosis de mantenimiento durante infusiones cardiopléjicas frías intermitentes. El glutamato y el aspartato no se agregan a la solución de mantenimiento, ya que puede producirse una vasodilatación periférica cuando se usan grandes volúmenes de aminoácidos. La infusión de esta solución de mantenimiento puede iniciarse tan pronto como el corazón se detenga durante la inducción cardiopléjica en frío, si existe un interés en limitar la infusión hipocalcémica de glutamato/aspartato (242).

|                       | <b>Aditivo cardiopléjico</b> | <b>Volumen añadido</b> | <b>Componente modificado</b> | <b>Concentración administrada</b> |
|-----------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Inducción fría</b> | KCl (2mEq/L)                 | 30                     | $K^+$                        | 18-20 mEq/L                       |
|                       | Tham (0,3M)                  | 200                    | pH                           | 7,7-7,8                           |
|                       | CPD                          | 50                     | $Ca^{2+}$                    | 0'5-0'6 mM/L                      |
|                       | D5 ¼ NS                      | 550                    | Osm                          | 340-360 mOsm                      |
|                       |                              |                        |                              |                                   |



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|                           |                                |         |                  |                  |
|---------------------------|--------------------------------|---------|------------------|------------------|
| <b>Inducción caliente</b> | KCl (2 mEq/L)                  | 40      | K <sup>+</sup>   | 20-25 mEq/L      |
|                           | Tham (0,3 M)                   | 225     | pH               | 7,5-7,6          |
|                           | CPD                            | 225     | Ca <sup>2+</sup> | 0,15-0,25 mM     |
|                           | Glucosa                        | 40 D50W | Glucosa          | >400 mg%         |
|                           | Osmolaridad                    | --      | Osmolaridad      | 380-400 mOsm     |
|                           | Glutamato/Aspartato (0,45 mM)  | 250     | Sustrato         | 13 mM/L cada uno |
|                           | 5% dextrosa y H <sub>2</sub> O | 220     | --               | --               |
| <b>Mantenimiento fría</b> | KCl (2 mEq/L)                  | 10      | K <sup>+</sup>   | 8-10 mEq/L       |
|                           | Tham (0,3 M)                   | 200     | pH               | 7,7              |
|                           | CPD                            | 50      | Ca <sup>2+</sup> | 0,5-0,6 mM       |
|                           | D51/4 NS                       | 550     | Osm              | 340-360 mOsm     |
|                           |                                |         |                  |                  |

|                             |                     |         |                  |                |
|-----------------------------|---------------------|---------|------------------|----------------|
| <b>Reperfusion caliente</b> | KCl (2 mEq/L)       | 15      | K <sup>+</sup>   | 8-10 mEq/L     |
|                             | Tham (0,3 M)        | 225     | pH               | 7,5-7,6        |
|                             | CPD                 | 225     | Ca <sup>2+</sup> | 0,15-0,25 mM/L |
|                             | Glutamato/Aspartato | 250     | Sustrato         | 13 mM cada uno |
|                             | Glucosa             | 40 D50W | Glucosa          | >400 mg%       |
|                             | Osmolaridad         | 200 D5W | Osmolaridad      | 380-400 mOsm   |

**Tabla 5.** Composición cardioplejía hemática (4:1). Actualmente se preparan solo dos soluciones para cada intervención: solución con elevado contenido en K<sup>+</sup> enriquecida en aminoácidos y solución de mantenimiento con bajo contenido en K<sup>+</sup> no enriquecida en aminoácidos. Las soluciones marcadas en negrita resaltan la solución con alto contenido en K<sup>+</sup> enriquecida en glutamato/aspartato utilizada frecuentemente en la inducción y en la reperfusión, y la solución de mantenimiento con bajo contenido en K<sup>+</sup>, como se describe en el texto. Tris (hidroximetil) aminometano (Tham); Citrato-Fosfato-Dextrosa (CPD); Dextrosa al 5% en suero salino al 0'22% (D5 1/4 NS) \* Tras la mezcla con sangre. Extraído de Buckberg et al. (242).

La infusión de una sola dosis de cardioplejía de reperfusión caliente (37°C) (en ocasiones denominada “hot shot”) que contiene sustratos metabólicos (es decir, glucosa, glutamato y

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

aspartato) justo antes del despinzamiento aórtico es habitual entre algunos equipos quirúrgicos. La razón de esto es la evidencia de que la normotermia mejora al máximo el metabolismo aeróbico miocárdico y la recuperación tras un período isquémico (243).

Los estudios realizados por el grupo de Buckberg (233) han demostrado que la depresión de la función miocárdica post-isquémica (aturdimiento) observada tras un periodo de parada cardíaca isquémica, puede ser atenuada mediante la reperfusión del corazón con sangre a 37 °C en la que (i) el calcio extracelular se reduce (por el citrato), el pH se eleva hasta un pH 7,8 por la adición de tampón, y la parada se mantiene aumentando el potasio (ii) la osmolaridad se incrementa por la adición de manitol. Una combinación de estas condiciones (233) resultó en una recuperación cardíaca casi completa tras 60 minutos de parada isquémica hipotérmica tópica.

Las concentraciones finales de los componentes administrados (239) se basan en una mezcla de aditivos cardiopléjicos con sangre normocalcémica del circuito extracorpóreo. Estos parámetros incluyen el mantenimiento de  $\text{Ca}^{2+}$  a 1,0 mEq/L (quelando el  $\text{Ca}^{2+}$  de la sangre perfundida) para disminuir la

absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  por los miocitos; pH entre 7,6 y 7,8 (pH del agua en el rango de temperatura hipotérmica utilizado); osmolalidad entre 340 y 360 mOsm para minimizar la disfunción miocárdica relacionada con el edema tras la reperfusión; e hiperkalemia entre 10 y 25 mEq/L para mantener de forma segura la parada electromecánica. Para crear una cardioplejía hemática con estas características, la sangre se mezcla en una proporción de 4: 1 con una solución cristaloide preparada. Esto se logra cebando el circuito extracorpóreo con 200 ml de albúmina al 25% para proporcionar onconicidad, y agregando 1800 ml de Ringer Lactato (que contiene 200 mg/L de  $\text{CaCl}_2$ ) o 1800 ml de líquidos de cebado acalcémico (que contiene 300 mg/L de  $\text{CaCl}_2$ ) (PlasmaLyte [Baxter Health Care Inc., Deerfield, IL, EE. UU.], Normosol [Abbott Laboratories Inc., North Chicago, IL, EE. UU.], Isolyte [McGaw Pharmaceuticals, Irvine, CA, EE. UU.]). La albúmina se une a  $\text{Ca}^{2+}$  y, por lo tanto, causa hipocalcemia no intencionada (244). Sólo se necesitan 100 ml/L de  $\text{CaCl}_2$  en el cebado de Ringer Lactato/ albúmina para evitar este efecto hipocalcémico.

Se siguen evaluando muchos otros aditivos de cardioplejía que incluyen diversos tampones, agentes osmóticos, metabolitos,

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

ATP y precursores, enzimas que controlan la síntesis de ATP y el catabolismo, eliminadores de radicales de oxígeno y antioxidantes. La protección de la función del receptor  $\beta$ -adrenérgico miocárdico mediante la administración intracoronaria de esmolol parece ser prometedora como método cardioprotector alternativo (245). También se están evaluando estrategias alternativas de cardioplejía que posiblemente extiendan los períodos isquémicos seguros para el trasplante de corazón hasta 24 horas (246-248).

La proporción de sangre y cristaloides en la formulación de la solución cardiopléjica hemática ha experimentado un cambio progresivo desde el inicio de su introducción como técnica en la práctica clínica. Las primeras soluciones de cardioplejía hemática utilizaban una proporción de 4 partes de sangre por 1 de cristaloides (4:1).

Aunque también se están estudiando otras diluciones como la miniplejía o cardioplejía hemática total (proporción sangre:cristaloides de 8:1) que utiliza cantidades mínimas de potasio y magnesio para lograr la parada cardíaca, evita el problema de la hemodilución, elimina las preocupaciones del

tampón y evita los costes farmacéuticos (249).

En nuestro estudio, la solución de cardioplejía hemática se realizó mediante el uso de la solución cardiopléjica Cardi-Braun (mantenimiento/reperfusión) mezclada con sangre en el cebado de la bomba de circulación extracorpórea.

### **CARDIOPLEJÍA DEL NIDO**

Investigadores de la Universidad de Pittsburgh (Pittsburgh, PA) desarrollaron una nueva formulación para la protección del miocardio a principios de la década de los 1990. Este equipo, dirigido por Pedro del Nido, Hung Cao-Danh, K. Eric Sommers y Akihiko Ohkado, finalmente patentó esta solución (250), aunque esta solución puede ser preparada en la farmacia hospitalaria porque la patente de la Universidad de Pittsburgh ya ha expirado. Se han realizado modificaciones a la solución original y, actualmente, en la literatura y en la práctica clínica se conoce como cardioplejía del Nido.

Históricamente, las intervenciones quirúrgicas en pacientes pediátricos han sido realizadas utilizando la misma solución cardiopléjica que para los pacientes adultos, pero realizando

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

ajustes en el volumen, flujo y presión (251). Investigadores de la Universidad de Pittsburgh reconocieron la necesidad de una solución de cardioplejía que abordara más específicamente las necesidades y diferencias del corazón inmaduro, por su mayor sensibilidad a la lesión de isquemia-reperusión y así surgió la cardioplejía del Nido.

Inicialmente se desarrolló para pacientes pediátricos y ha sido utilizada durante 18 años en el Boston Children's Hospital. Generalmente se administra como una solución de dosis única anterógrada de 20 ml/kg a 8-12 °C, que reduce el consumo de energía, bloquea la entrada de calcio en el ambiente intracelular, elimina los iones de hidrógeno, preserva los fosfatos de alta energía y promueve la glucólisis anaeróbica durante la parada miocárdica.

La cardioplejía del Nido contiene una solución base de Plasma-Lyte A (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) que tiene una composición electrolítica similar al fluido extracelular. Las concentraciones de electrolitos antes de la adición de aditivos cardiopléjicos son 140 mEq/L de sodio, 5 mEq/L de potasio, 3 mEq/L de magnesio, 98 mEq/L de cloruro, 27 mEq/L de acetato

y 23 mEq/L de gluconato. El fabricante establece un valor de pH de 7,4. Esta formulación sirve como el componente cristaloides de la solución que se mezcla con sangre en una proporción 1:4, una parte de sangre oxigenada del paciente (generalmente obtenida del circuito de circulación extracorpórea) con cuatro partes de cristaloides. Además, incorpora bicarbonato de sodio como componente tamponador para eliminar el exceso de iones de hidrógeno y ayudar a mantener el pH intracelular, y manitol para la eliminación de radicales libres y disminuir el edema celular miocárdico (252). También es importante tener en cuenta que los glóbulos rojos contienen una alta concentración de anhidrasa carbónica, enzima que facilita la eliminación de iones de hidrógeno con bicarbonato en forma de dióxido de carbono y agua. Esta propiedad de los glóbulos rojos puede ser, de hecho, su papel más importante en la cardioplejía.

La cardioplejía del Nido se administra con un 20% de volumen de sangre oxigenada del paciente, lo que permite el metabolismo aeróbico durante un período de tiempo finito y también proporciona propiedades tamponadoras para promover la glucólisis anaeróbica. Es importante tener en cuenta que no hay calcio en la solución base. La concentración final de calcio de esta



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cardiooplejía puede describirse como traza, porque el 20% del volumen de la solución contiene sangre del paciente. Este es un aspecto importante porque se ha demostrado que las trazas de calcio en soluciones cardioplégicas es preferible en comparación con los niveles acalcémicos o normales (253-256).

La parada cardíaca de la solución cardioplégica se realiza mediante la incorporación de cloruro potásico, con un nivel de potasio en la cardiooplejía del Nido de 24 mEq/L, consiguiendo una parada cardíaca despolarizada. Como ha sido comentado anteriormente, la parada cardíaca despolarizada ha sido asociada con una pobre recuperación del miocardio como consecuencia de la acumulación intracelular de sodio y calcio durante el período de isquemia (257).

La hipotermia disminuye el consumo de oxígeno y fosfatos de alta energía mientras proporciona su propio efecto cardioplégico adicional a bajas temperaturas (258). La temperatura a la que es administrada suele ser de 8-12 °C.

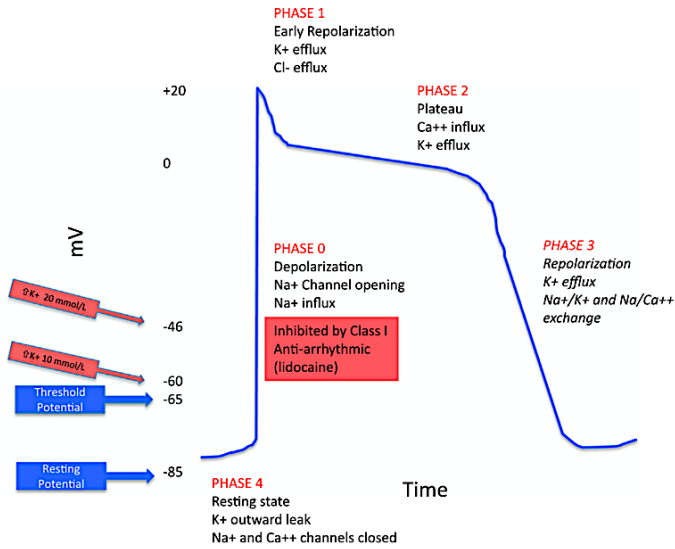
Las características que mayor diferencia proporcionan a la solución cardioplégica del Nido es la menor proporción de sangre y que, entre los principales componentes que presenta, se

encuentra el magnesio y la lidocaína.

Se ha demostrado que el magnesio es un bloqueador natural del canal de calcio (259). Es probable que sea por este efecto por el cual el magnesio ha demostrado mejorar la recuperación ventricular en soluciones de cardioplejía hipotérmica cuando se combina con un bajo nivel de calcio (199, 254).

La lidocaína, a través del bloqueo de los canales de sodio, ayuda a contrarrestar los efectos negativos de la parada cardíaca despolarizada hiperpotasémica, polarizando la membrana celular hasta cierto punto y evitando la acumulación de sodio y calcio en el interior de la célula. La parada despolarizada puede permitir el acúmulo de sodio y calcio a través de los mecanismos de intercambio y es el bloqueo de los canales de sodio lo que puede ayudar a prevenir esta situación (257). Es por ello que la cardioplejía del Nido podría clasificarse como un agente despolarizante modificado, principalmente como resultado de las propiedades de la lidocaína y el magnesio (*Figura 14*).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



*Figura 14. Mecanismo de acción de la cardioplejía del Nido. Extraído de Spellman et al.(260).*

Finalmente, aunque la cardioplejía del Nido surgió para el tratamiento en pacientes pediátricos, estudios recientes sugieren que la solución del Nido puede ser también útil en el corazón senescente (261). O’Blenes et al. (256) demostraron experimentalmente en un modelo de corazón de rata senescente que la cardioplejía del Nido produce niveles más bajos de calcio intracelular y contracciones espontáneas menos frecuentes. Govindapillai et al. (261) demostraron una reducción en la

actividad espontánea, así como una disminución del 70% de la liberación de troponina comparada con el grupo de cardioplejía hemática. Ese mismo centro también mostró una menor liberación de troponina T en pacientes pediátricos en comparación con su estrategia de cardioplejía en adultos (262). Recientemente, Charette et al. (263) publicaron un estudio retrospectivo de un solo cirujano con pacientes cardíacos congénitos compatibles en el que consiguieron tiempos de isquemia mayor de 90 minutos con una sola dosis. Este estudio no evidenció diferencias significativas en las complicaciones postoperatorias al comparar con la estrategia de cardioplejía multidosis previa de esa institución con la cardioplejía del Nido.

## **8. BIOLOGÍA DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA INDUCIDA POR LA CIRUGÍA**

La isquemia global no es un fenómeno de todo o nada; más bien, es heterogéneo porque en cualquier momento las células miocárdicas tendrán diferentes grados de lesión (264, 265). Estos cambios afectan al metabolismo celular, al transporte de iones, a la actividad eléctrica, a la función contráctil, a la capacidad de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

respuesta vascular, a la ultraestructura tisular, a los cambios en el ADN nuclear y mitocondrial, a la liberación de especies de radicales libres de oxígeno y a la activación de componentes inflamatorios (266).

A continuación, exponemos los factores que más influirán en la lesión inducida por la isquemia.

**Consumo de Oxígeno Miocárdico**

Debido a que el corazón es un órgano aeróbico obligado, depende de un suministro continuo de oxígeno para mantener la función normal. La reserva de oxígeno del miocardio se agota dentro de los 8 segundos posteriores al inicio de la isquemia global normotérmica (267).

El consumo miocárdico de oxígeno ( $MVO_2$ ) se divide entre el oxígeno necesario para el trabajo externo de contracción (80% a 90%) y la contracción en descarga, como es metabolismo basal y el acoplamiento de excitación-contracción y la producción de calor (209, 268).

Como se ha comentado anteriormente, un aspecto único de la energía miocárdica es que el 75% del oxígeno arterial coronario que llega al miocardio se extrae durante un solo paso a través del corazón (26); por lo que el bajo contenido de oxígeno venoso coronario persiste a pesar de una amplia gama de cargas de trabajo cardíacas. Por ello, el corazón es susceptible a las limitaciones del suministro de oxígeno, por lo que un aumento en  $MVO_2$  sólo se puede alcanzar mediante el aumento del flujo sanguíneo coronario. Esto es diametralmente opuesto al músculo esquelético, en el que la mayor demanda de oxígeno se puede satisfacer inicialmente mediante un aumento en la extracción de oxígeno. Clínicamente, tras la retirada del pinzamiento aórtico se observa un marcado aumento en el flujo sanguíneo coronario al comienzo del período de reperfusión.

### **Alteraciones Bioquímicas**

En condiciones aeróbicas, la energía del corazón deriva inicialmente de procesos oxidativos mitocondriales utilizando sustratos como glucosa, ácidos grasos libres, lactato, piruvato, acetato, cuerpos cetónicos y aminoácidos (152, 269). Sin

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

embargo, la oxidación de los ácidos grasos proporciona la principal fuente de producción de energía y se utiliza con preferencia a los carbohidratos (270).

A medida que cae la  $PO_2$  tisular, se produce el cese de la fosforilación oxidativa, del transporte de electrones y de la producción mitocondrial de trifosfato de adenosina (ATP). Al inicio de la isquemia, el corazón depende de la producción de energía de la glucogenolisis y de la glucólisis aeróbica (efecto Pasteur). Sin embargo, a diferencia de otros órganos, el corazón requiere un umbral mínimo de ATP para prevenir una contractura isquémica irreversible (271).

La reducción de la actividad mitocondrial conduce a la acumulación de intermediarios glucolíticos, a la reducción de NADH y a la reducción de piruvato en lactato. La importante acidosis intracelular resultante deteriora la función contráctil, el transporte de enzimas y la integridad de la membrana celular. Esto da como resultado una pérdida celular de potasio y un acúmulo patológico de sodio, calcio y agua (272).

**Lesión por isquemia-reperfusión**

La lesión por isquemia-reperfusión se produce como resultado de la atenuación o el cese del flujo sanguíneo coronario, de modo que el suministro de oxígeno al miocardio es insuficiente para alcanzar las necesidades basales de oxígeno para preservar la estabilidad y la viabilidad de la membrana celular del miocardio. El inicio de la lesión miocárdica requiere un episodio isquémico que, por sí solo, pueda inducir una lesión celular reversible o irreversible (273, 274).

La lesión reversible por isquemia-reperfusión puede manifestarse como aturdimiento o hibernación. El *aturdimiento* “describe la disfunción mecánica que persiste después de la reperfusión, a pesar de la ausencia de daño miocelular y a pesar del retorno normal o casi normal de la perfusión” (275, 276). Una segunda forma de lesión de isquemia-reperfusión reversible es la *hibernación*, que es un síndrome reversible de una función contráctil crónicamente disminuida como resultado de uno o más episodios recurrentes de isquemia aguda o persistente, denominada aturdimiento crónico.

Como en el aturdimiento, el miocardio en hibernación es viable pero no funcional y es reversible con revascularización

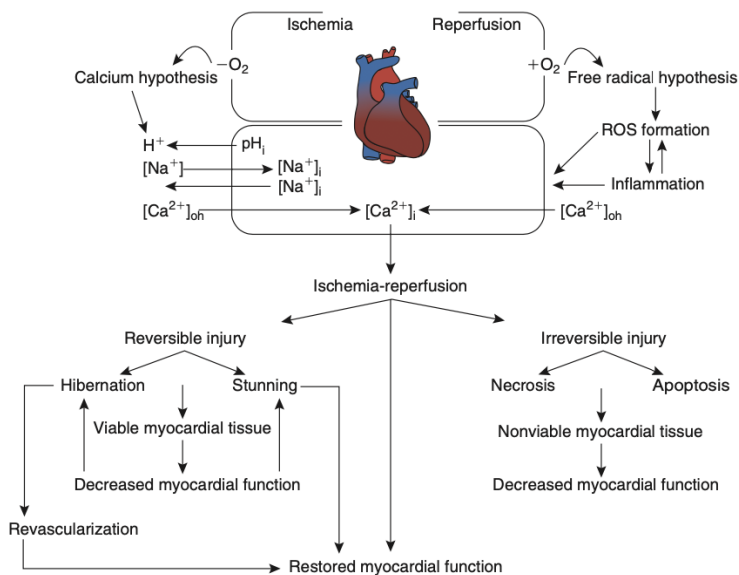


CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

coronaria(277, 278). Existe evidencia clínica de que, a pesar de la aplicación aparentemente adecuada de los métodos modernos de protección miocárdica, todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen grados variables de aturdimiento miocárdico (279, 280).

La evidencia para respaldar este concepto se basa en las necesidades de apoyo inotrópico durante horas o días para la separación de la circulación extracorpórea que presentan algunos pacientes tras la cirugía, que finalmente son destetados de estos fármacos a medida que el aturdimiento disminuye sin evidencia objetiva de un infarto de miocardio (281).

Se han propuesto dos teorías principales como posibles mecanismos que conducen a la lesión por isquemia-reperusión (*Figura 15*).

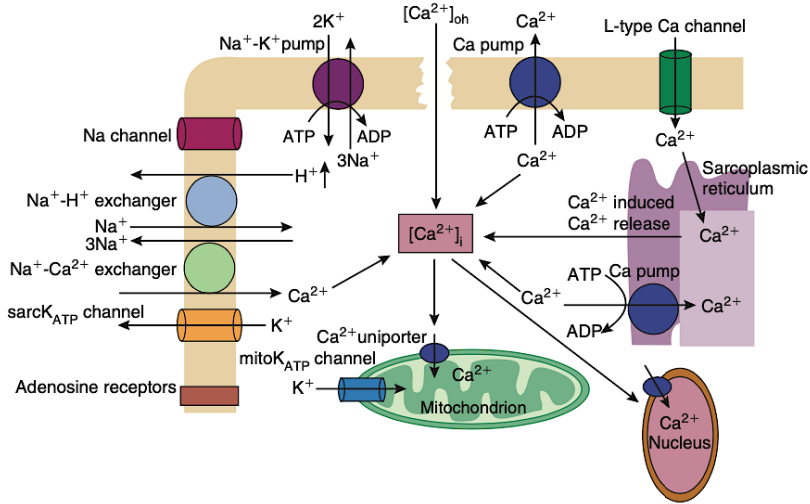


**Figura 15.** Mecanismo de lesión isquemia-reperusión. Extraído de Levitsky et al.(152).

La *hipótesis del calcio* sugiere que la incapacidad del miocito para modular la homeostasis del calcio intracelular e intraorganelar induce una cascada de eventos que culminan en la lesión celular y la muerte (**Figura 16**). La isquemia conduce a la acidosis metabólica y a la activación del intercambiador de sodio-protón, lo que resulta en el transporte de iones de hidrógeno al espacio extracelular y el movimiento de sodio hacia el citosol. A

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

medida que se activa el intercambiador de sodio-calcio, el sodio se transporta al espacio extracelular y el calcio al citosol, aumentando la concentración de calcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_i$ ). El aumento de la acumulación de  $[Ca^{2+}]_i$  también se ve incrementado por la despolarización del potencial de membrana inducido por la isquemia, que permite la apertura de los canales de calcio tipo L y la consiguiente entrada de calcio en el miocito. Las fosfolipasas y proteasas celulares y citosólicas dependientes de calcio son activadas, induciendo lesiones en la membrana y una mayor entrada de calcio en la célula. Estos procesos alteran la homeostasis celular del miocardio, lo que conduce a la disfunción celular o, si tienen una duración o intensidad suficiente, lesión o muerte celular. Las teorías alternativas incluyen el concepto de la contractura miocárdica inducida post-reperusión, como consecuencia de la rápida re-energización de células contráctiles con sobrecarga persistente de calcio, que afecta la sensibilidad miofibrilar al calcio (282).

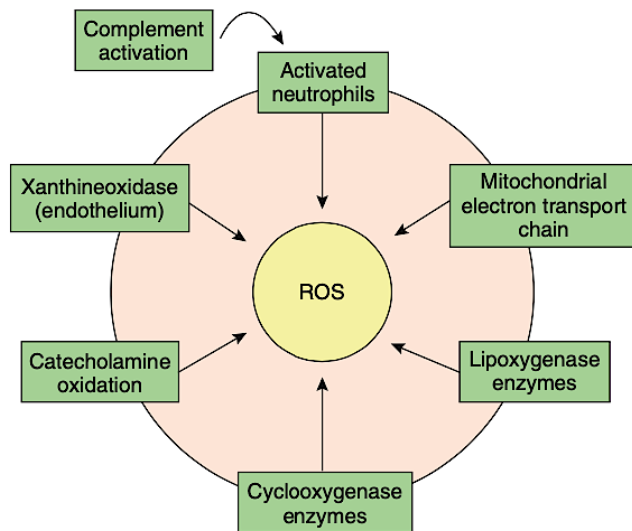


*Figura 16. Regulación del calcio. Extraído de Levitsky et al.(152).*

La hipótesis de los radicales libres sugiere que la acumulación de moléculas de oxígeno parcialmente reducido, conocidas como especies reactivas de oxígeno (ROS), durante las etapas iniciales de la reperfusión causan daño celular miocárdico y muerte celular a través de la peroxidación microsómica de la capa celular de fosfolípidos, lo que conduce a la pérdida de la integridad y de la función celular (283). Se cree que la generación de especies reactivas de oxígeno está mediada por la xantina oxidasa, la activación de neutrófilos o a la disfunción de la cadena transportadora de electrones mitocondrial. Se ha sugerido que la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

generación de especies reactivas de oxígeno puede inducir daño a la membrana celular, facilitando así la entrada de calcio y la inducción de muerte celular. Esta hipótesis unifica ambas teorías prevalecientes y actualmente se considera válida. Sin embargo, los intentos terapéuticos para controlar la sobrecarga el calcio y de especies reactivas de oxígeno no han conseguido una ventaja significativa (*Figura 17*) (284).



*Figura 17. Fuentes de generación de radicales libres. La hipótesis de los radicales libres sugiere que la acumulación de oxígeno molecular parcialmente reducido (especies reactivas del oxígeno -ROS-) durante las etapas iniciales de reperfusión causa daño celular y muerte celular. Extraído de Levitsky et al. (152).*

Las *teorías alternativas* incluyen el concepto de *lesión letal post-reperusión*, definida como la muerte de las células miocárdicas que eran viables inmediatamente antes de la reperusión (285). En la revisión realizada por Yellon y Hausenloy (286), sugieren estrategias cardioprotectoras alternativas para controlar esta lesión post-reperusión mediante la recuperación de las vías de la quinasa y actuando sobre los poros de transición de permeabilidad mitocondrial para evitar la sobrecarga de calcio mitocondrial. La ciclosporina, potente inhibidor de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial, recientemente ha demostrado limitar el tamaño del infarto tras la intervención coronaria percutánea durante el IAM (287).

### **Lesión celular irreversible**

La lesión celular irreversible, descrita ultraestructuralmente por Schaper et al. (265), se produce por dos vías morfológicamente distintas, necrosis y apoptosis.

La *necrosis* se inicia por mecanismos no celulares con edema celular, agotamiento de las reservas de ATP e interrupción de la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

membrana celular que implica alteraciones de fluidos y electrolitos (288). Por el contrario, la *apoptosis* (muerte celular programada) (289) es un modo de muerte celular basado en la evolución, que se caracteriza por una serie de eventos bioquímicos y morfológicos que implican la acción regulada de enzimas catabólicas (proteasas y nucleasas) que resulta en el desmontaje ordenado de la célula, distinta de la muerte celular provocada por una lesión externa (290, 291).

### **Inflamación**

La inflamación ha sido implicada como mecanismo secundario que contribuye a la lesión tras la reperfusión. Se inicia a través de la activación del complemento que conduce a la formación secuencial de un complejo de ataque de membrana, que crea una lesión celular y una ocasional lisis celular (292). Además, las citoquinas, los agentes vasoactivos y quimiotácticos, la expresión de moléculas adhesivas y la activación de leucocitos y plaquetas participan en el proceso inflamatorio, produciendo moléculas citotóxicas que facilitan la muerte celular (293, 294).

Los eliminadores de radicales libres de oxígeno también se han utilizado para limitar la lesión post-reperfusión (295). El factor tisular, un mediador inflamatorio y procoagulante, inicia la cascada de la coagulación extrínseca, lo que resulta en la generación de trombina y el depósito de fibrina, y puede estar relacionado con el fenómeno de no reflujo (296). La aplicabilidad clínica de los agentes antiinflamatorios espera ensayos clínicos bien diseñados, porque los estudios hasta ahora no han mostrado ningún "efecto cardioprotector significativo" (286, 297, 298).

Además, las respuestas microvasculares dependientes del endotelio y el espasmo arterial coronario pueden estar relacionadas con una perfusión miocárdica disminuida tras la reperfusión (299).

### **Efectos de la Edad**

La vulnerabilidad del corazón a la lesión por isquemia-reperfusión se altera con el desarrollo temporal. El *corazón del recién nacido* es más resistente a los efectos de la isquemia-reperfusión, que pueden estar relacionados con las diferencias de desarrollo en el transporte y secuestro de calcio, y tiene mayor



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

capacidad para restaurar la función miocárdica y las reservas de fosfato de alta energía miocárdicas tras un evento isquémico (300-302). También se ha postulado que en el neonato, durante la isquemia, la glucólisis anaeróbica es la única vía metabólica que puede producir fosfatos de alta energía (303).

En el *corazón adulto*, la recuperación funcional está significativamente retrasada y la recuperación de las reservas de fosfato de alta energía es más lenta para volver a los niveles pre-isquémicos (304). A medida que el corazón envejece, hay alteraciones anatómicas, mecánicas, ultraestructurales y bioquímicas que comprometen la respuesta adaptativa del corazón (305). Como consecuencia, el miocardio senescente es menos tolerante que el miocardio maduro (adulto pero no senescente) a la isquemia inducida quirúrgicamente (306). La susceptibilidad del miocardio envejecido a la lesión inducida por isquemia es evidente en muchos niveles. Morfológicamente, con la edad la masa ventricular izquierda aumenta y el tamaño de la cavidad ventricular izquierda se reduce, acompañado de un aumento de la calcificación del anillo valvular y de las arterias coronarias (307). Ultraestructuralmente, hay una disminución en

la relación mitocondrias-miofibrillas, agrandamiento de los miocitos cardíacos y pérdida de la organización mitocondrial, así como la alteración de las propiedades contráctiles del miocardio (308). Como consecuencia de estos cambios, la mortalidad quirúrgica cardíaca aumenta con la edad (309).

**II. HIPÓTESIS DE  
TRABAJO Y OBJETIVO  
PRINCIPAL**



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La **HIPÓTESIS PRINCIPAL** de este estudio es que el uso de la cardioplejía del Nido en cirugía de revascularización coronaria en pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica crónica permite obtener resultados no inferiores de protección miocárdica, desde el punto de vista clínico, a los obtenidos cuando se utiliza la solución estándar de cardioplejía hemática (4:1).

En base a lo anteriormente expuesto, el **OBJETIVO GENERAL** de la presente tesis doctoral es *evaluar los efectos de la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática en pacientes con cardiopatía isquémica crónica intervenidos de revascularización coronaria mediante circulación extracorpórea.*



# **III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**





CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Para conseguir el objetivo general planteado en esta tesis se marcaron los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

**Objetivo 1.** Determinar el efecto sobre el miocardio en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática a través de la medición de las enzimas cardíacas (hs-cTnT y NT-pro BNP).

**Objetivo 2.** Determinar el efecto sobre el ritmo cardíaco a la salida de isquemia de la circulación extracorpórea en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido en comparación con la cardioplejía hemática a través del análisis del ritmo cardíaco y los principales iones sanguíneos implicados ( $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ).

**Objetivo 3.** Valorar el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización

coronaria mediante la cardioplejía del Nido en comparación a la cardioplejía hemática.

**Objetivo 4.** Evaluar las complicaciones postoperatorias en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática.

**Objetivo 5.** Evaluar el impacto económico derivado de la utilización de la cardioplejía del Nido en comparación a la cardioplejía hemática en la cirugía de revascularización coronaria a través del análisis de los costes de preparación, enfermería y unidades utilizadas.

# **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

### **Diseño experimental**

Para llevar a cabo el presente estudio retrospectivo de cohortes, accedimos a la historia clínica de 40 pacientes, 33 hombres y 7 mujeres, que fueron intervenidos de revascularización coronaria mediante circulación extracorpórea (CEC) por cardiopatía isquémica crónica en el Hospital Universitario y Politécnico “La Fe” de Valencia, durante el período comprendido entre los años 2015 y 2016.

Los sujetos fueron reclutados tras la intervención quirúrgica. Siguiendo el protocolo del hospital, todos los pacientes fueron sometidos a un reconocimiento médico, una historia clínica completa y exploraciones complementarias preoperatorias de analítica sanguínea, ecografía cardíaca, ecografía carotídea, cateterismo cardíaco y pruebas de función respiratoria.

Todos los datos fueron extraídos de las historias clínicas personales de cada paciente tras solicitar su consentimiento por escrito. En todos los casos se revisó la historia clínica con las exploraciones complementarias a las que hubiesen sido sometidos. Se recogieron todos los datos relacionados con la

intervención y hasta el momento de su alta hospitalaria o exitus, en su caso (máximo tiempo de recogida hasta los 30 días tras la intervención). Tras el traslado del paciente desde el quirófano a la Unidad de Reanimación, se realizó el registro de los datos en el momento del ingreso en dicha unidad (0 horas) y, posteriormente, se recogieron los datos a las 6 horas, 12 horas, 24 horas y al alta de la hospitalización. Dichos datos se registraron en un documento Excel para su posterior tratamiento estadístico.

### **Grupos de estudio**

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente y divididos en dos grupos según la solución cardiopléjica empleada en la circulación extracorpórea para la intervención de revascularización coronaria: del Nido o hemática. El grupo de cardioplejía del Nido consta de 16 pacientes (5 mujeres y 11 hombres) mientras que el grupo de cardioplejía hemática está constituido por 23 pacientes (2 mujeres y 22 hombres). Los aspectos clínicos, datos intraoperatorios y resultados postoperatorios fueron revisados retrospectivamente.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Previo al estudio, se hizo una comparación de las características clínicas preoperatorias entre ambos grupos con el fin de conseguir que ambos grupos fuesen comparables y lo más homogéneos posibles.

La seguridad y la eficiencia de la solución cardiopléjica del Nido en la CRC mediante CEC fue examinada por comparación con la solución cardiopléjica hemática.

## **Participantes**

### *Criterios de inclusión y exclusión*

Criterios de inclusión:

- Pacientes de entre 18 y 80 años diagnosticados de cardiopatía isquémica crónica con estancia en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico “La Fe”
- Intervenido exclusivamente de revascularización coronaria por cardiopatía isquémica crónica
- No reintervenciones quirúrgicas

- Cirugía no urgente
- Paciente con estabilidad hemodinámica preoperatoria
- Clase funcional NYHA I-II
- Uso de circulación extracorpórea y parada cardíaca isquémica

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 80 años
- Pacientes no diagnosticados de cardiopatía isquémica crónica
- Intervenidos de cirugía coronaria combinada con cirugía valvular o cirugía valvular exclusivamente
- Reintervenciones quirúrgicas
- Intervenciones quirúrgicas urgentes
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica preoperatoria
- Clase funcional NYHA > II
- No uso de circulación extracorpórea
- No uso de parada cardíaca isquémica



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

## **Parámetros de recogida**

### ***Registro preoperatorio***

- APACHE II
- Euroscore I
- Euroscore II
- Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV): Diabetes Mellitus (DM). Hipertensión arterial (HTA). Dislipemia. Tabaquismo

### ***Registro preoperatorio y al ingreso en la Unidad de Reanimación (0 h, 6h, 12h, 24h, Alta)***

- Gasometría arterial: pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, EB, SpO<sub>2</sub>
- Hemograma: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hcto), leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas
- Hemostasia:
  - Índice de Quick

- INR (*International Normalized Ratio*)
  - Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)
  - Tiempo de protombina (TP)
  - Fibrinógeno
- Bioquímica
- Iones:  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$
  - Creatinina
  - Urea
  - Lactato deshidrogenasa (LDH)
  - Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT Pro-BNP)
  - Creatinquinasa (CK)
  - Troponina T ultrasensible (hs-cTnT)
  - Aspartato aminotransferasa (AST)
  - Alanina aminotransferasa (ALT)
  - Gamma-glutamil transferasa (GGT)

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

***Registro intraoperatorio***

- Duración de la cirugía
- Tipo de revascularización coronaria: arterial/venosa, completa/incompleta
- Tipo de solución de cardioplejía
- Número de dosis de solución de cardioplejía
- Tiempo total de isquemia
- Tiempo de circulación extracorpórea (CEC)
- Temperatura mínima
- Ritmo cardíaco a la salida de isquemia: asistolia, ritmo propio (sinusal u otro tipo)
- Necesidad de descarga eléctrica. Número de descargas e intensidad de las mismas Ritmo cardíaco tras la descarga eléctrica
- Necesidad de marcapasos. Tipo de ritmo de marcapasos
- Necesidad de hemoderivados: concentrados de hematíes (UHC), plasma fresco congelado (PFC), plaquetas

- Necesidad de fármacos vasoactivos
- Necesidad de asistencia mecánica: balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo), oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO)

***Registro de incidencias postoperatorias***

- Tiempo de ventilación mecánica
- Ventilación mecánica no invasiva: tipo y duración
- Arritmias
- Necesidad de hemoderivados: UHC, PFC, Plaquetas
- Necesidad de fármacos vasoactivos
- Necesidad de asistencia mecánica: BCIAo, ECMO
- Complicaciones con necesidad de reintervención: sangrado, taponamiento, infarto, fallo ventricular
- Complicaciones no cardiovasculares: Ictus, infecciosas, insuficiencia renal, edema agudo de pulmón, derrame pleural
- Reingreso

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

- Mortalidad

**Cirugía de revascularización coronaria mediante  
circulación extracorpórea con parada isquémica por  
solución de cardioplejía**

La esternotomía constituye la incisión habitual para la revascularización coronaria. Después de la heparinización (TCA > 300 segundos), se realiza la canulación de la aorta ascendente de la manera habitual y, a continuación, se realiza la canulación de la aurícula derecha con cánula venosa única. Si es necesario se realiza una sutura en bolsa de tabaco en el lateral de la aurícula derecha, para la colocación de la cánula de cardioplejía retrógrada en el seno coronario.

Realizada la canulación cardíaca, se instaura la circulación extracorpórea cardiopulmonar y se enfría sistémicamente el paciente a 34 °C. La solución cardiopléjica se administra por vía anterógrada y/o retrógrada en ambos grupos, según criterio del cirujano. La solución cardiopléjica de inducción se administra fría a 4-8 °C en todos los casos, así como la hipotermia tópica. El

flujo cardiopléjico se detiene tras la inducción con solución cardiopléjica fría para que las anastomosis distales se puedan realizar en un campo quirúrgico seco, requerido para una mejor precisión quirúrgica.

En el caso de la solución cardiopléjica hemática, la inducción se realiza con la administración de solución cardiopléjica de mantenimiento (*Cardi-Braun* Mantenimiento) con dosis adicional de  $K^+$  40 mEq/L. En el caso de la solución cardiopléjica del Nido, únicamente es necesaria la dosis inicial y no precisa administrar dosis adicionales.

En los pacientes en los que se emplea la solución cardiopléjica hemática, se administra múltiples dosis de solución cardiopléjica de mantenimiento fría (4-8 °C) (*Cardi-Braun* Mantenimiento) durante 2 minutos a intervalos de 20 minutos aproximadamente, durante el pinzamiento aórtico. La única diferencia de esta solución con la solución empleada en la inducción es el uso de un nivel de potasio bajo para reducir la hiperpotasemia sistémica. Se realizan reabastecimientos periódicos a intervalos de 20 minutos o después de cada anastomosis con el fin de 1) mantener la parada, 2) restablecer la hipotermia, 3) retirar los metabolitos

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

acídicos que inhiben el metabolismo anaeróbico, 4) reabastecer de sustrato y 5) contrarrestar el edema.

El último injerto siempre se realiza antes de que se inicie el injerto de la arteria mamaria interna (AMI). La anastomosis distal de la AMI se realiza antes de que el último injerto se conecte a la aorta, de modo que la temperatura sistémica alcance 37 °C en el momento en que se completen todas las anastomosis. Esto permite administrar la reperfusión caliente permitiendo la continuidad de la intervención y evita retrasos innecesarios para el recalentamiento antes de interrumpir el bypass cardiopulmonar.

Al finalizar las anastomosis y previamente al despinzamiento aórtico, se inicia el calentamiento sistémico del paciente. En el caso de la solución cardiopléjica hemática, se administra una dosis de reperfusión o “*hot shot*”, en la que una dosis de solución hemática de reperfusión (*Cardi-Braun* Reperfusión) se hace circular en agua caliente, a través del sistema de administración de la solución cardiopléjica, para que la solución hemática de reperfusión alcance una temperatura de 37 °C. Esta solución se instala en las coronarias antes de reestablecer la circulación

coronaria (es decir, antes del despinzamiento aórtico). A continuación, la perfusión se interrumpe y se quita el pinzamiento aórtico. En el caso de la cardioplejía del Nido no se administra dosis de reperfusión.

Finalizada la cirugía, la cánula de venteo de la raíz aórtica se conecta a la succión, se administra volumen al corazón, los pulmones son ventilados cuidadosamente y el VI es masajado suavemente. Se coloca al paciente en posición de Trendelenburg y se retira el pinzamiento aórtico. Con el inicio de la eyección cardíaca, se inspeccionan las anastomosis para realizar hemostasia. Se realizan maniobras de venteo adicionales. Tras un recalentamiento adecuado, el paciente es desconectado de la circulación extracorpórea y, a continuación, es decanulado. La hemostasia y el cierre de esternotomía se realizan de la manera habitual.



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

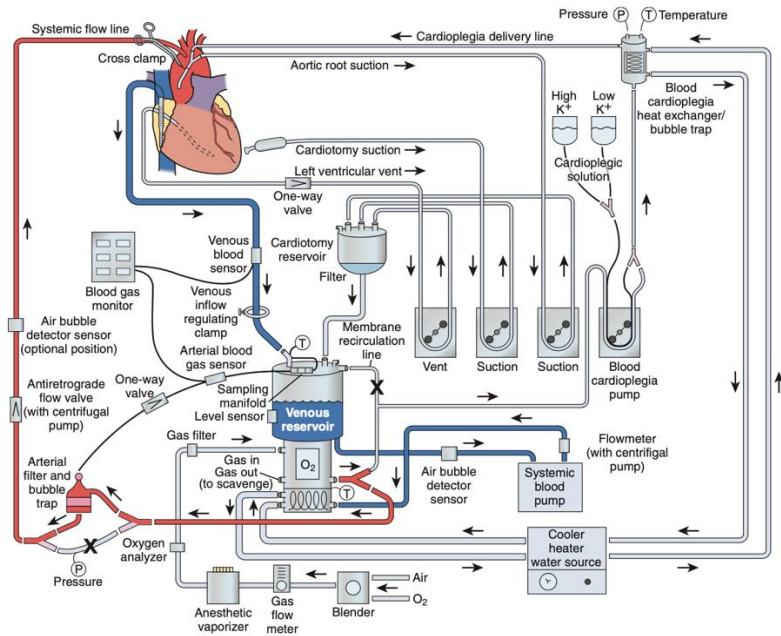


Figura 18. Esquema circuito de circulación extracorpórea. Extraído de Grocott et al.(172).

### Anestesia

En pacientes con cardiopatía isquémica crónica se debe evitar la taquicardia mediante la elección de una adecuada premedicación e inducción anestésica. La anestesia balanceada mediante agentes farmacológicos inhalatorios e intravenosos es la técnica

anestésica empleada para el mantenimiento durante la intervención. El agente anestésico empleado es el sevoflurano. Se emplean narcóticos, como fentanilo y/o remifentanilo, con el fin de evitar la depresión miocárdica, la hipotensión y las arritmias. La precarga y la postcarga son estrechamente controladas durante las primeras fases de la intervención. Durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia, puede ser necesario un agente alfa-adrenérgico, como la fenilefrina, o  $\beta$ -bloqueantes, como el esmolol, para mantener las presiones sistémica o la frecuencia cardíaca lo más óptimas posible. El aleteo auricular o la fibrilación se tratan con cardioversión sincronizada para evitar la reducción del gasto cardíaco. Si el estado cardíaco del paciente se deteriora con la inducción anestésica, puede ser necesaria la restitución de emergencia de la derivación cardiopulmonar.

- Monitorización: ECG, saturación de O<sub>2</sub>, presión arterial no invasiva, 1 línea invasiva de presión arterial, capnografía, concentración y temperatura de gases anestésicos. Monitorización de la ventilación mecánica. Neuromonitorización con monitorización de profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>) y de saturación regional cerebral de oxígeno (INVOS<sup>®</sup>)

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

- Acceso venoso central guiado por ecografía: preferiblemente vena yugular interna derecha. Catéter trilumen con monitorización de la presión venosa y acceso al catéter *Swan-Ganz*<sup>®</sup>
- Monitorización urinaria: catéter urinario *Foley*<sup>®</sup> estándar
- Monitorización de temperatura: sondas nasofaríngeas y/o vesical
- Marcapasos externo: generador de pulso externo *St. Jude Medical*<sup>®</sup> 8083
- Anticoagulación: tiempos de coagulación activados > 300 segundos

**Postoperatorio**

Los pacientes fueron estrechamente monitorizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos tras la intervención. Al ingreso se realizaron los controles rutinarios de monitorización (hemodinámica, respiratoria, balance hídrico y temperatura), así como la solicitud de las exploraciones complementarias (ECG,

radiografía de tórax, analítica completa incluidos los marcadores cardíacos). Fueron conectados a la ventilación mecánica, de la que fueron destetados cuando el paciente cumplió los criterios habituales para su extubación.

Durante la estancia en la Unidad de Reanimación se mantuvo la monitorización de los parámetros hemodinámicos, respiratorios, balance hídrico, temperatura y control de drenajes. Se realizaron las pruebas complementarias de acuerdo con el protocolo de la Unidad. Adicionalmente, pudo requerirse alguna otra prueba complementaria según la situación clínica del paciente.

En ocasiones, pudo ser necesaria la aplicación de medidas de soporte complementarias como el BCIAo o la ECMO.

### **Preparación y administración de la solución de cardioplejía**

#### ***Solución de cardioplejía hemática***

La solución cardiopléjica hemática está compuesta por la solución Cardi-Braun mantenimiento y reperfusión, mezcladas con sangre oxigenada del paciente en una proporción 4:1 (4 partes de sangre y 1 parte de solución cardiopléjica). La composición

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cuantitativa y cualitativa de la solución cardiopléjica *Cardi-Braun* Mantenimiento se presenta en las **Tablas 6 y 7** (310).

| <b>Principios activos</b>               | <b>Por 1 ml</b> | <b>Por 500 ml</b> |
|---|-----------------|-------------------|
| Trometamol*                             | 8,7560 mg       | 4,3780 g          |
| Citrato de sodio                        | 1,5840 mg       | 0,7920 g          |
| Ácido cítrico monohidrato               | 0,1976 mg       | 0,0988 g          |
| Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado | 0,1512 mg       | 0,0756 g          |
| Cloruro de potasio                      | 1,7960 mg       | 0,8980 g          |
| Cloruro de sodio                        | 9,860 mg        | 4,930 g           |
| Glucosa monohidrato                     | 34,66 mg        | 17,330 g          |

**Tabla 6.** Principios activos composición solución Cardiopléjica *Cardi-Braun* Mantenimiento. \*Trometamol = Tham (Tris (hidroximetil) aminometano).

| <b>Contenido en electrolitos</b> | <b>mmol/l</b> | <b>mmol/500 ml</b> |
|----------------------------------|---------------|--------------------|
| Fosfatos                         | 0,97          | 0,485              |
| Citratos                         | 6,32          | 3,16               |
| Sodio                            | 185,8         | 92,9               |
| Potasio                          | 24,1          | 12,05              |
| Cloruros                         | 192,8         | 96,4               |
| Acetatos                         | 23            | 11,5               |

*Tabla 7. Contenido en electrolitos composición solución cardiopléjica *Cardi-Braun* Mantenimiento. Osmolaridad calculada = 646 mOsm/l.*

En la inducción se emplea solución cardiopléjica *Cardi-Braun* Mantenimiento con 40 mEq/L de ClK<sup>+</sup> (la concentración resultante de K<sup>+</sup> son 22 mEq/L). Durante la repetición de las dosis se emplea la misma solución, pero sin añadir K<sup>+</sup>. Precio de la solución *Cardi-Braun* Mantenimiento (unidad): 31,3 €.

La composición cualitativa y cuantitativa de la solución cardiopléjica *Cardi-Braun* Reperfusión se presenta en las **Tablas 8 y 9** (311). Precio de la solución *Cardi-Braun* Reperfusión (unidad): 29,4 €.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

| <b>Principios activos</b>               | <b>Por 1 ml</b> | <b>Por 500 ml</b> |
|---|-----------------|-------------------|
| Trometamol                              | 8,5620 mg       | 4,2810 g          |
| Citrato de sodio                        | 6,1963 mg       | 3,0981 g          |
| Ácido cítrico monohidrato               | 0,7730 mg       | 0,3865 g          |
| Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado | 0,5913 mg       | 0,2956 g          |
| Cloruro de potasio                      | 2,3419 mg       | 1,1709 g          |
| Glucosa monohidrato                     | 40,5530 mg      | 20,2765 g         |
| Ácido aspártico                         | 7,897 mg        | 3,949 g           |
| Ácido glutámico                         | 8,799 mg        | 4,400 g           |

*Tabla 8. Principios activos composición solución cardiopléjica Cardi-Braun  
 Reperusión*

| <b>Contenido en electrolitos</b> | <b>mmol/l</b> | <b>mmol/500 ml</b> |
|----------------------------------|---------------|--------------------|
| Fosfatos                         | 3,79          | 1,89               |
| Citratos                         | 24,74         | 12,37              |
| Sodio                            | 186,2         | 93,1               |
| Potasio                          | 31,4          | 15,7               |
| Cloruros                         | 31,4          | 15,7               |
| Acetatos                         | 11            | 5,5                |

**Tabla 9.** *Contenido en electrolitos composición solución cardiopléjica Cardi-Braun Reperusión. Osmolaridad calculada = 630 mOsm/l.*

Las soluciones cardiopléjicas *Cardi-Braun* Mantenimiento y Reperusión son comercializadas por *B. Braun Medical, S.A.*

### ***Solución de cardioplejía del Nido***

Fórmula magistral realizada en el departamento de Farmacia Hospitalaria del hospital “La Fe”. Según la fórmula original de del Nido (250).



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| Plasma-Lyte 148                     | 1000 ml |
| Bicarbonato sódico 1M               | 13 ml   |
| Manitol 20%                         | 16,3 ml |
| Sulfato de magnesio 15%             | 13,3 ml |
| Cloruro potásico 2M (2<br>mEq/mL) * | 13 ml   |
| Lidocaína inyectable 2%             | 6,5 ml  |

*Tabla 10. Composición solución cardioplejía del Nido*

|           |           |
|-----------|-----------|
| Sodio     | 140 mEq/L |
| Potasio   | 5 mEq/L   |
| Magnesio  | 3 mEq/L   |
| Cloro     | 98 mEq/L  |
| Gluconato | 23 mEq/L  |
| Acetato   | 27 mEq/L  |

*Tabla 11. Concentración de iones del Plasma-Lyte A*

|                        |                                      |
|------------------------|--------------------------------------|
| Lidocaína              | 150 mg/L                             |
| Magnesio ( $Mg^{2+}$ ) | 8,09 mmol/L o 16,19 mEq/L (196 mg/L) |

*Tabla 12. Contenido de principales componentes cardioprotectores*

La solución de cardioplejía del Nido se administra como dosis única de inducción. La concentración de  $K^+$  añadida son 26 mEq (13 ml de cloruro potásico 2M), pero la concentración final de  $K^+$  tras mezcla con la sangre es de 24 mEq/L.

Preparación de la solución:

Comprobar que el manitol no está cristalizado.

Trabajar en CFLH según técnica aséptica.

1. Transferir a una bolsa de nutrición parenteral de 2.000 ml vacía el contenido de dos bolsas de Plasma-Lyte 148 de 500 ml
2. Adicionar el volumen de cada componente a la bolsa anterior, agitar suavemente la bolsa tras cada adición. Filtrar el bicarbonato sódico, el manitol y el sulfato de magnesio por filtro de 5 micras, previamente saturado con la solución a filtrar, al adicionar a la bolsa. Filtrar cada componente por un filtro distinto. Para medir el sulfato magnésico y el manitol

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

utilizar una jeringa de 20 ml y una de 1 ml. Para medir la lidocaína utilizar una jeringa de 10 ml y una de 1 ml.

3. Etiquetar las bolsas y meter dentro de una bolsa fotoprotectora de nutrición.
4. Mantener la cadena de frío durante el transporte y hasta su dispensación.

El pH aproximado (medido en las primeras bolsas elaboradas) es de 7,9. En la bibliografía no se especifica el pH de la solución obtenida). El tiempo aproximado de elaboración es de 1 a 2 horas, según si el manitol está precipitado (se calienta al baño maría y se atempera antes de su elaboración). Se elaboran 2 bolsas para cada paciente. Se estima que mientras se revisa y se envía podría tardar hasta 1 hora más. El precio detallado de los componentes por bolsa se presenta en la **Tabla 13**.

JOSÉ CORTELL BALLESTER

| <b>Producto</b>         | <b>Unidades Utilizadas</b> | <b>Precio Embase/Unidades Embase</b> | <b>Precio + 4% IVA</b> | <b>Precio Con IVA Unidades Utilizadas</b> |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------|---|
| Plasma-lyte 148         | 2 bolsas de 500 mL         | 39€/20 U                             | 40,56€                 | 4,06€                                     |
| Bicarbonato Sódico 1M   | 2 ampollas                 | 30,8€/ 100 U                         | 32,032€                | 0,64€                                     |
| Manitol 20%             | 1 frasco                   | 19,2525€/ 20 U                       | 20,0226 €              | 1,00€                                     |
| Sulfato magnésico 15%   | 2 ampollas                 | 2,5245€/5 U                          | 2,62548 €              | 1,05€                                     |
| Cloruro potásico 2M     | 1 ampolla                  | 26,486€/100 U                        | 27,5454 4€             | 0,28€                                     |
| Lidocaína inyectable 2% | 2 ampollas                 | 32€/100 U                            | 33,28€                 | 0,67€                                     |
| Bolsa NP 200MI          | 1U                         |                                      |                        | 2,80€                                     |
| Filtro 5 micras         | 3 U                        | 177€/50 U                            |                        | 3,54€                                     |
| Jeringa de 10 ml        | 1U                         |                                      |                        | 0,03€                                     |

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|                            |       |          |  |                       |
|----------------------------|-------|----------|--|-----------------------|
| Jeringa de 1 ml            | 1U    |          |  | 0,11€                 |
| Jeringa de 20 ml           | 1U    |          |  | 0,08€                 |
| Bolsa fotoprotectora de 3L | 1U    |          |  | 0,10€                 |
| Tiempo de enfermería       | 1-2 h | 16,4 €/h |  | 16,4-32,8 €           |
| <b>Total</b>               |       |          |  | <b>30,75- 47,15 €</b> |

*Tabla 13. Precio de los componentes por bolsa*

Finalmente, hay que destacar que el precio calculado habría que multiplicarlo por dos para obtener el precio de la elaboración para un paciente (pero no sumar los costes de enfermería). El tiempo de enfermería se ha calculado dividiendo el salario bruto de un/a enfermero/a de acuerdo con las tablas salariales entre una jornada anual de 1589 horas.

**Variables recogidas:**

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| <b>Edad</b>   | Edad en años y meses  |
| <b>Género</b> | Género (hombre/mujer) |
| <b>Talla</b>  | Altura en centímetros |
| <b>Peso</b>   | Peso en kilogramos    |

*Tabla 14. Variables demográficas*

|  |   |
|--|---|
| <b>Hipertensión arterial</b>           | Presión arterial elevada con tratamiento farmacológico        |
| <b>Diabetes Mellitus</b>               | Diabetes Mellitus en tratamiento farmacológico o insulina     |
| <b>Dislipemia</b>                      | Dislipemia en tratamiento o no farmacológico                  |
| <b>Tabaquismo</b>                      | Fumadora activo o exfumador                                   |
| <b>IAM previo intervención</b>         | Infarto de miocardio en los 90 días previos a la intervención |
| <b>Stent coronario preintervención</b> | Angioplastia percutánea coronaria preoperatoria               |

*Tabla 15. Variables de factores de riesgo cardiovascular*

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>EuroSCORE (I)</b>        | Sistema de puntuación para la medición del riesgo de la cirugía cardíaca. Puntuación aditiva de la escala EuroSCORE   |
| <b>logEuroSCORE (II)</b>    | Sistema de puntuación para la medición del riesgo de la cirugía cardíaca. Puntuación logística de la escala EuroSCORE |
| <b>APACHE II</b>            | Sistema de puntuación para la medición de la gravedad de la enfermedad en pacientes críticos                          |
| <b>Ritmo cardíaco</b>       | Ritmo cardíaco valorado con electrocardiograma preoperatorio  |
| <b>FEVI</b>                 | Fracción de eyección del VI (%) medido por ecocardiografía  |
| <b>Valvulopatía Aórtica</b> | Tipo de lesión aórtica valorada por ecocardiografía   |

|   |  |
|---|--|
| <b>Valvulopatía Mitral</b>                  | Tipo de lesión aórtica valorada por ecocardiografía              |
| <b>Hipertensión pulmonar</b>                | Valoración de la presión sistólica pulmonar por ecocardiografía  |
| <b>Estenosis carotídea (&gt; 50%)</b>       | Obstrucción significativa (> 50%) valorada con ecografía doppler |
| <b>Prueba funcional respiratoria</b>        | Tipo de afectación pulmonar crónica: Obstructiva o restrictiva   |
| <b>Número de vasos coronarios afectados</b> | Número de arterias coronarias afectadas por coronariografía      |

*Tabla 16. Variables de estudio preoperatorio para valoración del riesgo del paciente*

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Nº injertos coronarios</b> | Número de injertos de revascularización de arteria coronaria realizados      |
| <b>Tipo de injerto</b>        | Tipo de injerto arteria o vena utilizado para la revascularización coronaria |
| <b>Solución cardioplejía</b>  | Solución de cardioplejía empleada (hemática/del Nido)                        |



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|   |  |
|---|--|
| <b>T° intervención quirúrgica</b>                           | Tiempo comprendido desde la incisión quirúrgica hasta el cierre de la piel   |
| <b>T° isquemia</b>  | Tiempo comprendido desde el pinzamiento aórtico hasta el despinzamiento  |
| <b>T° circulación extracorpórea</b>                         | Tiempo comprendido desde el inicio hasta el final de la circulación extracorpórea  |
| <b>T<sup>a</sup> mínima de la circulación extracorpórea</b> | Temperatura mínima corporal durante la circulación extracorpórea   |
| <b>Ritmo cardíaco salida isquemia</b>                       | Ritmo cardíaco tras el despinzamiento aórtico registrado por electrocardiograma (sinusal, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, etc) |

*Tabla 17. Variables de la intervención quirúrgica*

|  |   |
|--|---|
| <b>Troponina T cardíaca ultrasensible</b>    | Niveles sanguíneos alcanzados de troponina T cardíaca ultrasensible en las mediciones al ingreso en la Unidad de Reanimación (0h), a las 6h, 12h 24h y alta de la unidad. |
| <b>NT-proBNP</b>                             | Niveles sanguíneos alcanzados de NT-proBNP en las mediciones al ingreso en la Unidad de Reanimación (0h), a las 6h, 12h, 24h y alta de la unidad.                         |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b>                       | Niveles sanguíneos alcanzados de Ca <sup>2+</sup> en las mediciones al ingreso en la Unidad de Reanimación (0h), a las 6h, 12h, 24h y al alta de la unidad.               |
| <b>Mg<sup>2+</sup></b>                       | Niveles sanguíneos alcanzados de Mg <sup>2+</sup> al ingreso en la Unidad de Reanimación (0h), a las 6h, 12h, 24h y al alta de la unidad.                                 |
| <b>Estancia Unidad de Reanimación (días)</b> | Estancia en la Unidad de Reanimación en días  |

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|  |   |
|--|---|
| <b>Estancia hospitalización (días)</b> | Estancia en la sala de hospitalización en días  |
| <b>Mortalidad a los 30 días</b>        | Mortalidad postoperatoria a los 30 días de la intervención  |
| <b>Reingreso Unidad de Reanimación</b> | Ingreso de nuevo en la Unidad de Reanimación, por cualquier causa, tras estancia la sala de hospitalización |

*Tabla 18. Variables postquirúrgicas*

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Hemotórax</b>    | Sangre franca en drenaje torácico  |
| <b>Taponamiento</b> | Sangrado en pericardio que requiere drenaje o condiciona alteración hemodinámica |

*Tabla 19. Variables complicaciones postoperatorias hemorrágicas*

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <p><b>Infarto agudo miocardio</b></p> | <p><b>IM tipo 5.</b> definido por la elevación de los valores de cTn 10 veces &gt; límite superior de la normalidad (LSR) del percentil 99 en pacientes con valores basales de cTn normales. En pacientes con valores prequirúrgicos de cTn elevados pero estables (variación <math>\leq 20\%</math>) o en descenso, la cTn después del procedimiento debe subir más del 20%. No obstante, el valor absoluto después de la intervención tiene que seguir siendo &gt; 10 veces el LSR del percentil 99. Además, se debe cumplir una de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aparición de ondas Q patológicas nuevas*</li><li>- Oclusión nueva del injerto o de la coronaria nativa angiográficamente documentada</li><li>- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared en</li></ul> |
|---------------------------------------|---|

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|  |   |
|--|---|
|  | <p>patrón compatible con una etiología isquémica</p> <p>*La aparición independiente de nuevas ondas Q patológicas cumple los criterios de IM tipo 5 si los valores de cTn son altos y ascendentes, pero &lt; 10 veces el LSR del percentil 99 (312)</p>   |
| <p><b>Síndrome bajo gasto cardíaco</b></p> | <p><b><i>SBGC poscirugía:</i></b> índice cardíaco (IC) medido &lt; 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, sin hipovolemia relativa asociada. Puede deberse a fracaso ventricular izquierdo y/o derecho y asociar o no congestión pulmonar. Puede cursar con presión arterial (PA) normal o baja (313)</p> <p><b><i>Cuadro clínico compatible con SBGC:</i></b> comprendería aquellos pacientes en los que no se está monitorizando, y se desconoce, el gasto cardíaco (GC), pero presentan un cuadro clínico compatible con bajo GC: oliguria (diuresis inferiores a 0,5 ml/kg/h), saturación venosa central &lt;60% (con</p> |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
|                                  | <p>saturación arterial normal) y/o lactato &gt;3 mmol/l, sin hipovolemia relativa. Dentro de este grupo también se deben incluir los pacientes que vienen de quirófano con inotropos y/o balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) y estos han de mantenerse para conseguir una situación hemodinámica adecuada (313)</p> |
| <p><b>Shock cardiogénico</b></p> | <p><b>Shock cardiogénico:</b> Corresponde a la situación más grave del espectro del SBGC. Se define como: IC &lt; 2,0 l/min/m<sup>2</sup>, con presión arterial sistólica (PAS) &lt; 90 mmHg, sin hipovolemia relativa, y con oliguria (313)</p>  |

**Tabla 20.** Variables complicaciones postoperatorias hemodinámicas

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Derrame pleural</b>       | Derrame pleural unilateral o bilateral en el postoperatorio inmediato |
| <b>Drenaje torácico</b>      | Colocación de drenaje torácico por derrame pleural o hemotórax        |
| <b>Edema agudo de pulmón</b> | Edema agudo de pulmón en el postoperatorio inmediato                  |
| <b>Atelectasia</b>           | Atelectasia en el postoperatorio inmediato                            |
| <b>Neumonía</b>              | Neumonía en el postoperatorio inmediato                               |

*Tabla 21. Variables complicaciones postoperatorias respiratorias*

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Insuficiencia renal</b> | Aumento de la creatinina 0'3 mg/ml en las primeras 48h |
| <b>Oliguria</b>            | Diuresis < 0'5 ml/h durante >12h                       |
| <b>Anuria</b>              | Ausencia de diuresis >12h                              |
| <b>Hemodiálisis</b>        | Necesidad de hemodiálisis                              |

*Tabla 22. Variables complicaciones postoperatorias renales*

|  |   |
|--|---|
| <b>AIT</b>                             | Accidente isquémico transitorio en el postoperatorio inmediato                |
| <b>Hemorragia cerebral</b>             | Derrame cerebral en el postoperatorio inmediato                               |
| <b>Trastorno neurológico (delirio)</b> | Delirio y otros trastornos cognitivos, déficit de memoria y crisis convulsiva |

*Tabla 23. Variables complicaciones postoperatorias neurológicas*

|   |  |
|---|--|
| <b>Infección herida quirúrgica extremidad</b> | Presencia de infección en la extremidad origen del injerto   |
| <b>Infección esternón</b>                     | Presencia de infección esternal. No necesariamente cuadro grave de dehiscencia esternal, mediastinitis, pericarditis |
| <b>Sepsis</b>                                 | Complicación infección mayor de cualquier origen (respiratorio, urinario, etc)                                       |

*Tabla 24. Variables complicaciones postoperatorias infecciosas*



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|  |   |
|--|---|
| <b>Nº dosis</b>                            | Número de dosis empleadas durante la intervención para la isquemia miocárdica |
| <b>Coste unidad solución cardiopléjica</b> | Coste de 1 unidad de solución cardiopléjica                                   |

*Tabla 25. Variables económicas*

***Modo de registro de variables:***

1. Troponina T cardíaca de sensibilidad elevada (ultrasensible) (hs-cTnT), NT-proBNP, niveles de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ )

Los niveles de hs-cTnT, NT-proBNP, niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  son medidos en el laboratorio del hospital “La Fe”. Las muestras son obtenidas de los pacientes que han sido extraídas en el postoperatorio inmediato desde la llegada a la Unidad de Reanimación (0 horas). Posteriormente, se registra los niveles de dichos marcadores e iones a las 6 horas, 12 horas y a las 24 horas de su ingreso en la Unidad de Reanimación. Finalmente, se realiza un último registro al alta hospitalaria.

2. Ritmo cardíaco a la salida de isquemia

Registro mediante electrodos torácicos del ECG intraoperatorio del ritmo cardíaco a la salida de isquemia tras el despinzamiento aórtico (ritmo de reperfusión).

Se valora la recuperación o ausencia (asistolia) de ritmo cardíaco propio.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Confirmado el ritmo cardíaco, se diagnostica el tipo de ritmo cardíaco: FA, FV, bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de 1º, 2º, 3º grado.

Se registra si el paciente requiere uso de palas de descarga eléctrica directa, potencia de la descarga eléctrica y número de descargas. Tras 3 intentos, si no hay recuperación de ritmo cardíaco propio, se implanta marcapasos provisional y se registra tipo de ritmo de marcapasos establecido y durante cuánto tiempo hasta la recuperación de ritmo cardíaco propio o implantación de marcapasos definitivo.

3. Estancia en la Unidad de Reanimación, estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días

*Estancia en la Unidad de Reanimación*, contabilizada desde el momento del ingreso en dicha Unidad tras el traslado del paciente desde el quirófano.

*Estancia hospitalaria*, contabilizada desde el momento del ingreso en la sala de hospitalización hasta alta domiciliaria del paciente o exitus.

*Mortalidad a los 30 días*, registro de mortalidad del paciente desde el intraoperatorio hasta los 30 días después de la intervención quirúrgica.

4. Complicaciones mayores cardíacas y cerebrovasculares (MACCE) en el postoperatorio
  - Hemorrágicas
    - Derrame pericárdico
    - Taponamiento cardíaco
  - Hemodinámicas
    - IAM perioperatorio en el contexto de CRC (IAM tipo 5) (312), definido por la elevación de los valores de cTn 10 veces > límite superior de la normalidad (LSR) del percentil 99 en pacientes con valores basales de cTn normales. En pacientes con

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

valores prequirúrgicos de cTn elevados pero estables (variación  $\leq 20\%$ ) o en descenso, la cTn después del procedimiento debe subir más del 20%. No obstante, el valor absoluto después de la intervención tiene que seguir siendo  $> 10$  veces el LSR del percentil 99. Además, se debe cumplir una de las siguientes condiciones:

- Aparición de ondas Q patológicas nuevas\*
- Oclusión nueva del injerto o de la coronaria nativa angiográficamente documentada
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared en patrón

compatible con una etiología  
isquémica

\*La aparición independiente de nuevas ondas Q patológicas cumple los criterios de IM tipo 5 si los valores de cTn son altos y ascendentes pero  $< 10$  veces el LSR del percentil 99.

- Síndrome de bajo gasto cardíaco
  - Shock cardiogénico
- Respiratorias
- Derrame pleural
  - Neumonía
  - Atelectasia
  - Dificultad a la extubación (tiempo de intubación. Necesidad de reintubación)
  - Edema agudo de pulmón
  - Lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

- Renales
  - Insuficiencia renal aguda
  - Oliguria
  - Anuria
  - Hemodiálisis renal
- Neurológicas
  - Accidente cerebrovascular (ACV) tipo accidente isquémico transitorio (AIT)
  - Hemorragia cerebral
  - Otros trastornos neurológicos: delirio
- Infecciosas
  - Infección de la herida esternal
  - Infección de la herida quirúrgica de la extremidad
  - Sepsis

5. Impacto económico derivado de elaboración y compra de las soluciones de cardioplejía

Se tiene en cuenta el nº de dosis de solución cardiopléjica empleada por intervención y paciente, con el coste que supone cada dosis empleada.

En el caso de la solución cardiopléjica del Nido, se añade a los costes propios de los componentes de la solución los costes de las horas de elaboración por una enfermera.

**Comité de ética**

El estudio fue aprobado por el comité de investigación de la Universitat de Valencia (*ver anexo*).

**Análisis Estadístico**

*Estudio bivariante:*

La normalidad de las distribuciones se examinó mediante el test de Shapiro-Wilk. Este análisis reveló que la gran mayoría de las distribuciones se apartaban significativamente de una distribución normal. Por esta razón, se optó por utilizar pruebas



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

no paramétricas para observar el efecto de los tratamientos y las diferencias entre grupos en las variables analizadas.

La significación de las diferencias entre grupo de pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido utilizamos el test de Mann-Whitney (U), para las variables continuas. Las variables continuas se representan como mediana (percentiles 10 y 90). El test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) se utilizó para comparar las proporciones de las variables categóricas entre los pacientes de ambos grupos.

El análisis estadístico se hizo mediante el paquete IBM SPSS versión 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ . Los datos se expresaron como mediana (percentiles 10-90) para todas las variables.

*Estudio multivariable:*

Para manejar los factores de confusión en las asociaciones que se detectaron estadísticamente significativas se han ajustado modelos de regresión lineal multivariable comprobando la

adecuación de los modelos con el estudio de los residuales y seleccionando los modelos óptimos con los criterios informativos de Akaike.

## **V. RESULTADOS**



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

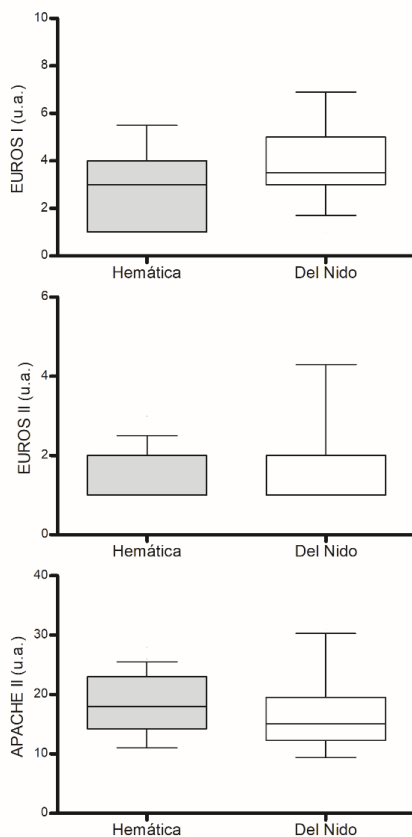
Veinticuatro pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y 16 mediante cardioplejía del Nido fueron incluidos en el estudio. Las variables demográficas, de riesgo cardiovascular, el diagnóstico y pruebas previas entre ambos grupos de pacientes se presentan a continuación en la **Tabla 26**.

|                           | <b>Cardioplejía Hemática (n=24)</b> | <b>Cardioplejía del Nido (n=16)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Edad (años)               | 63,5 (52,5-76,5)                    | 69,0 (50,9-77,2)                    | ,404     |
| Peso (kg)                 | 75,5 (62,0-101,5)                   | 74,5 (55,0-97,5)                    | ,967     |
| Talla (cm)                | 170,0 (154,5-183,5)                 | 168,5 (151,8-187,1)                 | ,533     |
| Genero (mujeres/hombres)  | 2/22                                | 5/11                                | ,062     |
| Hipertensión Arterial (%) | 75,0                                | 87,5                                | ,333     |
| Diabetes Mellitus (%)     | 75,0                                | 81,3                                | ,643     |
| Dislipemia (%)            | 75,0                                | 93,8                                | ,126     |
| No Tabaquismo (%)         | 29,2                                | 43,8                                | ,416     |

**Tabla 26.** Variables demográficas y de factores de riesgo cardiovascular en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido. Las variables continuas fueron comparadas entre grupos mediante el test de Mann-Whitney mientras que las variables categóricas se compararon mediante el test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Las variables continuas se representan como mediana (percentiles 10 y 90).

Los pacientes intervenidos con ambas cardioplejías presentaron una edad ( $U=161,5$ ), peso ( $U=190,5$ ) y talla ( $U=169,5$ ) similares ( $p \geq 0,404$ ; **Tabla 26**). No encontramos diferencias en la distribución de género entre ambos grupos ( $\chi^2=3,492$ ,  $p=0,062$ ; **Tabla 26**). De forma parecida, la incidencia de hipertensión arterial ( $\chi^2=0,938$ ), diabetes ( $\chi^2=0,215$ ), dislipemia ( $\chi^2=2,338$ ) y tabaquismo ( $\chi^2=1,756$ ) no fue significativamente diferente al comparar ambos grupos de pacientes ( $p \geq 0,126$ , **Tabla 26**).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



**Figura 19.** Puntuaciones de riesgo en las escalas EUROS I, EUROS II y APACHE II en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90

Ambos grupos de pacientes mostraron similares puntuaciones en las escalas EUROS I (U=127,0, p=,068), EUROS II (U=163,5, p=,431) y APACHE II (U=149,5, p=,240; **Figura 19**). La incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) antes de la intervención fue del 58,3 % en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y del 37,5 % en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en la incidencia de IAM previo a la intervención ( $\chi^2=1,667$ , p=,197).

La gran mayoría de los pacientes antes de la intervención presentaron un ritmo cardíaco sinusal (Hemática 91,7 %, del Nido 93,8 %;  $\chi^2=,755$ , p=,686).

|                        | <b>Cardioplejía Hemática (n=24)</b> | <b>Cardioplejía del Nido (n=16)</b> |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Buena (%)              | 54,2                                | 50,0                                |
| Depresión ligera (%)   | 25,0                                | 37,5                                |
| Depresión moderada (%) | 20,8                                | 6,3                                 |
| Depresión severa (%)   | 0,0                                 | 6,3                                 |

**Tabla 27.** *Función del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía antes de cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido. No se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes ( $\chi^2=3,393$ , p=,335).*



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La ecocardiografía mostró un mismo grado de disfunción de la función del VI en ambos grupos de pacientes ( $\chi^2=3,393$ ,  $p=,335$ , **Tabla 27**). El VD no mostró ningún deterioro en todos los pacientes, excepto en un paciente intervenido mediante cardioplejía del Nido.

|                                    | <b>Cardioplejía<br/>Hemática<br/>(n=24)</b> | <b>Cardioplejía<br/>del Nido<br/>(n=16)</b> |
|------------------------------------|---|---|
| Libre valvulopatía aórtica (%)     | 70,8  | 81,3  |
| Estenosis aórtica (%)              | 8,3   | 6,3   |
| Insuficiencia valvular aórtica (%) | 12,5  | 6,3   |
| Doble lesión (%)                   | 8,3   | 6,3   |

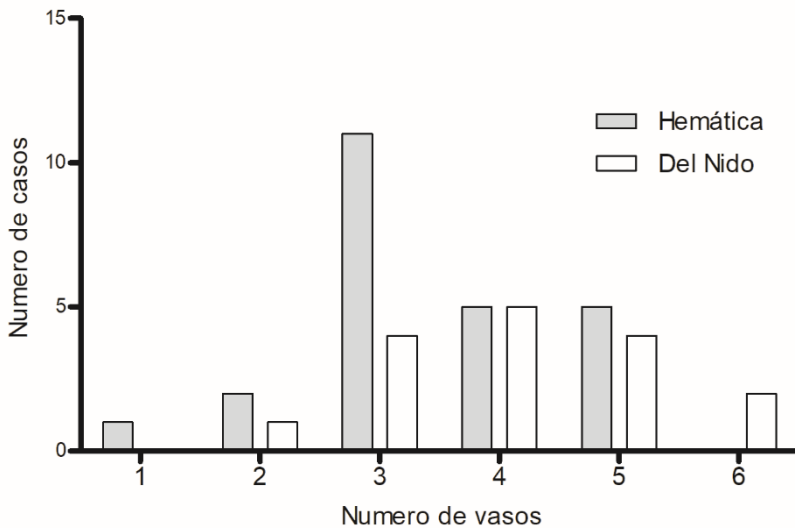
***Tabla 28.** Evaluación de valvulopatía aórtica mediante ecocardiografía antes de cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido. No se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes ( $\chi^2=,624$ ,  $p=,891$ ).*

La incidencia de valvulopatías aórticas antes de la cirugía fue similar en ambos grupos de pacientes ( $\chi^2=,624$ ,  $p=,891$ ; **Tabla 28**). Siete (29,2 %) de los pacientes intervenidos mediante

cardioplejía hemática y ocho (50 %) de los intervenidos mediante cardioplejía del Nido mostraron insuficiencia de la válvula mitral, sin diferencia significativa al comparar ambos grupos ( $\chi^2=1,778$ ,  $p=,182$ ). De forma parecida, no encontramos diferencias significativas en la incidencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad del miocardio (Hemática 58,3 %, del Nido 50,0 %;  $\chi^2=,269$ ,  $p=,604$ ) y de trastorno de relajación del VI (Hemática 79,2 %, del Nido 81,3 %;  $\chi^2=,026$ ,  $p=,872$ ). El 20,8 % de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática presentó una fracción de eyección del VI anormal, mientras que fue del 50,0 % en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido. Al comparar ambas proporciones no encontramos diferencias significativas ( $\chi^2=3,723$ ,  $p=,054$ ). La incidencia de hipertensión pulmonar, valorada ecocardiográficamente, no difirió entre grupos de pacientes (Hemática 20,8 %, del Nido 25,0 %;  $\chi^2=,096$ ,  $p=,757$ ). De igual forma, la ecografía doppler mostró alteraciones en el flujo carotídeo en un 9,5 % de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y en un 33,3 % de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido ( $\chi^2=3,167$ ,  $p=,075$ ). Finalmente, la presencia y severidad de la estenosis carotídea resultó similar en ambo grupos de pacientes ( $\chi^2=4,014$ ,  $p=,134$ ).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Mediante coronariografía se determinó el número de vasos coronarios afectados, así como la presencia de stent previo y su permeabilidad. El número de vasos afectados no difirió al comparar ambos grupos de pacientes ( $\chi^2=5,324$ ,  $p=,378$ ; **Figura 20**).



**Figura 20.** Número de vasos coronarios afectados previo a cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (barras completas) y mediante cardioplejía del Nido (barras vacías) determinado mediante coronariografía. No se encontró diferencia significativa al comparar ambos grupos ( $\chi^2=5,324$ ,  $p=,378$ ).

Tres pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y cuatro mediante cardioplejía del Nido portaban un stent al momento del diagnóstico ( $\chi^2=1,039$ ,  $p=,308$ ). En dos de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y stent éste se encontró obstruido, mientras que en todos los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido con stent éste se encontró obstruido (*Figura 20*).

Se evaluaron una serie de marcadores hematológicos, de hemostasia, metabólicos, de sepsis, hepáticos, renales y de equilibrio ácido/base en todos los pacientes antes de ser sometidos a cirugía (*Tabla 29*). Sólo encontramos diferencia significativa en uno de los marcadores evaluados. Los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática mostraron unos mayores niveles de exceso de bases ( $U=114,5$ ,  $p=,032$ ).

| Marcadores        | Cardioplejía Hemática (n=24) | Cardioplejía del Nido (n=16) | P    |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|------|
| <b>Cardíacos</b>  |                              |                              |      |
| hs-cTnT (ng/L)    | 16,84 (7,08-65,36)           | 12,89 (4,72-61,83)           | ,158 |
| NT-proBNP (pg/mL) | 320,5 (41,6-1940,8)          | 487,0 (37,8-2086,2)          | ,988 |
| CK-MB (ng/mL)     | 60,5 (27,5-165,5)            | 51,5 (33,2-110,3)            | ,281 |
| LDH (U/L)         | 366,0 (270,4-592,6)          | 371,0 (287,4-739,2)          | ,976 |

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

| <b>Hematológicos</b>                         |                     |                     |      |
|--|---------------------|---------------------|------|
| Hemoglobina (g/dL)                           | 12,8 (10,6-15,3)    | 12,2 (9,5-14,5)     | ,543 |
| Hematocrito (%)                              | 38,4 (32,5-44,9)    | 36,8 (29,3-43,1)    | ,341 |
| Leucocitos (x10 <sup>3</sup><br>células/mL)  | 6,78 (4,99-10,73)   | 6,28 (4,2-8,59)     | ,740 |
| Neutrófilos (x10 <sup>3</sup><br>células/mL) | 4,15 (2,67-6,48)    | 3,71 (2,50-5,63)    | ,890 |
| Neutrófilos (%)                              | 61,4 (52,4-70,5)    | 61,9 (50,8-72,2)    | ,590 |
| Linfocitos (x10 <sup>3</sup><br>células/mL)  | 2,0 (1,3-2,6)       | 1,7 (1,1-2,6)       | ,103 |
| <b>Hemostasia</b>                            |                     |                     |      |
| Plaquetas (x10 <sup>3</sup><br>células/mL)   | 197,0 (158,0-308,5) | 238,0 (146,6-329,1) | ,384 |
| Índice de Quick (%)                          | 89,5 (71,5-100,0)   | 92,0 (81,7-100,0)   | ,325 |
| INR (u.a.)                                   | 1,11 (1,00-1,29)    | 1,09 (1,01-1,17)    | ,463 |
| TTPA (s)                                     | 32,0 (29,1-39,7)    | 31,6 (28,0-35,2)    | ,294 |
| Tiempo protrombina (s)                       | 15,8 (13,3-17,9)    | 15,6 (14,6-16,5)    | ,543 |
| Fibrinógeno (mg/dL)                          | 397,0 (294,5-554,5) | 440,0 (352,0-628,9) | ,151 |
| <b>Metabólicos</b>                           |                     |                     |      |
| Triglicéridos (mg/dL)                        | 137,0 (73,5-213,0)  | 124,0 (78,9-237,5)  | ,669 |
| Colesterol total<br>(mg/dL)                  | 122,5 (80,0-189,0)  | 118,5 (62,6-195,3)  | ,967 |
| Colesterol HDL<br>(mg/dL)                    | 30,0 (20,0-39,5)    | 31,0 (22,4-42,2)    | ,455 |
| Colesterol LDL<br>(mg/dL)                    | 68,0 (32,0-110,5)   | 69,5 (41,2-126,3)   | ,355 |
| Glucosa media (mg/dL)                        | 140,0 (112,5-220,0) | 168,5 (112,2-212,6) | ,240 |

JOSÉ CORTELL BALLESTER

|                              |                     |                     |      |
|------------------------------|---------------------|---------------------|------|
| HbA1c (%)                    | 6,50 (5,55-9,30)    | 7,50 (5,53-9,03)    | ,240 |
| Glucosa (mg/dL)              | 109,5 (77,5-189,0)  | 135,0 (82,3-190,0)  | ,077 |
| <b>Sepsis</b>                |                     |                     |      |
| Fosfatasa alcalina (U/L)     | 61,0 (43,4-95,2)    | 69,5 (44,4-112,9)   | ,125 |
| Temperatura (°C)             | 36,0 (35,0-36,8)    | 36,0 (34,9-36,9)    | ,547 |
| Bilirrubina total (mg/dL)    | 0,52 (0,31-1,03)    | 0,43 (0,23-1,01)    | ,344 |
| <b>Hepáticos</b>             |                     |                     |      |
| GGT (U/L)                    | 21,0 (13,4-47,4)    | 26,5 (12,7-72,6)    | ,317 |
| AST (U/L)                    | 21,5 (15,0-36,0)    | 20,5 (14,7-33,2)    | ,989 |
| ALT (U/L)                    | 21,0 (11,5-53,5)    | 19,5 (8,6-37,8)     | ,306 |
| <b>Renales</b>               |                     |                     |      |
| Filtrado glomerular (mL/min) | 87,5 (49,0-108,0)   | 88,0 (50,4-106,0)   | ,967 |
| Osmolaridad (mosm/kg)        | 289,0 (283,0-296,0) | 288,0 (257,0-296,5) | ,701 |
| Fósforo (mg/dL)              | 3,45 (2,76-4,34)    | 3,55 (3,00-4,03)    | ,678 |
| Na <sup>+</sup> (mEq/L)      | 138,5 (136,5-143,0) | 138,0 (135,7-141,3) | ,216 |
| K <sup>+</sup> (mEq/L)       | 4,20 (3,80-4,55)    | 4,30 (3,78-5,02)    | ,389 |
| Cl <sup>-</sup> (mEq/L)      | 104,0 (99,5-106,5)  | 104,0 (100,7-107,6) | ,166 |
| Ca (mEq/L)                   | 8,75 (8,13-9,51)    | 8,90 (8,22-9,55)    | ,485 |
| Mg <sup>2+</sup> (mEq/L)     | 1,92 (1,56-2,16)    | 1,95 (1,44-2,25)    | ,214 |
| Creatina (mg/dL)             | 0,83 (0,54-1,36)    | 0,82 (0,64-1,39)    | ,648 |
| Urea (mg/dL)                 | 36,5 (26,0-62,0)    | 43,0 (31,2-65,3)    | ,075 |
| Proteínas totales (g/dL)     | 6,15 (5,00-7,25)    | 6,40 (5,55-7,28)    | ,092 |
| <b>Equilibrio ácido/base</b> |                     |                     |      |
| pH                           | 7,43 (7,34-7,48)    | 7,43 (7,35-7,50)    | ,498 |

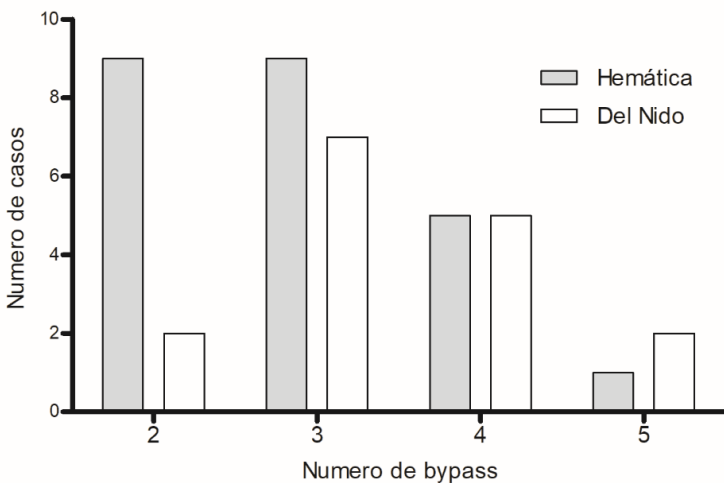
CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

|                                       |                     |                     |      |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|------|
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) | 27,2 (25,0-29,0)    | 26,2 (22,9-34,9)    | ,060 |
| Exceso de base (mEq/L)                | 2,70 (0,30-4,40)    | 1,50 (-1,36-3,29)   | ,032 |
| FiO <sub>2</sub> (%)                  | 50,0 (50,0-70,0)    | 50,0 (40,0-79,0)    | ,598 |
| SpO <sub>2</sub> (%)                  | 99,0 (97,4-100,0)   | 99,0 (97,1-100,0)   | ,956 |
| pO <sub>2</sub> (mmHg)                | 156,0 (112,5-377,0) | 189,5 (93,4-320,4)  | ,140 |
| pCO <sub>2</sub> (mmHg)               | 40,1 (35,9-51,6)    | 38,6 (30,0-49,2)    | ,087 |
| pO <sub>2</sub> 50 (mmHg)             | 25,3 (24,0-28,6)    | 25,7 (23,2-30,0)    | ,923 |
| pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>     | 312,5 (223,0-486,0) | 366,0 (219,1-542,4) | ,147 |
| Lactato (mmol/L)                      | 0,80 (0,50-1,80)    | 0,85 (0,50-1,63)    | ,901 |

*Tabla 29. Marcadores cardíacos, hematológicos, de hemostasia, metabólicos, de sepsis, hepáticos, renales y de equilibrio ácido/base antes de cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y mediante cardioplejía del Nido. Las variables fueron comparadas entre ambos grupos de pacientes mediante el test de Mann-Whitney. hs-cTnT, troponina T ultrasensible; NT-proBNP, péptido natriurético derivado del cerebro; CK-MB, creatina quinasa-MB; LDH, lactato deshidrogenasa; INR, coeficiente internacional normalizado; TTPA, Tiempo trombolastina parcial activada; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL lipoproteína de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glicosilada; GGT, gamma-glutamil transferasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; FiO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno, SpO<sub>2</sub>, saturación arterial de oxígeno; pO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno; pCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono; pO<sub>2</sub> 50, presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina se satura al 50%. Las variables se representan como mediana (percentiles 10 y 90).*

Como resultado de las pruebas diagnósticas todos los pacientes fueron calificados como candidatos para CRC. En un similar número de pacientes en ambos grupos (Hemática 41,7 %, del Nido 43,8 %;  $\chi^2=,017$ ,  $p=,896$ ) se diagnosticó obstrucción del tronco coronario izquierdo.

En el transcurso de la cirugía cardíaca se implantó un similar número de bypass en los pacientes de ambos grupos ( $\chi^2=3,581$ ,  $p=,310$ ; **Figura 21**).

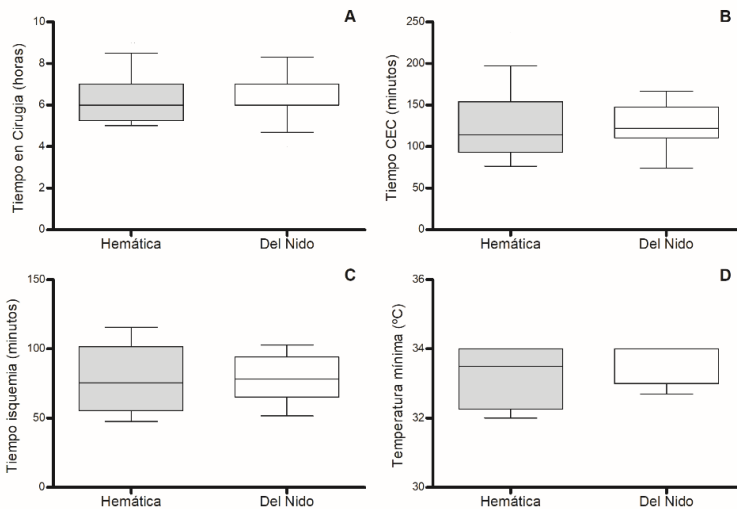


**Figura 21.** Número de bypass implantados en cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (barras completas) y mediante cardioplejía del Nido (barras vacías) determinado mediante coronariografía. No se encontró diferencia significativa al comparar ambos grupos ( $\chi^2=3,581$ ,  $p=,310$ ).



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La revascularización alcanzada durante la cirugía cardíaca fue similar en ambos grupos de pacientes (Hemática 58,3 %, del Nido 68,8 %;  $\chi^2=,444$ ,  $p=,505$ ). En la gran mayoría de los pacientes se implantaron bypass de tipo mixto mamaria y safena (Hemática 91,7 %, del Nido 87,5 %).



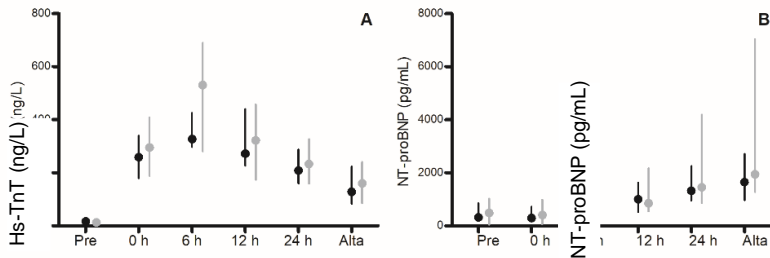
**Figura 22.** Duración de la cirugía cardíaca (A), tiempo en circulación extracorpórea (CEC, B), tiempo en isquemia del miocardio (C) y temperatura mínima durante la cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (barras completas) y mediante cardioplejía del Nido (barras vacías). Las cajas representan el valor de la

*mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90.*

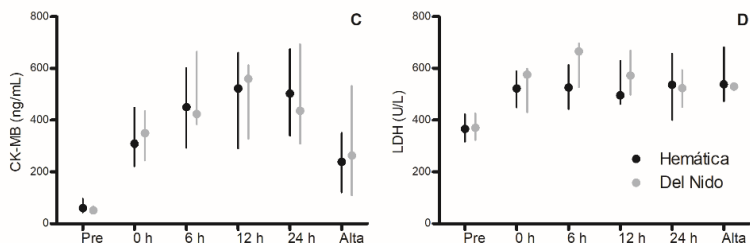
La duración de la cirugía cardíaca no difirió al comparar los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática con los intervenidos mediante cardioplejía del Nido (U=167,5, p=,487; **Figura 22A**). De igual forma, el tiempo en circulación extracorpórea (CEC; U=172,0, p=,581; **Figura 22B**), en isquemia (U=179,0, p=,719; **Figura 22C**) y la temperatura mínima durante la operación (U=147,0, p=,162; **Figura 22D**) fue similar en ambos grupos de pacientes.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Para dar respuesta al **objetivo 1** (*Determinar el efecto sobre el miocardio en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática a través de la medición de las enzimas cardíacas*, examinamos el efecto de la cardioplejía y el postoperatorio sobre los niveles de hs-cTnT y NT-proBNP en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido.



**Figura 23.** Niveles de troponina T ultrasensible (hs-cTnT) y propéptido natriurético derivado del cerebro (NT-proBNP), en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida.



**Figura 24.** Niveles de creatina quinasa-MB (CK-MB, C) y lactato deshidrogenasa (LDH, D) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida.

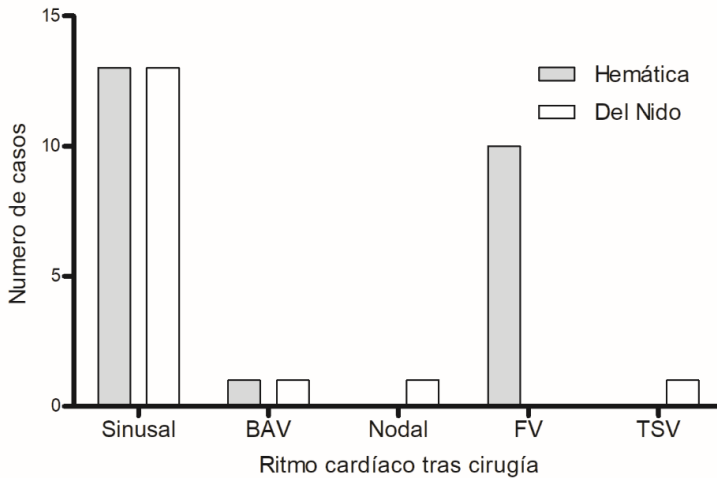
En el estudio también se analizaron los niveles de CK-MB y LDH, ya que estos marcadores enzimáticos son frecuentemente utilizados para valorar la lesión miocárdica. Sin embargo, no los utilizamos para la discusión al no haber encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los grupos y debido a que dispusimos de marcadores de lesión cardíaca más específica y sensible como es la hs-cTnT.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Podemos concluir que no encontramos diferencias significativas entre grupos en ninguno de los marcadores cardiacos analizados durante la evolución de los pacientes (*Figuras 23 y 24*).

Para dar respuesta al **objetivo 2** (*Determinar el efecto sobre el ritmo cardíaco a la salida de isquemia de la circulación extracorpórea en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido en comparación con la cardioplejía hemática a través del análisis del ritmo cardíaco y los principales iones sanguíneos implicados*), examinamos el efecto de la cardioplejía y los distintos ritmos cardíacos observados a la salida de isquemia, así como los cambios en el postoperatorio sobre los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



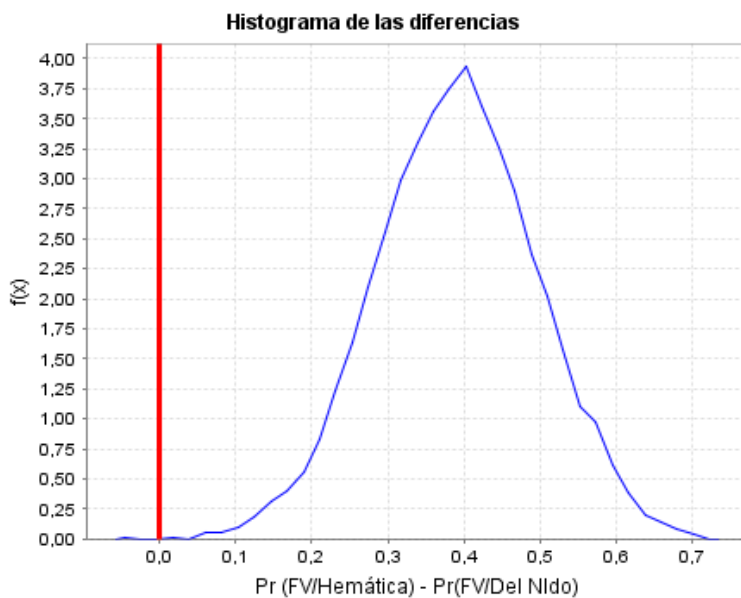
**Figura 25.** Ritmo cardíaco tras cirugía en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (barras completas) y mediante cardioplejía del Nido (barras vacías) determinado mediante electrocardiografía. Encontramos diferencia significativa al comparar ambos grupos ( $\chi^2=10,833$ ,  $p=,029$ ). BAV, bloqueo auricoventricular; FV, fibrilación ventricular; TSV, taquicardia supraventricular.

Observamos diferencias significativas en el ritmo cardíaco tras la cirugía al comparar ambos grupos de pacientes ( $\chi^2=10,833$ ,  $p=,029$ ), Cabe destacar la alta incidencia de FV tras la cirugía en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (41,7 %) (**Figura 25**). A pesar de no haber presentado ningún caso de FV en el grupo de la cardioplejía del Nido, para estudiar la

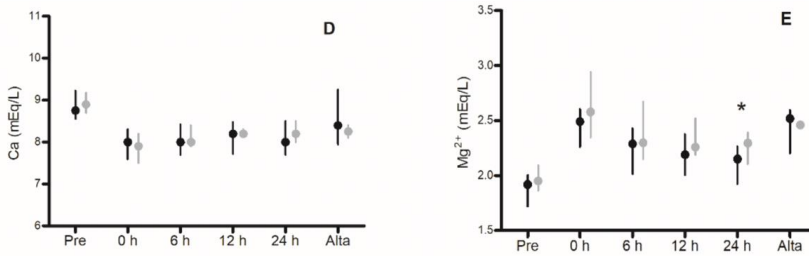
responsabilidad de la cardioplejía en la diferencia de FV, hemos ajustado un modelo multivariable en el que se comprueba que la responsabilidad sobre la FV a la salida de isquemia es debida a la cardioplejía de manera significativa y no al antecedente de infarto IAM (*ver anexo 1*). El análisis se ha profundizado mediante estadística bayesiana, capaz de estudiar probabilidades cuando en la muestra no encontramos ningún evento. La probabilidad de FV con cardioplejía hemática es 42% (IC 95% = 23,8 a 63,4%) y con la del Nido es sólo del 1,4% (IC 95% = 0 a 14,3%). Y la probabilidad de que la FV sea más probable con la cardioplejía hemática que con la del Nido es superior al 99,9% (*ver anexo 1*). Específicamente, con una probabilidad de 95% la diferencia de probabilidades de presentar FV es de 18% a 59% a favor de la hemática (*Figura 26*).



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



**Figura 26.** Histograma que muestra las diferencias en la probabilidad de fibrilación ventricular entre la cardioplejía hemática y cardioplejía del Nido (*detalles anexo 1*).



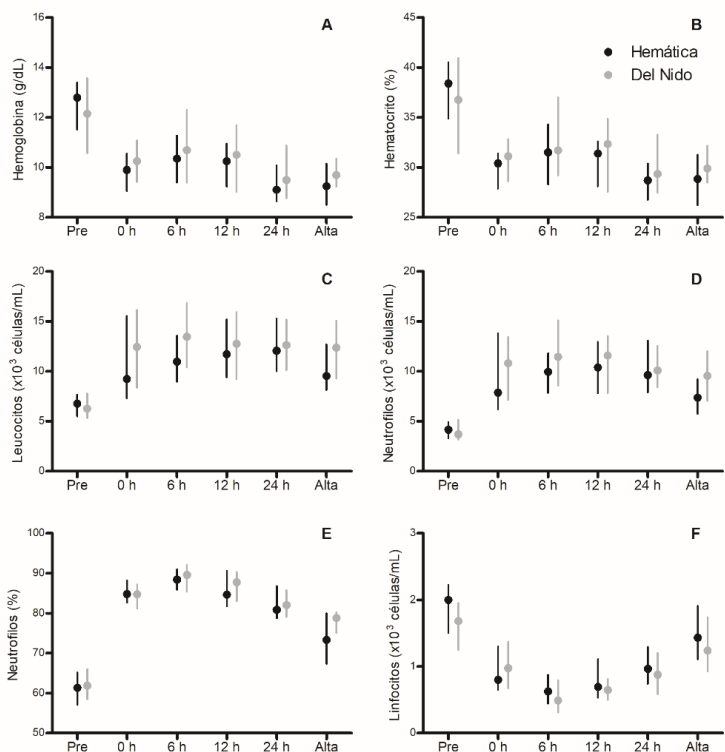
**Figura 27.** Niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  total (D),  $\text{Mg}^{2+}$  (E) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida. \*  $p < 0,05$  hemática vs del Nido.

Observamos unos mayores niveles de  $\text{Mg}^{2+}$  circulantes ( $U=49,0$ ,  $p=0,029$ ) tras 24 horas de la cirugía en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido en comparación con los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (**Figura 27**). Para estudiar la responsabilidad de la cardioplejía en la diferencia de  $\text{Mg}^{2+}$ , hemos ajustado un modelo multivariable en el que se comprueba que la responsabilidad sobre los niveles de  $\text{Mg}^{2+}$  a las 24 horas es debida a los niveles de  $\text{Mg}^{2+}$  a las 12 horas de manera significativa. La cardioplejía también presenta cierto efecto, sin alcanzar la significación estadística (*ver anexo 1*).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

También examinamos el efecto de la cardioplejía y el postoperatorio sobre los niveles de Hb, Hcto, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, índice de Quick, INR, TTPA, TP, fibrinógeno, pH,  $\text{HCO}_3^-$ , exceso de base,  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ , presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina se satura al 50 % ( $\text{pO}_2$  50), cociente  $\text{pO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , lactato, creatina, urea, proteínas totales, AST, ALT y glucosa en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido.

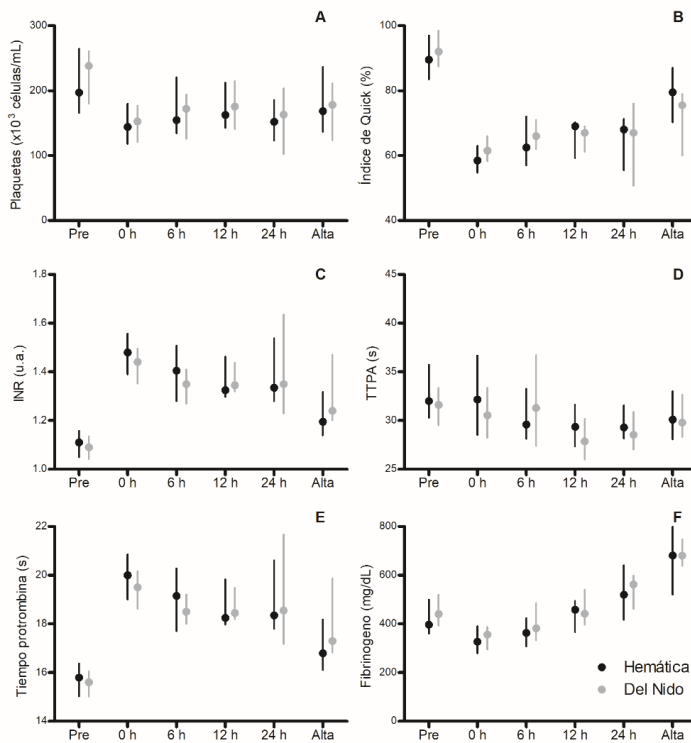
JOSÉ CORTELL BALLESTER



**Figura 28.** Niveles de Hb (A), Hcto (B), leucocitos (C), neutrófilos (D), porcentaje de neutrófilos (E) y linfocitos (F) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

No encontramos diferencias significativas entre grupos en ninguno de los marcadores hematológicos durante la evolución de los pacientes (*Figura 28*).



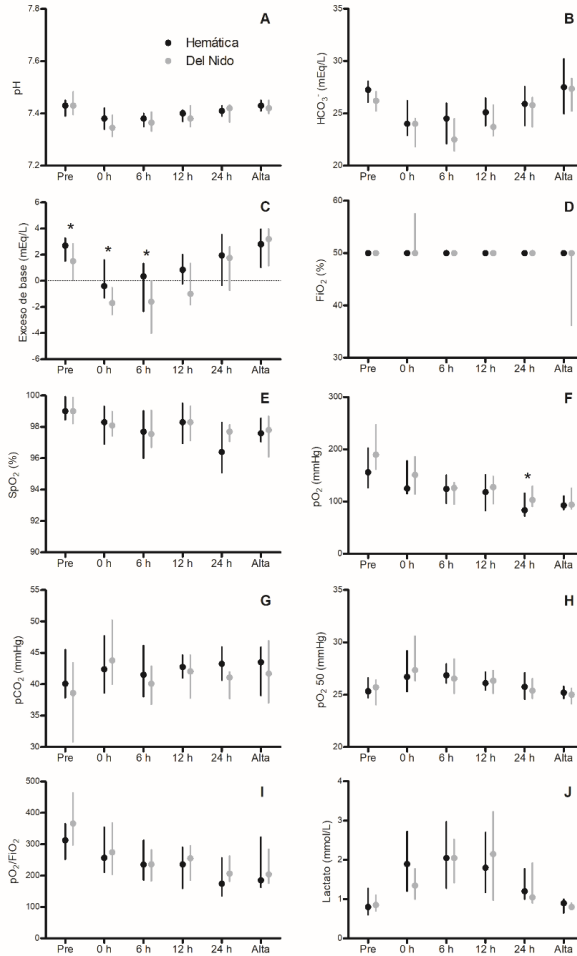
*Figura 29. Marcadores de Hemostasia en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris). Niveles de plaquetas (A), índice de Quick (B), coeficiente internacional normalizado (INR, C),*

JOSÉ CORTELL BALLESTER

*tiempo tromboplastina parcial activada (TTPA, D), tiempo de protrombina (E) y fibrinógeno (F) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida.*

No encontramos diferencias significativas entre grupos en ninguno de los marcadores de hemostasia analizados durante la evolución de los pacientes (**Figura 29**).

**CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**



**Figura 30.** Valores de gasometría en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y cardioplejía del Nido (gris). Niveles de pH (A), bicarbonato (B),

## JOSÉ CORTELL BALLESTER

*exceso de base (C), fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>, D), saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>, E), presión parcial de oxígeno (pO<sub>2</sub>, F) presión parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>, G), presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina se satura al 50 % (pO<sub>2</sub> 50, H), el cociente pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (I) y lactato (J) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida. \* p<0,05 hematológica vs del Nido.*

El exceso de bases antes de la cirugía (U=114,5, p=,032), al ingreso en reanimación (U=111,0, p=,037) y tras 6 horas de la cirugía (U=108,0, p=,044) fue mayor en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido en comparación con los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática, sin embargo, también el exceso de bases fue diferente antes de la cirugía (**Figura 30**). Para estudiar la responsabilidad de la cardioplejía en la diferencia del exceso de bases, hemos ajustado un modelo multivariable en el que se comprueba que la responsabilidad sobre el exceso de bases en la hora 0 es del exceso de bases previo a la cirugía y no de la cardioplejía (**ver anexo I**).

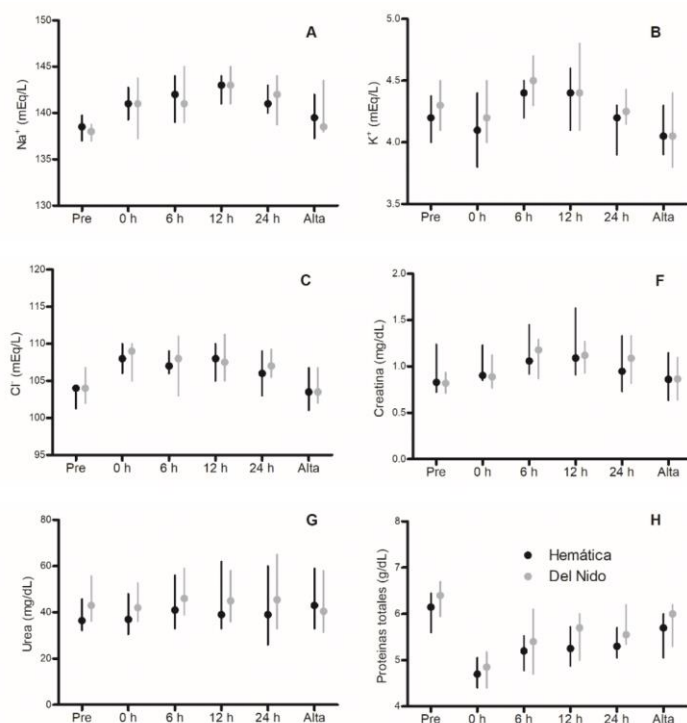


CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El exceso de bases a las 6 horas ( $U=108,0$ ,  $p=,0444$ ) de la cirugía fue mayor en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido en comparación con los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática, sin embargo, también el exceso de bases fue diferente antes de la cirugía (**Figura 30**). Para estudiar la responsabilidad de la cardioplejía en la diferencia del exceso de bases, hemos ajustado un modelo multivariable en el que se comprueba que la responsabilidad sobre el exceso de bases a las 6 horas es del exceso de bases previo a la cirugía y a las 0 horas, y no de la cardioplejía (*ver anexo 1*).

De forma parecida, la  $pO_2$  transcurridas 24 horas de la cirugía ( $U=100,5$ ,  $p=,041$ ) fue mayor en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido en comparación con los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática, sin embargo, también la  $pO_2$  fue diferente antes de la cirugía (**Figura 30**). Para estudiar la responsabilidad de la cardioplejía en la diferencia de la  $pO_2$ , hemos ajustado un modelo multivariable en el que se comprueba que la responsabilidad sobre la  $pO_2$  a las 24 horas de la cirugía es de la  $pO_2$  a las 12 horas de la cirugía. Respecto a la responsabilidad de la cardioplejía, parece tener cierto efecto,

aunque no llegue a ser estadísticamente significativa (*ver anexo I*). No encontramos ninguna otra diferencia significativa debida a la cardioplejía utilizada en la intervención en el resto de equilibrio ácido/base analizados (*Figura 30*).

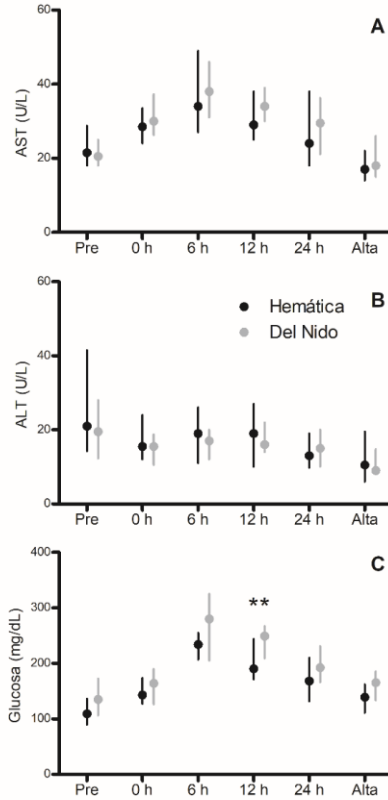


**Figura 31.** Niveles de Na<sup>+</sup> (A), K<sup>+</sup> (B), Cl<sup>-</sup> (C), creatina (F), urea (G) y proteínas totales (H) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la unidad de reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

*de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida. \*  $p < 0,05$  hemática vs del Nido.*

No encontramos ninguna otra diferencia significativa debida a la cardioplejía utilizada en la intervención en el resto de iones y marcadores renales analizados (**Figura 31**).



**Figura 32.** Niveles de aspartato aminotransferasa (AST, A), alanina aminotransferasa (ALT, B) y glucosa (C) en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (negro) y mediante cardioplejía del Nido (gris) antes de la operación, al ingreso en la Unidad de Reanimación y las siguientes 24 horas y al alta. Los símbolos representan el valor de la mediana mientras que las barras de error representan rango inter-cuartil. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test Mann-Whitney en cada uno de los niveles de medida. \*\*  $p < 0,01$  hemática vs del Nido.

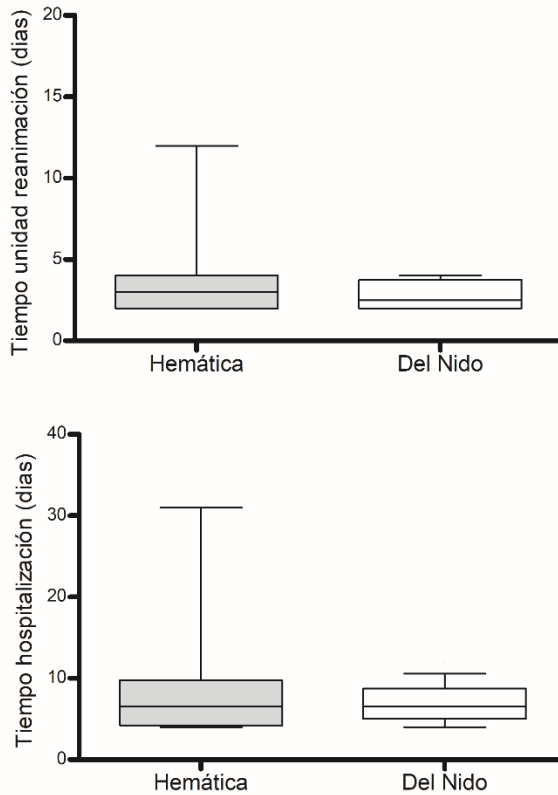
CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Observamos unos mayores niveles de glucosa ( $U=79,0$ ,  $p=0,008$ ) tras 12 horas de la operación en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido en comparación con los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (*Figura 32*). No encontramos ninguna otra diferencia significativa debida a la cardioplejía utilizada en la intervención en el resto de marcadores hepáticos analizados (*Figura 32*). Para estudiar la responsabilidad de la cardioplejía en la diferencia de los niveles de glucosa, hemos ajustado un modelo multivariable en el que se comprueba que la responsabilidad sobre los niveles de glucosa a las 12 horas de la cirugía es de la glucosa a las 6 horas de manera significativa, aunque también presenta cierta influencia la solución de cardioplejía sin llegar a ser estadísticamente significativa (*ver anexo 1*).

Para dar respuesta al **objetivo 3** (*Valorar el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido en comparación a la cardioplejía hemática*), examinamos la necesidad de reingreso, la duración del ingreso en la unidad de reanimación y la posterior hospitalización, y la incidencia de exitus a los 30 días de la cirugía tanto en pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática como en pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido.

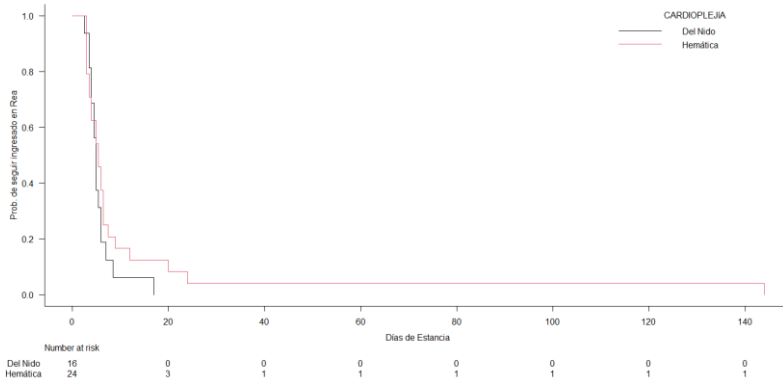
Ninguno de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido necesitó reingresar en la Unidad de Reanimación tras su alta. Sin embargo, cuatro (16,7 %) de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática necesitó reingresar ( $\chi^2=2,963$ ,  $p=,085$ ).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



**Figura 33.** *Días transcurridos en la Unidad de Reanimación (arriba) y adicionales en hospitalización (abajo) tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90.*

JOSÉ CORTELL BALLESTER



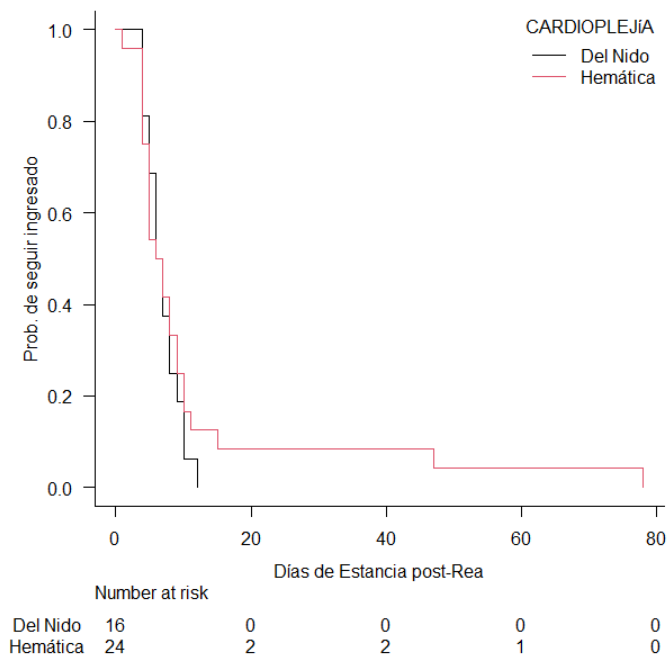
**Figura 34.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Probabilidad de seguir ingresado en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.

|                              | n  | Mediana supervivencia | 95% IC | p     |
|------------------------------|----|-----------------------|--------|-------|
| <b>Cardioplejía del Nido</b> | 16 | 2,5                   | 2-3    | 0,178 |
| <b>Cardioplejía hemática</b> | 24 | 3,0                   | 2-3    |       |

**Tabla 30.** Estancia media en días en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA



**Figura 35.** *Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Probabilidad de seguir ingresado en la sala de hospitalización tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.*

|                              | n  | Mediana supervivencia | 95% IC | p     |
|------------------------------|----|-----------------------|--------|-------|
| <b>Cardioplejía del Nido</b> | 16 | 6,5                   | 5-8    | 0,531 |
| <b>Cardioplejía hemática</b> | 24 | 6,5                   | 5-9    |       |

*Tabla 31. Estancia media en días en la sala de hospitalización tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.*

No encontramos diferencias significativas entre grupos de pacientes al comparar el tiempo en la Unidad de Reanimación (hemática 4,8, del Nido 2,8 días promedio,  $U=160,0$ ,  $p=,350$ ) y adicional tiempo de hospitalización (hemática 11,3, del Nido 6,9 días promedio,  $U=190,0$ ,  $p=,956$ ) tras la cirugía cardíaca (**Figura 33**). En el posterior análisis de supervivencia la probabilidad de seguir ingresado en la Unidad de Reanimación (**Figura 34 y Tabla 30**) y en la sala de hospitalización (**Figura 35 y Tabla 31**) no hubo una diferencia significativa entre ambas cardioplejías

Dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (8,3 %) causaron exitus en los siguientes 30 días a la cirugía cardíaca,

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

mientras que ninguno de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido causaron exitus en los siguientes 30 días a la cirugía ( $\chi^2=1,404$ ,  $p=,236$ ).

Para dar respuesta al **Objetivo 4:** *Evaluar las complicaciones postoperatorias en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática.* Examinamos la incidencia de complicaciones hemorrágicas, hemodinámicas, respiratorias, renales, neurológicas e infecciosas durante el postoperatorio.

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, dos pacientes (8,3 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática presentaron sangrado y uno (4,2 %), del mismo grupo, presentó taponamiento durante su estancia en la Unidad de Reanimación. Además, dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y uno mediante cardioplejía del Nido presentaron hemotórax (8,3 % vs 6,3 %,  $\chi^2=,060$ ,  $p=,806$ ).

En cuanto a las complicaciones hemodinámicas, ningún paciente presentó infarto agudo de miocardio o shock cardiogénico. Cuatro pacientes (16,7 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática y tres (18,8 %) mediante cardioplejía del Nido presentaron síndrome de bajo gasto cardíaco ( $\chi^2=,029$ ,  $p=,865$ ).

En relación a las complicaciones de origen respiratorio, ocho pacientes (33,3 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática y tres pacientes (18,8 %) intervenidos mediante cardioplejía del

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Nido presentaron derrame pleural ( $\chi^2=1,024$ ,  $p=,312$ ). Este derrame fue bilateral en el 37,5 % y en el 33,3 % de los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido respectivamente ( $\chi^2=,016$ ,  $p=,898$ ). Cinco pacientes (20,8 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática y 2 pacientes (12,5 %) intervenidos mediante cardioplejía del Nido ( $\chi^2=,462$ ,  $p=,497$ ) necesitaron drenaje torácico durante su estancia en la unidad de reanimación. Un paciente intervenido mediante cardioplejía hemática presentó edema agudo de pulmón y dos del mismo grupo presentaron neumonía durante el postoperatorio en la Unidad de Reanimación. El mismo número de pacientes, tres pacientes con cardioplejía hemática (12,5 %) y tres Del Nido (18,8 %), presentaron atelectasia ( $\chi^2=,294$ ,  $p=,588$ ). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de horas de ventilación mecánica necesarias en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido (*Figura 36 y Tabla 32*).

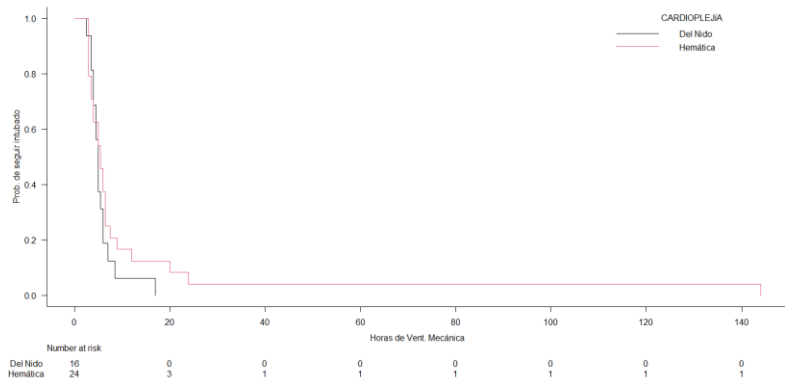
El 29,2 % de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y el 31,3 % de los intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentaron insuficiencia renal ( $\chi^2=,020$ ,  $p=,888$ ). De

estos pacientes, la diuresis se vio conservada en cuatro pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y tres de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido, se observó oliguria en dos pacientes en ambos grupos, mientras que únicamente uno de los pacientes intervenido mediante cardioplejía hemática presentó anuria ( $\chi^2=,833$ ,  $p=,659$ ), precisando hemodiálisis por un cuadro séptico. La aplicación de hemodiálisis fue necesaria en dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática durante su estancia en la Unidad de Reanimación ( $\chi^2=1,404$ ,  $p=,236$ ), un paciente por cuadro séptico y otro por neumonía.

Cuatro pacientes (16,7 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática y dos pacientes (12,5 %) intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentaron complicaciones de origen neurológico ( $\chi^2=,131$ ,  $p=,718$ ). Un paciente en cada grupo presentó ataque isquémico transitorio, un paciente intervenido mediante cardioplejía hemática presentó hemorragia subaracnoidea mientras que sufrieron delirios dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y uno intervenido mediante cardioplejía del Nido ( $\chi^2=,750$ ,  $p=,687$ ).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
 SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
 CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
 MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Tres pacientes (12,5 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática presentaron infección (1 infección de la herida quirúrgica de la extremidad, 1 infección de herida del esternón y 1 sepsis) durante su estancia en la Unidad de Reanimación. La neumonía, considerada en las complicaciones respiratorias, estuvo presente en el paciente que presentó la sepsis y en el paciente con la infección de la herida quirúrgica de la extremidad. Ninguno de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentó infección postoperatoria ( $\chi^2=2,162$ ,  $p=,141$ ).



**Figura 36.** Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de seguir intubado tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.

|                                  | n  | Mediana<br>Supervivencia | 95% IC  | p     |
|----------------------------------|----|--------------------------|---------|-------|
| <b>Cardioplejía<br/>del Nido</b> | 16 | 5,0                      | 4-6     | 0,264 |
| <b>Cardioplejía<br/>hemática</b> | 24 | 5,5                      | 3,5-6,5 |       |

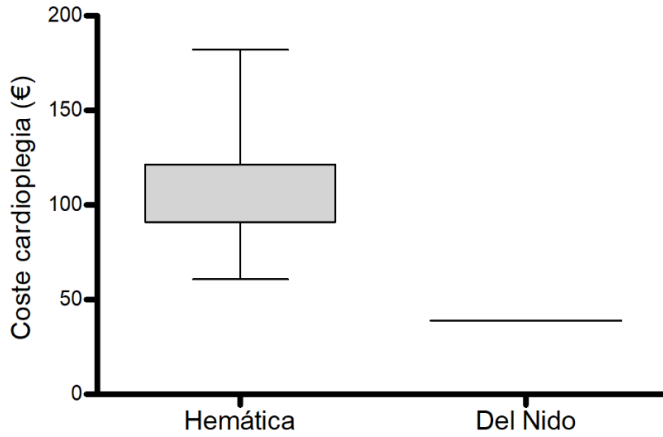
*Tabla 32. Horas de ventilación mecánica en la Unidad de Reanimación tras la cirugía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido.*



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Para dar respuesta al **objetivo 5** (*analizar el coste derivado de la utilización de cardioplejía Del Nido en comparación con la cardioplejía hemática*), calculamos el impacto para el gasto sanitario de aplicar las cardioplejías en cada intervención en función del número de dosis y los costes de compra y manipulación de cada tipo de cardioplejía.

Todos los pacientes a los que se le aplicó la cardioplejía del Nido necesitaron una única dosis con un coste de 38,95 €, mientras que los pacientes con cardioplejía hemática necesitaron de 2 a 6 dosis (media 3,75 dosis), con un coste de 30,35 €/dosis. Esto resulta en un coste promedio de la cardioplejía hemática de 113,75 € por intervención (*Figura 37*).



*Figura 37. Costes derivados de la aplicación de la cardioplejía en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido. Las cajas representan el valor de la mediana y el rango inter-cuartil mientras que las barras de error los percentiles 10 y 90.*

## **VI. DISCUSIÓN**



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La protección miocárdica óptima durante la cirugía cardíaca es un componente clave para la consecución de un procedimiento satisfactorio (314). Son múltiples los métodos desarrollados con el objetivo de mejorar la protección miocárdica, siendo un tema de debate en la actualidad. Desde la década de 1950 se han llevado a cabo investigaciones y se han desarrollado estrategias para mejorar la protección miocárdica y prevenir lesiones isquémicas (135, 315, 316). El uso de la hipotermia y las soluciones de cardioplejía hiperkaliémicas se convirtieron en la práctica clínica estándar en muchos de los programas de cirugía cardíaca a nivel mundial (317). Sin embargo, a pesar de la multitud de sistemas de cardioplejía disponibles, existe una falta de consenso sobre la composición, la ruta y la técnica, y no existe una solución de cardioplejía preferible para mejorar la protección del miocardio (314, 317, 318).

En nuestra institución, la solución de cardioplejía hemática (Buckberg) (228, 231, 233) constituye el método habitual de protección miocárdica durante las intervenciones de cirugía cardiovascular. En ella, la sangre es el principal componente para

administrar la cardioplejía. La administración de la cardioplejía hemática consiste en una primera dosis (mezclada con la sangre del paciente en una proporción 4:1) para inducir la parada cardíaca (dosis de inducción). Posteriormente, se administra la solución de mantenimiento cada 15-20 minutos. Durante el procedimiento, son múltiples las dosis administradas, lo que puede interrumpir la dinámica de la intervención. Finalmente, se administra la solución de reperfusión, que es administrada justo antes del despinzamiento aórtico (319).

En 1995, una nueva fórmula de cardioplejía fue introducida en la cirugía cardíaca de enfermedades congénitas pediátricas (250). Esta fórmula fue patentada como solución despolarizante modificada y de dosis única. Actualmente es conocida como solución o cardioplejía del Nido. Esta solución mixta de sangre y cristalóide se ha asociado con una parada isquémica miocárdica de mayor duración y más segura (256, 261). Se ha dado por supuesto que esta solución preserva los fosfatos intracelulares de alta energía, el pH intracelular y reduce la entrada de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  durante y tras la parada cardíaca isquémica, permitiendo un mayor uso en los programas de cirugía cardíaca de patologías pediátricas congénitas. Por todo ello, actualmente se disponen de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

pocos estudios que evalúen la cardioplejía del Nido en pacientes adultos (320, 321).

La cardioplejía del Nido cuenta en su composición con 2 g/L de sulfato de  $Mg^{2+}$  (que proporciona 7,98 mmol/L o 16,22 mEq/L de  $Mg^{2+}$ ) y lidocaína 1% (130 mg/L). La cardioplejía del Nido contiene una solución base de Plasma-Lyte A, que tiene una composición electrolítica similar al líquido extracelular (*Baxter Healthcare Corporation*, Deerfield, IL). Las concentraciones de electrolitos antes de la adición de aditivos cardiopléjicos son 140 mEq/L de  $Na^+$ , 5 mEq/L de  $K^+$ , 3 mEq/L de  $Mg^{2+}$ , 98 mEq/L de cloruro, 27 mEq/L de acetato y 23 mEq/L gluconato, con un valor de pH de 7,4. Esta formulación sirve como componente cristaloide que se mezcla con la sangre en una proporción 1:4, una parte de sangre total del paciente completamente oxigenada (generalmente obtenida del circuito de la bomba de CEC) y cuatro partes de cristaloide. Sin embargo, la cardioplejía hemática está constituida por una solución base de cardioplejía *Cardi-Braun* Mantenimiento (*B. Braun Medical*, Barcelona, España) que sirve como componente cristaloide, que se mezcla con la

sangre en una proporción 4:1, cuatro partes de sangre y una parte de solución cardiopléjica cristalóide.

Es importante tener en cuenta que en la cardioplejía del Nido no hay  $\text{Ca}^{2+}$  en la solución base. La concentración final de  $\text{Ca}^{2+}$  de esta cardioplejía se puede describir como traza, ya que el 20% del volumen administrado contiene sangre del paciente. Esta es una consideración importante al haberse demostrado que es preferible la presencia de traza de  $\text{Ca}^{2+}$  en las soluciones cardiopléjicas en comparación con los niveles acalcémicos o normales (250, 253-256). Sin embargo, la cantidad de calcio en la cardioplejía hemática es cuatro veces mayor que la presente en la cardioplejía del Nido. La dilución de la solución de cardioplejía hemática es 4:1, cuatro partes de sangre y una de cristalóide (sin  $\text{Ca}^{2+}$  en su composición).

El sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ) se encuentra en la composición de la solución cardiopléjica del Nido y posee la propiedad de bloquear los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , lo que puede ayudar a prevenir la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  durante la reperfusión y puede proteger frente a especies reactivas del oxígeno. Se ha observado que el suplemento de  $\text{Mg}^{2+}$  reduce el tamaño del infarto cuando se administra antes de la reperfusión. El magnesio aumenta la



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

tolerancia del miocardio a la isquemia, posiblemente debido a que relaja las miofibrillas y disminuye la demanda de trifosfato de adenosina (322).

La lidocaína, también presente en la cardioplejia del Nido, es un aditivo común cuyo mecanismo beneficioso no está claramente definido. Las posibilidades incluyen la vasodilatación coronaria para mejorar la administración de la cardioplejía, la prevención de las arritmias post-reperfusión y la disminución del influjo de  $\text{Na}^+$  a través de la 'corriente de ventana' durante la parada. Durante la parada cardiopléjica, el potencial de membrana se estabiliza a un nivel relativamente despolarizado en el que una pequeña corriente de entrada tónica de  $\text{Na}^+$  está activa. Esta 'corriente ventana' está relacionada con una pequeña proporción de los canales de  $\text{Na}^+$  regulados por voltaje que están disponibles, abiertos y en estado activo (179, 187, 323). Esto constituye un potencial inconveniente de la parada cardiopléjica despolarizante ya que el influjo de  $\text{Na}^+$  se cree que es el principal impulsor de la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  (273, 324). En vistas a una potencial optimización de la formulación de la cardioplejía del Nido, el estudio de O'Blenes et al. (256) confirma que la lidocaína

desplaza las curvas de activación e inactivación de los canales del  $\text{Na}^+$  de manera que minimiza el potencial para la ‘corriente ventana’ del  $\text{Na}^+$ . Esto puede aportar un importante mecanismo beneficioso a la cardioplejía del Nido y la concentración de lidocaína en la formulación actual parece ser suficiente.

### **Potasio**

Las altas concentraciones de potasio en las soluciones cardioplégicas pueden ser otro factor que contribuya a la disfunción cardíaca postoperatoria y a su morbilidad relacionada (133, 251, 325). Actualmente, más del 99% de las soluciones cardioplégicas y la mayoría de las soluciones de preservación de órganos contienen concentraciones de  $\text{K}^+$  mayores de 15 mmol/L, que despolarizan el potencial de membrana de las células del miocardio desde su ‘punto fijo’ natural de unos -80 mV a aproximadamente -50 mV (257, 325). Las células cardíacas se despolarizan y luego regresan a su estado polarizado normal, lo que predispone a la lesión miocárdica y endotelial (133, 257, 326, 327).

La cardioplejía del Nido cuenta en su composición con 24 mEq/L de  $\text{K}^+$ , lo que ocasiona la parada cardíaca despolarizante.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Desde un punto de vista científico, hay al menos cinco áreas de preocupación por la cardioplejía despolarizante con concentraciones superiores de  $K^+$  de 10 mmol/L en soluciones de cardioplejía y de preservación cardíaca (328):

1. Las membranas celulares de las aurículas, las fibras de Purkinje y los ventrículos se comportan como lo que Leonard S. Gettes denominó 'un electrodo de potasio'. Durante la diástole, el potencial de membrana está cerca del potencial de  $K^+$  de Nernstian en un rango de concentraciones de  $K^+$  extracelular. A medida que la concentración de  $K^+$  extracelular aumenta a 16 mmol/L (-50 mV), la disponibilidad del canal rápido de  $Na^+$  y la conductancia de  $Na^+$  se reducen drásticamente, y el corazón se para en diástole. La parada despolarizada inducida por  $K^+$  se asocia con desequilibrios iónicos y metabólicos, donde la carga de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  puede provocar disfunción miocárdica y lesión microvascular.
2. La alta concentración de  $K^+$  es un potente vasoconstrictor coronario y un agente proespasmótico, que puede aumentar la resistencia vascular y perjudicar la entrega y

la distribución intramiocárdica de la solución cardiopléjica. Aunque la hipotermia moderada puede compensar parcialmente los efectos constrictivos, la disfunción coronaria y el espasmo pueden ocurrir durante el período de recalentamiento y activación, siendo un momento de alta vulnerabilidad.

3. La alta concentración de  $K^+$  puede despolarizar y activar el endotelio vascular, convirtiéndolo en poroso (fugas), favoreciendo así un *status* proinflamatorio y protrombótico.
4. La alta concentración de  $K^+$  se asocia con arritmias de reperfusión y trastornos de la conducción.
5. La alta concentración de  $K^+$  se ha asociado con un bajo gasto cardíaco y aturdimiento contráctil postoperatorio.

### **Lidocaína**

La lidocaína es un anestésico local amida (329, 330). Se clasifica como un bloqueador del canal de  $Na^+$  y es un antiarrítmico de uso frecuente. Pertenece a los fármacos antiarrítmicos de clase IB (329, 330), disminuye la pendiente de la despolarización de la fase 4 y aumenta el umbral de corriente eléctrica diastólica en las

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

fibras de Purkinje (329, 330). El bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  aumenta el período refractario del miocito cardíaco y, por ello, aumenta el umbral de FV (331). La lidocaína tiene una vida media de unos 90 minutos, lo que la hace ideal como adyuvante en la composición de las cardioplejías, dado que la mayor parte de la intervenciones presentan unos tiempos de isquemia inferiores (332).

La acción prolongada de la lidocaína cuando se usa en la fórmula de cardioplejía puede proporcionar una mejor preservación de los miocitos durante la parada isquémica (250, 333). La administración conjunta de lidocaína y  $\text{Mg}^{2+}$  en la cardioplejía del Nido puede haber proporcionado una mayor protección contra las lesiones. Al inhibir la afluencia de protones intracelulares a través del bloqueo del canal de  $\text{Na}^+$  y de los agentes tamponadores, como la anhidrasa carbónica, las reservas de glucógeno intracelular pueden ser utilizadas para proporcionar reservas adicionales de ATP durante la isquemia.

### **Magnesio**

El ion  $\text{Ca}^{2+}$  es el principal factor regulador del sistema de contracción miocárdica. Por otro lado, se encuentra el  $\text{Mg}^{2+}$ , segundo catión divalente intracelular más importante y cofactor obligado en muchos de los sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo energético. El  $\text{Mg}^{2+}$  actúa también como antagonista natural del  $\text{Ca}^{2+}$ , regulando la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula y contribuyendo en la generación y regulación de los procesos de transporte de los canales iónicos en los miocitos (334). Es un cofactor del sistema de ATPasa  $\text{Mg}^{2+}$ -dependiente, que proporciona energía para la contracción del miocardio y permite que las bombas de membrana de  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  mantengan la homeostasis intracelular (199, 335).

Se ha observado que altas concentraciones de  $\text{Mg}^{2+}$  extracelular mejoran la preservación miocárdica durante la isquemia al reducir la lesión post-reperfusión inducida por la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ . El  $\text{Mg}^{2+}$  contrarresta los efectos deletéreos del  $\text{Ca}^{2+}$  al permitir preservar los fosfatos de alta energía y, con ello, mejorar la recuperación de la función mecánica del corazón tras la isquemia y suprimir las arritmias post-reperfusión (336-340).

Estudios en animales han demostrado que el  $\text{MgSO}_4$  atenúa el

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

grado de necrosis miocárdica y juega un papel cardioprotector en la lesión inducida por isquemia-reperusión. Se ha visto que el aumento de  $Mg^{2+}$  prolonga el período refractario efectivo de la célula miocárdica (341) y aumenta el umbral de contracción ventricular prematura (342). De igual modo, en miocitos de ventrículos humanos, se observó una disminución de la excitabilidad cuando la concentración de  $Mg^{2+}$  extracelular era elevada (343). Es por ello que, los efectos beneficiosos de la administración de  $MgSO_4$  durante el periodo de reperusión en la CEC puede ser consecuencia del mantenimiento de la estabilización de la membrana y de la reducción de la vulnerabilidad del mecanismo automático y de reentrada (344).

En la cirugía cardíaca se producen dos condiciones que favorecen la aparición de los efectos deletéreos relacionados con el  $Ca^{2+}$ , la hipomagnesemia y la hiperpotasemia. En relación a la hipomagnesemia, se ha observado que son distintas las causas que pueden ocasionar una disminución de  $Mg^{2+}$  en los pacientes, entre las que se incluyen la isquemia, las alteraciones electrolíticas, las toxicidades de ciertos medicamentos, así como el incremento de catecolaminas y la consiguiente lipólisis

asociada con el dolor durante el IAM (345-350). Todas estas condiciones, presentes en la CEC, aumentan la probabilidad de un incremento de la automatización anormal cardíaca. El déficit de  $Mg^{2+}$  puede afectar a la bomba iónica de  $Na^+-K^+$ , favoreciendo arritmias potencialmente letales debidas a las alteraciones en el potencial de membrana, la conductancia de  $K^+$  y a la repolarización (351). En relación al potasio, como se ha comentado anteriormente, en la cirugía cardíaca la hiperpotasemia induce la entrada de iones de  $Ca^{2+}$  en las células, lo que ocasiona un aumento de la tensión miocárdica con la consiguiente disminución de ATP. Por esta razón, la adición de  $Mg^{2+}$  a la solución cardiopléjica puede contrarrestar el efecto del  $Ca^{2+}$  y prevenir la pérdida de ATP debido a la contracción (352-354).

Brookes y Fry (352) estudiaron los cambios en la concentración sérica de  $Mg^{2+}$  durante las primeras 24 horas tras la cirugía cardíaca. Encontraron que el  $Mg^{2+}$  ionizado se reduce significativamente. Esta reducción no está relacionada ni con el  $Mg^{2+}$  plasmático total ni con los niveles de  $Ca^{2+}$  ionizado. El  $Mg^{2+}$  ionizado bajo podría ser un factor causante importante en la arritmia cardíaca.



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Otros autores (259, 355, 356) que evaluaron el efecto del  $Mg^{2+}$  en las arritmias cardíacas encontraron que la administración de  $Mg^{2+}$  prolonga la conducción a través de los nodos sinoauriculares y atrioventriculares, sin un efecto significativo en los periodos refractarios auricular o ventricular. Esto señala la posible ventaja del  $Mg^{2+}$  en el control de la frecuencia ventricular en las arritmias auriculares.

El  $Mg^{2+}$  ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de las arritmias ventriculares inducidas post-reperusión (357, 358). Desde que recientemente el mecanismo detallado de la protección miocárdica mediada por  $Mg^{2+}$  ha sido aclarado (359-362), el  $Mg^{2+}$  parece ser un aditivo favorable a las CEC mínimamente diluidas. Por ello, ha sido recomendado como componente en las soluciones cardiopléjicas (197, 363).

En resumen, hay varios mecanismos involucrados en la cardioplejía suplementada con  $Mg^{2+}$  para reducir las arritmias postoperatorias. Uno de los posibles mecanismos es que la cardioplejía suplementada con  $Mg^{2+}$  puede limitar la lesión causada por la reperusión isquémica mediada por  $Ca^{2+}$ , además de la prevención temprana de la hipomagnesemia postoperatoria

(364). La entrada de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  en las células también puede ser causada por una hiperpotasemia inducida por la propia cirugía. Esto puede ocasionar un aumento de la tensión miocárdica con la consiguiente disminución de ATP, aunque esta pérdida por la antagonización del efecto del  $\text{Ca}^{2+}$  se puede prevenir con una solución cardiopléjica suplementada con  $\text{Mg}^{2+}$

(365). Otro posible mecanismo en la prevención de lesiones post-reperusión es el papel del  $\text{Mg}^{2+}$  como ‘eliminador’ de radicales libres. La suplementación con  $\text{Mg}^{2+}$  también puede estabilizar la membrana plasmática del miocardio, lo que mediaría en un efecto protector previo al despinzamiento aórtico (334, 366, 367)

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

**OBJETIVO 1**

*Analizar el efecto sobre el miocardio en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática a través de la medición de las enzimas cardíacas (hs-cTnT y NT-proBNP).*

Examinamos el efecto de la cirugía cardíaca y el postoperatorio sobre los niveles de hs-cTnT, NT-proBNP, CK-MB y LDH en los pacientes intervenidos de CRC mediante cardioplejía hemática y en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido.

Al realizar la comparación del efecto de ambas cardioplejías sobre el miocardio, representado por los valores de la hs-cTnT, el NT-proBNP, la CK-MB y la LDH observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas.

### **Troponinas**

Se ha observado un incremento de la cTnT tras prácticamente todas las cirugías cardíacas (368-370). Sin embargo, la liberación de cTnT en el contexto de un postoperatorio cardíaco puede ser debido, no sólo un IAM debido a un síndrome coronario, sino a una lesión celular miocárdica atribuible a una protección miocárdica incompleta, una lesión post-reperfusión, un trauma quirúrgico inevitable, una manipulación intramiocárdica del vaso y/o a desfibrilaciones (371, 372). Por todo ello, la asociación entre el aumento de la liberación de cTn postoperatoria y los resultados clínicos postoperatorios es controvertida (373-377).

En nuestro estudio realizamos una determinación seriada en el tiempo postoperatorio (0h, 6h, 12h, 24h y alta) de la hs-cTnT para una misma intervención con el objetivo de observar la evolución de dicho marcador según la cardioplejía empleada.

Las soluciones cardioplégicas protegen el miocardio frente a la lesión por isquemia-reperfusión. Sin embargo, las soluciones de cardioplejía estándar no controlan los niveles de  $Ca^{2+}$  intracelular de manera igualmente efectiva en el miocardio envejecido (378), lo que se ha correlacionado con un incremento de la lesión miocárdica post-reperfusión en corazones envejecidos (379). La

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

lesión miocárdica tras la isquemia está mediada, en parte, por la hipercontractura inducida por la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  durante la reperfusión temprana (273, 380). Por otra parte, la limitación en la acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  durante la isquemia en corazones ancianos mejora la recuperación de la función ventricular (381). Los pacientes ancianos sometidos a cirugía cardíaca presentan mayor riesgo de disfunción cardíaca y una menor supervivencia que los pacientes adultos jóvenes (382, 383). Un motivo es que los corazones más viejos son más susceptibles a las lesiones tras los períodos de isquemia (384, 385) que se producen durante la cirugía cardíaca. El mecanismo para esta intolerancia a la isquemia en el miocardio senescente está relacionado con los cambios en la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$ , dando lugar a unos niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulares durante la isquemia que aumentan de forma más rápida y se mantienen elevados durante un largo periodo de tiempo (381, 385, 386).

Varios estudios han sugerido que la solución del Nido puede ser utilizada con seguridad y eficacia en los procedimientos quirúrgicos en adultos (319, 387-392). Las características de la composición de la cardioplejía del Nido irían en la línea de

conseguir una menor concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , con la consiguiente mejora en la protección miocárdica. En un estudio realizado con cardiomiocitos envejecidos de rata (256) observaron que una menor concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular podría explicar la mayor protección miocárdica. De manera similar, pero evaluando el daño celular mediante la medición de cTnT, Govindapillai et al. (261) observaron una disminución del 70% en las concentraciones de dicha troponina en la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática. A pesar de estos hallazgos, no se ha evaluado ningún protocolo para el tratamiento del miocardio isquémico adulto mediante cardioplejía del Nido (393).

Los estudios disponibles en la actualidad comparan el uso de ambas cardioplejías (hemática y del Nido) sin distinción de la intervención quirúrgica cardiovascular. Son pocos los estudios limitados a un solo tipo de intervención quirúrgica, como es la CRC. En un estudio similar al nuestro limitado a cirugía coronaria, en el que realiza una única medición de cTnT a las 16 horas, no observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de esta troponina con el uso de ambas cardioplejías (388). En este estudio no se realizó una distinción entre pacientes

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

intervenidos de forma programada o urgente. Habitualmente, los pacientes intervenidos de forma urgente presentan un peor estado basal y un peor estudio preoperatorio que los pacientes intervenidos de forma programada. Los resultados podrían verse alterados por dichas circunstancias. Sin embargo, nuestro estudio permite la comparación exclusiva en un nicho de pacientes con patología coronaria intervenidos de forma programada de CRC.

En el estudio realizado por Yerebakan et al. (387) se compararon pacientes intervenidos de CRC tras un IAM. La protección miocárdica fue evaluada según la necesidad de fármacos inotrópicos o soporte circulatorio, no observando diferencias significativas entre ambas cardioplejías. La medición seriada de troponinas realizadas en nuestro estudio permite observar una concordancia con dichos resultados, coincidiendo en que no existe diferencias entre ambas cardioplejías.

En relación a los estudios en cirugía valvular, Mick et al. (319) observaron que los niveles de cTnT eran superiores en la cirugía de válvula mitral que en la cirugía de válvula aórtica. Sin embargo, en cuanto a la cardioplejía empleada para ambos tipos de cirugía, la protección miocárdica alcanzada era similar,

manteniéndose valores similares de cTnT. En el estudio de Sorabella et al. (392) compararon ambas cardioplejías en pacientes reintervenidos de válvula aórtica. No analizaron las concentraciones de marcadores bioquímicos para evaluar el daño miocárdico, aunque a nivel clínico no observaron diferencias estadísticamente significativas.

En referencia a estudios llevados a cabo en pacientes de cirugía combinada (cirugía valvular con cirugía coronaria) que comparan el uso de ambas cardioplejías, el estudio de Kim et al. (394) observaron que los niveles de troponinas alcanzados en las primeras 6 horas eran inferiores en el grupo del Nido frente a la cardioplejía hemática igualándose en las siguientes mediciones. Posteriormente, Ad et al. (395) realizaron un ensayo clínico de no inferioridad en el que, entre otros parámetros, realizaron la medición seriada de troponinas en 4 tiempos desde la intervención. Observaron que los niveles de troponinas en la cardioplejía del Nido no aumentaban de manera tan acusada como en la cardioplejía hemática (2,3 vs 7,1), sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa. Además, los autores observaron una diferencia constante en las concentraciones de dichos biomarcadores entre ambas cardioplejías, aunque tampoco



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

fue estadísticamente significativa, y como ocurría en el estudio de Kim et al. (394), la progresión descendente en el valor de la hs-cTnT fue similar en ambas cardioplejías. A pesar de no diferenciar distintas intervenciones quirúrgicas, observan que los niveles de cTnT alcanzados con ambas cardioplejías es similar.

Finalmente, en un reciente meta-análisis en el que se comparan ambas cardioplejías, tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores alcanzados en las enzimas miocárdicas analizadas (cTnT y CK-MB) (396).

En la misma línea que los estudios anteriores, en nuestro estudio no encontramos diferencia en los niveles de cTnT entre ambas cardioplejías, observando una protección miocárdica similar.

**Péptidos natriuréticos**

Son diversos los sistemas que han sido desarrollados en un esfuerzo por predecir los resultados tempranos de una cirugía cardíaca, de los que el EuroSCORE es uno de los mejor validados (397, 398). Originalmente derivó como un predictor de morbi-mortalidad en el resultado hospitalario tras una cirugía cardíaca,

pero también es un predictor de supervivencia a largo plazo (399, 400). El EuroSCORE de un paciente puede ser calculado usando tanto la versión aditiva como la versión logística, siendo la primera más fácil de desarrollar, aunque menos precisa en los pacientes de alto riesgo (401). A pesar del amplio uso en los trabajos de investigación y en las auditorías clínicas, el EuroSCORE tiene limitaciones significativas (402). Además, la necesidad de combinar varios datos clínicos para determinar la puntuación ha limitado su utilización en algunos centros. Es por ello, que sería de un valor considerable para los pacientes, los clínicos y los sistemas sanitarios una prueba bioquímica de bajo coste que, tanto sola como en combinación con otras herramientas clínicas, pueda mejorar la precisión de la predicción del riesgo de manera individual para cada paciente.

Los péptidos natriuréticos son producidos por el miocardio en respuesta a la carga de presión, a la carga de volumen, o a ambas (403, 404). El estiramiento de los miocitos conduce a la liberación de una molécula precursora del péptido natriurético cerebral (proBNP), que posteriormente se divide en BNP y NT-proBNP. La liberación de BNP causa natriuresis, diuresis y vasodilatación, mientras que el NT-proBNP es una molécula

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

biológicamente inactiva. Las concentraciones sanguíneas de BNP y NT-proBNP aumentan en los pacientes con insuficiencia cardíaca (403, 404) pero también se elevan en los pacientes con la presión de llenado del VI aumentada debido a una enfermedad cardíaca valvular, en disfunción diastólica o en isquemia miocárdica.

La utilidad de los marcadores natriuréticos cardíacos ha propiciado su estudio para la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. Así, varios estudios han confirmado que las concentraciones preoperatorias de BNP predicen el resultado cardiovascular en estos pacientes (405-408). Algunos metaanálisis sugieren que una única medición preoperatoria elevada de péptido natriurético es altamente predictiva de complicaciones cardiovasculares mayores tras cirugía no cardíaca y que puede ser mejor predictor de estos eventos que las escalas de valoración de riesgo cardiovascular (409, 410). De hecho, Rodseth et al. (411) concluyeron que la medición preoperatoria de péptido natriurético es el predictor más potente de mortalidad o IAM no fatal tras cirugía no cardíaca, y la adición de la medición postoperatoria de péptido natriurético

aumentó la identificación de los pacientes en riesgo. Es decir, la elevación de péptido natriurético postoperatorio puede identificar a pacientes que desarrollarán complicaciones cardiovasculares importantes.

En relación con la cirugía cardíaca, son muchos los estudios que sugieren que las concentraciones preoperatorias de péptido natriurético predicen resultados a corto plazo tras cirugía cardíaca (412-414). Así, respecto al estudio preoperatorio en cirugía cardíaca, el BNP ha demostrado tener un valor predictivo del riesgo cardiovascular postoperatorio (412, 414-416). La medición de BNP postoperatorio tras cirugía cardíaca también ha sido estudiada presentando un importante valor pronóstico en cuanto a la mortalidad y morbilidad cardíaca (412, 417).

En el estudio de Fellahi et al. (418) sólo el BNP preoperatorio, utilizado como una variable continua, fue un predictor independiente de eventos adversos cardíacos a largo plazo y la medición de la concentración preoperatoria de BNP en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mostró ser incluso superior a las escalas de valoración de riesgo cardiovascular como el EuroSCORE. Además, observaron que los valores preoperatorios de BNP eran únicamente diferentes según el tipo de cirugía

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cardíaca, mientras que no observaron más diferencias significativas durante el período postoperatorio. Esto sugiere que el BNP preoperatorio podría depender principalmente de la enfermedad cardíaca subyacente y del perfil de los pacientes, mientras que otras causas serían las responsables de la liberación prolongada de BNP en el postoperatorio (419, 420).

En relación al estudio del BNP en la cirugía coronaria, algunos trabajos previos sugirieron que el incremento de BNP en los pacientes coronarios podría reflejar la extensión de la isquemia miocárdica (421) y que dicha isquemia sería el principal estímulo de secreción de BNP durante la cirugía cardíaca (415). Por lo tanto, una elevación postoperatoria de BNP podría indicar una protección cardíaca inapropiada y/o una mala realización de injerto coronario, así como un BNP elevado postoperatoriamente podría también indicar una enfermedad cardíaca subyacente más grave que podría evolucionar desfavorablemente a largo plazo.

Por tanto, la medición pre/postoperatoria de BNP ha demostrado ser un buen predictor de eventos adversos tras cirugía cardíaca (412, 414-418, 422, 423), pudiendo llegar a ser más preciso que el EuroSCORE, donde el pico postoperatorio de BNP

complementa al BNP preoperatorio en la predicción de la estancia hospitalaria y la mortalidad tras la cirugía programada de CRC (418, 422, 424).

### ***NT-proBNP***

Las dos principales diferencias fisiológicas entre BNP y NT-proBNP son su aclaramiento y su vida media (425). Así como la ventaja de BNP sobre ANP se debe a que es un indicador más estable de la descompensación del VI, lo mismo puede decirse que sucede entre BNP y NT-proBNP.

El NT-proBNP es útil para evaluar la mejora de la función miocárdica durante un período de tiempo más largo (425, 426). Los niveles de NT-proBNP permanecen elevados, siendo un marcador más clarividente que el BNP para detectar la fracción de eyección del VI (FEVI), incluso cuando el descenso es menor (FEVI > 50%) (427). Aunque ambos péptidos se liberan en respuesta a los mismos estímulos en una proporción 1:1, la concentración de NT-proBNP puede ser de 2 a 10 veces superior en los pacientes con insuficiencia cardíaca (97, 426).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Tanto el BNP como el NT-proBNP tienen capacidad diagnóstica en la insuficiencia cardíaca, pero los niveles de NT-proBNP son más sensibles y específicos, y pueden ser utilizados de una manera más sencilla y eficaz como test diagnóstico de insuficiencia cardíaca (428). Asimismo, el valor diagnóstico de NT-proBNP es posible que sea más preciso y fiable que el BNP para la detección y evaluación de los pacientes con disfunción del VI, por la mayor vida media del NT-proBNP (429, 430).

El principal inconveniente al medir el BNP y el NT-proBNP es la presencia de otras afecciones preexistentes que pueden modificarlos en ausencia de patología cardíaca. Se ha observado que otras patologías subyacentes causan niveles falsamente altos y bajos debido a una secreción independiente o interferencia con el aclaramiento y la vida media (431).

En un estudio en el que se midió el NT-proBNP en 1034 pacientes con enfermedad coronaria estable con un seguimiento medio de 9 años, se encontró que el NT-proBNP añadía información pronóstica en mayor medida que otros factores como la edad, el sexo, la presencia o ausencia de infarto de miocardio, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, la presencia o

ausencia de diabetes, hipertensión, la sospecha de insuficiencia cardíaca, la revascularización previa, la clase de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), los resultados de las pruebas de estrés, el tabaquismo, el índice de masa corporal, el nivel de lípidos en plasma, la tasa de aclaramiento de creatinina, la gravedad de la enfermedad arterial coronaria en la arteriografía y/o la presión telediastólica del VI (432). Otros estudios han demostrado que el NT-proBNP es un buen predictor de mal pronóstico a corto y largo plazo, independiente de la función ventricular (433-436).

En nuestro medio, se utiliza preferiblemente NT-proBNP en lugar de BNP debido a su vida media más larga (60-120 min), lo que lo también lo hace más independiente de las variaciones inter e intraindividuales (437). Además, el BNP es inestable a temperatura ambiente y comienza a degradarse inmediatamente después de la extracción sanguínea si no se procesa inmediatamente.

Como se ha comentado anteriormente, se han descrito una variedad de índices de riesgo multifactoriales para ayudar a evaluar el riesgo preoperatorio de pacientes que se someten a cirugía cardíaca. Así, son múltiples los estudios que se han



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

realizado comparando los valores de NT-proBNP con otras escalas de valoración del riesgo quirúrgico como el EuroSCORE. Se ha comprobado que los niveles preoperatorios de NT-proBNP permiten predecir el riesgo cardiovascular de los pacientes sometidos a distintas intervenciones quirúrgicas, tanto en cirugía cardíaca como cirugía no cardíaca (410, 411, 438-443). Existe, además, distinción en los valores preoperatorios de NT-proBNP según la enfermedad cardíaca subyacente. Así, los pacientes con valvulopatías presentan niveles basales de NT-proBNP superiores a los de los pacientes con enfermedad coronaria (444).

La información sobre la función cardíaca tras una cirugía cardíaca es especialmente deseable por la complejidad de la cirugía, la circulación extracorpórea prolongada y la posible insuficiente protección miocárdica que pueden condicionar una deteriorada función miocárdica postoperatoria. Son diversos los estudios que indican que los valores preoperatorios de NT-proBNP son útiles para predecir la disfunción cardíaca postoperatoria. En pacientes con fallo cardíaco se compararon los valores del NT-proBNP con la FEVI por ecocardiografía para la valoración del grado de fallo cardíaco. El NT-proBNP demostró ser un fuerte predictor de

muerte y morbilidad cardíaca, siendo superior que la FEVI medida por ecocardiografía (445). En pacientes con alto riesgo quirúrgico para CRC presentes en lista de trasplante cardíaco, el NT-proBNP se utilizó de manera efectiva como marcador de recuperación tras la intervención de CRC, y se objetivó que éste disminuía tras la intervención (446). De esta manera, se observa que el NT-proBNP preoperatorio predice mejor las complicaciones postoperatorias tras la cirugía cardiovascular que la ecografía transesofágica, resultando tan efectivo como el EuroSCORE (447). La evaluación ecocardiográfica es un método accesible y no invasivo, pero puede ser técnicamente complicado por una calidad de imagen subóptima (424). Además, la ventaja que aportaría el uso del NT-proBNP frente a la ecocardiografía sería la ausencia de variabilidad del operador.

En relación a la medición del NT-proBNP preoperatorio, en el estudio de Cuthbertson et al. (444), los autores evaluaron la capacidad del NT-proBNP para predecir la mortalidad a los 3 años en cirugía cardíaca abierta en una gran cohorte no seleccionada (444). Además, compararon la utilidad pronóstica del NT-proBNP con la del EuroSCORE, explorando la independencia de la información proporcionada y evaluando el

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

valor clínico de la combinación en comparación con cualquiera de los dos. Observaron que el NT-proBNP preoperatorio era un predictor de mortalidad a largo plazo con una precisión moderada y similar al EuroSCORE, y que los valores eran distintos para CRC y cirugía valvular (444). En el estudio de Liu et al. (448), la media de los niveles de NT-proBNP en pacientes con una clínica desfavorable era significativamente mayor que aquellos con una clínica más favorable (1998,5 pg / ml vs. 630,5 pg / ml,  $p = 0,016$ ). Al mismo tiempo, el NT-proBNP preoperatorio mostró una correlación significativa con el tiempo de estancia en UCI, estancia hospitalaria y tiempo de ventilación.

El número de estudios que resaltan la importancia de la monitorización de los niveles perioperatorios (incluyendo el postoperatorio) de los marcadores cardíacos como el NT-proBNP en la valoración del estado cardiovascular del paciente tras la intervención cardíaca es cada vez mayor. El estudio de Goei et al. (449) resalta la importancia de la medición de los niveles de NT-proBNP en el perioperatorio del paciente sometido a cirugía vascular, indicando que son los cambios en los niveles de NT-proBNP postoperatorio el predictor más potente de eventos

cardiovasculares tras la intervención quirúrgica. Este resultado sigue la línea de la revisión sistemática realizada por Rodseth et al. (411), en la que la medición de NT-proBNP postoperatorio aumenta la identificación de los pacientes con riesgo de complicaciones cardiovasculares postoperatorias, constituyendo el predictor más potente de mortalidad y de IAM no fatal tras cirugía no cardíaca.

Son pocos los estudios que han valorado los niveles de NT-proBNP en el transcurso del postoperatorio de una cirugía cardíaca según la cardioplejía empleada y, en menor medida, respecto a la CRC. En el estudio de Jogia et al. (450) mostraron que se producía un aumento significativo de los niveles de NT-proBNP (hasta 4 veces) tras una intervención cardíaca (independientemente del tipo de intervención cardíaca), alcanzando el pico máximo entre las 36 y 72 horas. Este aumento estaba relacionado con los niveles preoperatorios de NT-proBNP y la fracción de eyección. Crescenzi et al. (451) demostraron que los niveles postoperatorios de NT-proBNP están asociados con la mortalidad hospitalaria y la estancia prolongada en UCI tras la CRC demostrando que unos niveles de NT-proBNP de 2773,5 pg/ml constituían el mejor valor de corte (sensibilidad de 63,6%

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

y especificidad de 80,8%) para predecir la mortalidad dentro de los primeros 30 días tras la cirugía. Siguiendo un objetivo similar a nuestro estudio, encontramos el estudio de Dabbah et al. (452), que trata de evaluar la cardioprotección ejercida por la administración intraoperatoria de una infusión de sulfato de  $Mg^{2+}$  (15 mg/kg/h) durante la intervención de CRC, en el que observan unos menores niveles postoperatorios de NT-proBNP en los pacientes del grupo experimental, además de un menor tiempo de ventilación mecánica postoperatoria. En el estudio de Kallel et al. (453), en el que los autores evaluaron los niveles de NT-ProBNP pre-CEC y post-CEC como predictor de mal pronóstico tras cirugía cardíaca, los pacientes que permanecieron más de 3 días en la UCI mostraron tasas significativamente mayores de NT-proBNP desde el día 1 hasta el día 4. Estos resultados van en la misma línea a los observados por Crescenzi et al. (451), que mostraron que los niveles postoperatorios de NT-proBNP están asociados con una estancia en la UCI de más de cuatro días tras CRC. En otro estudio más reciente, Kuppuswamy et al. (454) evaluaron la cardioprotección de 2 técnicas anestésicas diferentes (isoflurano y propofol) en pacientes intervenidos de CRC con

circulación extracorpórea mediante la medición de los niveles de NT-proBNP postoperatorio, que resultaron ser similares en cuanto a los resultados clínicos y de marcadores postoperatorios. Nuestra evaluación seriada de los valores de NT-proBNP es la única realizada en el estudio de ambas cardioplejías. Comparando los resultados entre ambas cardioplejías, observamos que los niveles alcanzados de NT-proBNP son similares. El ascenso es paulatino hasta llegar a un valor que parece estabilizarse en el momento del alta de la Unidad de Reanimación, que suele ser entre las 48 y 72 horas tras la intervención quirúrgica. La estabilización de dicho valor está en concordancia con el valor observado en otros estudios, que establecen que el valor se estabiliza a las 36-72 horas post-intervención (450).

Podemos concluir que los parámetros estudiados para la evaluación de la protección miocárdica, la cTnT como marcador de lesión miocárdica y el NT-proBNP como marcador de función miocárdica, han demostrado presentar valores similares, independientemente de la solución de cardioplejía empleada para las intervenciones de CRC, por lo que el uso de la cardioplejía del Nido para la cirugía de CRC no resultaría inferior a la cardioplejía hemática.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

## **OBJETIVO 2**

*Comparar el efecto sobre el **ritmo cardíaco** a la salida de isquemia de la circulación extracorpórea en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido en comparación con la cardioplejía hemática a través del análisis del ritmo cardíaco y los principales iones sanguíneos implicados.*

En nuestro estudio observamos una diferencia estadísticamente significativa con relación al ritmo cardíaco a la salida de isquemia. Tras el despinzamiento aórtico observamos que los pacientes intervenidos de revascularización coronaria mediante el empleo de la cardioplejía del Nido no presentaron ningún caso de FV, mientras que los pacientes en los que se empleó la cardioplejía hemática presentaron una incidencia de FV tras el despinzamiento aórtico del 41,7%. No observamos diferencias estadísticas en otros tipos de arritmias. Esto coincide con los resultados observados por otros autores (387, 388, 391, 392, 394).

El ritmo sinusal es el ritmo cardíaco ideal tras el despinzamiento aórtico en la parada cardíaca por cardioplejía en la CEC. En general, se considera que la pronta recuperación de este ritmo normal sin episodios de arritmias ventriculares es un indicador de una óptima protección miocárdica (455, 456).

Las arritmias ocurren frecuentemente cuando se recupera el flujo sanguíneo cardíaco tras un período de parada postcardioplejía. Estas arritmias se definen como arritmias de reperfusión postcardioplejía, ocurren espontáneamente e incluyen la taquicardia ventricular y la FV (455). La incidencia de FV tras la liberación del pinzamiento aórtico en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca fluctúa entre un 45% y 96% (332, 457-463).

Son muchos los mecanismos que han sido propuestos para tratar de explicar la elevada incidencia de FV tras la cirugía cardíaca, incluyendo los mediados por la isquemia que incrementan la reentrada, la automaticidad y la lesión post-reperfusión (464-466). Varias investigaciones han tratado de definir los determinantes de las arritmias de reperfusión postcardioplejía en humanos y asociar la aparición de FV post-reperfusión con resultados clínicos adversos (467-470), pero los resultados de estos estudios no han sido concluyentes. Sin embargo, la FV post-



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

reperusión es utilizada como variable de resultado para comparar las técnicas de cardioplejía y reperusión. De hecho, la FV de reperusión postcardioplejía fue una de las únicas variables que demostró una diferencia significativa entre las estrategias de reperusión en un estudio bien controlado de técnicas de reperusión postcardioplejía en pacientes intervenidos de CRC (471).

La FV puede ocasionar un aumento del consumo de oxígeno del miocardio, distensión del ventrículo con el consiguiente incremento de la tensión en la pared ventricular y acidosis del tejido miocárdico (143, 469, 472, 473). Una vez instaurada la FV, el “gold standard” de tratamiento es la descarga de corriente eléctrica interna directa mediante la colocación de electrodos intrapericárdicos. Evidentemente, este tratamiento no es inocuo. Se ha demostrado que la energía eléctrica aplicada al corazón causa daño al miocardio (474, 475). Los modelos animales con descargas monofásicas de onda sinusoidal amortiguada sugieren que la desfibrilación conduce a una disminución de la función miocárdica y a un daño microscópico de los miocitos, así como que la lesión es más pronunciada con descargas repetidas y con

un corto intervalo de tiempo entre las descargas (476-478). Utilizando la medición de ciertos marcadores enzimáticos, técnicas de imagen de pirofosfato marcadas con tecnecio y métodos histopatológicos como indicadores de daño celular, Daht et al. (474) demostraron un importante daño miocárdico en los pacientes que recibían múltiples descargas eléctricas. Además, la aplicación de palas de tamaño considerable sobre la superficie cardíaca con diversas anastomosis coronarias e injertos es potencialmente peligroso, pueden ocasionar lesiones en los injertos, necrosis miocárdica debida a la corriente eléctrica y, además, se debe interrumpir la intervención (456, 475).

Así pues, tanto por el posible efecto nocivo de la FV post-reperusión como por el efecto deletéreo que puede suponer la utilización de las palas de desfibrilación, la prevención de la FV post-reperusión o la disminución en el número de intentos de desfibrilación necesarios para terminar la FV pueden resultar beneficiosos para la conservación de la función miocárdica tras la circulación extracorpórea (463).

Son diversos los métodos empleados para disminuir la incidencia de FV postcardioplejía así como para disminuir los intentos de descargas eléctricas para su reversión. Entre los métodos

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

empleados se encuentra la distinta composición de las cardioplejías.

En nuestro estudio pudimos comprobar la eficacia debida a la distinta composición de ambas. Entre los componentes más diferenciadores a los que se puede asociar cierto efecto cardioprotector en relación con el ritmo cardíaco es la presencia de  $Mg^{2+}$  y lidocaína en la cardioplejía del Nido. El efecto residual de la lidocaína y del  $Mg^{2+}$  tras el despinzamiento otorga un período de asistolia en diástole hasta que se inicia el latido cardíaco. Este período es más largo que en la cardioplejía hemática y podría ser el responsable del efecto beneficioso previo a la reperfusión.

### *Lidocaína*

El uso de lidocaína intravenosa se ha investigado para la protección miocárdica durante el pinzamiento aórtico y para prevenir la FV post-reperfusión.

En relación a la administración de lidocaína intravenosa (no en la solución cardiopléjica), Rinne y Kaukinen (479) estudiaron el

efecto de un bolo intravenoso de lidocaína administrado antes del pinzamiento de la aorta, seguido de una infusión continua durante 20 horas. Estos autores no encontraron ningún aumento en la protección cardíaca, como lo demuestra el análisis de la concentración sérica de troponina y la actividad de CK-MB en suero y el ECG. Tampoco observaron ninguna disminución en la incidencia de la FV post-reperusión. De nuevo, el grupo de Baraka et al. (332) compararon la administración de una dosis bolo de lidocaína previa al despinzamiento aórtico tras parada postcardioplejía y observaron una menor incidencia de FV frente al grupo placebo. En un estudio posterior, Moeen et al. (367) se realizaron la comparación de los principales componentes cardioprotectores de la solución de cardioplejía del Nido, la lidocaína y el  $Mg^{2+}$ . En este estudio, la administración de los mismos se realizó por vía intravenosa, en lugar de adiccionarla a la composición de la solución cardiopléjica. El resultado observado en los pacientes intervenidos de CRC fue de una menor incidencia de FV en el grupo  $Mg^{2+}$  (12%), seguido del grupo lidocaína (26,9%) frente al grupo placebo (44%).

Aunque los resultados de la administración de lidocaína intravenosa previo al despinzamiento aórtico para la prevención

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

de FV son contradictorios, la adición de lidocaína en la composición de la cardioplejía ha presentado mejores resultados y de forma más constante que la administración intravenosa.

En relación a la adición de lidocaína en la formulación de la solución cardiopléjica, Tchervenkov et al. (480) utilizaron la lidocaína como aditivo a la solución de cardioplejía cristaloide hiperkaliémica fría en una dosis de 500 mg/L y demostraron una menor incidencia de FV (96% grupo control versus 4% grupo lidocaína). Sin embargo, presentaron una extremadamente elevada incidencia de bloqueo auriculo-ventricular (AV) de alto grado (83% en el grupo tratado con lidocaína versus 4% en el grupo control) que precisó un marcapasos temporal y un incremento del soporte inotrópico. Baraka et al. (481) mostró que la adición de 100 mg/L de lidocaína en la solución de cardioplejía cristaloide puede reducir considerablemente la incidencia de FV post-reperusión, de un 93% a 42%, sin un incremento en la incidencia de bloqueo AV. Probablemente estos resultados tan distintos a los observados por Tchervenkov sean debidos al empleo de dosis muy inferiores de lidocaína.

El estudio de la lidocaína como componente de la solución cardiopléjica no sólo se ha empleado en la cardioplejía cristalóide, sino también ha sido realizado en cardioplejía hemática con buenos resultados, en los que la tasa de FV era menor comparada a la de los pacientes intervenidos en los que la composición de la cardioplejía no incluía lidocaína (459, 482).

Cuando la cardioplejía es administrada en un ambiente ideal sin lavado, parece que el efecto de la lidocaína se prolonga debido a que permanece en concentraciones adecuadas para actuar continuamente sobre el miocardio. Además, el bloqueo del canal de  $\text{Na}^+$  ayuda a contrarrestar los efectos negativos de la parada despolarizante hiperkaliémica, polarizando la membrana celular en cierto grado y previniendo la acumulación de sodio y calcio en el interior de la célula. La parada por despolarización puede permitir la acumulación de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  a través de mecanismos de intercambio y el bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  ayuda a prevenir esto (257). Un estudio realizado en 2009 por O'Brien et al. (262) en paciente pediátrico demostró que la cardioplejía del Nido redujo la acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  durante la isquemia miocárdica en el contexto de una parada por despolarización. Esto mismo fue observado por O'Blenes (256) en su estudio con ratas senescentes

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

en la que demostró la presencia de una menor concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Posteriormente, Govindapillai (261), demostró una menor actividad espontánea, así como un retraso en el inicio de la contractilidad cardíaca tras el despinzamiento aórtico. Por ello, como también sugieren otros autores (250), puede ser útil tener en cuenta que la cardioplejía del Nido se puede clasificar como un agente despolarizante modificado, principalmente como resultado de las propiedades de la lidocaína y el  $\text{Mg}^{2+}$ .

**Magnesio**

La presencia de  $\text{Mg}^{2+}$  en la composición de la solución de cardioplejía del Nido puede constituir uno de los motivos por los que la incidencia de arritmia es menor en los pacientes intervenidos mediante la solución de cardioplejía del Nido frente a la solución hemática. Mientras que la solución de cardioplejía hemática no presenta  $\text{Mg}^{2+}$ , la solución de cardioplejía del Nido presenta 2 g/L de sulfato de magnesio, que proporcionan una cantidad de 8,09 mmol/L o 16,19 mEq/L  $\text{Mg}^{2+}$  en su composición.

En relación con el uso del  $Mg^{2+}$  en la cirugía cardíaca, los resultados han sido contradictorios cuando no se ha empleado como componente de la solución de cardioplejía. Hecker et al. (483) registraron una mayor incidencia de FV post-reperfusión en los pacientes de CRC que habían recibido  $Mg^{2+}$  previa a la CEC. Además, los pacientes tratados con  $Mg^{2+}$  (niveles séricos de  $Mg^{2+}$  superiores a 0,93 mmol/L) necesitaron un mayor número de descargas de desfibrilación y también una mayor energía de desfibrilación. Sin embargo, Harris et al. (484) registraron una reducción en la frecuencia de arritmias ventriculares postoperatorias, utilizando una infusión intraoperatoria de  $Mg^{2+}$  en pacientes en los que se realizó la cirugía de revascularización coronaria sin parada cardiopléjica. Posteriormente, England et al. (485) mostraron que había un descenso de hasta un 50 % en la incidencia de arritmias ventriculares cuando se administraba profilácticamente 2g de  $Mg^{2+}$  tras el despinzamiento aórtico, mientras que no tuvo efecto sobre las arritmias supraventriculares. En el estudio llevado a cabo por Jensen et al. (358), los autores no suplementaron la solución de cardioplejía con  $Mg^{2+}$ . En este estudio realizado en CRC, en el que administran en el postoperatorio 0,5 mmol/L  $Mg^{2+}$  cada 8 horas durante 4 días, observaron que la incidencia de FA postoperatoria



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

era similar en ambos grupos, pero la duración y necesidad de tratamiento era menor en el grupo de  $Mg^{2+}$ . Cabe mencionar que se evidenció una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de arritmia ventricular en los pacientes del grupo  $Mg^{2+}$ . La incidencia de taquicardia ventricular fue similar en ambos grupos, pero la incidencia de ectopia ventricular fue significativamente inferior en el grupo  $Mg^{2+}$ . Ambos estudios permiten corroborar el efecto del  $Mg^{+2}$  en el control del ritmo ventricular tras intervención de CRC, pero no evalúan la posible protección miocárdica proporcionada por el  $Mg^{+2}$  al no administrarse durante la CEC. Posteriormente, en un meta-análisis realizado por De Oliveira et al. (486) evaluaron la administración sistémica de  $Mg^{2+}$  para la prevención de arritmias post-CRC. Paradójicamente a lo observado en los estudios anteriores, concluyeron que no hay una menor incidencia de arritmias ventriculares, supraventriculares y tampoco de las consecuencias de las mismas (estancia en UCI, ictus y otras complicaciones mayores). Sólo observaron resultados positivos en los ensayos clínicos de baja calidad. Sin embargo, en este metaanálisis no se evalúa la administración del  $Mg^{2+}$  a través de

la solución de cardioplejía.

En relación con el uso del  $Mg^{2+}$  como componente de la solución cardiopléjica, los resultados han sido más congruentes. Wistbacka et al.(487) realizaron un ensayo clínico aleatorizado de pacientes intervenidos de CRC mediante cardioplejía hemática suplementada con  $Mg^{2+}$  (11,5 mmol). Para ello, dividieron a los pacientes en dos grupos según se les administró dosis intravenosas elevadas de  $Mg^{2+}$  (grupo H) o dosis bajas (grupo L). El grupo H mostró una recuperación significativa del ritmo espontáneo, así como una tasa menor de FV y FA tras el despinzamiento aórtico en comparación al grupo L, aunque en este caso no fue estadísticamente significativa. Asimismo, los niveles de  $Ca^{2+}$  (total e ionizado) fueron menores en el grupo H. El grupo H recibió una cantidad de  $Mg^{2+}$  tres veces superior durante las primeras 48 horas postoperatorias. La bradicardia durante las primeras 24 horas postoperatorias pareció ser más frecuente en el grupo H, lo que sugiere que debemos tener precaución con la administración de  $Mg^{2+}$  si el paciente tiene una alteración de la conducción preoperatoria, como por ejemplo un bloqueo AV. Posteriormente, Shakerinia et al. (365) evaluaron el efecto anti-arritmogénico del  $Mg^{2+}$  en pacientes intervenidos de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

CRC. Compararon la cardioplejía hemática con suplemento de 13-15 mmol/L de  $Mg^{2+}$ . Estos autores observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la incidencia de arritmias ventriculares (ectopias ventriculares y taquicardia ventricular). No observaron diferencias en la incidencia de FA. Los niveles de  $Mg^{2+}$  fueron superiores en los pacientes con menor incidencia de arritmias, planteándose el  $Mg^{2+}$  como una variable independiente que podría ser la responsable de una disminución en la incidencia de cambios isquémicos y de arritmias ventriculares. Speziale et al. (488) estudiaron la prevención de arritmias postoperatorias en pacientes intervenidos de CRC mediante la administración de  $Mg^{2+}$  en tres grupos distintos (A,B,C). Al grupo A únicamente se le administró  $Mg^{2+}$  vía sistémica, al grupo B se le administró  $Mg^{2+}$  sistémico y en la solución de cardioplejía mientras que al grupo C únicamente se le administró  $Mg^{2+}$  en la solución de cardioplejía. Observaron que, en todos los grupos, la administración de  $Mg^{2+}$  resultaba efectiva en la prevención de arritmias post-CEC en CRC, tanto auriculares como ventriculares. El régimen más efectivo resultó ser en el que el  $Mg^{2+}$  era administrado en la solución de

cardiooplejía (5 mmol/L). A pesar de que no hubo diferencias significativas, la incidencia global de eventos arritmogénicos auriculares, bloqueos AV tipo II y el uso temporal de marcapasos fue inferior en el grupo C. Lo que pudieron observar en este estudio es que, tras la CEC, la mayor parte de los pacientes presentan un estado de hipomagnesemia y el nivel de hipomagnesemia está relacionado con la incidencia de arritmias cardíacas postoperatorias. Por tanto, la administración de sulfato de  $Mg^{2+}$  es efectiva en la prevención de arritmias en las cirugías a corazón abierto, observándose una diferencia significativa en los eventos ectópicos ventriculares en el grupo de tratamiento.

Estos estudios parecen evidenciar que la CEC produce una serie de alteraciones en los iones, que condiciona que la administración de  $Mg^{2+}$  previo a la intervención no resulte efectivo y sea necesaria su administración durante la intervención o en el postoperatorio. En esta línea se encuentra el estudio llevado a cabo por Pearson et al. (489), en el que la administración de sulfato de  $Mg^{2+}$  con la solución cardiopléjica durante la cirugía cardíaca disminuye la concentración de  $Ca^{2+}$  libre en el citosol, retrasa la depleción del ATP y la contractura durante la isquemia, y puede mejorar la recuperación de la parada isquémica por

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

hipotermia y prevenir los eventos arrítmicos. Además, la hipomagnesemia deterioró selectivamente la liberación de óxido nítrico del endotelio coronario y podría promover la vasoconstricción y la trombosis coronaria.

La concentración óptima de  $Mg^{2+}$  en las soluciones de cardioplejía sigue siendo controvertida. Encontramos la proposición de Caputo et al. (364) sobre la CEC anterógrada intermitente caliente (contiene 1,25-2,5 mmol/L de  $Mg^{2+}$ ), la solución de cardioplejía St. Thomas (contiene 16 mmol/L de  $Mg^{2+}$ ) y la solución de Tyers (contiene 1,5 mmol/L de  $Mg^{2+}$ ). Posteriormente, Miyoshi et al. (362) demostró que la concentración óptima de  $Mg^{2+}$  se encuentra entre 2,4 y 4,8 mmol/L para la prevención de las arritmias post-reperusión en corazones aislados de ratas. En el estudio de Hayashi et al. (490), la administración de 2,0 mmol/L de  $Mg^{2+}$  en la solución de cardioplejía hemática mínimamente diluida proporcionó una protección miocárdica más efectiva que la dilución de cardioplejía estándar 4:1 para la administración de cardioplejía hemática inicial, continua e intermitente. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de 70 pacientes en los que comparan 2

cardiooplejías hemáticas con distinta composición. La cardiooplejía a estudio (M) se encuentra menos diluida que la cardiooplejía hemática convencional (C; dilución 4:1) pero está suplementada con  $K^+$  y  $Mg^+$ . En el grupo M se observó una mayor protección miocárdica, mejorando la recuperación espontánea del ritmo cardíaco (80% vs 42,9% respectivamente), la incidencia de FA postoperatoria fue menor y los niveles de CK-MB alcanzados también fueron menores. Como se había observado ya en el estudio de Caputo et al. (364), la administración de  $Mg^{2+}$  en la solución de cardiooplejía parecía ser una medida útil para la prevención de arritmias post-reperusión. Aunque en un estudio posterior también realizado por el mismo grupo de Caputo et al. (491) en el que comparaban la cardiooplejía hemática suplementada con  $Mg^{2+}$  a dosis alta (16 mmol/L) y a dosis baja (5 mmol/L) en los pacientes intervenidos de CRC, no observaron diferencias en la aparición de FA postoperatoria, aunque si una posible mayor protección miocárdica en el grupo de dosis alta (16 mmol/L) al registrar una menor liberación de troponinas cardíacas (cTnI y CK-MB).

Recientemente, en el meta-análisis de Duan et al. (492) en el que sí se valoró la suplementación de la solución de cardiooplejía con

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Mg<sup>2+</sup>, se destacó la mala calidad de los ensayos clínicos existentes que permitan valorar adecuadamente la suplementación de la solución de cardioplejía hemática con Mg<sup>2+</sup>. Al evaluar la recuperación espontánea del ritmo cardíaco a la salida de isquemia, no observan una diferencia estadísticamente significativa en la valoración aleatorizada. Sin embargo, en la valoración del riesgo individual sí observan una mayor recuperación del ritmo espontáneo a la salida de isquemia en los grupos con la cardioplejía suplementada con Mg<sup>2+</sup>. Esto resulta congruente con el resultado, la menor liberación de marcadores de daño miocárdico (CK-MB y cTnI) en los pacientes intervenidos de CRC con cardioplejía suplementada con Mg<sup>2+</sup>.

Otros estudios han tratado de comparar la protección miocárdica aportada por la lidocaína y el Mg<sup>2+</sup> por separado previo al despinzamiento aórtico, analizando marcadores de daño miocárdico y el ritmo cardíaco a la salida de isquemia. Moeen et al. (367) compararon la administración de lidocaína frente a Mg<sup>2+</sup> en la prevención de FV en pacientes intervenidos de CRC. Estos autores compararon 3 grupos de tratamiento, administrando la medicación 5 minutos antes del despinzamiento aórtico, y

comprobaron que la administración de 30 mg/kg de  $Mg^{2+}$  resultó ser más eficiente en la prevención de la FV que la administración de 1'5 mg/kg de lidocaína, presentando una incidencia del 12% y 26,9% de FV respectivamente.

En relación con el uso de la cardioplejía del Nido en cirugía cardíaca, los estudios presentan resultados no concluyentes. Se ha podido observar una menor incidencia de FV en los pacientes intervenidos mediante la solución de cardioplejía del Nido, como por ejemplo en el estudio llevado a cabo como Kim et al. (394) donde la desfibrilación espontánea fue más frecuente en el grupo del Nido (94,9%) que en el de cardioplejía hemática (30,8%). Sin embargo, en el ensayo clínico de Ad et al. (395) que observaron una mayor recuperación espontánea del ritmo cardíaco en el grupo del Nido (97,7%) frente al grupo de cardioplejía hemática (81,6%), aunque sin llegar a una diferencia estadísticamente significativa, así como tampoco llegó a serlo la necesidad de desfibrilación a la salida de isquemia, aunque el número de intentos fue inferior en la cardioplejía del Nido frente a la hemática. Sin embargo, el estudio incluye pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria, valvular y valvulares



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

con revascularización coronaria, por lo que sus resultados no serían exactamente comparables a los nuestros.

Con relación a la cardioplejía del Nido empleada en la cirugía de revascularización coronaria, el estudio de Yerebakan et al. (387) constituye el primer estudio que trata de valorar los resultados clínicos de la cardioplejía de Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC. Entre las complicaciones intrahospitalarias estudiadas se encuentra la arritmia ventricular, presentando una incidencia similar en ambas cardioplejías (4/40), sin precisar la necesidad de implantación marcapasos definitivo en ninguno de los grupos. Sin embargo, el grupo control (solución de cardioplejía hemática) recibía una dosis de 200 mg de lidocaína intravenosa previa al despinzamiento, por lo que es posible que no se observara una diferencia evidente entre ambos grupos en lo que a la FV post-reperusión se refiere. En estudios más recientes con pacientes intervenidos de cirugía coronaria, Guajardo-Salinas et al (391) compararon la cardioplejía hemática y la del Nido en pacientes intervenidos de CRC. Como en nuestro estudio, observan que la recuperación espontánea del ritmo sinusal a la salida de isquemia

es mayor en los pacientes intervenidos mediante la cardioplejía del Nido. Además, presentan una gran diferencia en cuanto a la necesidad de desfibrilación entre la cardioplejía hemática y del Nido (42% vs 8%, respectivamente) tras el despinzamiento aórtico. En la misma dirección se encuentran los resultados del estudio de O'Donnell et al (493), realizado sobre pacientes intervenidos de CRC en el que la cardioplejía del Nido mostró una mayor recuperación espontánea del ritmo y una menor necesidad de desfibrilación que en los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática. Es posible que el motivo de que nuestros resultados muestren una diferencia estadísticamente significativa, igual que ocurre en el estudio de Salinas-Guajardo et al. (391) y O'Donnell et al. (493), sea debido a la inclusión únicamente de pacientes intervenidos de CRC, mientras que el estudio de Ad et al. incluye distintos tipos de patología cardiovascular.

Como ya se ha discutido en el objetivo 1, la diferencia en los marcadores de daño miocárdico entre ambas cardioplejías no fue significativa, sin embargo la necesidad de desfibrilación fue menor en la solución de cardioplejía del Nido, coincidiendo con el estudio de Guajardo-Salina et al. (391) y O'Donnell et al. (493),

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

pudiendo considerarse como una mejora en la protección  
miocárdica.

### **OBJETIVO 3**

*Comparar el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática.*

En nuestro estudio, la estancia en la Unidad de Reanimación y la estancia hospitalaria es similar en ambos grupos. Aunque los datos, dado el número de pacientes estudiados, no arrojan resultados estadísticamente significativos, sí podemos observar una tendencia favorable en el grupo en el que se empleó cardioplejía del Nido, con una media de días de hospitalización cercana a la mitad. De esta manera, el tiempo medio de estancia en la Unidad de Reanimación utilizando cardioplejía hemática fue de 4,8 días frente a 2,8 días en la cardioplejía del Nido. Asimismo, el tiempo de estancia de Hospitalización medio fue de 11,3 días en el grupo de cardioplejía hemática frente a 6,9 días en el grupo de cardioplejía del Nido para la CRC.

Esta misma tendencia favorable observada en el grupo de cardioplejía del Nido la observamos en la necesidad de reingreso

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

en la Unidad de Reanimación tras el alta y en los casos de exitus en los siguientes 30 días a la cirugía cardíaca. Ninguno de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido necesitó reingresar en la Unidad de Reanimación tras su alta. Sin embargo, cuatro (16,7%) de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática precisó reingreso en dicha Unidad. Dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática (8,3 %) causaron exitus en los siguientes 30 días a la cirugía cardíaca, frente a ninguno en el grupo de cardioplejía del Nido.

**Mortalidad a los 30 días**

La mortalidad actual en Europa debida a cirugía coronaria aislada es del 1,67 %, siendo inferior a la observada en nuestro país (2,86 %), aunque estas diferencias son, en gran medida, debidas al elevado perfil de riesgo de los pacientes con enfermedad coronaria aislada intervenidos en España. Si observamos la mortalidad ajustada al riesgo en nuestro país, mediante el índice de mortalidad ajustada al riesgo (IMAR) por EuroSCORE I

logístico, es equivalente a la registrada en Europa (IMAR 0,58 en Europa y España) (494).

Un análisis reciente de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) demostró una tasa de mortalidad operatoria de 2,2 % en cirugía de sólo revascularización coronaria en 2015 (495). A pesar del mayor riesgo de los pacientes, esta tasa se mantiene similar a la mortalidad publicada anteriormente (1,9 %) (496, 497).

Del mismo modo, la tasa mortalidad de la New York Cardiac Surgery Reporting System fue del 1,67% en 2016 (498), así como la registrada por la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) donde la tasa de mortalidad para la CRC es de 1,3% en 2017 (499). Son múltiples los factores que pueden influir en la mortalidad asociada a la intervención de revascularización coronaria. Kimmaliardjuk et al. (500) realizaron un análisis retrospectivo evaluando la mortalidad por CRC donde consideran que son cinco factores los que influyen en la mortalidad, siendo las mejoras en el bypass cardiopulmonar uno de los principales. Al tratar las mejoras en el bypass cardiopulmonar, es ineludible reconocer la repercusión que suscita la formulación cardiopléjica en su resultado.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

En un estudio reciente sobre los factores que influyen en la mortalidad intrahospitalaria (intraoperatoria hasta 30 días) y a largo plazo (3 años postoperatorios) en pacientes intervenidos de la CRC, Wang et al. (501) realizaron un análisis retrospectivo en el que determinaron como factores de riesgo independientes para mortalidad intrahospitalaria la edad y la CRC sin CEC. Aunque observaron que inicialmente la mortalidad era mayor en mujeres, el género no constituía un factor de riesgo independiente. Esto es debido a que, en su estudio, las condiciones de situación basal en las mujeres no era igual que en hombres (las mujeres presentaban mayor comorbilidad: hipertensión arterial, diabetes y angina inestable). Cabe destacar que los resultados de este estudio en relación a una igual tasa de mortalidad entre mujeres y hombres, son contradictorios a los observados en un estudio con mayor número poblacional, en el que la mortalidad en mujeres es mayor que en hombres (502).

Wang et al. (501) registró una tasa de mortalidad de 1,37 %, similar a la de otros estudios, y observó que la CRC sin CEC estaba asociada a una mayor mortalidad intrahospitalaria, pero también a una mayor supervivencia a largo plazo, comparado con

la cirugía de CRC con CEC. Sin embargo, en el ensayo clínico aleatorizado ROOBY, la mortalidad a los 30 días era similar en pacientes con CEC y sin CEC, y los pacientes intervenidos sin CEC presentaban peores resultados al año (503, 504). Los resultados obtenidos en estos estudios resaltan la importancia de una correcta protección miocárdica en aquellos corazones que van a ser intervenidos que permita una recuperación eficaz de la función cardíaca. Para ello, es fundamental la aplicación de fórmulas de solución cardiopléjica que resulten óptimas en su función.

La CRC con CEC requiere periodos variables de isquemia y, además, es necesaria una adecuada protección frente a la isquemia para recuperar una óptima función cardíaca posterior. Actualmente, las soluciones cardiopléjicas son la estrategia de protección miocárdica más eficaz, ya que pueden reducir la actividad metabólica del miocardio y aumentar la capacidad del corazón para resistir un prolongado tiempo de isquemia. Por ello, la cardioplejía se ha convertido en uno de los principales pilares de la cirugía cardíaca moderna.

A pesar de los avances en la formulación, todavía se debate cuál es la solución de cardioplejía ideal. Las dos alternativas



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

preferidas son la solución cardiopléjica hemática con repetición de dosis o la cardioplejía cristaloide de dosis única (505). Aunque no existe una clara evidencia, actualmente hay una preferencia mundial en favor del uso de la cardioplejía hemática intermitente (506), a pesar de que la cardioplejía cristaloide supone un método más sencillo de protección miocárdica, pues es administrada en dosis única, permitiendo períodos más largos de isquemia. La cardioplejía hemática es considerada habitualmente la estrategia de protección más eficaz (507) pero, por otro lado, la cardioplejía cristaloide puede simplificar el procedimiento quirúrgico, al no haber interrupciones necesarias para la repetición de la administración de las dosis de cardioplejía.

A lo largo de los años, se han realizado diversos estudios comparando las soluciones de cardioplejía cristaloide y hemática, y la mayoría de los estudios observacionales publicados hasta la fecha muestran diferencias no significativas en los resultados clínicos obtenidos con cada alternativa (505), a pesar del hecho de que la mayoría de los estudios no incluyen las soluciones de cristaloides de formulación avanzada como la solución cardiopléjica del Nido (508). Son los estudios más recientes y

extensos los que no son tan favorables sobre la cardioplejía hemática, otorgando un mayor apoyo al uso de soluciones cristaloides para la protección miocárdica en la CRC.

A través de un metaanálisis, Guru et al. (508) evaluaron si la cardioplejía hemática es superior a la cardioplejía cristaloides en términos de resultados clínicos y marcadores de isquemia miocárdica. Para ello, los objetivos principales evaluados fueron el síndrome de bajo gasto (SBG), el IAM y la mortalidad. Como objetivo secundario evaluaron las variaciones en los niveles de CK-MB postoperatorio. Para ello, recogieron los datos de un total de unos 4.000 pacientes, en los cuales resulta beneficiosa la cardioplejía hemática frente a la cardioplejía cristaloides en cuanto al SBG y a una menor elevación de las CK-MB como marcadores de daño miocárdico. En cuanto al IAM y a la mortalidad, ambas cardioplejías mostraron ser equiparables, presentando una incidencia acumulada de IAM y mortalidad del 3,4 % y 1,3 %, respectivamente. Este metaanálisis presenta muchas limitaciones, que hacen que los resultados no sean totalmente extrapolables a la situación actual de las intervenciones de la CRC. El metaanálisis incluye a pacientes reclutados en estudios de hace

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

25 años; son muchos los cambios ocurridos en la práctica de la CRC hasta la actualidad.

Ovrum et al. (314) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado incluyendo 1.440 pacientes intervenidos de la CRC y no encontraron diferencias entre la solución cristaloides y la hemática. Ovrum et al. atribuyen la ausencia de diferencias entre ambas cardioplejías a la adición de procaína en ambas soluciones. Este resultado podría estar relacionado con el observado en nuestro estudio, donde la cardioplejía hemática no está suplementada con anestésico local, mientras la cardioplejía del Nido está compuesta con  $Mg^{2+}$  y lidocaína.

En un metaanálisis más reciente (509) también se comparó la cardioplejía cristaloides y la hemática en cirugía cardíaca. Entre los objetivos principales no se encuentran la estancia en la Unidad de Reanimación ni la estancia Hospitalaria. Sin embargo, sí estudiaron la mortalidad a los 30 días, no observando diferencias entre ambos tipos de cardioplejías. Tan sólo se observa una disminución en el IAM perioperatorio en la cardioplejía hemática, que no se ve reflejado en la mortalidad a los 30 días. Como ocurriera en el meta-análisis de Guru et al. (508), ambos

meta-análisis analizaban las ventajas clínicas de cada una de las alternativas, concluyendo que a pesar de que la cardioplejía hemática es mejor que las soluciones cristaloides en relación a la liberación de marcadores enzimáticos de lesión miocárdica, no hay una clara correlación clínica en relación a la recuperación de la función miocárdica o la mortalidad (508, 509).

En un estudio más reciente, Nardi et al. (510) realizaron un análisis retrospectivo y compararon los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos de CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloides. Igual que los estudios anteriores, no observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía con una tasa de mortalidad de 1,8%, siendo del 2% en la hemática y ninguna en la solución cristaloides. Todos estos resultados son similares a los observados en nuestro estudio con la cardioplejía del Nido.

Cabe destacar que ninguno de estos metaanálisis incluye ninguna de las soluciones cardiopléjicas cristaloides de formulación avanzada como la cardioplejía Del Nido, cuya composición es diferente al resto de cardioplejías cristaloides y podría haber mejorado los resultados de esta alternativa de protección miocárdica. En estudios recientes en los que se comparan la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cardiooplejía del Nido con otras soluciones cristaloides, los resultados son favorables para la solución del Nido. El trabajo publicado por Mishra et al. (511) se trata de un estudio retrospectivo de 100 pacientes en el se que compara la cardiooplejía del Nido vs. St. Thomas (ST) para evaluar la cardioprotección en CRC y doble recambio valvular. La mortalidad fue superior en el grupo ST, pero no estadísticamente significativa, con una incidencia del 2% y ninguna en el grupo del Nido. La frecuencia de complicaciones postoperatorias inmediatas también fue menor en el grupo del Nido, aunque tampoco fue estadísticamente significativa. Hay que destacar que la cardiooplejía ST presenta  $Mg^{2+}$  pero no lidocaína en su composición.

**Estancia hospitalaria y en Unidad de Reanimación**

En nuestro estudio observamos que el grupo con dosis única de cardiooplejía del Nido, en el contexto de la CRC, presenta una tasa de estancia en la Unidad de Reanimación y hospitalaria similar a

la observada a la del grupo de solución de cardioplejía hemática intermitente.

La CRC a menudo se considera un procedimiento de alto riesgo, asociado con una tasa de morbilidad y mortalidad de 30 días de hasta el 14 % y el 2 %, respectivamente (512). Recientemente, ha habido una amplia implantación de extubación temprana y protocolos '*fast track*', que han dado como resultado una temprana alta hospitalaria, con una estancia media postoperatoria de 5,4 días (513).

Si observamos estudios recientes con soluciones cardioplégicas cristaloides de nueva formulación, encontramos muy buenos resultados comparados con la solución cardioplégica hemática. Encontramos la cardioplejía cristaloides Cardioplexol<sup>®</sup>, de bajo volumen (100 mL) utilizada para tratar de minimizar la hemodilución, que ha sido usada de manera segura y eficaz en estudios previos (514). La solución cardioplégica cristaloides Celsior<sup>®</sup> también ha sido probada en diferentes instituciones como cardioplejía cristaloides (515-517). Recientemente se ha comparado con la cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC (518). También se han obtenido buenos resultados en

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

estudios recientes con la solución cardiopléjica cristaloides Custodiol® (505, 519-521).

La cardioplejía cristaloides tiene la potencial ventaja de evitar la incomodidad que resulta la administración repetida o la infusión continua de la cardioplejía hemática, que puede complicar la correcta visualización de las arterias coronarias para la CRC mientras se está en CEC. Por ello, su uso puede ayudar al cirujano a obtener una mejor anastomosis. Además, la mayoría de las soluciones cardiopléjicas cristaloides son utilizadas con la administración de una sola dosis. Es este hecho el que permite no necesitar interrupciones durante el procedimiento quirúrgico, a diferencia de la cardioplejía hemática que precisa repetición de dosis cada 20-30 min de tiempo de isquemia.

En nuestro estudio, el empleo de la solución cardiopléjica hemática se realizó con temperatura fría (7-8 °C). Son diversos los estudios que han comparado la cardioplejía hemática administrada caliente o fría como métodos de protección miocárdica y no han observado diferencias en cuanto a la mortalidad ni a los marcadores de daño miocárdico. Tan et al. (522) evaluaron los resultados clínicos en pacientes intervenidos

de cirugía cardíaca comparando el uso de la cardioplejía hemática templada frente a la cardioplejía fría y no observaron diferencias entre ambos grupos, con una mortalidad operatoria de 3,7 %. En el trabajo de Zeriuoh et al. (523), los autores llevaron a cabo un estudio comparativo de cardioplejía hemática caliente y fría en pacientes intervenidos de CRC de forma electiva y urgente, con una muestra consecutiva de 695 pacientes. La administración de cardioplejía hemática no resultó ser un predictor independiente de IAM perioperatorio, y es por ello por lo que posiblemente no se observaran diferencias estadísticamente significativas en otros parámetros clínicos como la mortalidad a 30 días o en los tiempos de estancia en UCI y de hospitalización. La mortalidad en su estudio es similar a la encontrada en el nuestro en relación con la cardioplejía hemática. El resultado de estos estudios es acorde con las conclusiones alcanzadas en el meta-análisis llevado a cabo por Fan et al. (524), en el que demostraron que no hay diferencias en la incidencia de eventos clínicos relacionados con el uso de ambas cardioplejías hemática caliente y fría. Todo ello nos permite concluir que, aunque el grupo control en nuestro estudio es la cardioplejía hemática fría, al no haberse observado diferencias entre la cardioplejía hemática caliente o fría, la cardioplejía del Nido no es inferior frente a la cardioplejía



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

hemática en cuanto a los parámetros de mortalidad, de estancia en Unidades de Cuidados Intensivos o de hospitalización.

En los últimos años, encontramos estudios que evalúan soluciones cardiopléjicas de nueva formulación, como son la cardioplejía del Nido, Celsior® y Custodiol®, entre otras. En el caso de la cardioplejía del Nido, había sido estudiada con anterioridad en pacientes pediátricos, pues fue el origen de su desarrollo (250), siendo los buenos resultados obtenidos con la misma lo que origina su uso en pacientes adultos apareciendo nuevas publicaciones desde 2011.

Actualmente, siguiendo la misma línea de investigación que nuestro estudio, Yerebakan et al. (387) realizaron un estudio que compara los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a la cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC de alto riesgo. También observaron que la mortalidad hospitalaria a los 30 días fue similar en ambas cardioplejías. Estos autores subrayan que, aunque no es estadísticamente significativa, existe una tendencia favorable de menor tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación (Hemática 7,5 días vs. del Nido 4 días) así como de estancia

hospitalaria (Hemática 20 días *vs.* del Nido 12 días) en los pacientes del grupo de cardioplejía del Nido frente a los pacientes tratados con cardioplejía hemática. Estos autores concluyeron que la protección miocárdica es similar en ambos grupos, aunque con ciertas ventajas de la cardioplejía del Nido sobre la hemática en otros aspectos también importantes. Sus resultados son concordantes a los observados en nuestro estudio, donde no existe una clara diferencia entre ambas cardioplejías, pero sí una tendencia a un menor tiempo de estancia y mortalidad hospitalaria en la cardioplejía del Nido.

En un estudio posterior, realizado por el Timek et al. (388), evaluaron la seguridad y eficacia de ambas cardioplejías en la protección miocárdica. Incluyeron a 200 pacientes en el estudio (100 hemática *vs.* 100 del Nido), siendo la incidencia de mortalidad de 0 casos en ninguno de ambos grupos, tiempo de estancia en hospitalización (7,3 +/- 6,3 días *vs.* 7,3 +/- 4,6 días) y tiempo de estancia en UCI (39+/- 54,6 horas *vs.* 32,2+/- 33,4 horas), siendo ninguna de ellas estadísticamente significativas.

Siguiendo la misma línea de investigación, Guajardo-Salinas et al. (391) compararon la cardioplejía hemática y la del Nido en pacientes de bajo riesgo intervenidos de CRC, no encontrando

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

diferencias estadísticamente significativas en los *outcomes* principales marcados. En relación con la incidencia de mortalidad en la cardioplejía hemática frente a la del Nido, presentaron una tasa del 0,8 % y 0,6 %, respectivamente. Asimismo, la estancia hospitalaria tampoco mostró diferencias entre ambos grupos, siendo de 6,4 días y 5,8 días, respectivamente. Lo mismo observaron O'Donnell et al. (493), que compararon pacientes intervenidos de CRC mediante cardioplejía hemática y del Nido, sin presentar diferencias en la estancia en UCI, estancia hospitalaria ni en la mortalidad postoperatoria a los 30 días.

En un meta-análisis reciente llevado a cabo por Li et al. (396), en el que los autores analizaron el uso de la cardioplejía del Nido en pacientes adultos intervenidos de CRC, afirmaron que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tiempo de estancia en UCI, siendo inferior en el grupo del Nido. Sin embargo, en su análisis no observaron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria ni en la mortalidad. La principal limitación de este análisis es que no distingue los estudios realizados con cirugía valvular o revascularización coronaria.

Del mismo modo, Ad et al. (395) realizaron un ensayo clínico aleatorizado que compara la cardioplejía del Nido frente la cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular de: (i) revascularización coronaria, (ii) valvular, (iii) mixto. Estos autores objetivaron una tendencia a mejores resultados en parámetros analíticos con la cardioplejía del Nido, sin llegar a observar una clara diferencia en la tasa de mortalidad.

Los resultados observados en todos los estudios recientes muestran resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. Hay una tendencia favorable a la cardioplejía del Nido, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. El hecho de que no haya diferencias entre ambos grupos, indica que se podría utilizar con seguridad la cardioplejía del Nido en el mismo tipo de pacientes que se realizaría con los intervenidos mediante cardioplejía hemática.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

## **OBJETIVO 4**

*Comparar las **complicaciones postoperatorias** en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática.*

Para alcanzar este objetivo analizamos las complicaciones derivadas de la CRC. No sólo tuvimos en cuenta los denominados MACCE (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*) sino también cualquier otra posible complicación que surgiese durante el seguimiento en los 30 primeros días del postoperatorio, ya que consideramos que es el tiempo suficiente en el que la intervención quirúrgica por sí misma puede influir en los resultados postoperatorios inmediatos.

La CRC a menudo se considera un procedimiento de alto riesgo, asociado con una tasa de morbilidad de hasta el 14% en los primeros 30 días (512). Los factores de riesgo para la mortalidad y morbilidad perioperatoria tras la CRC han sido ampliamente estudiados y pueden dividirse en tres categorías: características del paciente, características del proveedor y factores

postoperatorios (513, 525). Estas pueden afectar a muchos sistemas, además del sistema cardiovascular, ya que los pacientes tienen riesgo de complicaciones postquirúrgicas comunes, como respiratorias, neurológicas, infecciosas, renales, hemorrágicas y hemodinámicas (526-532), entre otras.

### **Complicaciones hemorrágicas**

Los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca presentan un mayor riesgo de sangrado y de trombosis. El sangrado postoperatorio es frecuente y, generalmente, es debido a uno o más de los siguientes factores: hemostasia quirúrgica incompleta, efecto residual de la heparina tras la CEC, depleción de factores de coagulación, hipotermia, hipotensión postoperatoria y/o hemodilución (trombocitopenia dilucional).

A pesar de las recientes mejoras en el manejo intraoperatorio, de la técnica quirúrgica y del cuidado postoperatorio, el derrame pericárdico sigue siendo una causa importante de morbilidad tras la CRC. Si bien el derrame pericárdico puede retrasar la recuperación, puede también poner en riesgo la vida del paciente por taponamiento cardíaco y compromiso hemodinámico (533). Además, ha habido un incremento en la incidencia de los

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

derrames pericárdicos postoperatorios, probablemente debido al uso generalizado de la anticoagulación crónica y al aumento de la complejidad de las cirugías cardiorácicas (534). El derrame pericárdico está presente hasta en el 64% de los pacientes tras la cirugía, pero la mayoría de ellos son menores, asintomáticos y sin relevancia clínica (535). El derrame pericárdico alcanza su mayor tamaño el décimo día postoperatorio, resolviéndose espontáneamente en los días siguientes (536).

Una de las complicaciones más graves es el taponamiento cardíaco. El riesgo de derrame pericárdico tras cirugía cardíaca se aproxima al 1,5 % en el período del postoperatorio inmediato. De estos pacientes, al menos la mitad tienen evidencia de taponamiento clínicamente significativo y requieren intervención inmediata, siendo el sangrado quirúrgico la causa más frecuente en el postoperatorio inmediato del taponamiento cardíaco (537).

En nuestro estudio, con relación a las complicaciones hemorrágicas, dos pacientes (8,3 %) intervenidos mediante cardioplejía hemática presentaron sangrado y uno (4,2 %), del mismo grupo, presentó taponamiento cardíaco durante su estancia en la Unidad de Reanimación postoperatoria.

Si analizamos la incidencia de complicaciones hemorrágicas en la cardioplejía hemática en nuestro estudio, observamos que es similar a la obtenida en otros estudios. Tan et al. (522) compararon los resultados clínicos de la cardioplejía hemática caliente frente a la cardioplejía hemática fría en pacientes intervenidos de CRC. No hubo diferencias entre ambos grupos, con una incidencia de reintervención por sangrado del 5,2 %. Es decir, independientemente de la temperatura de la cardioplejía, la incidencia de reintervención por sangrado es la misma.

También observamos que la incidencia de complicaciones hemorrágicas es similar si se trata de cardioplejía cristaloiide. Así, Nardi et al. (510) llevaron a cabo una comparación de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos mediante CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloiide. Observaron que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía, y presenta unos resultados similares a los observados en nuestro estudio con la cardioplejía del Nido, con una incidencia de reexploración por sangrado del 3 %.

Una vez observada la incidencia de complicaciones hemorrágicas con la cardioplejía hemática, estudiamos los resultados con la



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

cardioplejía del Nido. Así, en el estudio de Yerebakan et al. (387) realizaron un análisis retrospectivo para tratar de valorar los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC. La incidencia de reintervención por complicación hemorrágica fue similar en ambas cardioplejías – Hemática (8/40) y del Nido (2/40) –.

En un estudio posterior, Timek et al. (388) analizaron la seguridad y eficacia en la protección miocárdica y resultados clínicos en pacientes intervenidos de CRC comparando la cardioplejía hemática y del Nido. Para ello, reclutaron 200 pacientes (100 hemática vs. 100 del Nido) y registraron una incidencia similar de complicaciones postoperatorias mayores, sin necesidad de reintervención por sangrado en ninguno de los dos grupos.

Siguiendo la misma línea, Guajardo-Salinas et al. (391) compararon retrospectivamente la cardioplejía hemática y del Nido en pacientes intervenidos de CRC. Las complicaciones postoperatorias fueron similares en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativa. El riesgo de complicación

hemorrágica de la cardioplejía hemática frente a del Nido fue del 1,2 % y 3,7 %, respectivamente, similar a la observada en estudios previos y también en nuestro estudio.

En el estudio más reciente de Cayir et al. (538) compararon la cardioplejía cristaloides intermitente ST (n = 100) y la cardioplejía del Nido (n = 100) en pacientes intervenidos de CRC, con sólo 3 pacientes de cada grupo reintervenidos por sangrado. Es decir, la misma incidencia que la cardioplejía hemática del estudio de Nardi et al. (510).

### **Complicaciones hemodinámicas**

Una función cardíaca deficiente durante el período postoperatorio temprano se asocia con un mayor riesgo de muerte (539). Normalmente se sospecha cuando hay hipotensión postoperatoria inexplicable, taquicardia o edema pulmonar.

Las causas más frecuentes de disfunción cardíaca tras la cirugía cardíaca son las complicaciones mecánicas, las complicaciones fisiológicas (inadecuada precarga, excesiva postcarga o un deficiente inotropismo ventricular), las arritmias y el infarto agudo de miocárdico.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El IAM perioperatorio relacionado con la CRC (IM tipo 5) (312), determinado mediante elevaciones de biomarcadores cardíacos y aparición en el ECG de nueva ondas Q o bloqueos de rama, ocurre entre el 5% y 14% de las ocasiones. Llega a ser del 20% al 30% cuando se utiliza la resonancia magnética cardíaca para detectar la pérdida de nuevo miocárdico viable (540).

Una complicación frecuente en la CRC es el bajo gasto cardíaco, principalmente debido a una disfunción VI. En un estudio observacional de 8600 pacientes intervenidos de CRC entre 1992 y 1997, la incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco varió de un 6 % con una FEVI > 40% a un 12% con una FEVI de entre el 20 y el 40%, y hasta el 23% con una FEVI < 20% (541). En algunos estudios más recientes se estima una incidencia de entre el 3 % y el 45 % (313).

El deterioro de la función VI puede deberse a una variedad de factores, que incluyen (313):

- Parada cardiopléjica y daño isquémico, que pueden ocasionar aturdimiento miocárdico y disfunción diastólica.

- Reducción de la precarga que, en el período postoperatorio inmediato, puede deberse a la pérdida de tono vasomotor, pérdida sanguínea intraoperatoria y postoperatoria, al incremento de la permeabilidad capilar y al aumento de pérdidas urinarias debida a la hipotermia.
- Excesiva postcarga por hipertensión.
- Arritmias.
- IAM perioperatorio.
- Complicaciones mecánicas.

El bajo gasto cardíaco es habitualmente transitorio y responde a la reposición de fluidos y/o a un corto período de soporte inotrópico. Sin embargo, el shock cardiogénico puede ocurrir, siendo un factor predictivo adverso (542). Cuando la terapia farmacológica no es eficaz puede ser necesario el soporte mecánico con el BCIAo o los dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Ocasionalmente, los pacientes necesitan volver al quirófano para tratar el problema mecánico como puede ser el fallo agudo del injerto o el taponamiento.

La CRC puede complicarse por un shock cardiogénico, que es consecuencia de una disminución grave del gasto cardíaco con

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

hipotensión (o necesidad de vasopresores para conseguir tensiones adecuadas), PCP > 16-18 mmHg y oliguria. Es una entidad que se da en un bajo porcentaje de enfermos, pero presenta una alta morbimortalidad (313).

La incidencia del shock cardiogénico poscirugía cardíaca se da en un bajo porcentaje de enfermos (0,2-6% de los pacientes que se intervienen de cirugía cardíaca), pero presentan una alta morbimortalidad con una mayor probabilidad de sangrado postoperatorio, daño renal y hepático, disfunción neurológica e insuficiencia respiratoria. Los datos sobre los resultados de los pacientes que desarrollan shock cardiogénico tras la CEC son limitados, pero la tasa de mortalidad está registrada en hasta un 60% (313, 543).

Son numerosas las etiologías presentes para la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los pacientes tras CRC y conceptualmente pueden dividirse en dos categorías: complicaciones propias de la cirugía cardíaca y complicaciones por la patología de base que condiciona la CRC. Las complicaciones de la cirugía incluyen la isquemia del injerto. Ésta puede estar relacionada con un incremento de la activación

de las plaquetas secundaria a la adrenalina, junto con una disminución de la fibrinólisis y una disminución de la función sistólica ventricular izquierda y vasoespasmo o burbujas de aire en el injerto en el período postoperatorio inmediato, que alcanza su máximo en las siguientes primeras dos horas post-reperusión (544). El fallo temprano del injerto debido a tromboembolismo ha sido registrado hasta 30 días poscirugía (545, 546).

En nuestro estudio, en cuanto a las complicaciones hemodinámicas, ningún paciente presentó infarto agudo de miocardio o shock cardiogénico. Cuatro pacientes (16,7%) intervenidos mediante cardioplejía hemática y tres pacientes (18,8%) mediante cardioplejía del Nido presentaron síndrome de bajo gasto cardíaco ( $\chi^2=,029$ ,  $p=,865$ ).

En el estudio de Tan et al. (522) que compara los resultados clínicos al utilizar cardioplejía hemática templada y fría en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, observaron que no había diferencias entre ambos grupos, con una incidencia de IAM de 1,5%. En el trabajo de Zeriuoh et al. (523), los autores llevaron a cabo un estudio comparativo de cardioplejía hemática caliente y fría en pacientes intervenidos de CRC de forma electiva y urgente, y tampoco observaron diferencias entre ambos grupos.

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Conocidos los resultados con la cardioplejía hemática, se han realizado estudios comparando la cardioplejía hemática con soluciones de cardioplejía cristaloides. Así, encontramos estudios más recientes, como Nardi et al. (510) que realiza una comparación retrospectiva de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos de CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloides ST. Tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía en relación a las complicaciones hemodinámicas, con una incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco de 3-4% y de IAM de 4,4-3%, presentando unos resultados similares a los observados en nuestro estudio con la cardioplejía del Nido. Se trata de un estudio útil por la comparación con cardioplejía cristaloides, pero no se utiliza la cardioplejía del Nido que se englobaría dentro de las soluciones cardioplégicas de nueva generación.

Estudios más recientes en los que sí se evalúa la solución de cardioplejía del Nido, encontramos resultados similares al nuestro en el que no se observan diferencias en relación con las complicaciones hemodinámicas entre la cardioplejía hemática y

la del Nido. En el estudio retrospectivo de Yerebakan et al. (387) comparan los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC, valorando entre los objetivos primarios el desarrollo de síndrome de bajo gasto cardíaco. En su estudio reflejan que la incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco es del 15 % en ambos grupos (cardioplejía del Nido y hemática) además, la necesidad de BCIAo fue similar en ambos grupos (5/40), así como la tasa de transfusión y soporte inotrópico. En este estudio muestran que la cardioplejía no supone un factor predictor independiente de síndrome de bajo gasto cardíaco.

En el estudio Timek et al. (388) realizado con 200 pacientes (100 hemática vs. 100 del Nido), en el que se evaluó la seguridad y eficacia en la protección miocárdica y los resultados clínicos en pacientes intervenidos de CRC comparando la cardioplejía hemática y del Nido, así como en el O'Donnell et al. (493), la incidencia de complicaciones postoperatorias mayores fue similar en ambos grupos. En otros estudios, en los que se incluye todo tipo de patología cardiovascular, no únicamente CRC, como es el ensayo clínico aleatorizado de Ad et al. (395) o el meta-análisis de Li et al. (396) se compara la cardioplejía del Nido con



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

la cardioplejía hemática y no se observan diferencias significativas en relación a IAM perioperatorio o necesidad de soporte inotrópico. También estudios más recientes, como el de Cayir et al. (538) realizado con un número importante de pacientes en los que se compara la cardioplejía del Nido con solución cristaloide ST la incidencia de complicaciones hemodinámicas resultaron ser similares.

**Complicaciones respiratorias**

La disfunción pulmonar es una causa importante de morbilidad tras cirugía cardíaca. Los tipos más comunes de disfunción pulmonar son los siguientes:

- Derrame pleural: Los derrames pleurales son hallazgos frecuentes en los pacientes que son sometidos a intervenciones quirúrgicas cardíacas (547). La mayoría son consecuencia de la propia cirugía (derrames pleurales inespecíficos) y tienen un curso benigno. Sin embargo, los derrames pleurales pueden ser la manifestación inicial de una complicación potencialmente grave.

- Neumonía: Las incisiones de esternotomía y toracotomía producen dolor, que dificulta la capacidad tusígena y la respiración profunda. Esto incrementa el riesgo de neumonía. Se estima que la incidencia de neumonía tras la cirugía cardíaca es de 1% a 5 % y puede estar asociada con un incremento de mortalidad (548-550). Los factores de riesgo son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tabaquismo y edad avanzada (548-551).

Los pacientes tras cirugía cardíaca tienen un riesgo notablemente mayor de desarrollar una neumonía secundaria al dolor postoperatorio de la pared torácica que limita su movilidad, la capacidad para toser y el esfuerzo inspiratorio. Aquellos pacientes que están sometidos a ventilación mecánica, incluso durante un período corto de tiempo, el riesgo y la mortalidad están aumentados (526). La incidencia de neumonía postoperatoria oscila entre el 6,37 % hasta 35,2% en los grupos de alto riesgo, con una mortalidad postoperatoria a los 30 días de hasta el 42% (552, 553). Esto depende de las comorbilidades del paciente, la gravedad de la enfermedad y del patógeno

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

causante, con una incidencia mayor en la neumonía asociada a ventilación.

- Atelectasias: Las atelectasias ocurren hasta en el 70% de los pacientes tras cirugía cardíaca, habitualmente como resultado del colapso pulmonar intencionado durante la cirugía (172).
- Dificultad en la extubación: Algunos pacientes son difíciles de destetar de la ventilación mecánica tras la cirugía cardíaca. El pronóstico de estos pacientes varía ampliamente entre las distintas series, pero no es malo de manera uniforme. En una serie de 124 pacientes que estuvieron sometidos a más de 7 días de ventilación mecánica encontraron que el 85% de los pacientes sobrevivieron hasta el alta y el 99% de los supervivientes fueron destetados de la ventilación mecánica satisfactoriamente (554).
- Disfunción diafragmática: La lesión del nervio frénico durante la cirugía es rara, pero puede ocasionar una disfunción o parálisis diafragmática.

- Lesión Pulmonar Aguda (LPA) y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): La LPA y el SDRA son dos tipos de insuficiencia respiratoria hipoxémica caracterizada por inicio agudo, infiltrados bilaterales, disminución de la proporción de la presión arterial de oxígeno a la fracción inspirada de oxígeno y ausencia de elevación de la presión de la aurícula izquierda. Sólo se diferencia en la gravedad de la hipoxemia, siendo mayor en el SDRA que en la LPA. La LPA y el SDRA complican menos del 2% de las cirugías cardíacas en las que se usa la CEC (555).

Con relación a las complicaciones de origen respiratorio, en nuestro estudio ocho pacientes (33,3%) intervenidos mediante cardioplejía hemática y tres pacientes (18,8%) intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentaron derrame pleural ( $\chi^2=1,024$ ,  $p=,312$ ). Este derrame fue bilateral en el 37,5% y en el 33,3% de los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática y del Nido respectivamente ( $\chi^2=,016$ ,  $p=,898$ ). Además, dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y uno mediante cardioplejía del Nido presentaron hemotórax (8,3% vs. 6,3%,  $\chi^2=,060$ ,  $p=,806$ ). Cinco pacientes (20,8%) intervenidos

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

mediante cardioplejía hemática y 2 pacientes (12,5%) intervenidos mediante cardioplejía del Nido ( $\chi^2=,462$ ,  $p=,497$ ) necesitaron drenaje torácico durante su estancia en la Unidad de Reanimación. Un paciente intervenido mediante cardioplejía hemática presentó edema agudo de pulmón y 2 del mismo grupo presentaron neumonía durante el postoperatorio en la Unidad de Reanimación. El mismo número de pacientes, tres (hemática 12,5 %, del Nido 18,8 %), en ambos grupos presentaron atelectasia ( $\chi^2=,294$ ,  $p=,588$ ).

En el estudio Tan et al. (522) que compara los resultados clínicos al utilizar cardioplejía hemática templada y fría en pacientes intervenidos de CRC, observaron que no había diferencias entre ambos grupos, con una incidencia de complicaciones respiratorias de 6,9%. En el trabajo de Zeriouh et al. (523), los autores llevaron a cabo un estudio comparativo de cardioplejía hemática caliente y fría en pacientes intervenidos de CRC de forma electiva y urgente, y tampoco observaron diferencias entre ambos grupos.

Conocidos los resultados con la cardioplejía hemática, se han realizado estudios comparando la cardioplejía hemática con

soluciones de cardioplejía cristaloides. Así, encontramos estudios más recientes, como Nardi et al. (510) que realiza una comparación retrospectiva de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos de CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloides ST. Tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía en relación a las complicaciones respiratorias, con una incidencia de 2,7-3% con unos resultados similares a los observados en nuestro estudio con la cardioplejía del Nido. Se trata de un estudio útil, por la comparación con cardioplejía cristaloides, pero no se utiliza la cardioplejía del Nido, que se englobaría dentro de las soluciones cardiopléjicas de nueva generación.

Estudios más recientes en los que sí se evalúa la solución de cardioplejía del Nido, encontramos resultados similares al nuestro en el que no se observan diferencias en relación con las complicaciones respiratorias entre la cardioplejía hemática y la del Nido. En el estudio retrospectivo Yerebakan et al. (387) compara los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC, valorando el tiempo de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. En su estudio reflejan que el tiempo de ventilación mecánica es ligeramente mayor en el grupo de la cardioplejía hemática que en la del Nido (44 horas *vs.* 30 horas), sin llegar a ser estadísticamente significativo.

En el meta-análisis de Li et al. (396) en el que se incluye toda patología cardiovascular, sin distinción de CRC o valvular, el tiempo de ventilación mecánica resultó ser inferior en el grupo del Nido. Sin embargo, en el estudio Timek et al. (388) realizado con 200 pacientes (100 hemática *vs.* 100 del Nido), en el que se evaluó la seguridad y eficacia en la protección miocárdica y los resultados clínicos en pacientes intervenidos de CRC comparando la cardioplejía hemática y del Nido, así como en el Guajardo et al. (391) y O'Donnell et al. (493) la incidencia de complicaciones postoperatorias mayores fue similar, con una tasa de intubación prolongada, necesidad de reintubación o incidencia neumonía similar a la de nuestro estudio. También estudios más recientes, como en Cayir et al. (538) realizado con un número importante de pacientes en los que se compara la cardioplejía del

Nido con solución cristaloide ST la incidencia de complicaciones respiratorias resultaron ser similares en ambos grupos.

### **Complicaciones renales**

La lesión renal aguda (LRA) y la insuficiencia renal aguda (IRA) siguen siendo complicaciones graves de la cirugía cardíaca y son importantes contribuyentes de la mortalidad a corto y largo plazo, ocurriendo en el 5 a 42% de los pacientes, según la literatura actual (556). La causa subyacente suele ser multifactorial, incluyendo la isquemia, la toxicidad de los antibióticos, los agentes anestésicos, los medios de contraste, los diuréticos, la mioglobina y los accidentes embólicos (557, 558).

La insuficiencia renal aguda ocurre hasta en el 30% de los pacientes que se intervienen de cirugía cardíaca, cuando se define como un incremento del 50% de la concentración de la creatinina sérica por encima del nivel basal (559). Es lo suficientemente grave como para requerir diálisis en el 1% a 5% de los pacientes y parece estar asociada con un aumento de la mortalidad. En un estudio de cohorte prospectivo de 43.642 pacientes que habían sido intervenidos de CRC o cirugía valvular, la insuficiencia renal aguda estuvo asociada a una mortalidad a los 30 días del 64%, en



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

comparación al 4% en ausencia de insuficiencia renal (560). Los datos más recientes sugieren que la incidencia de insuficiencia renal tras cirugía cardíaca ha aumentado, mientras que la mortalidad asociada ha disminuido (561). Este hecho probablemente refleja un incremento en la comorbilidad de los pacientes, pero también avances en el cuidado postoperatorio.

En nuestro estudio el 29,2% de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y el 31,3% de los intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentaron insuficiencia renal ( $\chi^2=,020$ ,  $p=,888$ ). De estos pacientes, la diuresis se vio conservada en 4 pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y 3 de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido, se observó oliguria en 2 pacientes en ambos grupos y únicamente uno de los pacientes intervenido mediante cardioplejía hemática presentó anuria ( $\chi^2=,833$ ,  $p=,659$ ). La aplicación de hemodiálisis fue necesaria en dos pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática durante su estancia en la Unidad de Reanimación ( $\chi^2=1,404$ ,  $p=,236$ ).

En el estudio Tan et al. (522) que compara los resultados clínicos al utilizar cardioplejía hemática templada y fría en pacientes

intervenidos de revascularización coronaria, observaron que no había diferencias entre ambos grupos, con una necesidad de diálisis del 1,4%. En el trabajo de Zeriouh et al. (523), los autores llevaron a cabo un estudio comparativo de cardioplejía hemática caliente y fría en pacientes intervenidos de CRC de forma electiva y urgente, y tampoco observaron diferencias entre ambos grupos. Conocidos los resultados con la cardioplejía hemática, se han realizado estudios comparando la cardioplejía hemática con soluciones de cardioplejía cristaloides. Así, encontramos estudios más recientes, como Nardi et al. (510) que realiza una comparación retrospectiva de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos de CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloides ST. Tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía en relación a las complicaciones renales, con una incidencia global de 13,5-9,1% presentando unos resultados inferiores a los de nuestro estudio en ambas cardioplejías. Posiblemente la diferencia de incidencia respecto a nuestro estudio se deba a distintos criterios para englobar el daño renal agudo. En cualquier caso, la diferencia entre ambas cardioplejías no es significativa en ninguno de los dos estudios. El estudio de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Nardi et al. (510) es un estudio útil por la comparación con cardioplejía cristaloides, aunque no se trate de la cardioplejía del Nido, que se englobaría dentro de las soluciones cardiopléjicas de nueva generación.

Estudios más recientes en los que sí se evalúa la solución de cardioplejía del Nido, encontramos resultados similares al nuestro en el que no se observan diferencias con relación a las complicaciones renales entre la cardioplejía hemática y la del Nido. En el estudio retrospectivo de Yerebakan et al. (387) se comparan los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a la cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC, valorando la tasa de insuficiencia renal, que en ambos grupos presenta una incidencia similar (5/40), precisando únicamente diálisis un paciente por grupo.

En el estudio Timek et al. (388) realizado con 200 pacientes (100 hemática vs 100 del Nido), en el que se evaluó la seguridad y eficacia en la protección miocárdica y los resultados clínicos en pacientes intervenidos de CRC comparando la cardioplejía hemática y del Nido, así como en el Guajardo et al. (391) y O'Donnell et al. (493) la incidencia de complicaciones

postoperatorias mayores fue similar, con una incidencia de fracaso renal y/o necesidad de hemodiálisis sin diferencias entre ambas cardioplejías. También estudios más recientes, como en Cayir et al. (538) realizado con un número importante de pacientes en los que se compara la cardioplejía del Nido con solución cristaloides ST la incidencia de disfunción renal aguda resultó ser similar.

### **Complicaciones neurológicas**

Numerosos estudios publicados muestran una gran variabilidad en la incidencia de complicaciones neurológicas detectadas durante el postoperatorio de cirugía cardíaca. Entre los factores implicados se encuentra la variabilidad existente entre los estudios del distinto concepto y definición que en cada uno de ellos se establece de disfunción neurológica. A pesar de los diferentes criterios para definir y establecer la disfunción neurológica, se estima que el deterioro neuropsicológico tras CRC oscila entre el 53 y 24% (562).

El Accidente Cerebro Vascular (ACV) es ampliamente reconocido como una de las complicaciones potencialmente más devastadoras de la CRC. Muchos investigadores han estudiado la

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

incidencia del accidente cerebrovascular en esta población en particular, con unas estimaciones que oscilan entre el 0,4 a 5,4% de los pacientes en los estudios más recientes y cuya incidencia aumenta con la edad (563). Es de destacar que el 65% de estos pacientes experimentan “ACV tardíos”, definidos como ACV que se produce después de una recuperación neurológica inicial sin complicaciones de la cirugía (564). Un estudio de cohorte prospectivo hizo un seguimiento de complicaciones neurológicas postoperatorias de 2108 pacientes intervenidos de CRC (563). Las complicaciones fueron clasificadas en dos categorías: las complicaciones de tipo I fueron definidas como lesión focal, estupor, o coma al alta, mientras que las complicaciones tipo II fueron definidas como deterioro de la función intelectual, déficit de memoria o convulsiones. La incidencia de todos los eventos adversos fue del 6%. Los pacientes con complicaciones cerebrales tuvieron una mayor mortalidad intrahospitalaria, con hospitalización más prolongada y una tasa más alta de necesidad de alta hospitalaria a centros de cuidados crónicos que aquellos sin secuelas neurológicas. Las complicaciones tipo I ocurrieron en el 3%, siendo la mayoría ACV no fatales. Las complicaciones

tipo II ocurrieron en un 3% y consistieron principalmente en deterioros de la función intelectual.

El profundo impacto del accidente cerebrovascular tras la cirugía cardíaca se demuestra por un incremento de cerca de cinco veces la mortalidad hospitalaria (19% frente 4%) y una estancia en las unidades de cuidados críticos que alcanza a prolongarse más del doble que la de una intervención no complicada (563).

La mortalidad postoperatoria tras cirugía electiva de revascularización coronaria es inferior al 2%, pero las complicaciones cerebrales pueden incrementar significativamente la mortalidad operatoria y limitar gravemente la recuperación postoperatoria y la calidad de vida (565).

Mientras el diagnóstico de los ACV en los pacientes post-CRC es similar a los de pacientes no intervenidos de cirugía cardíaca, es importante reconocer que los cambios cognitivos a corto y largo plazo se manifiestan como pérdidas de memoria de corto plazo, disfunción ejecutiva, encefalopatía, y enlentecimiento psicomotor, y están siendo cada vez más frecuentes en el período postoperatorio, ocurriendo hasta en el 32% de los pacientes y pueden simular un ACV agudo (566).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

En nuestro estudio, cuatro pacientes (16,7%) intervenidos mediante cardioplejía hemática y dos pacientes (12,5%) intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentaron complicaciones de origen neurológico ( $\chi^2=,131$ ,  $p=,718$ ). Un paciente en cada grupo presentó accidente isquémico transitorio, un paciente intervenido mediante cardioplejía hemática presentó hemorragia subaracnoidea mientras que sufrieron delirios 2 pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática y uno intervenido mediante cardioplejía del Nido ( $\chi^2=,750$ ,  $p=,687$ ).

En el estudio Tan et al. (522) que compara los resultados clínicos al utilizar cardioplejía hemática templada y fría en pacientes intervenidos de CRC, observaron que no había diferencias entre ambos grupos, con una incidencia de complicaciones neurológicas del 2,3%, similar al estudio de De Feo et al. (567), también de cardioplejía hemática, con una incidencia de 3,82%. En el trabajo de Zeriuoh et al. (523), los autores llevaron a cabo un estudio comparativo de cardioplejía hemática caliente y fría en pacientes intervenidos de CRC de forma electiva y urgente, y tampoco observaron diferencias entre ambos grupos.

Conocidos los resultados con la cardioplejía hemática, se han realizado estudios comparando la cardioplejía hemática con soluciones de cardioplejía cristaloides. Así, encontramos estudios más recientes, como Nardi et al. (510) que realiza una comparación retrospectivamente de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos de CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloides ST. Tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía en relación a las complicaciones neurológicas, con una incidencia en torno al 1%, presentando unos resultados similares a nuestro estudio con la cardioplejía del Nido, atendiendo únicamente a las complicaciones neurológicas de carácter isquémico. Se trata de un estudio útil, por la comparación con cardioplejía cristaloides, pero no se utiliza la cardioplejía del Nido, que se englobaría dentro de las soluciones cardiopléjicas de nueva generación.

En el estudio Ad et al. (395) en el que se incluye toda patología cardiovascular, sin distinción de CRC o valvular, la incidencia de ACV resultó ser similar en ambos grupos de soluciones de cardioplejía hemática y del Nido.



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Estudios más recientes en los que únicamente estaban incluidos los pacientes intervenidos de CRC, se comparó la solución de cardioplejía del Nido con la hemática y encontramos resultados similares al nuestro en el que no se observan diferencias con relación a las complicaciones neurológicas entre la cardioplejía hemática y la del Nido. En el estudio retrospectivo de Yerebakan et al. (387) compararon los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC, presentando una tendencia a menor complicaciones postoperatorias en el grupo del Nido (Ictus: Hemática (2/40); del Nido (1/40)), pero sin llegar a ser estadísticamente significativo.

Timek et al. (388) evaluaron la seguridad y eficacia en la protección miocárdica y los resultados clínicos en pacientes intervenidos de CRC comparando la cardioplejía hemática y del Nido en 200 pacientes (100 hemática vs 100 del Nido), al igual que Guajardo et al. (391) y O'Donnell et al. (493), la incidencia de ACV en estos estudio fue similar a la observada en nuestro estudio. Cayir et al. (538) compararon la incidencia de ACV en

pacientes en los que se empleó cardioplejía del Nido frente a solución cristalóide ST, resultando ser similares.

### **Complicaciones infecciosas**

El término de “infección postoperatoria” es un término general que engloba la infección superficial, la neumonía, infecciones del tracto urinario y las infecciones profundas de la herida esternal, que incluye la mediastinitis, pericarditis y miocarditis. La infección profunda del esternón es relativamente infrecuente, que ocurre entre el 1%-2% de todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (568). Sin embargo, la infección profunda de la herida esternal supone un riesgo grave en los pacientes intervenidos de CRC, con una tasa de mortalidad entre el 6% y 30%, muy superior a la tasa de mortalidad estimada del 2% para todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (569-573).

En nuestro estudio, tres pacientes (12,5%) intervenidos mediante cardioplejía hemática presentaron infección durante su estancia en la Unidad de Reanimación, con infección de la herida quirúrgica esternal, en la extremidad y un cuadro de sepsis. Ninguno de los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Nido presentó infección postoperatoria ( $\chi^2=2,162$ ,  $p=,141$ ). En ningún caso se presentó infección profunda de la herida esternal.

En el estudio retrospectivo de Yerebakan et al.(387) comparan los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC, presentando unas complicaciones postoperatorias similares en cuanto a la infección de la herida (2/40 en ambos grupos).

Estudios más recientes como Nardi et al. (510) de forma retrospectiva realizaron una comparación de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes intervenidos de CRC mediante la cardioplejía hemática y cristaloides. Observaron que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cardioplejía; presentando unos resultados similares a los observados en nuestro estudio con la cardioplejía del Nido, presentando 2 casos de shock séptico con fallo multiorgánico y muerte. En el estudio de Cayir et al. (538) realizado con un número importante de pacientes en los que se compara la cardioplejía del Nido con solución cristaloides ST la incidencia de complicaciones de origen infeccioso (Mediastinitis: 1 vs. 2;

Infección herida: 7 vs. 5) resultó ser similar sin diferencias entre ambos tipos de cardioplejía.

El análisis de las complicaciones MACCE de la CRC nos permite afirmar que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la cardioplejía hemática y del Nido, como ocurre en la literatura actual. Es posible que la ausencia de diferencias se deba a que la solución de cardioplejía únicamente tenga repercusión en el postoperatorio inmediato, por lo que su relevancia en la Unidad de Reanimación sea menor. Sin embargo, se debe tener en cuenta que son varios los aspectos que influyen en los resultados postoperatorios y no únicamente los debidos a la protección miocárdica aportada por la cardioplejía (motivo de este estudio). Como se ha comentado anteriormente, es importante tener en cuenta los importantes avances que se han desarrollado en el cuidado postquirúrgico de estos pacientes, que han permitido conseguir mejoras en los resultados y objetivos de estos.

Por otro lado, hay que destacar que la ausencia de una diferencia en la tasa de complicaciones entre ambos grupos de pacientes no está reñida con la presencia de una más pronta recuperación tras la intervención de revascularización cardíaca. Pues como se ha observado en el objetivo 3, el tiempo de estancia en la Unidad de

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Reanimación y de estancia hospitalaria, aunque no de manera estadísticamente significativa, ha presentado una tendencia a ser menor en la cardioplejía del Nido que en el caso de la cardioplejía hemática.

## **OBJETIVO 5**

*Comparar el **impacto económico** que produce la cirugía de revascularización coronaria en pacientes intervenidos mediante la cardioplejía del Nido frente a la cardioplejía hemática a través del análisis de los costes de preparación, enfermería y unidades utilizadas.*

La solución de cardioplejía hemática ha sido la solución estándar utilizada para la CRC en muchos centros, pero la aparición de la solución de cardioplejía del Nido para cirugía cardiovascular en pacientes adultos ha ido implantándose progresivamente (387, 388, 574). En muchos aspectos, la cardioplejía del Nido constituye una solución de uso clínico más sencillo que la solución hemática, pues una única dosis administrada proporciona periodos largos de protección miocárdica (250, 261, 263, 319, 388). El método de conservación de las soluciones de cardioplejía sería el único aspecto que podría considerarse un inconveniente, pues la cardioplejía del Nido necesita ser preparada previamente por el Servicio de Farmacología, mientras que la solución hemática está preparada y lista para su uso (310, 311).

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Desde un punto de vista económico, la solución cardiopléjica del Nido parece ser superior a la solución de cardioplejía hemática. Cuando se comparan los precios de la cardioplejía del Nido junto con los aditivos, se observa que es más económica que la solución de cardioplejía hemática. Además, la cardioplejía hemática también precisa la adición de 40 mmol de  $K^+$  en la dosis de inducción, aunque el sobre coste pueda considerarse prácticamente despreciable.

Calculamos el impacto sobre el gasto sanitario derivado de la aplicación de las cardioplejías en cada intervención, en función del número de dosis y los costes de compra y manipulación de cada tipo de cardioplejía.

Todos los pacientes a los que se le aplicó la cardioplejía del Nido necesitaron una única dosis con un coste de 38,95€, mientras que los pacientes con cardioplejía hemática necesitaron de 2 a 6 dosis (media 3,75 dosis), con un coste de 30,35€/dosis. Esto resulta en un coste promedio de la cardioplejía hemática de 113,75€ por intervención.

En el estudio de Yerebakan et al. (387) se realiza un análisis retrospectivo que compara los resultados clínicos de la cardioplejía del Nido como protección miocárdica alternativa a cardioplejía hemática en pacientes intervenidos de CRC, evaluando el síndrome de bajo gasto cardíaco y la mortalidad. En el estudio también comparan el volumen de cardioplejía empleada, así como el número de dosis. Ambas cardioplejías presentan una dosis inicial en torno los 1000 ml. Sin embargo, la cardioplejía hemática precisa mayor número de repeticiones, con una media de tres en el caso de la hemática frente a ninguna dosis de repetición para el grupo del Nido.

En un estudio posterior, Timek et al. (388) evaluaba la seguridad y eficacia en la protección miocárdica y los resultados clínicos en 200 pacientes intervenidos de CRC comparando la cardioplejía hemática (n = 100) y del Nido (n = 100), observaron que los pacientes intervenidos con cardioplejía hemática necesitaron mayor volumen y número de dosis que los que recibieron cardioplejía del Nido. El volumen de cardioplejía en el grupo hemática fue 3.300 ml y en el grupo del Nido 1.090 ml. La media de dosis en ambas cardioplejías fue en grupo hemática 4,8 y en grupo del Nido 1,1, obteniendo unos resultados similares al



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

estudio de Yerebakan et al. (387) y al nuestro. En este estudio señalan que el ahorro económico con el uso de la cardioplejía del Nido fue de 9.300 dólares, aunque esta suma económica no incluye los costes de la cardioplejía retrógrada (72 dólares por catéter) que fue usada en la mayor parte de los pacientes con cardioplejía hemática.

Más recientemente, Guajardo-Salinas et al. (391), compararon retrospectivamente la cardioplejía hemática y del Nido en pacientes intervenidos de CRC. En el estudio evaluaron el volumen de cardioplejía empleado para las intervenciones, así como el número de dosis. Observaron que existía una diferencia estadísticamente significativa entre ambas cardioplejías, tanto en volumen como en número de dosis empleadas, siendo inferior en la cardioplejía del Nido. En la evaluación económica posterior, comparan el coste medio cardioplejía/paciente, volviendo a ser significativa la diferencia de costes entre ambas (160 dólares la cardioplejía hemática y 6 dólares la cardioplejía del Nido). En su estudio, la diferencia económica es clara y supone un ahorro económico anual de 29.000 dólares o 15.000 dólares por cada 100 pacientes.

La ventaja económica de la cardioplejía del Nido es también notoria, y junto a las escasas diferencias en los resultados clínicos, se convierte en una alternativa eficaz para ser utilizada en los pacientes susceptibles de ser intervenidos de CRC mediante circulación extracorpórea.

En estudios recientes realizados en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular, independientemente de la patología (CRC, valvular o mixta), la cardioplejía del Nido también muestra una clara disminución en el volumen y número de dosis de solución empleada para las intervenciones (319, 394). Mick et al. (319) compararon los costes relacionados con el tipo de solución cardiopléjica empleada en pacientes intervenidos de cirugía valvular. En su estudio los costes de la solución del Nido son de 29 dólares/dosis aproximadamente, mientras que la solución Buckberg (hemática) son de 79 dólares/dosis aproximadamente. Se obtiene un ahorro de aproximadamente 196 dólares si la intervención es realizada con solución cardiopléjica del Nido. Ad et al. (395) compararon la cardioplejía del Nido y hemática en pacientes intervenidos de CRC, valvular o mixta (CRC/valvular). El volumen de cardioplejía en el grupo de cardioplejía del Nido fue de 1.700 ml y en el grupo de cardioplejía

CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

hemática de 5.000 ml, el número de dosis de cardioplejía también fue inferior en el grupo del Nido (1) frente al grupo hemática (5), con una diferencia estadísticamente significativa. Además, sólo el 28% de los pacientes con cardioplejía del Nido necesitaron más de una dosis, mientras que en el grupo hemática lo necesitaron el 100% de los pacientes.

En nuestro estudio hicimos registro de los tiempos de CEC e isquemia empleados durante las intervenciones de CRC, así como de la duración total de la intervención quirúrgica. No se trataba de uno de nuestros objetivos principales del estudio, pero sí observamos que existía una ligera diferencia en los tiempos empleados para la cirugía. En los pacientes intervenidos mediante la cardioplejía del Nido el tiempo de CEC, isquemia y quirúrgico fue ligeramente más corto que en los pacientes intervenidos mediante la cardioplejía hemática, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Esto mismo ha sido observado en otros estudios. En el estudio O'Donnell (493) realizado en pacientes de CRC, los tiempos de CEC e isquemia fueron significativamente inferiores en el grupo del Nido comparado con el grupo multidosis de cardioplejía hemática. Del mismo modo

ocurre cuando se compara la cardioplejía del Nido frente a cardioplejía cristalóide intermitente ST (538). En el estudio de Mick et al (319) los tiempos de CEC e isquemia son de media inferiores en el grupo del Nido, aunque engloban distintas intervenciones cardiovasculares. En el estudio de Timek et al. (388), los autores señalan que la posibilidad de realizar la intervención quirúrgica con una sola dosis, permite un mejor “flujo” o mayor dinamismo en el desarrollo del procedimiento. En el meta-análisis de Li et al. (396), realizado en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardiovascular (sin distinguir entre CRC o valvular), la cardioplejía del Nido presenta unos tiempos de isquemia y CEC significativamente inferiores que en los pacientes intervenidos mediante cardioplejía convencional.

Un menor tiempo de CEC e isquemia permiten un tiempo menor de ocupación de quirófano, que también podría traducirse un aumento del ahorro económico, aunque las diferencias son poco significativas y posiblemente el ahorro económico no llegase a ser evidente.

## **VII. CONCLUSIONES**



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

1. La protección miocárdica alcanzada con la solución cardiopléjica del Nido no es inferior a la solución cardiopléjica hemática, en los pacientes intervenidos de revascularización coronaria con parada isquémica mediante circulación extracorpórea.
2. Los valores de isquemia miocárdica, analizada a través de los niveles de troponina cardíaca T ultrasensible, y de disfunción miocárdica, analizada a través de los niveles de NT-proBNP, en el grupo de pacientes de cardioplejía del Nido han demostrado no ser inferiores a los del grupo de cardioplejía hemática.
3. El ritmo cardíaco a la salida de isquemia es considerado un marcador de protección miocárdico. Los pacientes intervenidos mediante cardioplejía del Nido presentaron una menor incidencia de fibrilación ventricular estadísticamente significativa respecto a los pacientes intervenidos mediante cardioplejía hemática. Concluyendo una mayor incidencia de recuperación del ritmo sinusal propio tras la isquemia miocárdica en el grupo de cardioplejía del Nido, que se traduce en una mayor protección miocárdica.

4. El tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días resultó ser no inferior entre ambos grupos de pacientes. Aunque se demostró una tendencia favorable en el grupo de solución de cardioplejía del Nido con tiempos inferiores de estancia sin llegar a presentar una significación estadística.
5. La incidencia de complicaciones mayores postoperatorias (MACCE) resultaron no ser inferiores entre ambos grupos de pacientes, con una tendencia favorable no estadísticamente significativa de menor incidencia de complicaciones respiratorias en el grupo del Nido.
6. El tiempo de circulación extracorpórea, el tiempo de isquemia y la duración total de la intervención quirúrgica son ligeramente inferiores en el grupo del Nido, lo que puede permitir un menor tiempo de ocupación del quirófano y, con ello, un ligero ahorro económico.
7. La solución cardiopléjica del Nido mostró un ahorro económico significativo frente a la cardioplejía hemática. La situación económica global actual y la que, posiblemente, se avecina durante los próximos años debido a la COVID-19, junto a un gasto económico sanitario cada vez mayor, entre



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

otras razones, por el envejecimiento de la población hace de esta conclusión un punto fundamental a considerar en el futuro de cirugía cardíaca en la que sean necesarias soluciones cardiopléjicas.

8. La simplicidad en el empleo de la solución de cardioplejía del Nido junto a unos resultados favorables, hace que el uso de la cardioplejía del Nido resulte en una estrategia alternativa de protección miocárdica útil y segura en pacientes intervenidos de revascularización coronaria mediante circulación extracorpórea.
9. Estudios adicionales en modelos clínicos ayudarán a determinar si estos resultados persisten en otros modelos clínicos y justificarán su aplicabilidad en un campo más amplio de actuación de pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca.



CARDIOPLEJÍA DEL NIDO FRENTE A CARDIOPLEJÍA HEMÁTICA: EFECTOS  
SOBRE EL MIOCARDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CRÓNICA SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA  
MEDIANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este estudio tiene varias limitaciones. Una limitación importante es la naturaleza en datos retrospectivos no aleatorizados de una sola institución en los que se basa. Aunque aborda cuestiones importantes por primera vez (como el uso seriado de NT-proBNP para la valoración de la disfunción cardíaca tras la intervención quirúrgica), proporciona un número limitado de observaciones y sus resultados pueden no ser aplicables a poblaciones diferentes a las estudiadas.

En la misma dirección, la validación externa de los resultados proporcionados por el estudio, aunque se ha analizado estadísticamente, pueden no observarse al comparar la solución de cardioplejía del Nido, no sólo con la solución de cardioplejía hemática, sino con otras estrategias de protección miocárdica.

Se trata de un estudio con un tamaño muestral pequeño, pero que permite encontrar diferencias estadísticamente significativas. La aplicación de esta estrategia de protección cardíaca en

poblaciones más grandes y diferentes puede resultar en cambios en las variables y proporciones de estas. Asimismo, nuevas variables podrían aparecer y modificar los riesgos, ocasionando una reclasificación grupal, por lo que las estrategias de protección miocárdica podrían modificarse.

Por todo ello, sigue existiendo la necesidad de realizar más investigaciones en forma de ensayos clínicos controlados aleatorizados multicéntricos para probar la generalización de estos resultados en la CRC.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:635-56.
2. Morrow DA, Borden WE. Stable Ischemic Heart Disease. In: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Single Volume. 10th ed: Elsevier; 2014. p. 1182-244.
3. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164.

5. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.

6. Mensah GA, Brown DW. An overview of cardiovascular disease burden in the United States. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(1):38-48.

7. Writing Group M, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.

8. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295(12):1404-11.

9. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002:

concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2128-32.

10. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep.* 2013;61(4):1-117.

11. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(12):1079-85.

12. Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, Mittleman M, Krumholz HM, Parashar S, et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1310-6.

13. Elveback LR, Connolly DC. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. V. Prognosis of patients with coronary heart disease based on initial manifestation. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(5):305-11.

14. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol.* 1972;29(2):154-63.

15. Rumsfeld JS, Magid DJ, Plomondon ME, Sacks J, Henderson W, Hlatky M, et al. Health-related quality of life after

percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in high-risk patients with medically refractory ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1732-8.

16. Rumsfeld JS, MaWhinney S, McCarthy M, Jr., Shroyer AL, VillaNueva CB, O'Brien M, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures, and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. *JAMA.* 1999;281(14):1298-303.

17. Wiest FC, Bryson CL, Burman M, McDonell MB, Henikoff JG, Fihn SD. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. *Am J Med.* 2004;117(4):234-41.

18. Cosin J, Asin E, Marrugat J, Elosua R, Aros F, de los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES Study group. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(4):323-30.

19. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(11):707-15.



20. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259-69.
21. Alonso JJ, Muniz J, Gomez-Doblas JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(8):691-9.
22. Kones RJ. Metabolism of the acutely ischemic and hypoxic heart. *Crit Care Med*. 1973;1(6):321-30.
23. Kones RJ. The molecular and ionic basis of altered myocardial contractility. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1973;5(1):1-84.
24. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev*. 1983;63(1):1-205.
25. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:749-74.
26. Kones RJ. Pathogenesis of cardiogenic shock. *I. N Y State J Med*. 1973;73(12):1662-70.

27. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008;88(3):1009-86.
28. Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev.* 2006;86(4):1263-308.
29. Collins P. Coronary flow reserve. *Br Heart J.* 1993;69(4):279-81.
30. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, vascular imaging, and vulnerable plaque: more evidence to support trials of antiinflammatory therapy for cardiovascular risk reduction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(3):195-7.
31. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):483-95.
32. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation.* 2010;121(24):2681-91.
33. Lansky A, Elashoff MR, Ng V, McPherson J, Lazar D, Kraus WE, et al. A gender-specific blood-based gene expression score for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients: results of the Personalized Risk Evaluation

and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) trial. *Am Heart J.* 2012;164(3):320-6.

34. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2538-47.

35. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):205-14.

36. Williams MC, Reid JH, McKillop G, Weir NW, van Beek EJ, Uren NG, et al. Cardiac and coronary CT comprehensive imaging approach in the assessment of coronary heart disease. *Heart.* 2011;97(15):1198-205.

37. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2010;121(22):2509-43.

38. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2008;118(5):586-606.
39. Blankstein R, Devore AD. Selecting a noninvasive imaging study after an inconclusive exercise test. *Circulation*. 2010;122(15):1514-8.
40. To AC, Desai MY. Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing ischemic and nonischemic cardiomyopathies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(2):223-33.
41. Nabi F, Malaty A, Shah DJ. Stress cardiac magnetic resonance. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(5):385-91.
42. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68.

43. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.

44. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):260-311.

45. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.

46. Sharma K, Kohli P, Gulati M. An update on exercise stress testing. *Curr Probl Cardiol.* 2012;37(5):177-202.
47. Jacobs AK. Coronary intervention in 2009: are women no different than men? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):69-78.
48. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90(6):2645-57.
49. Apple FS, Collinson PO, Biomarkers ITFoCAoC. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58(1):54-61.
50. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47(3):159-76.
51. Greaser ML, Gergely J, Han MH, Benson ES. Lack of identity of tropocalcin with troponin components. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972;48(2):358-61.
52. Adamcova M, Popelova-Lencova O, Jirkovsky E, Simko F, Gersl V, Sterba M. Cardiac troponins--Translational biomarkers in cardiology: Theory and practice of cardiac troponin high-sensitivity assays. *Biofactors.* 2016;42(2):133-48.

53. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997;34(1):1-66.
54. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67(16):1360-7.
55. Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T. Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. *Circ Res.* 2013;112(2):355-66.
56. Solaro RJ, Kobayashi T. Protein phosphorylation and signal transduction in cardiac thin filaments. *J Biol Chem.* 2011;286(12):9935-40.
57. Zabrouskov V, Ge Y, Schwartz J, Walker JW. Unraveling molecular complexity of phosphorylated human cardiac troponin I by top down electron capture dissociation/electron transfer dissociation mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics.* 2008;7(10):1838-49.
58. Solaro RJ. The special structure and function of troponin I in regulation of cardiac contraction and relaxation. *Adv Exp Med Biol.* 2003;538:389-401; discussion -2.

59. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(13):1447-65.
60. Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Mol Cell Biochem*. 1999;190(1-2):9-32.
61. Townsend PJ, Barton PJ, Yacoub MH, Farza H. Molecular cloning of human cardiac troponin T isoforms: expression in developing and failing heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(10):2223-36.
62. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83(3):902-12.
63. Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, Le Nguyen D, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol*. 1992;29(2):271-8.
64. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56(2):254-61.
65. Krintus M, Kozinski M, Boudry P, Capell NE, Koller U, Lackner K, et al. European multicenter analytical evaluation of



the Abbott ARCHITECT STAT high sensitive troponin I immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(11):1657-65.

66. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(5):635-52.

67. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406-8.

68. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K, et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin Chem.* 1998;44(12):2433-40.

69. Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, Schalijs MJ, van der Valk EJ, Bax WH, et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol.* 2008;85(2):90-5.

70. Dunn ME, Coluccio D, Hirkaler G, Mikaelian I, Nicklaus R, Lipshultz SE, et al. The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. *Toxicol Sci.* 2011;123(2):368-73.

71. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1991;37(6):845-52.

72. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem*. 2014;60(8):1098-104.
73. Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, Greten T, Most P, Muller-Bardorff M, et al. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology*. 2000;93(4):249-53.
74. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen PJ, Peheim E, et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatinine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*. 1991;37(8):1405-11.
75. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res*. 1956;4(1):85-90.
76. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28(1):89-94.
77. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983;117(3):859-65.

78. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332(6159):78-81.
79. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130(1):229-39.
80. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation*. 1993;88(3):1004-9.
81. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*. 1997;272(33):20545-54.
82. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60.
83. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214(3):1175-83.

84. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res.* 2002;91(12):1127-34.
85. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology.* 1994;134(6):2505-15.
86. Harada M, Saito Y, Kuwahara K, Ogawa E, Ishikawa M, Nakagawa O, et al. Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31 Suppl 1:S357-9.
87. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology.* 1993;133(3):1470-3.
88. Qi W, Kjekshus J, Hall C. Differential responses of plasma atrial and brain natriuretic peptides to acute alteration in atrial pressure in pigs. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60(1):55-63.

89. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege A, Simonsen S, et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(4):395-403.
90. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol.* 1998;274(5):H1684-9.
91. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1402-12.
92. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, et al. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1105-10.
93. Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S, Yoshimasa T, Uehira M, et al. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest.* 1994;93(5):1911-21.

94. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4239-44.
95. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol*. 2000;167(2):239-46.
96. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000;36(3):355-9.
97. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):287-96.
98. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):351-4.
99. Omland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin*. 2009;5(4):471-87.
100. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic

peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):884-90.

101. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.

102. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-54.

103. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005;330(7492):625.

104. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakayama M, Sakamoto T, Sugiyama S, Kawano H, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;112(9):716-20.

105. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic

heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002;106(19):2454-8.

106. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):436-42.

107. Fung JW, Yu CM, Yip G, Chan S, Yandle TG, Richards AM, et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):406-10.

108. Berry C, Murphy NF, De Vito G, Galloway S, Seed A, Fisher C, et al. Effects of aldosterone receptor blockade in patients with mild-moderate heart failure taking a beta-blocker. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):429-34.

109. Menardi E, Vado A, Rossetti G, Racca E, Conte E, Deorsola A, et al. Cardiac resynchronization therapy modifies the neurohormonal profile, hemodynamic and functional capacity in heart failure patients. *Arch Med Res*. 2008;39(7):702-8.

110. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, et al. Early and sustained effects of



cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J.* 2007;28(13):1592-7.

111. Ryder M, Murphy NF, McCaffrey D, O'Loughlin C, Ledwidge M, McDonald K. Outpatient intravenous diuretic therapy; potential for marked reduction in hospitalisations for acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(3):267-72.

112. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1587-93.

113. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-38.

114. Januzzi JL, Jr., Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):315-20.
115. Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordonez-Llanos J, Martinez P, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1011-8.
116. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J.* 2006;152(5):828-34.
117. Schou M, Gustafsson F, Nielsen PH, Madsen LH, Kjaer A, Hildebrandt PR. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(1):68-74.
118. Araujo JP, Azevedo A, Lourenco P, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1248-50.

119. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.
120. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
121. Heart Failure Society of A, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
122. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts

outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110(15):2168-74.

123. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(25):2343-8.

124. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):628-36.

125. Januzzi JL, Jr., Maisel AS, Silver M, Xue Y, DeFilippi C. Natriuretic peptide testing for predicting adverse events following heart failure hospitalization. *Congest Heart Fail*. 2012;18 Suppl 1:S9-S13.

126. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(12):997-1003.

127. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1735-43.
128. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):43-8.
129. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordonez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):400-7.
130. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J*. 1998;136(2):362-3.
131. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(5):1676-80.
132. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement:

results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):91-7.

133. Chambers DJ, Hearse DJ. Cardioplegia and Surgical Ischemia. In: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzic A, Cohen MV, editors. *Heart Physiology and Pathophysiology.* 4th ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 887-925.

134. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950;132(5):849-66.

135. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet.* 1955;269(6879):21-2.

136. Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, Committee STSND. A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg.* 2002;73(2):480-9; discussion 9-90.

137. Ovize M. Still looking for the ultimate mechanism of myocardial stunning. *Basic Res Cardiol.* 1997;92 Suppl 2:16-7.

138. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171-85; passim.
139. Helmsworth JA, Kaplan S, Clark LC, Jr., Mc AA, Matthews EC, Edwards FK. Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann Surg.* 1959;149(2):200-6.
140. McFarland JA, Thomas LB, Gilbert JW, Morrow AG. Myocardial necrosis following elective cardiac arrest induced with potassium citrate. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1960;40(2):200-8.
141. Glenn WW, Sewell WH, Jr. Experimental cardiac surgery. IV. The prevention of air embolism in open heart surgery; repair of interauricular septal defects. *Surgery.* 1953;34(2):195-206.
142. Senning A. Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation used as a method to prevent air-embolisms and to facilitate intracardiac operations. *Acta Chir Scand Suppl.* 1952;171:1-79.
143. Buckberg GD, Hottenrott CE. Ventricular fibrillation. Its effect on myocardial flow, distribution, and performance. *Ann Thorac Surg.* 1975;20(1):76-85.

144. Hottentrott CE, Towers B, Kurkji HJ, Maloney JV, Buckberg G. The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973;66(5):742-53.
145. Akins CW. Early and late results following emergency isolated myocardial revascularization during hypothermic fibrillatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 1987;43(2):131-7.
146. Levitsky S. Is hypothermic fibrillatory arrest a rational alternative to cardioplegic arrest? *Ann Thorac Surg.* 1987;43(2):127-8.
147. Bigelow WG, Mustard WT, Evans JG. Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery. *J Thorac Surg.* 1954;28(5):463-80.
148. Swan H, Zeavin I. Cessation of circulation in general hypothermia. III. Technics of intracardiac surgery under direct vision. *Ann Surg.* 1954;139(4):385-96.
149. Flaherty JT, Schaff HV, Goldman RA, Gott VL. Metabolic and functional effects of progressive degrees of hypothermia during global ischemia. *Am J Physiol.* 1979;236(6):H839-45.
150. Chitwood WR, Jr., Sink JD, Hill RC, Wechsler AS, Sabiston DC, Jr. The effects of hypothermia on myocardial



oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium-arrested heart. *Ann Surg.* 1979;190(1):106-16.

151. Gordon AS, Meyer BW, Jones JC. Open-heart surgery using deep hypothermia without an oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40:787-99.

152. Levitsky S, McCully JD. Myocardial Protection. In: Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, editors. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1101-24.

153. Borst HG, Iversen S. Myocardial temperatures in clinical cardioplegia. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(1):29-33.

154. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;109:750-4.

155. Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973;66(5):731-41.

156. Rao KS, Schutz RW, Feinberg H, Levitsky S. Metabolic evidence that regional hypothermia induced by cold saline protects the heart during ischemic arrest. *J Surg Res.* 1976;20(5):421-5.

157. Rosenfeldt FL, Watson DA. II. Interference with local myocardial cooling by heat gain during aortic cross-clamping. *Ann Thorac Surg.* 1979;27(1):13-6.
158. Bretschneider HJ. [Survival Time and Recuperative Time of the Heart in Normothermia and Hypothermia]. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch.* 1964;30:11-34.
159. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;63(1):121-30.
160. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation.* 1976;54(2):193-202.
161. Braimbridge MV, Chayen J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S. Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;74(6):900-6.
162. Gay WA, Jr., Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery.* 1973;74(2):284-90.

163. Todd GJ, Tyers GF. Potassium-induced arrest of the heart: effect of low potassium concentration. *Surg Forum.* 1975;26:255-6.
164. Wright RN, Levitsky S, Rao KS, Holland C, Feinberg H. Potassium cardioplegia. An alternate method of intraoperative myocardial protection. *Arch Surg.* 1978;113(8):976-80.
165. Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, Ulliyot DJ, Smith DL. Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(3):366-74.
166. Tyers GF, Manley NJ, Williams EH, Shaffer CW, Williams DR, Kurusz M. Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium-induced arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;74(5):674-81.
167. Levitsky S. Myocardial protection. *Ann Thorac Surg.* 1987;44(3):328-9.
168. McGoon DC. The ongoing quest for ideal myocardial protection. A catalog of the recent English literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(4):639-53.
169. Buckberg GD. Left ventricular subendocardial necrosis. *Ann Thorac Surg.* 1977;24(4):379-93.

170. Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH, Jr., Case RB, Stainsby WN, Macruz R. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *Am J Physiol.* 1958;192(1):148-56.
171. Vinten-Johansen J, Thourani VH. Myocardial protection: an overview. *J Extra Corpor Technol.* 2000;32(1):38-48.
172. Grocott HP, Stafford-Smith M, Mora-Mangano CT. Cardiopulmonary Bypass Management and Organ Protection In: Kaplan JA, Augoustides JGT, Manecke GR, Maus T, Reich DL, editors. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: For Cardiac and Noncardiac Surgery: Seventh Edition.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1111-61.
173. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(1):87-94.
174. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77(6):803-15.

175. Grover GJ. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997;75(4):309-15.
176. Levitsky S. Intracoronary perfusates for myocardial protection. *Ann Thorac Surg.* 1977;24(4):297-8.
177. Gay WA, Jr. Potassium-induced cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1975;20(1):95-100.
178. Hearse DJ. Cardioplegia: the protection of the myocardium during open heart surgery: a review. *J Physiol (Paris).* 1980;76(7):751-68.
179. Chambers DJ. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S661-6.
180. Hearse DJ, O'Brien K, Braimbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest. Dose-response curves for procaine and lignocaine in cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81(6):873-9.
181. Cohen NM, Wise RM, Wechsler AS, Damiano RJ, Jr. Elective cardiac arrest with a hyperpolarizing adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener. A novel form of myocardial protection? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(2):317-28.

182. Ducko CT, Stephenson ER, Jr., Jayawant AM, Vigilance DW, Damiano RJ, Jr. Potassium channel openers: are they effective as pretreatment or additives to cardioplegia? *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1363-8.
183. Lopez JR, Jahangir R, Jahangir A, Shen WK, Terzic A. Potassium channel openers prevent potassium-induced calcium loading of cardiac cells: possible implications in cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(3):820-31.
184. Barret KE, Brooks HL, Boitano S, Barman SM. *Cardiovascular Physiology. Ganong's Review of Medical Physiology.* 23 ed: McGraw Hill Medical; 2010. p. 489-506.
185. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(2):220-6.
186. McAllister RE, Noble D, Tsien RW. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol.* 1975;251(1):1-59.
187. Attwell D, Cohen I, Eisner D, Ohba M, Ojeda C. The steady state TTX-sensitive ("window") sodium current in cardiac Purkinje fibres. *Pflugers Arch.* 1979;379(2):137-42.

188. Cohen NM, Lederer WJ. Changes in the calcium current of rat heart ventricular myocytes during development. *J Physiol.* 1988;406:115-46.
189. Rousou JH, Engelman RM, Dobbs WA, Lemeshow S. The optimal potassium concentration in cardioplegic solutions. *Ann Thorac Surg.* 1981;32(1):75-9.
190. Brazier J, Hottenrott C, Buckberg G. Noncoronary collateral myocardial blood flow. *Ann Thorac Surg.* 1975;19(4):426-35.
191. Ringer S. A further Contribution regarding the influence of the different Constituents of the Blood on the Contraction of the Heart. *J Physiol.* 1883;4(1):29-42 3.
192. Rich TL, Langer GA, Klassen MG. Two components of coupling calcium in single ventricular cell of rabbits and rats. *Am J Physiol.* 1988;254(5 Pt 2):H937-46.
193. Chapman RA, Tunstall J. The calcium paradox of the heart. *Prog Biophys Mol Biol.* 1987;50(2):67-96.
194. Zimmerman AN, Hulsmann WC. Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature.* 1966;211(5049):646-7.
195. Ruigrok TJ, Burgersdijk FJ, Zimmerman AN. The calcium paradox: a reaffirmation. *Eur J Cardiol.* 1975;3(1):59-63.

196. Shattock MJ, Hearse DJ, Fry CH. The ionic basis of the anti-ischemic and anti-arrhythmic properties of magnesium in the heart. *J Am Coll Nutr.* 1987;6(1):27-33.
197. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;75(6):877-85.
198. Geffin GA, Love TR, Hendren WG, Torchiana DF, Titus JS, Redonnett BE, et al. The effects of calcium and magnesium in hyperkalemic cardioplegic solutions on myocardial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(2):239-50.
199. Brown PS, Jr., Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(3):359-66; discussion 67.
200. Ataka K, Chen D, McCully J, Levitsky S, Feinberg H. Magnesium cardioplegia prevents accumulation of cytosolic calcium in the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 1993;25(12):1387-90.
201. Takemoto N, Kuroda H, Hamasaki T, Hara Y, Ishiguro S, Mori T. Effect of magnesium and calcium on myocardial



protection by cardioplegic solutions. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(1):177-82.

202. Kronon M, Bolling KS, Allen BS, Rahman S, Wang T, Halldorsson A, et al. The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(6):1010-9.

203. Barner HB. Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(6):1354-67.

204. Digerness SB, Vanini V, Wideman FE. In vitro comparison of oxygen availability from asanguinous and sanguinous cardioplegic media. *Circulation.* 1981;64(2 Pt 2):II80-3.

205. Bodenhamer RM, DeBoer LW, Geffin GA, O'Keefe DD, Fallon JT, Aretz TH, et al. Enhanced myocardial protection during ischemic arrest. Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85(5):769-80.

206. Vinten-Johansen J, Julian JS, Yokoyama H, Johnston WE, Smith TD, McGee DS, et al. Efficacy of myocardial protection with hypothermic blood cardioplegia depends on oxygen. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(4):939-48.

207. Bing OH, LaRaia PJ, Franklin A, Stoughton J, Weintraub RM. Mechanism of myocardial protection during blood-potassium cardioplegia: a comparison of crystalloid red cell and methemoglobin solutions. *Circulation*. 1984;70(3 Pt 2):I84-90.
208. Bing OH, LaRaia PJ, Gaasch WH, Spadaro J, Franklin A, Weintraub RM. Independent protection provided by red blood cells during cardioplegia. *Circulation*. 1982;66(2 Pt 2):I81-4.
209. Krukenkamp IB, Silverman NA, Levitsky S. The effect of cardioplegic oxygenation on the correlation between the linearized Frank-Starling relationship and myocardial energetics in the ejecting postischemic heart. *Circulation*. 1987;76(5 Pt 2):V122-8.
210. Khabbaz KR, Zankoul F, Warner KG. Intraoperative metabolic monitoring of the heart: II. Online measurement of myocardial tissue pH. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(6):S2227-33; discussion S33-4, S67-70.
211. Rahn H, Reeves RB, Howell BJ. Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112(2):165-72.
212. Rosenthal TB. The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *J Biol Chem*. 1948;173(1):25-30.

213. Leaf A. Regulation of intracellular fluid volume and disease. *Am J Med.* 1970;49(3):291-5.
214. Starr JP, Jia CX, Amirhamzeh MM, Rabkin DG, Hart JP, Hsu DT, et al. Coronary perfusate composition influences diastolic properties, myocardial water content, and histologic characteristics of the rat left ventricle. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(3):925-30.
215. Foglia RP, Steed DL, Follette DM, DeLand E, Buckberg GD. Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78(2):217-22.
216. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Mitchell JH. Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol.* 1969;216(4):898-904.
217. Bodenhamer RM, Johnson RG, Randolph JD, Pohost G, Boucher C, Okada R, et al. The effect of adding mannitol or albumin to a crystalloid cardioplegic solution: a prospective, randomized clinical study. *Ann Thorac Surg.* 1985;40(4):374-9.
218. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. The Warm Heart Investigators. *Lancet.* 1994;343(8897):559-63.
219. Gaillard D, Bical O, Paumier D, Trivin F. A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential

clinical benefits in cardiac surgery. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(3):198-203.

220. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):819-23.

221. Ikonomidis JS, Rao V, Weisel RD, Hayashida N, Shirai T. Myocardial protection for coronary bypass grafting: the Toronto Hospital perspective. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):824-32.

222. Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, Ikonomidis JS, Ivanov J, Carson SM, et al. Tepid antegrade and retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(3):723-9.

223. Hammond GL, Davies AL, Austen WG. Retrograde coronary sinus perfusion: a method of myocardial protection in the dog during left coronary artery occlusion. *Ann Surg.* 1967;166(1):39-47.

224. Menasche P, Subayi JB, Veysie L, le Dref O, Chevret S, Piwnica A. Efficacy of coronary sinus cardioplegia in patients with complete coronary artery occlusions. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(3):418-23.

225. Menasche P, Subayi JB, Piwnica A. Retrograde coronary sinus cardioplegia for aortic valve operations: a clinical report on

500 patients. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(4):556-63; discussion 63-4.

226. Flack JE, 3rd, Cook JR, May SJ, Lemeshow S, Engelman RM, Rousou JA, et al. Does cardioplegia type affect outcome and survival in patients with advanced left ventricular dysfunction? Results from the CABG Patch Trial. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III84-9.

227. Dagenais F, Pelletier LC, Carrier M. Antegrade/retrograde cardioplegia for valve replacement: a prospective study. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1681-5.

228. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(5):604-19.

229. Barner HB, Laks H, Codd JE, Standeven JW, Jellinek M, Kaiser GC, et al. Cold blood as the vehicle for potassium cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1979;28(6):509-21.

230. Julia PL, Buckberg GD, Acar C, Partington MT, Sherman MP. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XXI. Reperfusate composition: superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage--

importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cells. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(2):303-13.

231. Follette DM, Steed DL, Foglia R, Fey K, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation.* 1978;58(3 Pt 2):I200-9.

232. Follette DM, Steed DL, Foglia RP, Fey KH, Buckberg GD. Reduction of postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. *Surg Forum.* 1977;28:281-3.

233. Follette DM, Fey K, Buckberg GD, Helly JJ, Jr., Steed DL, Foglia RP, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;82(2):221-38.

234. Rosenkranz ER, Buckberg GD, Laks H, Mulder DG. Warm induction of cardioplegia with glutamate-enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are dependent on inotropic drugs and intra-aortic balloon support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(4):507-18.

235. Rosenkranz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(5):1235-46.

236. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Robertson JM, Vinten-Johansen J, Bugyi HI. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(3):428-35.
237. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia PL. Studies of retrograde cardioplegia. II. Advantages of antegrade/retrograde cardioplegia to optimize distribution in jeopardized myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(4):613-22.
238. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Aharon A, Laks H, Panos AL, et al. The safety of simultaneous arterial and coronary sinus perfusion: experimental background and initial clinical results. *J Card Surg.* 1994;9(1):15-25.
239. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD. New approaches to blood cardioplegic delivery to reduce hemodilution and cardioplegic overdose. *J Card Surg.* 1994;9(1):26-36.
240. Nelson RL, Fey KH, Follette DM, Livesay JJ, DeLand EC, Maloney JV, Jr., et al. Intermittent infusion of cardioplegic solution during aortic cross-clamping. *Surg Forum.* 1976;27(62):241-3.

241. O'Rourke MF, Chang VP, Windsor HM, Shanahan MX, Hickie JB, Morgan JJ, et al. Acute severe cardiac failure complicating myocardial infarction. Experience with 100 patients referred for consideration of mechanical left ventricular assistance. *Br Heart J.* 1975;37(2):169-81.
242. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS, Robertson JM. Integrated myocardial management: background and initial application. *J Card Surg.* 1995;10(1):68-89.
243. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AM, Becker H. Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80(3):350-9.
244. Buckberg GD, Ihnken K, Morita K. Use of hypocalcemic blood cardioplegia with clear extracorporeal primes containing albumin. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):941-2.
245. Mehlhorn U. Improved myocardial protection using continuous coronary perfusion with normothermic blood and beta-blockade with esmolol. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;45(5):224-31.
246. Segel LD, Follette DM. Cardiac function and glycogen content after twenty-four-hour preservation with various



metabolic substrates. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(3):299-305.

247. Segel LD, Follette DM, Baker JM, Rintoul TC. Recovery of sheep hearts after perfusion preservation or static storage with crystalloid media. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(2):211-21.

248. Smolens IA, Follette DM, Berkoff HA, Castellanos LM, Segel LD. Incomplete recovery of working heart function after twenty-four-hour preservation with a modified University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(5):906-15.

249. Menasche P. Blood cardioplegia: do we still need to dilute? *Ann Thorac Surg*. 1996;62(4):957-60.

250. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol*. 2012;44(3):98-103.

251. Allen BS. Pediatric myocardial protection: where do we stand? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(1):11-3.

252. Powell WJ, Jr., DiBona DR, Flores J, Leaf A. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation*. 1976;54(4):603-15.

253. Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol*. 1981;102(2):241-55.

254. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, del Nido PJ, Mickle DA, Romaschin AD, et al. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. Prevention with diltiazem or trace calcium levels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(3):475-83.
255. Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, Southard JA, Hegge JO. Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant.* 1988;7(6):456-67.
256. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: the potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):762-70.
257. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):794-805.
258. Bove EL, Stammers AH. Recovery of left ventricular function after hypothermic global ischemia. Age-related differences in the isolated working rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(1):115-22.
259. Iseri LT. Magnesium and cardiac arrhythmias. *Magnesium.* 1986;5(3-4):111-26.

260. Spellman J. Pro: In Favor of More Generalized Use of del Nido Cardioplegia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(6):1785-90.
261. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):940-8.
262. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CL. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1517-23.
263. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion.* 2012;27(2):98-103.
264. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974;35 Suppl 3:156-72.
265. Schaper J, Mulch J, Winkler B, Schaper W. Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: a study on the

effects of global ischemia on the isolated dog heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1979;11(6):521-41.

266. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317.

267. Kubler W, Spieckermann PG. Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 1970;1(4):351-77.

268. de Groot H, Rauen U. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc.* 2007;39(2):481-4.

269. Myears DW, Sobel BE, Bergmann SR. Substrate use in ischemic and reperfused canine myocardium: quantitative considerations. *Am J Physiol.* 1987;253(1 Pt 2):H107-14.

270. Wang W, Lopaschuk GD. Metabolic therapy for the treatment of ischemic heart disease: reality and expectations. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(6):1123-34.

271. Reimer KA, Jennings RB. Energy metabolism in the reversible and irreversible phases of severe myocardial ischemia. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;651:19-27.

272. Pridjian AK, Levitsky S, Krukenkamp I, Silverman NA, Feinberg H. Intracellular sodium and calcium in the postischemic myocardium. *Ann Thorac Surg.* 1987;43(4):416-9.
273. Piper HM, Garcia-Dorado D. Prime causes of rapid cardiomyocyte death during reperfusion. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1913-9.
274. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J.* 2013;34(23):1714-22.
275. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66(6):1146-9.
276. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation.* 1998;97(18):1848-67.
277. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6):1467-70.
278. Camici PG, Rimoldi OE. Myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium. *Cardiovasc Res.* 2003;57(2):302-11.

279. Gray R, Maddahi J, Berman D, Raymond M, Waxman A, Ganz W, et al. Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77(4):504-10.
280. Kloner RA, Przyklenk K, Kay GL. Clinical evidence for stunned myocardium after coronary artery bypass surgery. *J Card Surg.* 1994;9(3 Suppl):397-402.
281. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(6):1261-9.
282. Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S644-8.
283. Bolli R. Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis. A brief review of the evidence demonstrating a major role of reactive oxygen species in several forms of postischemic dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 1998;93(3):156-62.

284. Webster KA. Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species. *Future Cardiol.* 2012;8(6):863-84.
285. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1998;38(2):291-300.
286. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1121-35.
287. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;359(5):473-81.
288. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med.* 2000;6(5):513-9.
289. Valen G. The basic biology of apoptosis and its implications for cardiac function and viability. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S656-60.
290. Veinot JP, Gattinger DA, Fliss H. Early apoptosis in human myocardial infarcts. *Hum Pathol.* 1997;28(4):485-92.
291. Orogo AM, Gustafsson AB. Cell death in the myocardium: my heart won't go on. *IUBMB Life.* 2013;65(8):651-6.

292. Chakraborti T, Mandal A, Mandal M, Das S, Chakraborti S. Complement activation in heart diseases. Role of oxidants. *Cell Signal*. 2000;12(9-10):607-17.
293. Matsumura K, Jeremy RW, Schaper J, Becker LC. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*. 1998;97(8):795-804.
294. Verrier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(5 Suppl):S17-9; discussion S25-8.
295. Gardner TJ, Stewart JR, Casale AS, Downey JM, Chambers DE. Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers. *Surgery*. 1983;94(3):423-7.
296. Chong AJ, Pohlman TH, Hampton CR, Shimamoto A, Mackman N, Verrier ED. Tissue factor and thrombin mediate myocardial ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S649-55.
297. Baxter GF. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: time to move on. *Basic Res Cardiol*. 2002;97(4):268-75.
298. Scrascia G, Guida P, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Paparella D. Anti-inflammatory strategies to reduce



- acute kidney injury in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*. 2014;38(2):101-12.
299. Sellke FW, Boyle EM, Jr., Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(4):1222-8.
300. Najm HK, Wallen WJ, Belanger MP, Williams WG, Coles JG, Van Arsdell GS, et al. Does the degree of cyanosis affect myocardial adenosine triphosphate levels and function in children undergoing surgical procedures for congenital heart disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(3):515-24.
301. Novick RJ, Stefaniszyn HJ, Michel RP, Burdon FD, Salerno TA. Protection of the hypertrophied pig myocardium. A comparison of crystalloid, blood, and Fluosol-DA cardioplegia during prolonged aortic clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(4):547-66.
302. Pridjian AK, Levitsky S, Krukenkamp I, Silverman NA, Feinberg H. Developmental changes in reperfusion injury. A comparison of intracellular cation accumulation in the newborn, neonatal, and adult heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(3):428-33.
303. McGowan FX, Jr., Cao-Danh H, Takeuchi K, Davis PJ, del Nido PJ. Prolonged neonatal myocardial preservation with a

highly buffered low-calcium solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):772-9.

304. Walker CA, Crawford FA, Jr., Spinale FG. Myocyte contractile dysfunction with hypertrophy and failure: relevance to cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):388-400.

305. McCully JD, Levitsky S. Myocardial protection in the elderly. *Biology of the senescent heart. Ann N Y Acad Sci.* 1996;793:305-18.

306. Misare BD, Krukenkamp IB, Levitsky S. Age-dependent sensitivity to unprotected cardiac ischemia: the senescent myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(1):60-4; discussion 4-5.

307. Lakatta EG, Mitchell JH, Pomerance A, Rowe GG. Human aging: changes in structure and function. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(2 Suppl A):42A-7A.

308. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev.* 1993;73(2):413-67.

309. Dalrymple-Hay MJ, Alzetani A, Aboel-Nazar S, Haw M, Livesey S, Monro J. Cardiac surgery in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(1):61-6.

310. Cardi-Braun Mantenimiento solución para perfusión. España patent 69.784. 2015.
311. Cardi-Braun Reperfusión solución para perfusión. España patent 69.785. 2015.
312. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
313. Perez Vela JL, Martin Benitez JC, Carrasco Gonzalez M, de la Cal Lopez MA, Hinojosa Perez R, Sagredo Meneses V, et al. [Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery]. *Med Intensiva.* 2012;36(4):e1-44.
314. Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, Oystese R, Ringdal MA, Istad R. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomised study of 345 aortic valve patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(6):745-9.
315. Reitz BA. Myocardial protection during cardiac surgery. *Annu Rev Med.* 1982;33:151-62.
316. Cordell AR. Milestones in the development of cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):793-6.
317. Fallouh HB, Chambers DJ. Is blood versus crystalloid cardioplegia relevant? Significantly improved protection may

require new cardioplegic concepts! *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(6):1162-3.

318. Sa MP, Rueda FG, Ferraz PE, Chalegre ST, Vasconcelos FP, Lima RC. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion.* 2012;27(6):535-46.

319. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR, et al. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):626-34; discussion 34-6.

320. Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, Mejak B, Likosky DS, Puis L, et al. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results. *J Extra Corpor Technol.* 2012;44(4):186-93.

321. Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, Pizarro C, Austin EH, 3rd, Woods RK, et al. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(3):923-9.

322. Yamaguchi S, Watanabe G, Tomita S, Tabata S. Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(2):172-6.

323. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1960-6.
324. Allen DG, Cairns SP, Turvey SE, Lee JA. Intracellular calcium and myocardial function during ischemia. *Adv Exp Med Biol.* 1993;346:19-29.
325. Cohen NM, Damiano RJ, Jr., Wechsler AS. Is there an alternative to potassium arrest? *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):858-63.
326. Rudd DM, Dobson GP. Toward a new cold and warm nondepolarizing, normokalemic arrest paradigm for orthotopic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):198-207.
327. Sloots KL, Dobson GP. Normokalemic adenosine-lidocaine cardioplegia: importance of maintaining a polarized myocardium for optimal arrest and reanimation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1576-86.
328. Dobson GP. Membrane polarity: a target for myocardial protection and reduced inflammation in adult and pediatric cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6):1213-7.

329. Weld FM, Bigger JT, Jr. The effect of lidocaine on diastolic transmembrane currents determining pacemaker depolarization in cardiac Purkinje fibers. *Circ Res.* 1976;38(3):203-8.
330. Carmeliet E, Saikawa T. Shortening of the action potential and reduction of pacemaker activity by lidocaine, quinidine, and procainamide in sheep cardiac Purkinje fibers. An effect on Na or K currents? *Circ Res.* 1982;50(2):257-72.
331. Schnittger I, Griffin JC, Hall RJ, Meffin PJ, Winkle RA. Effects of tocainide on ventricular fibrillation threshold. Comparison with lidocaine. *Am J Cardiol.* 1978;42(1):76-81.
332. Baraka A, Kawkabani N, Dabbous A, Nawfal M. Lidocaine for prevention of reperfusion ventricular fibrillation after release of aortic cross-clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(5):531-3.
333. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJ. Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin. *Anaesthesia.* 2007;62(2):146-50.
334. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):667-79.

335. Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, Acanfora D, De Caprio L, Naddeo C, et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol.* 1991;67(16):1435-7.
336. Siddiqui MN, Zafar H, Alvi R, Ahmed M. Hypomagnesaemia in postoperative patients: an important contributing factor in postoperative mortality. *Int J Clin Pract.* 1998;52(4):265-7.
337. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart.* 1997;77(6):527-31.
338. Ho KM. Atrial tachyarrhythmia after cardiac surgery: role of magnesium infusion. *Intensive Care Med.* 1999;25(2):243.
339. Borchgrevink PC, Bergan AS, Bakoy OE, Jynge P. Magnesium and reperfusion of ischemic rat heart as assessed by <sup>31</sup>P-NMR. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 2):H195-204.
340. Bril A, Rochette L. Prevention of reperfusion-induced ventricular arrhythmias in isolated rat heart with magnesium. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990;68(6):694-9.

341. Watanabe Y, Dreifus LS. Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. *Cardiovasc Res.* 1972;6(1):79-88.
342. Ghani MF, Rabah M. Effect of magnesium chloride on electrical stability of the heart. *Am Heart J.* 1977;94(5):600-2.
343. Hall SK, Fry CH. Magnesium affects excitation, conduction, and contraction of isolated mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol.* 1992;263(2 Pt 2):H622-33.
344. Shepherd J, Jones J, Frampton GK, Tanajewski L, Turner D, Price A. Intravenous magnesium sulphate and sotalol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(28):iii-iv, ix-95.
345. Rasmussen HS, Suenson M, McNair P, Norregard P, Balslev S. Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol.* 1987;10(6):351-6.
346. Schwieger IM, Kopel ME, Finlayson DC. Magnesium and postoperative dysrhythmias in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth.* 1989;3(5 Suppl 1):18.



347. Shechter M, Hod H, Marks N, Behar S, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Beneficial effect of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990;66(3):271-4.
348. Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, Backer V, Lindeneg O, Balslev S. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1(8475):234-6.
349. Rasmussen HS, Gronbaek M, Cintin C, Balslov S, Norregard P, McNair P. One-year death rate in 270 patients with suspected acute myocardial infarction, initially treated with intravenous magnesium or placebo. *Clin Cardiol.* 1988;11(6):377-81.
350. Rekawek J, Kansy A, Miszczak-Knecht M, Manowska M, Bieganowska K, Brzezinska-Paszke M, et al. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):900-4.
351. Carpentier RG, Posner P, Bloom S. Sinoatrial automaticity and transmembrane potentials in hamsters on a magnesium-deficient diet. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7(5):919-23.

352. Brookes CI, Fry CH. Ionised magnesium and calcium in plasma from healthy volunteers and patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br Heart J.* 1993;69(5):404-8.
353. Lareau S, Boyle A, Deslauriers R, Keon WJ, Kroft T, Labow RS. Magnesium enhances function of postischaemic human myocardial tissue. *Cardiovasc Res.* 1993;27(6):1009-14.
354. Schwinger RH, Bohm M, Uhlmann R, Schmid U, Uberfuhr P, Kreuzer E, et al. Magnesium restores the altered force-frequency relationship in failing human myocardium. *Am Heart J.* 1993;126(4):1018-21.
355. Sager PT, Widerhorn J, Petersen R, Leon C, Ryzen E, Rude R, et al. Prospective evaluation of parenteral magnesium sulfate in the treatment of patients with reentrant AV supraventricular tachycardia. *Am Heart J.* 1990;119(2 Pt 1):308-16.
356. Kulick DL, Hong R, Ryzen E, Rude RK, Rubin JN, Elkayam U, et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J.* 1988;115(2):367-73.

357. Casthely PA, Yoganathan T, Komer C, Kelly M. Magnesium and arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994;8(2):188-91.
358. Jensen BM, Alstrup P, Klitgaard NA. Magnesium substitution and postoperative arrhythmias in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 1997;31(5):265-9.
359. Banai S, Haggroth L, Epstein SE, Casscells W. Influence of extracellular magnesium on capillary endothelial cell proliferation and migration. *Circ Res.* 1990;67(3):645-50.
360. Faulk EA, McCully JD, Hadlow NC, Tsukube T, Krukenkamp IB, Federman M, et al. Magnesium cardioplegia enhances mRNA levels and the maximal velocity of cytochrome oxidase I in the senescent myocardium during global ischemia. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):II405-12.
361. Haigney MC, Wei S, Kaab S, Griffiths E, Berger R, Tunin R, et al. Loss of cardiac magnesium in experimental heart failure prolongs and destabilizes repolarization in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):701-6.
362. Miyoshi K, Taniguchi M, Seki S, Mochizuki S. Effects of magnesium and its mechanism on the incidence of reperfusion

arrhythmias following severe ischemia in isolated rat hearts. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2000;14(6):625-33.

363. Yano Y, Milam DF, Alexander JC, Jr. Terminal magnesium cardioplegia: protective effect in the isolated rat heart model using calcium accentuated ischemic damage. *J Surg Res.* 1985;39(6):529-34.

364. Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini GD. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14(6):596-601.

365. Shakerinia T, Ali IM, Sullivan JA. Magnesium in cardioplegia: is it necessary? *Can J Surg.* 1996;39(5):397-400.

366. Garcia LA, Dejong SC, Martin SM, Smith RS, Buettner GR, Kerber RE. Magnesium reduces free radicals in an in vivo coronary occlusion-reperfusion model. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(2):536-9.

367. Moeen Vaziri M, Jouibar R, Akhlagh S, Janati M. The Effect of Lidocaine and Magnesium Sulfate on Prevention of Ventricular Fibrillation in Coronary Bypass Grafting Surgery. *Iran Red Crescent Med J.* 2010;12(3):298-301.

368. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6.
369. Adams JE, 3rd, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem*. 1994;40(7 Pt 1):1291-5.
370. Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, et al. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1998;114(2):482-6.
371. Pichon H, Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, et al. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. *Circulation*. 1997;96(1):316-20.
372. Swaanenburg JC, Loeff BG, Volmer M, Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA, et al. Creatine kinase MB, troponin I, and troponin T release patterns after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass and after aortic and mitral valve surgery. *Clin Chem*. 2001;47(3):584-7.
373. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and long-term prognostic value of postoperative

cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2003;99(2):270-4.

374. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrisey R, James C, Clopton P, et al. Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery. *Am Heart J*. 2001;141(3):447-55.

375. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart*. 1998;80(4):341-8.

376. Neshor N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1348-54.

377. Paparella D, Cappabianca G, Visicchio G, Galeone A, Marzovillo A, Gallo N, et al. Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation: effects on operative and midterm survival. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(5):1758-64.

378. Tsukube T, McCully JD, Federman M, Krukenkamp IB, Levitsky S. Developmental differences in cytosolic calcium accumulation associated with surgically induced global ischemia:

optimization of cardioplegic protection and mechanism of action. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(1):175-84.

379. Caldarone CA, Krukenkamp IB, Burns PG, Gaudette GR, Schulman J, Levitsky S. Blood cardioplegia in the senescent heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):269-74.

380. Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, London RE. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circ Res.* 1990;66(1):135-46.

381. Tsukube T, McCully JD, Metz KR, Cook CU, Levitsky S. Amelioration of ischemic calcium overload correlates with high-energy phosphates in senescent myocardium. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 2):H418-25.

382. Hirose H, Amano A, Yoshida S, Takahashi A, Nagano N, Kohmoto T. Coronary artery bypass grafting in the elderly. *Chest.* 2000;117(5):1262-70.

383. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S2-22.

384. Willems L, Zatta A, Holmgren K, Ashton KJ, Headrick JP. Age-related changes in ischemic tolerance in male and female mouse hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(2):245-56.
385. Ataka K, Chen D, Levitsky S, Jimenez E, Feinberg H. Effect of aging on intracellular Ca<sup>2+</sup>, pHi, and contractility during ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1992;86(5 Suppl):II371-6.
386. O'Brien JD, Ferguson JH, Howlett SE. Effects of ischemia and reperfusion on isolated ventricular myocytes from young adult and aged Fischer 344 rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(5):H2174-83.
387. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castellero E, Mongero L, Beck J, et al. Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:141.
388. Timek T, Willekes C, Hulme O, Himelhoch B, Nadeau D, Borgman A, et al. Propensity Matched Analysis of del Nido Cardioplegia in Adult Coronary Artery Bypass Grafting: Initial Experience With 100 Consecutive Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(6):2237-41.



389. Smigla G, Jaquiss R, Walczak R, Bonadonna D, Kaemmer D, Schwimer C, et al. Assessing the safety of del Nido cardioplegia solution in adult congenital cases. *Perfusion*. 2014;29(6):554-8.
390. Ota T, Yerebakan H, Neely RC, Mongero L, George I, Takayama H, et al. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution. *Perfusion*. 2016;31(1):27-33.
391. Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery. *Perfusion*. 2017;32(1):68-73.
392. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, Najjar M, Mannan A, Williams MR, et al. Myocardial protection using del nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg*. 2014;29(4):445-9.
393. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, Simon R, Dominic C. del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery - scopes and concerns. *Perfusion*. 2016;31(1):6-14.
394. Kim JS, Jeong JH, Moon SJ, Ahn H, Hwang HY. Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients. *J Thorac Dis*. 2016;8(8):2004-10.

395. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, Rongione AJ, Fornaresio LM, Fitzgerald D. The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):1011-8.
396. Li Y, Lin H, Zhao Y, Li Z, Liu D, Wu X, et al. Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J.* 2018;64(3):360-7.
397. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
398. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation.* 1989;79(6 Pt 2):I3-12.
399. De Maria R, Mazzoni M, Parolini M, Gregori D, Bortone F, Arena V, et al. Predictive value of EuroSCORE on long term outcome in cardiac surgery patients: a single institution study. *Heart.* 2005;91(6):779-84.

400. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, DeRose JJ, Swistel DG. European system for cardiac operative risk evaluation predicts long-term survival in patients with coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(1):51-8.
401. Michel P, Roques F, Nashef SA, Euro SPG. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(5):684-7; discussion 7.
402. Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, Fabri BM, Au J, Jones M, et al. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart.* 2006;92(12):1817-20.
403. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362(9380):316-22.
404. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843-9.
405. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *Br J Surg.* 2005;92(8):1041-5.
406. Gibson SC, Payne CJ, Byrne DS, Berry C, Dargie HJ, Kingsmore DB. B-type natriuretic peptide predicts cardiac

morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg.* 2007;94(7):903-9.

407. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2007;99(2):170-6.

408. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting medium-term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1310-3.

409. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, Burkhart CS, Cuthbertson BH, Gibson SC, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):522-9.

410. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(17):1599-606.

411. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-80.
412. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1873-9.
413. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Oddoze C, Lejeune PJ, Guidon C, et al. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1799-806.
414. Cuthbertson BH, McKeown A, Croal BL, Mutch WJ, Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting the level of peri- and postoperative cardiovascular support required after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2005;33(2):437-42.

415. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, Hartlage MG, Rothenburger M, Wirtz S, et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg.* 2004;98(1):11-9, table of contents.
416. Fox AA, Shernan SK, Collard CD, Liu KY, Aranki SF, DeSantis SM, et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(2):452-61.
417. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier I, Desmonts JM, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med.* 2006;34(4):995-1000.
418. Fellahi JL, Daccache G, Rubes D, Massetti M, Gerard JL, Hanouz JL. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(2):256-62.
419. Provenchere S, Plantefeve G, Hufnagel G, Vicaut E, De Vaumas C, Lecharny JB, et al. Renal dysfunction after cardiac

surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg.* 2003;96(5):1258-64, table of contents.

420. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, Matsuda N, Hara Y, Kuroda H. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today.* 1998;28(1):23-9.

421. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(19):1921-9.

422. Fox AA, Muehlschlegel JD, Body SC, Shernan SK, Liu KY, Perry TE, et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 2010;112(4):842-51.

423. Fellahi JL, Hanouz JL, Le Manach Y, Gue X, Monier E, Guillou L, et al. Simultaneous measurement of cardiac troponin I, B-type natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long-term cardiac outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009;111(2):250-7.

424. Nozohoor S, Nilsson J, Algotsson L, Sjogren J. Postoperative increase in B-type natriuretic peptide levels predicts adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(3):469-75.
425. Young JB, Correia NG, Francis GS, Maisel A, Michota F. Testing for B-type natriuretic peptide in the diagnosis and assessment of heart failure: what are the nuances? *Cleve Clin J Med.* 2004;71 Suppl 5:S1-17.
426. Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(2):149-52, 55-7.
427. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ J.* 2006;70(11):1372-8.
428. Fonseca C, Sarmiento PM, Minez A, Goncalves E, Covas R, Dias AR, et al. Comparative value of BNP and NT-proBNP in diagnosis of heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2004;23(7-8):979-91.
429. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):289-93.



430. Vanderheyden M, Bartunek, Claeys G, Manoharan G, Beckers JF, Ide L. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction. *Clin Biochem.* 2006;39(6):640-5.
431. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003;89(7):745-51.
432. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005;352(7):666-75.
433. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996;93(11):1963-9.
434. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal

proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1514-21.

435. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(23):2913-8.

436. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105(15):1760-3.

437. Clerico A, Carlo Zucchelli G, Pilo A, Passino C, Emdin M. Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(4):366-78.

438. Farzi S, Stojakovic T, Marko T, Sankin C, Rehak P, Gumpert R, et al. Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):554-60.

439. Chong CP, Ryan JE, van Gaal WJ, Lam QT, Sinnappu RN, Burrell LM, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):865-72.
440. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart.* 2007;93(2):226-31.
441. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):111-5.
442. Task Force for Preoperative Cardiac Risk A, Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac S, European Society of C, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2769-812.
443. Ma J, Xin Q, Wang X, Gao M, Wang Y, Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-

BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121306.

444. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Harrild K, Gibson PH, Prescott GJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations and long-term outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):214-21.

445. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart*. 2004;90(3):297-303.

446. Rothenburger M, Stypmann J, Bruch C, Wichter T, Hoppe M, Drees G, et al. Aminoterminal B-type pro-natriuretic peptide as a marker of recovery after high-risk coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and severe impaired left ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(5):596-602.

447. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(2):182-7.

448. Liu H, Wang C, Liu L, Zhuang Y, Yang X, Zhang Y. Perioperative application of N-terminal pro-brain natriuretic

peptide in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:1.

449. Goei D, van Kuijk JP, Flu WJ, Hoeks SE, Chonchol M, Verhagen HJ, et al. Usefulness of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor for long-term cardiovascular outcome after vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):609-14.

450. Jogia PM, Kalkoff M, Sleight JW, Bertinelli A, La Pine M, Richards AM, et al. NT-pro BNP secretion and clinical endpoints in cardiac surgery intensive care patients. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(3):363-9.

451. Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, Belloni I, Biselli C, Rosica C, et al. N-terminal B-natriuretic Peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(2):147-50.

452. Dabbagh A, Bastanifar E, Foroughi M, Rajaei S, Keramatnia AA. The effect of intravenous magnesium sulfate on serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT pro-BNP) in elective CABG with cardiopulmonary bypass. *J Anesth.* 2013;27(5):693-8.

453. Kallel S, Jmel W, Jarraya A, Abdenadher M, Frikha I, Karouia A. The role of procalcitonin and N-terminal pro-B-type

natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery. *Perfusion*. 2012;27(6):504-11.

454. Kuppaswamy B, Davis K, Sahajanandan R, Ponniah M. A randomized controlled trial comparing the myocardial protective effects of isoflurane with propofol in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery on cardiopulmonary bypass, assessed by changes in N-terminal brain natriuretic peptide. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(1):34-40.

455. Murrah CP, Ferguson ER, Spruell RD, Holman WL. Arrest duration influences postcardioplegia electrophysiologic recovery and reperfusion arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):1003-8.

456. Almdahl SM, Veel T, Eide M, Damstuen J, Halvorsen P, Molstad P. Postcardioplegia ventricular fibrillation: no impact on subsequent survival. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48(4):249-54.

457. Ayoub CM, Sfeir PM, Bou-Khalil P, Azar M, Haddadin AS, Harfouch D, et al. Prophylactic amiodarone versus lidocaine for prevention of reperfusion ventricular fibrillation after release of aortic cross-clamp. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(12):1056-60.

458. Fall SM, Burton NA, Graeber GM, Head HD, Lough FC, Albus RA, et al. Prevention of ventricular fibrillation after

- myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1987;43(2):182-4.
459. Fiore AC, Naunheim KS, Taub J, Braun P, McBride LR, Pennington DG, et al. Myocardial preservation using lidocaine blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(5):771-5.
460. Praeger PI, Kay RH, Moggio R, Somberg E, Pooley R, Sarabu M, et al. Prevention of ventricular fibrillation after aortic declamping during cardiac surgery. *Tex Heart Inst J.* 1988;15(2):98-101; discussion
461. Samantaray A, Chandra A, Panigrahi S. Amiodarone for the prevention of reperfusion ventricular fibrillation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(2):239-43.
462. Sellevold OF, Berg EM, Levang OW. Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1995;81(5):932-8.
463. Mauermann WJ, Pulido JN, Barbara DW, Abel MD, Li Z, Meade LA, et al. Amiodarone versus lidocaine and placebo for the prevention of ventricular fibrillation after aortic crossclamping: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1229-34.
464. Hearse DJ. Reperfusion of the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 1977;9(8):605-16.

465. Kaplinsky E, Ogawa S, Michelson EL, Dreifus LS. Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium: evidence for multiple mechanisms. *Circulation*. 1981;63(2):333-40.
466. Murdock DK, Loeb JM, Euler DE, Randall WC. Electrophysiology of coronary reperfusion. A mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation*. 1980;61(1):175-82.
467. Lake CL, Sellers TD, Nolan SP, Crosby IK, Wellons HA, Jr., Crampton RS. Determinants of reperfusion cardiac electrical activity after cold cardioplegic arrest during coronary bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1984;54(6):519-25.
468. Gorlach G, Podzuweit T, Borsutzky B, Lohmann E, Dapper F. Factors determining ventricular fibrillation after induced cardiac arrest. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;39(3):140-2.
469. Lockerman ZS, Rose DM, Cunningham JN, Jr., Lichstein E. Reperfusion ventricular fibrillation during coronary artery bypass operations and its association with postoperative enzyme release. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(2):247-52.
470. Kinoshita K, Mitani A, Tsuruhara Y, Kanegae Y, Tokunaga K. Analysis of determinants of ventricular fibrillation induced by reperfusion: dissociation between electrical instability



and myocardial damage. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(6):999-1005.

471. Fontan F, Madonna F, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, Digerness S. Modifying myocardial management in cardiac surgery: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6(3):127-36; discussion 36-7.

472. Hottenrott C, Maloney JV, Jr., Buckberg G. Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow. 3. Mechanisms of ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;68(4):634-45.

473. Khuri SF, Marston WA, Josa M, Braunwald NS, Cavanaugh AC, Hunt H, et al. Observations on 100 patients with continuous intraoperative monitoring of intramyocardial pH. The adverse effects of ventricular fibrillation and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(2):170-82.

474. Dahl CF, Ewy GA, Warner ED, Thomas ED. Myocardial necrosis from direct current countershock. Effect of paddle electrode size and time interval between discharges. *Circulation.* 1974;50(5):956-61.

475. Ovrum E, Tangen G, Holen EA, Ringdal MA, Istad R. Conversion of postischemic ventricular fibrillation with

intraaortic infusion of potassium chloride. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(1):156-9.

476. Doherty PW, McLaughlin PR, Billingham M, Kernoff R, Goris ML, Harrison DC. Cardiac damage produced by direct current countershock applied to the heart. *Am J Cardiol.* 1979;43(2):225-32.

477. Yamaguchi H, Weil M, Tang W, Kamohara T, Jin X, Bisera J. Myocardial dysfunction after electrical defibrillation. *Resuscitation.* 2002;54(3):289-96.

478. Runsio M, Kallner A, Kallner G, Rosenqvist M, Bergfeldt L. Myocardial injury after electrical therapy for cardiac arrhythmias assessed by troponin-T release. *Am J Cardiol.* 1997;79(9):1241-5.

479. Rinne T, Kaukinen S. Does lidocaine protect the heart during coronary revascularisation? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(8):936-40.

480. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE. Electrical behavior of the heart following high-potassium cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(3):314-9.

481. Baraka A, Hirt N, Dabbous A, Taha S, Rouhana C, el-Khoury N, et al. Lidocaine cardioplegia for prevention of

reperfusion ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(6):1529-33.

482. Demmy TL, Haggerty SP, Boley TM, Curtis JJ. Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(3):648-51.

483. Hecker BR, Lake CL, Kron IL, Mentzer RM, Crosby IK, Nolan SP, et al. Influence of magnesium ion on human ventricular defibrillation after aortocoronary bypass surgery. *Am J Cardiol.* 1985;55(1):61-4.

484. Harris MN, Crowther A, Jupp RA, Aps C. Magnesium and coronary revascularization. *Br J Anaesth.* 1988;60(7):779-83.

485. England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA.* 1992;268(17):2395-402.

486. De Oliveira GS, Jr., Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(4):643-50.

487. Wistbacka JO, Koistinen J, Karlqvist KE, Lepojarvi MV, Hanhela R, Laurila J, et al. Magnesium substitution in elective coronary artery surgery: a double-blind clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(2):140-6.
488. Speziale G, Ruvolo G, Fattouch K, Macrina F, Tonelli E, Donnetti M, et al. Arrhythmia prophylaxis after coronary artery bypass grafting: regimens of magnesium sulfate administration. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48(1):22-6.
489. Pearson PJ, Evora PR, Seccombe JF, Schaff HV. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(4):967-72.
490. Hayashi Y, Ohtani M, Sawa Y, Hiraishi T, Akedo H, Kobayashi Y, et al. Minimally-diluted blood cardioplegia supplemented with potassium and magnesium for combination of 'initial, continuous and intermittent bolus' administration. *Circ J.* 2004;68(5):467-72.
491. Caputo M, Santo KC, Angelini GD, Fino C, Agostini M, Grossi C, et al. Warm-blood cardioplegia with low or high magnesium for coronary bypass surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):722-9.

492. Duan L, Zhang CF, Luo WJ, Gao Y, Chen R, Hu GH. Does magnesium-supplemented cardioplegia reduce cardiac injury? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Surg.* 2015;30(4):338-45.
493. O'Donnell C, Wang H, Tran P, Miller S, Shuttleworth P, Boyd JH. Utilization of Del Nido Cardioplegia in Adult Coronary Artery Bypass Grafting- A Retrospective Analysis. *Circ J.* 2019;83(2):342-6.
494. López Menéndez J, Cuerpo Caballero G, Centella Hernández T, Polo López L, Silva Guisasola J, Gascón García-Verdugo P, et al. Cirugía cardiovascular en España en el año 2017. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cirugía Cardiovascular.* 2019;26(1):8-27.
495. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Paone G, Rankin JS, Han JM, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2017 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):18-24.
496. Shih T, Paone G, Theurer PF, McDonald D, Shahian DM, Prager RL. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Version 2.73: More Is Better. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):516-21.

497. Wu C, Camacho FT, Wechsler AS, Lahey S, Culliford AT, Jordan D, et al. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2012;125(20):2423-30.
498. Adult Cardiac Surgery in New York State 2014-2016. New York State Department of Health. New York: NYSDH; 2019.
499. Cardiac Care Quality Indicators Report. Canadian Institute for Health Information. Ontario: CIHI; 2017.
500. Kimmaliardjuk DM, Toeg H, Glineur D, Sohmer B, Ruel M. Operative mortality with coronary artery bypass graft: where do we stand in 2015? *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(6):611-8.
501. Wang J, Yu W, Zhao D, Liu N, Yu Y. In-Hospital and Long-Term Mortality in 35,173 Chinese Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting in Beijing: Impact of Sex, Age, Myocardial Infarction, and Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):26-31.
502. Alam M, Bandeali SJ, Kayani WT, Ahmad W, Shahzad SA, Jneid H, et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am J Cardiol*. 2013;112(3):309-17.

503. Novitzky D, Shroyer AL, Collins JF, McDonald GO, Lucke J, Hattler B, et al. A study design to assess the safety and efficacy of on-pump versus off-pump coronary bypass grafting: the ROOBY trial. *Clin Trials*. 2007;4(1):81-91.
504. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1827-37.
505. Ferguson ZG, Yarborough DE, Jarvis BL, Sistino JJ. Evidence-based medicine and myocardial protection--where is the evidence? *Perfusion*. 2015;30(5):415-22.
506. Karthik S, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM. A survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86(6):413-5.
507. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(3):491-8.
508. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I331-8.
509. Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in

adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):674-81.

510. Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, Vacirca SR, Saitto G, Costantino A, et al. Warm blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass grafting surgery. *Cell Death Discov.* 2018;4:23.

511. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, Khandekar J, Raut C, Ammannaya GK, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13(4):295-9.

512. Lazar HL, Fitzgerald CA, Ahmad T, Bao Y, Colton T, Shapira OM, et al. Early discharge after coronary artery bypass graft surgery: are patients really going home earlier? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(5):943-50.

513. Shahian DM, O'Brien SM, Normand SL, Peterson ED, Edwards FH. Association of hospital coronary artery bypass volume with processes of care, mortality, morbidity, and the Society of Thoracic Surgeons composite quality score. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):273-82.



514. Matt P, Arbelez E, Schwirtz G, Doebele T, Eckstein F. Low-volume, single-shot crystalloid cardioplegia is safe for isolated aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(5):360-2.
515. Pereda D, Castella M, Pomar JL, Cartana R, Josa M, Barriuso C, et al. Elective cardiac surgery using Celsior or St. Thomas No. 2 solution: a prospective, single-center, randomized pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(3):501-6.
516. Giordano P, Scrascia G, D'Agostino D, Mastro F, Rotunno C, Conte M, et al. Myocardial damage following cardiac surgery: comparison between single-dose Celsior cardioplegic solution and cold blood multi-dose cardioplegia. *Perfusion.* 2013;28(6):496-503.
517. Lopez-Menendez J, Miguelena J, Morales C, Diaz CL, Callejo F, Llosa JC, et al. Celsior Versus Microplegia: Analysis of Myocardial Protection in Elective Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):25-31.
518. Lopez-Menendez J, Miguelena J, Morales C, Callejo F, Silva J. Myocardial protection in on-pump coronary artery bypass grafting surgery: analysis of the effectiveness of the use of retrograde Celsior((R)). *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12(10):263-73.

519. Edelman JJ, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ, Murphy M, Joshi P, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(6):717-28.
520. Savini C, Murana G, Di Eusanio M, Suarez SM, Jafrancesco G, Castrovinci S, et al. Safety of single-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia during minimally invasive mitral valve surgery. *Innovations (Phila).* 2014;9(6):416-20.
521. Scrascia G, Guida P, Rotunno C, De Palo M, Mastro F, Pignatelli A, et al. Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia. *Perfusion.* 2011;26(5):427-33.
522. Tan TE, Ahmed S, Paterson HS. Intermittent tepid blood cardioplegia improves clinical outcome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2003;11(2):116-21.
523. Zeriouh M, Heider A, Rahmanian PB, Choi YH, Sabashnikov A, Scherner M, et al. Six-years survival and predictors of mortality after CABG using cold vs. warm blood cardioplegia in elective and emergent settings. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:180.

524. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):912-9.
525. Slamowicz R, Erbas B, Sundararajan V, Dharmage S. Predictors of readmission after elective coronary artery bypass graft surgery. *Aust Health Rev*. 2008;32(4):677-83.
526. Sachdev G, Napolitano LM. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure. *Surg Clin North Am*. 2012;92(2):321-44, ix.
527. Le Tanneur C, Mongardon N, Haouache H, Allouche N, Andrivet P, Auvergne L, et al. Acute Lower Limb Ischemia After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1624-6.
528. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Ryan TJ, Isom OW, Bennett E, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2003;290(6):773-80.
529. Lorusso R, Mariscalco G, Vizzardi E, Bonadei I, Renzulli A, Gelsomino S. Acute bowel ischemia after heart operations. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2219-27.
530. Chaudhry R, Zaki J, Wegner R, Pednekar G, Tse A, Sheinbaum R, et al. Gastrointestinal Complications After Cardiac

Surgery: A Nationwide Population-Based Analysis of Morbidity and Mortality Predictors. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(4):1268-74.

531. Labidi M, Baillot R, Dionne B, Lacasse Y, Maltais F, Boulet LP. Pleural effusions following cardiac surgery: prevalence, risk factors, and clinical features. *Chest.* 2009;136(6):1604-11.

532. Schimmer C, Reents W, Berneder S, Eigel P, Sezer O, Scheld H, et al. Prevention of sternal dehiscence and infection in high-risk patients: a prospective randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1897-904.

533. Price S, Prout J, Jaggar SI, Gibson DG, Pepper JR. 'Tamponade' following cardiac surgery: terminology and echocardiography may both mislead. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(6):1156-60.

534. Kulik A, Rubens FD, Wells PS, Kearon C, Mesana TG, van Berkom J, et al. Early postoperative anticoagulation after mechanical valve replacement: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):770-81.

535. Pepi M, Muratori M, Barbier P, Doria E, Arena V, Berti M, et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: incidence, site,

- size, and haemodynamic consequences. *Br Heart J*. 1994;72(4):327-31.
536. Meurin P, Weber H, Renaud N, Larrazet F, Tabet JY, Demolis P, et al. Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15: the problem of the late tamponade. *Chest*. 2004;125(6):2182-7.
537. Ashikhmina EA, Schaff HV, Sinak LJ, Li Z, Dearani JA, Suri RM, et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: risk factors, patient profiles, and contemporary management. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(1):112-8.
538. Cayir MC, Yuksel A. The Use of del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Isolated Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart Lung Circ*. 2019.
539. Appelbaum A, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Kirklin JW. Early risks of open heart surgery for mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):201-9.
540. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2392-407.

541. Yau TM, Fedak PW, Weisel RD, Teng C, Ivanov J. Predictors of operative risk for coronary bypass operations in patients with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(6):1006-13.
542. Fortescue EB, Kahn K, Bates DW. Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2001;88(11):1251-8.
543. Fukuhara S, Takeda K, Garan AR, Kurlansky P, Hastie J, Naka Y, et al. Contemporary mechanical circulatory support therapy for postcardiotomy shock. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(4):183-91.
544. Smith RC, Leung JM, Mangano DT. Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. S.P.I. Research Group. *Anesthesiology.* 1991;74(3):464-73.
545. Szavits-Nossan J, Stipic H, Sesto I, Kapov-Svilicic K, Sipic T, Bernat R. Angiographic control and percutaneous treatment of myocardial ischemia immediately after CABG. *Coll Antropol.* 2012;36(4):1391-4.
546. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D, Carrier M, Demers P, Pellerin M, et al. Management of early postoperative coronary

artery bypass graft failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(4):452-6.

547. Peng MJ, Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Teixeira LR, Light RW. Postoperative pleural changes after coronary revascularization. Comparison between saphenous vein and internal mammary artery grafting. *Chest.* 1992;101(2):327-30.

548. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score\*. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1150-6.

549. Ibanez J, Riera M, Amezaga R, Herrero J, Colomar A, Campillo-Artero C, et al. Long-Term Mortality After Pneumonia in Cardiac Surgery Patients: A Propensity-Matched Analysis. *J Intensive Care Med.* 2016;31(1):34-40.

550. Ailawadi G, Chang HL, O'Gara PT, O'Sullivan K, Woo YJ, DeRose JJ, Jr., et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1384-91 e3.

551. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk

calculator for predicting postoperative pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1241-9.

552. Allou N, Allyn J, Snauwaert A, Welsch C, Lucet JC, Kortbaoui R, et al. Postoperative pneumonia following cardiac surgery in non-ventilated patients versus mechanically ventilated patients: is there any difference? *Crit Care.* 2015;19:116.

553. He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3148-55 e1-5.

554. Engoren M, Buderer NF, Zacharias A. Long-term survival and health status after prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2742-9.

555. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anaesthesia.* 1992;47(3):267-8.

556. Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2009;1(3):13-21.



557. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FTt. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*. 2016;20(1):187.
558. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, Kagan A. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012;8(3):31-6.
559. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ. Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(6):1107-12.
560. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95(4):878-84.
561. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):703-11.
562. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395-402.
563. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative

Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1857-63.

564. Hogue CW, Jr., Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation.* 1999;100(6):642-7.

565. Reed GL, 3rd, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary-artery bypass surgery. A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med.* 1988;319(19):1246-50.

566. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke.* 2006;37(2):562-71.

567. De Feo M, Renzulli A, Onorati F, Marmo J, Galdieri N, De Santo LS, et al. The risk of stroke following CABG: one possible strategy to reduce it? *Int J Cardiol.* 2005;98(2):261-6.

568. Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Broumand SR, Silvay G, Carpentier A, et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(4):488-94.

569. Mauermann WJ, Sampathkumar P, Thompson RL. Sternal wound infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(3):423-36.
570. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis.* 2007;7:112.
571. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Derose JJ, Jr., Swistel DG. The impact of deep sternal wound infection on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Chest.* 2005;127(2):464-71.
572. De Feo M, Renzulli A, Ismeno G, Gregorio R, Della Corte A, Utili R, et al. Variables predicting adverse outcome in patients with deep sternal wound infection. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):324-31.
573. Wouters R, Wellens F, Vanermen H, De Geest R, Degrieck I, De Meerleer F. Sternalitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. Analysis of risk factors. *Tex Heart Inst J.* 1994;21(3):183-8.

574. Tam DY, Frenes SE. Del Nido cardioplegia: A one stop shot for adult cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):1019-20.

# **ANEXOS**



PEDRO JESÚS PÉREZ ZAFRILLA, Presidente del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en la Experimentación de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en su reunión del día 7 de mayo de 2020, una vez estudiado el proyecto de tesis doctoral titulado “Cardioflejía del Nido frente cardioflejía hemática: efectos en pacientes con cardiopatía isquémica crónica sometidos a cirugía de revascularización coronaria mediante circulación extracorpórea”, cuyo responsable es D. FABIAN SANCHIS GOMAR, como director de D. JOSÉ CORTELL BALLESTER, con número de procedimiento 1282524,

acordó informar FAVORABLEMENTE el mismo.

Y para que conste, se firma el presente certificado.

PEDRO  
JESUS|  
PEREZ|  
ZAFRILLA

Firmado  
digitalmente por  
PEDRO JESUS|  
PEREZ|ZAFRILLA  
Fecha: 2020.07.21  
14:01:37 +02'00'

*Carrer: Blasco Ibáñez, 13  
VALÈNCIA 46071*

*Telèfon: (96) 386 40 39*

*Fax: (96) 386 42 24*

*e-mail: vicerec.investigacio@uv.es*





## **ANEXO 2**

### **ESTIMACIÓN BAYESIANA DE EFECTOS: Modelo Beta-Binomial**

PROPORCIÓN DE FIBRILACIÓN VENTRICULAR A LA SALIDA

**a) Cardioplejía Hemática:**

Datos:

| <b>Datos muestrales (Binomial)</b> | <b>Valor</b> |
|------------------------------------|--------------|
| FV                                 | 10           |
| No FV                              | 14           |
| Total                              | 24           |

| <b>Distribución beta</b> | <b>A priori</b> | <b>A posteriori</b> |
|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Parámetro a              | 0,500           | 10,500              |
| Parámetro b              | 0,500           | 14,500              |
| Media                    | 0,500           | 0,420               |
| Desviación estándar      | 0,354           | 0,097               |

### **Resultados:**

Percentiles Relevantes:

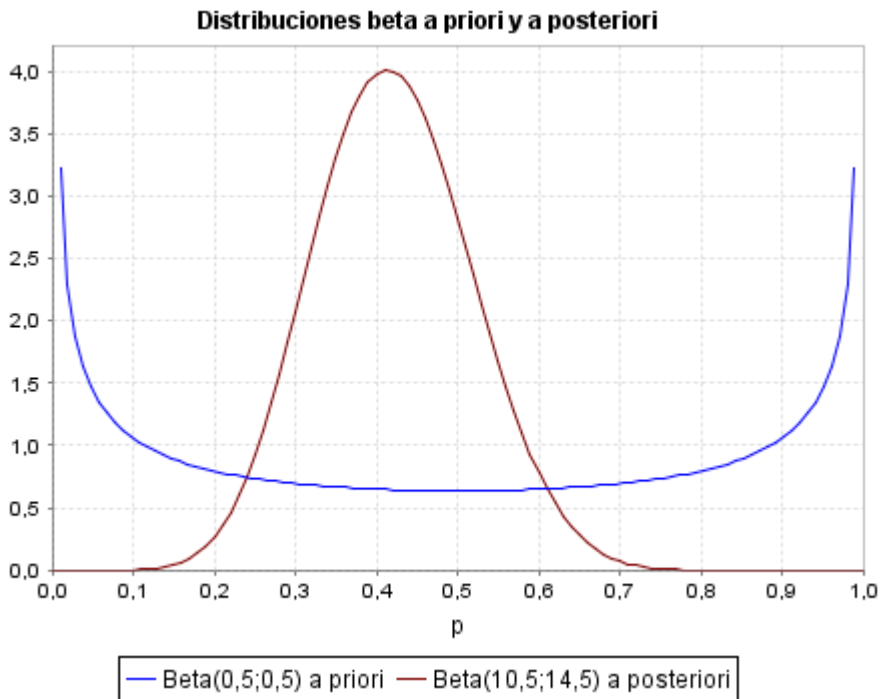
|              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>0,025</b> | <b>0,050</b> | <b>0,100</b> | <b>0,250</b> | <b>0,500</b> | <b>0,750</b> | <b>0,900</b> | <b>0,950</b> | <b>0,975</b> |
| 0,238        | 0,264        | 0,296        | 0,352        | 0,418        | 0,486        | 0,547        | 0,583        | 0,614        |

Intervalo de máxima densidad que acumula el 95% de probabilidad:

Límite inferior: 0,234

Límite superior: 0,609

**Gráficos:**



## b) Cardioplejía Del Nido:

### Datos:

| Datos muestrales (Binomial) | Valor |
|-----------------------------|-------|
| FV                          | 0     |
| No FV                       | 16    |
| Total                       | 16    |

| Distribución beta   | A priori | A posteriori |
|---------------------|----------|--------------|
| Parámetro a         | 0,500    | 0,500        |
| Parámetro b         | 0,500    | 16,500       |
| Media               | 0,500    | 0,029        |
| Desviación estándar | 0,354    | 0,040        |

### Resultados:

Percentiles Relevantes:

| 0,025 | 0,050 | 0,100 | 0,250 | 0,500 | 0,750 | 0,900 | 0,950 | 0,975 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,003 | 0,014 | 0,040 | 0,080 | 0,111 | 0,143 |

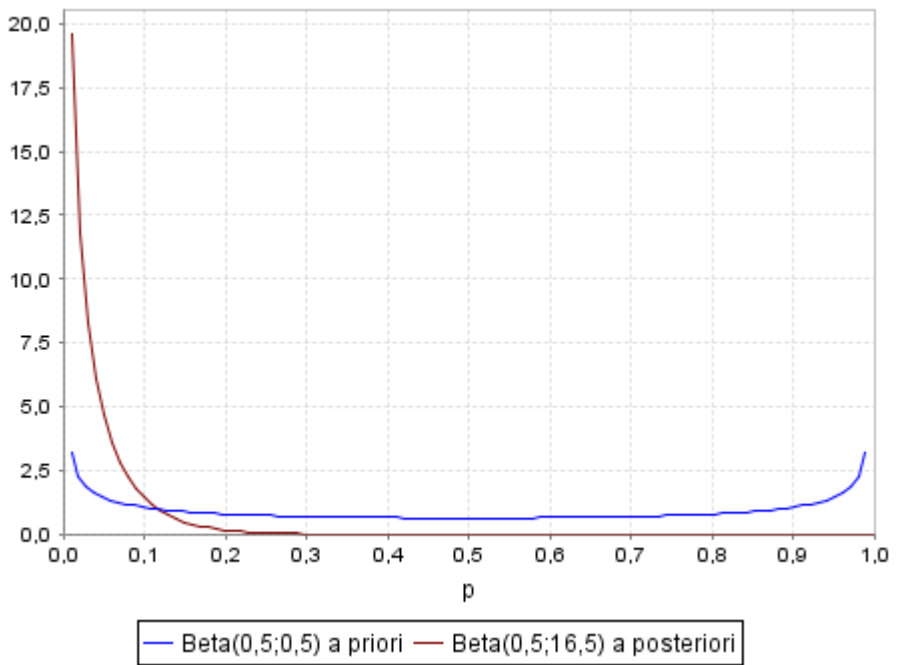
Intervalo de máxima densidad que acumula el 95% de probabilidad:

Límite inferior: 0,000

Límite superior: 0,111

## Gráficos:

Distribuciones beta a priori y a posteriori



## DIFERENCIA EN LA PROPORCIÓN DE FIBRILACIÓN VENTRICULAR A LA SALIDA

**Datos:** Distribución Binomial

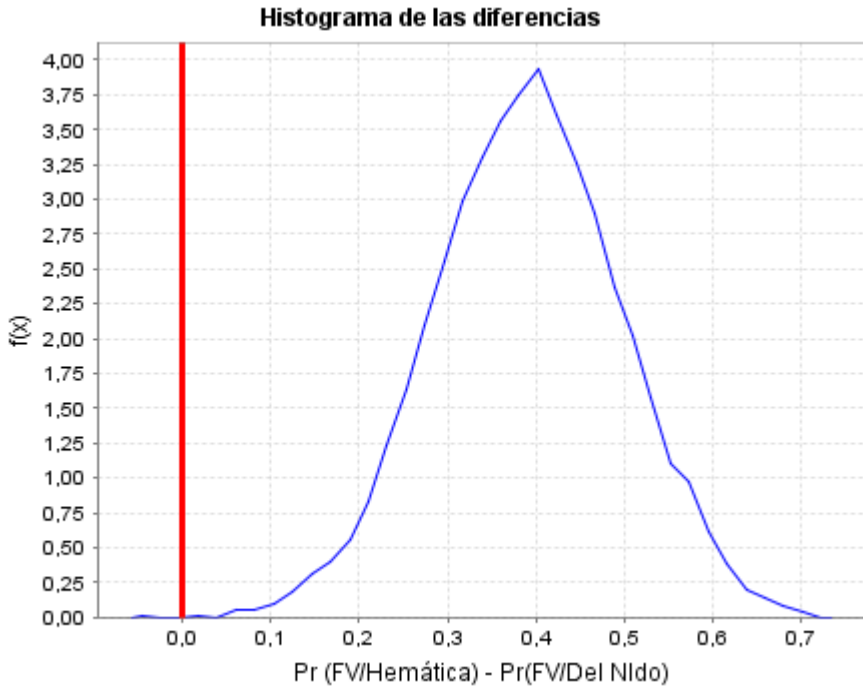
| Datos muestrales | Hemática | Del Nido |
|------------------|----------|----------|
| FV               | 10       | 0        |
| No FV            | 14       | 16       |
| Total            | 24       | 16       |

**Modelo a Priori:** Distribución Beta No informativa

| Distr. a priori     | Hemática | Del Nido |
|---------------------|----------|----------|
| Parámetro a         | 0,500    | 0,500    |
| Parámetro b         | 0,500    | 0,500    |
| Media               | 0,500    | 0,500    |
| Desviación estándar | 0,354    | 0,354    |

**Resultado:** Distribución empírica de las Diferencia entre las Distribuciones Beta posteriores

Simulación: Markov Chain Monte Carlo (MCMC),  
Muestreo  $n = 10.000$



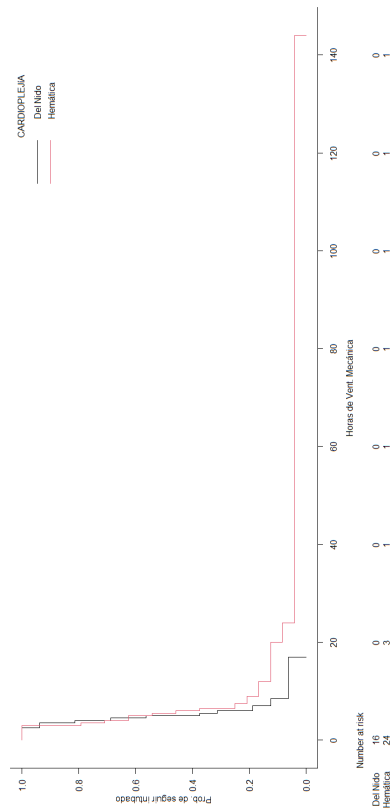
Área a la izquierda de los puntos seleccionados (línea roja):

| Punto (línea roja) | Área  |
|--------------------|-------|
| 0,000              | 0,000 |

Percentiles Relevantes:

|              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>0,025</b> | <b>0,050</b> | <b>0,100</b> | <b>0,250</b> | <b>0,500</b> | <b>0,750</b> | <b>0,900</b> | <b>0,950</b> | <b>0,975</b> |
| 0,182        | 0,218        | 0,255        | 0,319        | 0,391        | 0,460        | 0,525        | 0,565        | 0,593        |

# DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA, SEGÚN CARDIOPLEJÍA

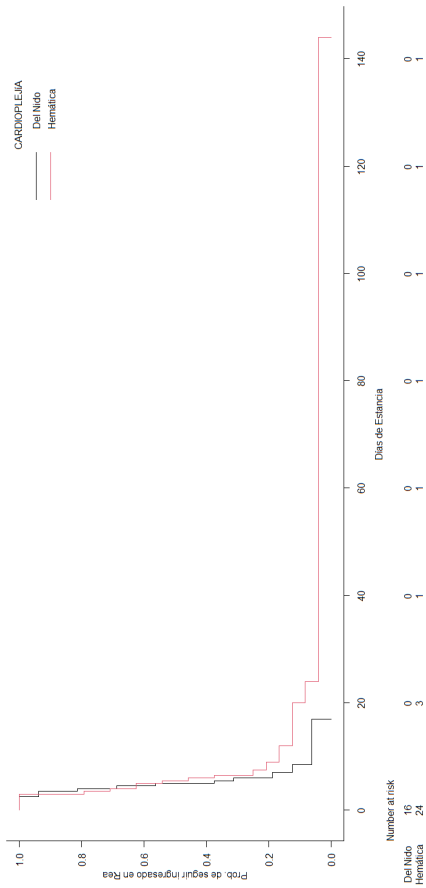


km.summary.table

|                       | n  | median survival | 95% CI  | p.value |
|-----------------------|----|-----------------|---------|---------|
| CARDIOPLEJÍA=Del Nido | 16 | 5.0             | 4-6     | 0.264   |
| CARDIOPLEJÍA=Hemática | 24 | 5.5             | 3.5-6.5 |         |

>

## ESTANCIA EN REA, SEGÚN CARDIOPLEJÍA



km.summary.table

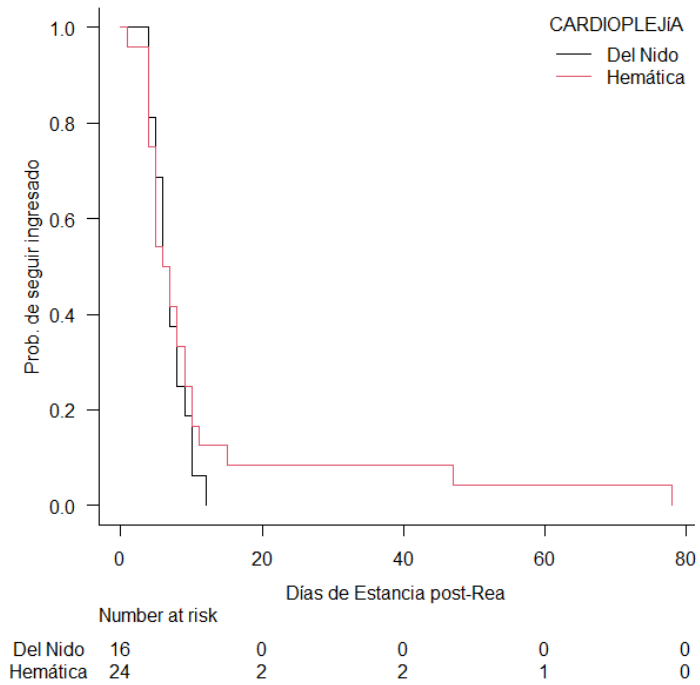
n median survival 95% CI p.value

CARDIOPLEJÍA=Del Nido 16 2.5 2-3 0.178

CARDIOPLEJÍA=Hemática 24 3.0 2-3



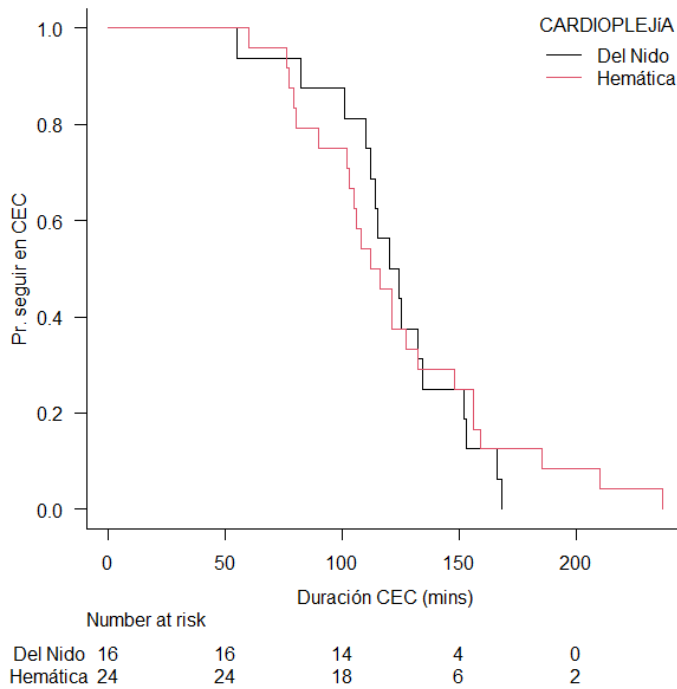
## ESTANCIA EN HOSPITAL, SEGÚN CARDIOPLEJÍA



km.summary.table

|                       | n  | median survival | 95% CI | p.value |
|-----------------------|----|-----------------|--------|---------|
| CARDIOPLEJÍA=Del Nido | 16 | 6.5             | 5-8    | 0.531   |
| CARDIOPLEJÍA=Hemática | 24 | 6.5             | 5-9    |         |

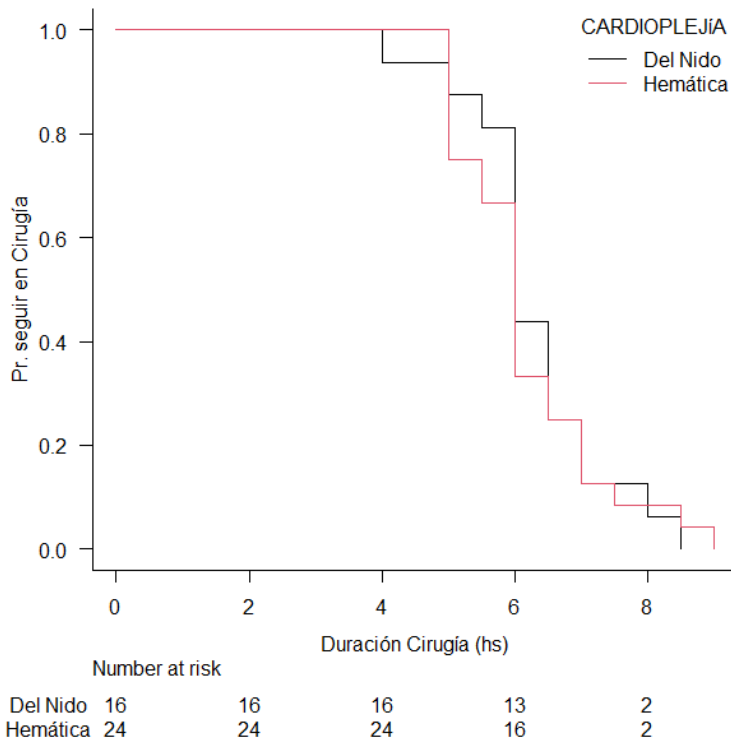
## DURACIÓN CEC (minutos), SEGÚN CARDIOPLEJÍA



km.summary.table

|                       | n  | median survival | 95% CI  | p.value |
|-----------------------|----|-----------------|---------|---------|
| CARDIOPLEJÍA=Del Nido | 16 | 122             | 110-134 | 0.801   |
| CARDIOPLEJÍA=Hemática | 24 | 114             | 102-132 |         |

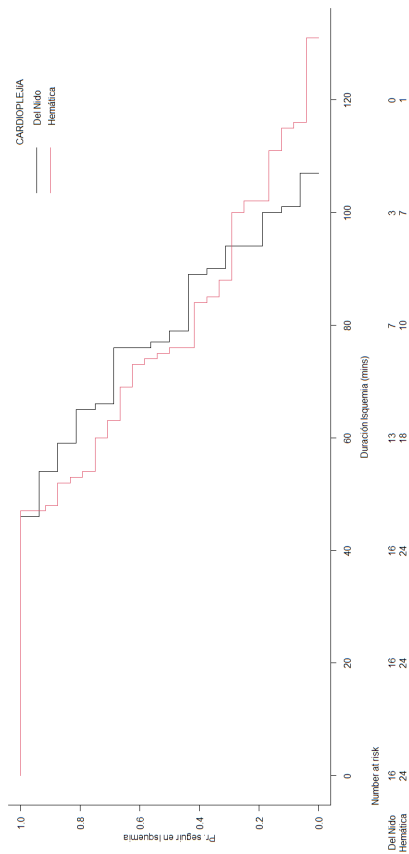
## DURACIÓN CIRUGÍA (horas), SEGÚN CARDIOPLEJÍA



km.summary.table

|                       | n  | median survival | 95% CI  | p.value |
|-----------------------|----|-----------------|---------|---------|
| CARDIOPLEJÍA=Del Nido | 16 | 6               | 6-6.5   | 0.819   |
| CARDIOPLEJÍA=Hemática | 24 | 6               | 5.5-6.5 |         |

## DURACIÓN ISQUEMIA (mins), SEGÚN CARDIOPLEJÍA



km.summary.table

n median survival 95% CI p.value

CARDIOPLEJÍA=Del Nido 16            78.0 65-94 0.592

CARDIOPLEJÍA=Hemática 24           75.5 60-88

