

Original

Protección miocárdica mediante cardioplejia Custodiol® frente a cristaloide convencional en cirugía cardíaca compleja. Resultados de una serie institucional



Delfina Fletcher-Sanfeliu^{a,*}, Daniel Padrol^b, Irene Hidalgo^a, Laura Vidal^a, Fernando Enríquez^a, Ruben Tarrío^a, Guillermo Ventosa^a, Laura Varela^a, Ramón Barril^a y José I. Sáez de Ibarra^a

^a Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2020

Aceptado el 2 de octubre de 2020

On-line el 31 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Cardioplejia cristaloide

Solución Custodiol®

Protección miocárdica

Cirugía cardíaca compleja

R E S U M E N

Introducción: La cardioplejia Custodiol® ofrece protección miocárdica durante tres horas mediante dosis única permitiendo realizar procedimientos complejos sin interrupción. Existe discusión respecto a la conveniencia de la protección miocárdica ofrecida mediante dosis única.

Objetivo: Comparar resultados de morbilidad perioperatorios de cardioplejia cristaloide usada en nuestro centro (St. Thomas no. 2 [ST2]) respecto a Custodiol en cirugías complejas.

Material y método: Estudio retrospectivo comparativo en pacientes intervenidos desde mayo 2016 a diciembre 2019 de cirugía cardíaca con tiempos de pinzamiento mayor de 80 minutos, clasificados según el tipo de cardioplejia: grupo ST2 vs. grupo Custodiol.

Resultados: Se incluyeron 712 pacientes: 548 en grupo ST2 y 164 en grupo Custodiol. Respecto a las variables preoperatorias, en el grupo Custodiol hubo más mujeres, más reintervenciones, mayor número de casos emergentes y un EuroSCORE Logístico y II más elevados (4,90% vs. 7,19%, $p = 0,000$).

Además, el grupo Custodiol presentó mayores tiempos de circulación extracorpórea (CEC) (127 vs. 149 minutos, $p = 0,000$) y de pinzamiento (106 vs. 124 minutos, $p = 0,0001$) y un mayor porcentaje de pacientes requirió desfibrilación tras el despinzamiento (16,2% vs. 34,6%, $p = 0,000$).

La mortalidad operatoria fue similar (3,8% vs. 6,1%, $p = 0,152$). La estancia hospitalaria fue dos días mayor en el grupo Custodiol.

En el análisis multivariante, el tipo de cardioplejia no resultó factor de riesgo independiente para morbilidad postoperatoria ni mortalidad.

Conclusiones: Nuestro centro propone Custodiol® en casos complejos con tiempos de pinzamiento largos como alternativa comparable y segura a la cardioplejia cristaloide convencional, ya que ofrece una cómoda protección miocárdica con la misma incidencia de complicaciones postoperatorias.

© 2020 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Myocardial protection with Custodiol® versus conventional crystalloid cardioplegia in complex cardiac surgery. Results from an institutional series

A B S T R A C T

Introduction: Custodiol® cold crystalloid cardioplegia offers myocardial protection for up to three hours with one single dose, allowing to perform complex procedures without interruption. There is concern about the adequacy of single dose cardioplegia in terms of myocardial protection.

Objective: To compare results of perioperative morbidity and mortality of conventional crystalloid cardioplegia used in our hospital (St. Thomas 2 [ST2]) versus Custodiol in complex cardiac surgery.

Methods: A retrospective comparative study was conducted between patients who underwent cardiac surgery with aortic cross-clamping times over 80 minutes, from May 2016 until December 2019. They were divided into two groups of cardioplegia: ST2 group versus Custodiol group.

Results: The study included 712 patients, of whom 548 were in ST2 group and 164 in Custodiol group. Preoperative variables showed a greater number of women, re-interventions, and emergent cases, with the highest EuroSCORE II (4.90% vs. 7.19%, $p = 0.000$) in the Custodiol group.

The Custodiol group also had longer cardiopulmonary bypass times (127 vs. 149 minutes, $p = 0.000$) and aortic cross-clamping times (106 vs. 124 minutes, $p = 0.0001$), and a greater number of ventricular arrhythmias that needed defibrillation (16.2% vs. 34.6%, $p = 0.000$).

Keywords:

Crystalloid cardioplegia

Custodiol® solution

Myocardial protection

Complex cardiac surgery

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: delfletsan@gmail.com (D. Fletcher-Sanfeliu).

Surgical mortality did not show any differences (3.8% vs. 6.1%, $p = 0.152$). Hospital stay was two days longer in the Custodiol group.

In multivariate analysis, type of cardioplegia did not result in an independent risk factor for post-operative morbidity and mortality.

Conclusions: This hospital centre proposes the use of Custodiol in complex cardiac surgery with prolonged aortic cross-clamping times as a safe alternative to conventional crystalloid cardioplegia, as it offers good myocardial protection for surgeons, with same incidence of post-operative complications.

© 2020 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El daño miocárdico tras una inadecuada protección miocárdica intraoperatoria se asocia a morbilidad perioperatoria¹.

Los componentes ideales de las soluciones cardioplégicas se encuentran en constante debate.

Las variantes históricas de cardioplegia principales han sido la solución Bretschneider, que consistía primariamente de sodio, magnesio y procaína; la solución Saint Thomas, consistente en potasio, magnesio y procaína añadida a Ringer, y las soluciones ricas en potasio que no contenían ni magnesio ni procaína.

Otra es la variante cardioplégica hemática rica en potasio, que se basa en la sangre como vehículo de reparto por su capacidad de tampón y oxigenación²⁻⁶.

La cardioplegia cristaloides ofrece una protección miocárdica excelente, con tasas de infarto perioperatorio < 4% y de mortalidad perioperatoria < 2%^{7,8}. Se trata de una cardioplegia extracelular e induce una parada cardíaca en diástole por despolarización de la membrana.

La solución cardioplégica de Bretschneider, HTK (histidina-triptófano-ketoglutarato) o Custodiol® se considera atractiva en cirugía cardíaca y para preservación de órganos en trasplante, ya que se administra como única dosis ofreciendo una protección miocárdica durante un período de hasta tres horas, permitiendo la realización de procedimientos complejos sin interrupción⁹⁻¹³. Descrita por Bretschneider en 1970¹², fue clasificada como una cardioplegia cristaloides e intracelular debido a su bajo contenido en sodio y calcio. El mecanismo de actuación es diferente al de las cardioplegias extracelulares, ya que induce la parada cardíaca causando una hiperpolarización de la membrana del miocito.

En la figura 1 se observan los componentes de la cardioplegia cristaloides convencional Saint Thomas y Bretschneider. El alto contenido en histidina tampona la acidosis causada por el acúmulo de metabolitos anaerobios durante el largo período de isquemia, el ketoglutarato mejora la producción de ATP durante la reperfusión, el triptófano estabiliza la membrana celular y el manitol disminuye el edema celular y actúa como eliminador de radicales libres. La osmolaridad del HTK es fisiológica, por lo que no hay trasvase de agua del espacio extracelular al intracelular.

Hay controversia sobre la aparición de hiponatremia como consecuencia de la rápida administración del alto volumen requerido de esta solución cardioplégica baja en sodio. Estas fluctuaciones en la concentración del sodio se han asociado a convulsiones postoperatorias en la población pediátrica^{14,15}.

Las cardioplegias de dosis única tipo Custodiol han captado interés creciente, sobre todo en cirugía mínimamente invasiva, ya que permite al cirujano una cómoda protección miocárdica sin necesidad de ser readministrada cada cierto intervalo, con el consumo de tiempo y la interrupción de la intervención que ello conlleva.

Existe una comprensible preocupación sobre la conveniencia de la protección miocárdica ofrecida por una sola dosis de cardioplegia. A pesar de su uso extendido en Europa, hay pocos estudios

Componentes	Saint Thomas	Custodiol
Sodio (Na+)	110	15
Potasio (K+)	16	9
Magnesio (Mg2+)	32	4
Calcio (Ca2+)	2,4	0,2
Acetato de sodio	30	0
Manitol	0	30
Histidina	0	198
Histidina hidrocloreida	0	18
Triptófano	0	2
Ketoglutarato	0	1
Procaína hidrocloreida	1	0
pH	7,8	7,02

Figura 1. Componentes de la cardioplegia convencional Saint Thomas versus Custodiol. Todos los valores se expresan en mmol/L.

comparando la eficacia del Custodiol con la cardioplegia cristaloides de uso convencional.

El objetivo del presente trabajo es comparar los resultados de morbilidad perioperatoria de la solución cardioplégica cristaloides de uso convencional en nuestro centro (St. Thomas no. 2) respecto a la solución Custodiol en cirugías cardíacas complejas.

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo comparativo elaborado a partir de una base de datos recogida de forma prospectiva en el servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario de Son Espases.

El período del estudio fue de tres años y medio (mayo 2016-diciembre 2019).

Fueron consideradas cirugías cardíacas complejas aquellas con tiempo de pinzamiento mayor o igual a 80 minutos.

Un total de 712 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se clasificaron según el tipo de cardioplegia empleada: grupo Saint Thomas no. 2 (ST2) versus grupo Custodiol. No se aplicaron criterios de exclusión de sujetos.

La elección del tipo de cardioplegia fue a criterio del cirujano responsable, basándose en la complejidad de la intervención y duración prevista del tiempo de isquemia.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para cirugía cardíaca. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requirió consentimiento informado específico. La base de datos empleada para la realización del presente estudio se encuentra

autorizada por el Comité Ético de nuestro hospital y en ella se encuentra codificada la identificación de los pacientes cumpliendo con los requisitos de la Ley Orgánica de Protección de Datos (15/1999).

No se modificó intencionadamente el curso postoperatorio del paciente dado que el uso de ambas cardioplejias entra dentro de la práctica clínica habitual en nuestro centro.

Modo de administración de la cardioplejia

En nuestro centro se administra cardioplejia cristaloide ST2 a través de un sistema de presión independiente del circuito de la bomba de circulación extracorpórea desde la cabecera del paciente que va conectado a la cánula de cardioplejia de la raíz, infundiéndose la cardioplejia de forma anterógrada y continua a una presión de 300 mmHg. También se puede infundir a través de una cánula de retroplejia por el seno coronario a una presión de 200 mmHg o bien mediante las cánulas anterógradas selectivas de los *ostium* coronarios a una presión de 150–200 mmHg. El volumen de infusión inicial suele ser entre 700 y 1.000 mL. Posteriormente cada 20 o 30 minutos se debe administrar una nueva dosis de entre 300–700 mL.

Se monitoriza la temperatura septal en todo momento para comprobar la correcta distribución de la cardioplejia y enfriamiento del corazón.

La estrategia de infusión de la cardioplejia Custodiol consiste en administrar inicialmente dos bolsas de 1.000 mL cada una (en total 2.000 mL) a 5–8 °C a través del mismo sistema descrito anteriormente, proporcionando hasta 180 minutos de isquemia de forma ininterrumpida. Alcanzado este tiempo y si se prevé un tiempo de pinzamiento más prolongado, se administra un recuerdo de 1.000 mL más.

Variables analizadas

Se dividieron las variables en preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias.

En cuanto a las variables preoperatorias, se realizó un análisis comparativo respecto a características demográficas y comorbilidades, la clase funcional preoperatoria para disnea o angina (*New York Heart Association* [NYHA] o *Canadian Cardiovascular Society* [CCS], según correspondiera)^{16,17}, la prioridad quirúrgica (carácter electivo, urgente o emergente) y si se trataba de una reintervención. Por último, los datos ecocardiográficos preoperatorios considerados como factores pronósticos también fueron recogidos: la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preoperatoria, si existía disfunción severa del mismo (FEVI < 30%) y la presencia de hipertensión pulmonar severa (HTP > 55 mmHg).

Se calculó la mortalidad predicha mediante el EuroScore Logístico y el EuroScore II^{18,19}.

Las variables intraoperatorias estudiadas fueron el tiempo de circulación extracorpórea (CEC), el tiempo de pinzamiento, el volumen de cardioplejia infundida, la necesidad de transfusiones y número de las mismas y la presencia de arritmia ventricular con necesidad de desfibrilación tras despinzamiento.

Los tipos de cirugías realizadas (variable categoría operatoria) se clasificaron en valvulares aislados, polivalvulares, coronarios, combinados (valvular y coronario), cirugías de aorta y otros (corrección de cardiopatías congénitas, complicaciones mecánicas del infarto, etc).

Las variables postoperatorias evaluadas fueron: presencia de infarto (IAM) perioperatorio (definido por elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica con la cifra de troponina I ultrasensible [hsTnI], nueva onda Q en el electrocardiograma o nuevos segmentarismos en la ecocardiografía)^{20–22}, síndrome de bajo gasto (disminución del gasto cardíaco con índice cardíaco [IC]

< 2,0 L/min/m², tensión arterial sistólica < 90 mmHg con signos de hipoperfusión tisular en ausencia de hipovolemia con necesidad de inotropos a altas dosis o uso de asistencia mecánica circulatoria como balón de contrapulsación o uso de membrana de oxigenación extracorpórea [ECM])^{23,24}, complicaciones neurológicas (ictus, coma o convulsiones), fracaso renal agudo (clasificación RIFLE 3)^{25,26}, intubación prolongada mayor de 48 horas, y fibrilación auricular (FA) postoperatoria de *novo*.

Se compararon los días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y días de estancia total hospitalaria, así como la mortalidad operatoria (mortalidad hospitalaria o dentro de los 30 primeros días postoperatorios).

Método estadístico

Las variables continuas se expresaron mediante la media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. Para la comparación de las variables continuas se empleó el test de la U de Mann Whitney y para las variables categóricas se usó el test de χ^2 o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Se expresaron algunos de los resultados mediante gráficos de tallo y hojas mostrando la mediana y rango intercuartílico.

Se realizó un análisis univariante para determinar factores de riesgo independientes para el desarrollo de las complicaciones y de la mortalidad, escogiendo las variables con una asociación $p < 0,1$, incluyendo la variable objeto de estudio «tipo de cardioplejia». En cuanto al desarrollo de complicaciones, se decidió utilizar un *end-point* combinado, denominado «morbilidad», que incluyó: infarto perioperatorio, intubación prolongada, necesidad de transfusiones, insuficiencia renal aguda (RIFLE 3), bajo gasto postoperatorio, complicaciones neurológicas y fibrilación auricular postoperatoria.

Posteriormente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística con las variables que demostraron asociación significativa en el análisis univariante para determinar la asociación real con las variables dependientes a estudio, expresándolo como *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza (CI 95%). Se realizaron tres modelos de análisis multivariante: uno para predictor de desfibrilación, otro para predictor de morbilidad y otro para predictor de mortalidad.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis de los datos se empleó el software Statistical Package for the Social Sciences® versión 22.0 (IBM, SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

A lo largo del período del estudio se incluyeron 712 pacientes: 548 pertenecían al grupo ST2 y 164 al grupo Custodiol.

Las variables preoperatorias se muestran en la [tabla 1](#). Se observó en el grupo Custodiol un mayor número de mujeres, menos dislipemia, menor número de pacientes con angina, mayor número de reintervenciones y mayor número de casos emergentes, de forma estadísticamente significativa.

En cuanto a la mortalidad estimada preoperatoria ([figs. 2a y 2b](#)), se halló tanto un EuroScore Logístico (8,62 vs. 12,59%, $p = 0,000$) como un EuroScore II (4,90 vs. 7,19%, $p = 0,000$) superiores en el grupo Custodiol.

Respecto al tipo de intervención realizada ([tabla 1](#)) se encontraron mayor número de intervenciones de aorta y de polivalvulares en el grupo Custodiol, mientras que todos los coronarios aislados se realizaron usando ST2, $p = 0,000$.

Al analizar las variables intraoperatorias ([tabla 2](#)), se observaron un tiempo de CEC y de pinzamiento más prolongados en el grupo Custodiol. Por otro lado, la presencia de arritmias con necesidad

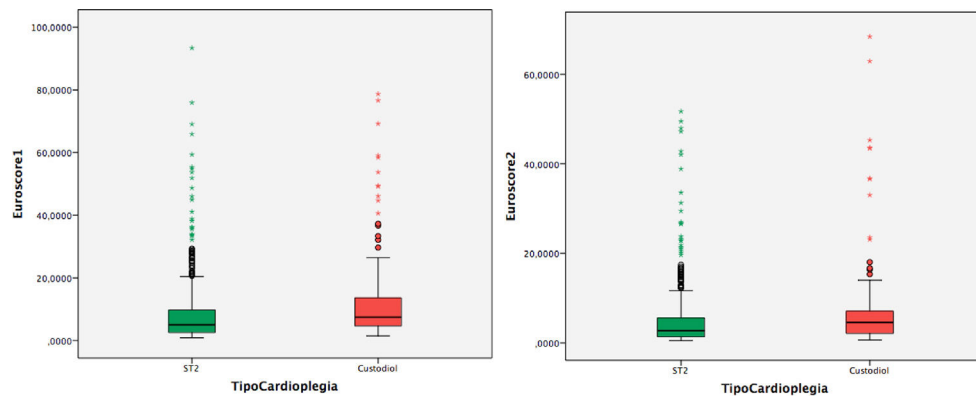


Figura 2. A) Diagrama de tallo y hojas que muestra las diferencias en los valores del EuroSCORE I entre el grupo ST2 y el grupo Custodiol, p = 0,000. B) Diagrama de tallo y hojas que muestra las diferencias en los valores del EuroSCORE II entre el grupo ST2 y el grupo Custodiol, p = 0,000.

Tabla 1

Comparación entre los dos grupos: ST2 y Custodiol respecto a las variables preoperatorias y el tipo de cirugía realizada. Las variables categóricas se expresan como porcentajes, las variables cuantitativas con la media

Variables preoperatorias e intraoperatorias	ST2	Custodiol	valor p
Sexo			
Hombre	76,1%	57,3%	0,000
Mujer	23,5%	42,7%	
Edad (años)	67	65	0,221
Hipertensión arterial	68,8%	67,1%	0,686
Diabetes mellitus	27,2%	23,2%	0,565
Dislipemia	53,6%	39,6%	0,002
Enfermedad renal crónica	46,4%	43,9%	0,633
Arteriopatía periférica	14,1%	12,8%	0,906
EPOC	14,7%	17,6%	0,641
NYHA			
Clase 1	15,1%	24,0%	0,063
Clase 2	38,0%	30,7%	
Clase 3	36,0%	36,7%	
Clase 4	10,9%	8,7%	
Angina CCS			
Clase 0	56,6%	79,2%	0,000
Clase 1	8,0%	4,7%	
Clase 2	16,9%	6,7%	
Clase 3	9,8%	2,7%	
Clase 4	8,8%	6,7%	
FEVI preoperatoria (%)	55,6	57	0,058
Disfunción VI severa	6,3%	5,6%	0,743
HTP severa	14,5%	23,9%	0,172
Reintervención	5,4%	23,3%	0,000
Prioridad			
1 (electiva)	50,4%	52,4%	0,016
2 (urgente)	35,9%	26,8%	
3 (emergente)	3,6%	9,1%	
Tipo de cirugía			
Valvular aislado	19,0%	11,0%	0,000
Polivalvular	8,4%	15,9%	
Coronario aislado	13,1%	0,0%	
Valvular + coronario	31,2%	22,6%	
Aorta	10,8%	32,9%	
Otros	17,5%	17,7%	

CCS: Canadian Cardiovascular Society; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTP: hipertensión pulmonar; NYHA: New York Heart Association.

de desfibrilación tras el despinzamiento fue también superior en el grupo Custodiol, de forma estadísticamente significativa. Además, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo Custodiol necesitó transfusiones intraoperatorias; sin diferencias en el número total de transfusiones ni en el volumen de cardioplejia infundida.

No se encontraron diferencias respecto a la mortalidad operatoria. En cuanto a las complicaciones postoperatorias: no se

Tabla 2

Variables intraoperatorias y su distribución entre grupos. Las variables categóricas se expresan como porcentajes, las variables cuantitativas con la media y la desviación estándar entre paréntesis

Variables intraoperatorias	ST2	Custodiol	valor p
Tiempo de CEC (minutos)	127 (30)	149 (48)	0,000
Tiempo de pinzamiento (minutos)	106 (21)	125 (39)	0,000
Volumen total cardioplejia (mL)	2325 (641)	2308 (583)	0,552
Desfibrilación	16,2%	34,6%	0,000
Transfusiones	65,3%	76,8%	0,001
Número total transfusiones (unidades)	2,69 (4,81)	2,89 (3,21)	0,101

CEC: circulación extracorpórea.

observaron diferencias significativas para infarto perioperatorio, pico máximo de troponina, síndrome de bajo gasto o necesidad de asistencia mecánica, complicaciones neurológicas, intubación prolongada y fibrilación auricular de *novo*. En cambio, sí que se halló una mayor tasa de fracaso renal RIFLE 3 postoperatorio en el grupo Custodiol (tabla 3).

Por otra parte, las figuras 3a y 3b muestra diferencias significativas en cuanto a los días de estancia en UCI: 4,97 días (DS 9,44) vs. 6,70 días (DS 11,53) ($p = 0,000$) y en los días de estancia hospitalaria total: 12,08 días (DS 13,13) vs. 14,71 días (DS 17,61).

Respecto al análisis de predicción de arritmias ventriculares con necesidad de desfibrilación, en el análisis univariante las siguientes variables se asociaron con necesidad de desfibrilación de forma estadísticamente significativa: la dislipemia ($p = 0,018$), la categoría operatoria ($p = 0,072$), la enfermedad renal crónica ($p = 0,044$), el tipo de cardioplejia ($p = 0,000$), el EuroSCORE I ($p = 0,037$), el tiempo de CEC ($p = 0,015$) y el tiempo de pinzamiento ($p = 0,003$).

Tabla 3

Variables postoperatorias y su distribución entre grupos. Las variables categóricas se expresan como porcentajes, las variables cuantitativas con la media y la desviación estándar entre paréntesis

Variables postoperatorias	ST2	Custodiol	valor p
Mortalidad	3,8%	6,1%	0,152
IAM perioperatorio	2,2%	2,4%	0,975
Pico de hsTnI (ng/L)	11.934 (17.139)	13.147 (16.386)	0,076
Intubación > 48 horas	7,1%	9,8%	0,515
IRA postoperatoria	3,6%	8,5%	0,025
Bajo gasto postoperatorio	3,1%	3,7%	0,934
Asistencia mecánica	1,3%	0,6%	0,747
Complicación neurológica	1,8%	2,4%	0,872
Ictus	2,0%	3,0%	0,603
Coma	0,5%	0,6%	0,786
Convulsiones	1,6%	3,7%	0,274
FA postoperatoria	21,4%	24,4%	0,700

FA: fibrilación auricular; hsTnI: troponina I ultrasensible; IAM: infarto agudo de miocardio; IRA: insuficiencia renal aguda.

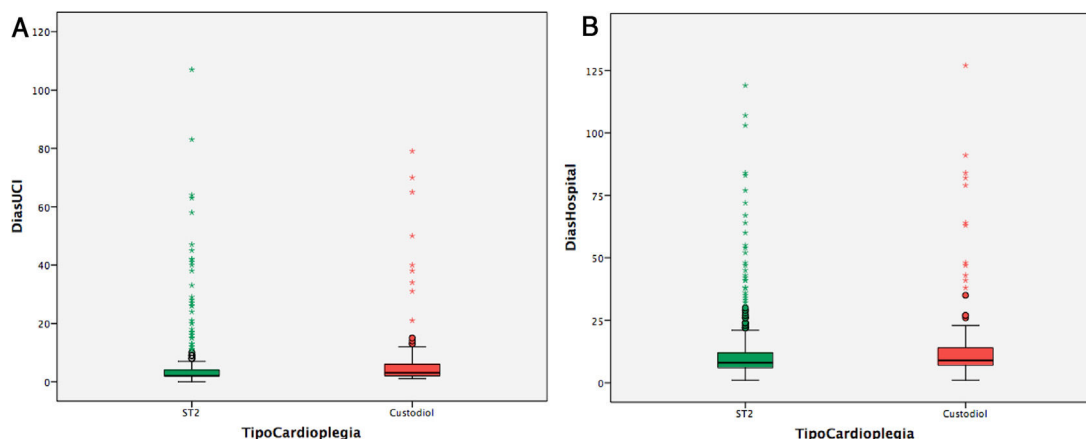


Figura 3. A) Diagrama de tallo y hojas que muestra las diferencias en los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos entre el grupo ST2 y el grupo Custodiol, $p = 0,000$. B) Diagrama de tallo y hojas que muestra las diferencias en los días de estancia hospitalaria total entre el grupo ST2 y el grupo Custodiol, $p = 0,005$. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 4

Análisis univariante y multivariante para la variable «necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento» a partir de las posibles variables confusoras

Variable	P univariante	P multivariante	OR	CI 95%
Dislipemia	0,018	0,151	1,405	(0,884-2,236)
Categoría operatoria	0,072	0,513	0,513	(0,443-1,854)
ERC	0,044	0,084	1,495	(0,948-2,359)
Tipo cardioplejia	0,000	0,002	2,188	(1,338-3,57)
EuroSCORE I	0,037	0,656	1,008	(0,974-1,041)
Tiempo CEC	0,015	0,605	1,004	(0,99-1,018)
Tiempo pinzamiento	0,003	0,124	1,013	(0,996-1,029)

CEC: circulación extracorpórea; CI: intervalo de confianza; ERC: enfermedad renal crónica; OR: odds ratio.

Al realizar el análisis multivariante solo se identificó el tipo de cardioplejia como factor de riesgo independiente para la necesidad de desfibrilación, con dos veces más riesgo de arritmias ventriculares que requirieron desfibrilación en el grupo de Custodiol (tabla 4).

Al realizar el análisis univariante para valorar la morbilidad o complicaciones postoperatorias, las siguientes variables resultaron asociadas: el sexo ($p = 0,005$), la hipertensión ($p = 0,087$), la categoría operatoria ($p = 0,007$), la arteriopatía periférica ($p = 0,022$), la enfermedad renal crónica ($p = 0,000$), el tipo de cardioplejia ($p = 0,005$), la reintervención ($p = 0,016$), la urgencia ($p = 0,000$), la edad ($p = 0,000$), el EuroSCORE I ($p = 0,000$), el EuroSCORE II ($p = 0,000$), el tiempo de CEC ($p = 0,000$) y el tiempo de pinzamiento ($p = 0,000$). Al realizar el análisis multivariante para morbilidad postoperatoria, se encontraron como factores de riesgo independientes para la aparición de complicaciones: el sexo (con el doble de riesgo para las mujeres), la urgencia (con el doble de riesgo

para las cirugías urgentes), la edad (con un 4% más de riesgo por cada año) y el EuroSCORE I (con 13% más de riesgo para cada punto añadido). El tipo de cardioplejia no resultó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones (tabla 5).

Por último, las siguientes variables independientes resultaron asociadas con la mortalidad en el análisis univariante: la urgencia ($p = 0,001$), la categoría operatoria ($p = 0,037$), la arteriopatía periférica ($p = 0,037$), la enfermedad renal crónica ($p = 0,000$), la EPOC ($p = 0,077$), la reintervención ($p = 0,046$) y el EuroSCORE I ($p = 0,000$). El tipo de cardioplejia no resultó asociado de forma significativa en este análisis ($p = 0,212$). Al realizar el análisis multivariante, los únicos factores de riesgo independientes que se encontraron para la mortalidad fueron la enfermedad renal crónica (multiplicando hasta por tres veces el riesgo de fallecer en caso de enfermedad renal crónica) y el EuroSCORE I (con 4% más por cada punto añadido) (tabla 6).

Tabla 5

Análisis univariante y multivariante para la variable dependiente «morbilidad o complicaciones postoperatorias» a partir de las diferentes variables independientes confusoras

Variable	P univariante	P multivariante	OR	CI 95%
Sexo	0,005	0,012	2,109	(1,176-3,773)
Hipertensión	0,087	0,828	1,064	(0,611-1,852)
Categoría operatoria	0,007	0,697	1,075	(0,747-1,548)
Arteriopatía periférica	0,022	0,712	1,193	(0,467-3,048)
ERC	0,000	0,304	1,296	(0,790-2,124)
Tipo de cardioplejia	0,005	0,355	1,352	(0,713-2,564)
Reintervención	0,016	0,441	1,555	(0,506-4,779)
Urgencia	0,001	0,000	2,638	(1,543-4,504)
Edad	0,000	0,000	1,043	(1,019-1,067)
EuroSCORE I	0,000	0,016	1,130	(1,023-1,248)
EuroSCORE II	0,000	0,606	1,042	(0,890-1,220)
Tiempo CEC	0,000	0,098	1,018	(0,997-1,040)
Tiempo pinzamiento	0,000	0,530	0,992	(0,966-1,018)

CEC: circulación extracorpórea; CI: intervalo de confianza; ERC: enfermedad renal crónica; OR: odds ratio.

Tabla 6

Análisis univariante y multivariante para la variable dependiente «mortalidad» a partir de las diferentes variables independientes confusoras

Variable	P univariante	P multivariante	OR	CI 95%
Arteriopatía periférica	0,037	0,205	2,32	(0,631-8,529)
Tipo cardioplejia	0,212	0,650	0,731	(0,188-2,834)
EPOC	0,077	0,974	1,024	(0,255-4,104)
Reintervención	0,046	0,312	0,450	(0,095-2,117)
EuroSCORE I	0,000	0,008	1,046	(1,012-1,081)
Categoría operatoria	0,037	0,312	2,418	(0,732-7,985)
ERC	0,000	0,022	3,184	(1,183-8,621)
Urgencia	0,001	0,153	0,397	(0,112-1,410)

CEC: circulación extracorpórea; CI: intervalo de confianza; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; OR: odds ratio.

Discusión

Nuestro centro propone el uso de Custodioli® como opción segura en cirugía cardíaca compleja y con previsión de tiempos de isquemia prolongados.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha que comparan la cardioplejia tipo Custodioli frente a otros tipos son de naturaleza retrospectiva²⁷⁻²⁹. Además, la mayoría comparan Custodioli con cardioplejia hemática³⁰ y existen pocos estudios comparativos con otros tipos de cristaloide^{31,32}.

El estudio comparativo más grande hasta la fecha fue el publicado por Hoyer et al. en 2017²⁷: estudió de forma retrospectiva a 7.263 pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica aislada, 5.998 mediante Custodioli y 1.007 mediante hemática Calafiore. Tras realizar un pareamiento por puntaje de propensión, seleccionaron 825 pares de pacientes. No hubo diferencias en la mortalidad operatoria pero sí que encontraron diferencias en la supervivencia a largo plazo para aquellos pacientes con disfunción ventricular severa a favor de la cardioplejia hemática.

El trabajo de Misfeld y Davierwala de Leipzig en 2012³³ es la serie más larga publicada con 2.731 pacientes sometidos a cirugía mitral por minitoractomía derecha. Se concluyó que la cardioplejia Custodioli administrada vía anterógrada parece ser la más eficaz y segura para cirugía mitral mini-invasiva, con supervivencia a cinco años del 87,3%.

En el metaanálisis de Edelman et al. publicado en 2013 a partir de 14 estudios comparativos entre Custodioli y cardioplejia convencional (hemática o cristaloide) en cirugía cardíaca adulta y ocho grandes series de casos¹⁰, se analizó como objetivo primario la mortalidad, y como objetivos secundarios la protección miocárdica y las arritmias. Se encontraron tasas similares de mortalidad, de infarto perioperatorio y de síndrome de bajo gasto postoperatorio. Sin embargo, se encontraron mayores tasas de arritmias ventriculares durante la reperfusión en el grupo de Custodioli.

A diferencia de los anteriores, en el presente estudio los pacientes comparados son sometidos a cirugías cardíacas complejas (tiempos de pinzamientos superiores a 80 minutos, entre los que se incluyen reintervenciones y cirugía de aorta) y muestran un perfil de riesgo intermedio-alto (EuroSCORE logístico y II medios de un 12% y 7% en el grupo Custodioli). Es más, el grupo Custodioli presentó características preoperatorias de mayor riesgo: mayor número de mujeres, de reintervenciones y de casos emergentes.

Respecto al tipo de cirugía, se observaron más casos de polivalvulares y de cirugía de aorta en el grupo Custodioli, lo que indica la mayor complejidad de cirugías.

Hasta la fecha, no tenemos conocimiento de ningún estudio que solo haya incluido casos de estas complejas características para probar la eficacia del Custodioli en adultos. Liu et al., en 2008³⁴, compararon el Custodioli frente a cardioplejia convencional en tiempos de pinzamiento > 90 min en población pediátrica, mostrando la solución HTK como segura en estos procedimientos.

En algunos estudios publicados previamente^{9,32,35,36} los tiempos de pinzamiento fueron más cortos en el grupo de cardioplejia

convencional. Así, nuestro estudio mostró en el grupo Custodioli que el tiempo de CEC y de isquemia fueron superiores al grupo ST2, lo cual probablemente indica que las cirugías en el grupo Custodioli fueron más complejas ya que el tipo de cardioplejia *per se*, con su administración mediante dosis única, no debería alargar el tiempo de isquemia de la cirugía.

Quizás la diferencia hallada más importante para los dos tipos de cardioplejia tras el análisis multivariante, fue la necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento por arritmias ventriculares durante la reperfusión, con una OR de 2,2 para el grupo Custodioli. La mayoría de las publicaciones muestran también incidencias mayores en los grupos Custodioli^{9,29,35,37}. Las arritmias ventriculares son una manifestación del daño por isquemia-reperfusión y pueden ser indicativo de mala protección miocárdica^{38,39}; sin embargo, los resultados del presente estudio muestran que no tuvo repercusión en cuanto a infarto perioperatorio u otros eventos adversos postoperatorios.

En cambio, no se encontraron diferencias entre los grupos respecto a la tasa de fibrilación auricular de *novo*, al igual que en estudios previos^{9,10,29,32}.

En cuanto a la mortalidad operatoria (6,1 en Custodioli vs. 3,8% en ST2) no se hallaron diferencias significativas. Hay que destacar que la mortalidad observada estuvo por debajo de la predicha por EuroScore II en ambos grupos (7,2 para Custodioli y 4,9% para ST2). En el metaanálisis de Edelman et al.¹⁰ la mortalidad comparada entre ambos grupos fue también similar (aproximadamente un 2%). El hecho de que nuestras cifras de mortalidad sean más elevadas se atribuye al perfil de alto riesgo de los pacientes y la complejidad de cirugías incluidos en nuestro estudio.

En nuestro estudio, al realizar el análisis multivariante para «mortalidad», solo se hallaron como factores de riesgo independientes de mortalidad: el EuroSCORE I (con una OR de 1,046) y la enfermedad renal crónica (ERC) (con una OR de 3,1). El tipo de cardioplejia, sin embargo, no resultó asociado estadísticamente.

Respecto al infarto perioperatorio o la cifra pico de troponinas, tampoco se hallaron diferencias. Resultados acordes a aquellos publicados hasta la fecha^{3,4,9,28,32,35,36}.

Tampoco se encontraron diferencias respecto al síndrome de bajo gasto postoperatorio ni en la necesidad de asistencia mecánica, hallazgos similares a los descritos en la bibliografía^{3,4,9,29,32}; aunque las tasas de bajo gasto postoperatorio reportadas son mucho mayores (en torno a un 13-15%). Hay que mencionar la limitación de la interpretación de estos datos por la heterogeneidad de resultados, influido por la dificultad para unificar la definición de esta condición clínica intercentros.

Cabe destacar las diferencias significativas respecto a la presencia de insuficiencia renal aguda (IRA) postoperatoria, con un 8,5% en Custodioli frente a un 3,6% en ST2. Sin embargo, dado que podía existir un factor de confusión debido al perfil de mayor riesgo de los pacientes del grupo Custodioli, al realizar el análisis multivariante para el *end-point* combinado «morbilidad» en el que se incluía la IRA postoperatoria, se pudo comprobar que el tipo de cardioplejia no influía en la aparición de complicaciones postoperatorias. No se

han encontrado trabajos en la literatura que evidencien diferencias respecto a la IRA postoperatoria²⁸⁻³⁰.

En el modelo de análisis multivariante para «morbilidad», los únicos factores de riesgo independientes que influían en el desarrollo de complicaciones postoperatorias fueron: el sexo femenino (con una OR de 2,1), el carácter urgente de las intervenciones (con una OR de 2,6), la edad (con una OR de 1,043) y el EuroSCORE I (con una OR de 1,13).

En cuanto a la hiponatremia desencadenada con la administración de Custodiol, algunos autores como Lueck et al.⁴⁰ defienden administrar pequeños volúmenes (25-100 mL) de NaCl (5,85%) o NaHCO₃ (8,4%) al circuito durante el reparto de cardioplejia para contrarrestarla. Otros autores aspiran por el seno coronario todo el contenido de cardioplejia que se infunde o colocan un hemofiltro en el circuito. Nuestro equipo de perfusión ceba la bomba con suero fisiológico, en lugar de Plasmalyte®, para intentar que la depleción de sodio no sea tan acusada, pero no se emplea ninguna estrategia de corrección de la misma posteriormente.

Según nuestra experiencia y la bibliografía²⁸, la hiponatremia aislada tras la aplicación de Custodiol no tiene un impacto negativo en los resultados del paciente. El «sobretatamiento» del bajo contenido en sodio, especialmente en niños, se debe evitar, sobre todo si la osmolaridad está en un rango fisiológico, para prevenir complicaciones neurológicas severas^{14,15}. Si analizamos las complicaciones neurológicas en nuestro estudio, no se observaron diferencias ni para ictus, coma o convulsiones.

Por último, sí que se observaron diferencias en la estancia postoperatoria en UCI y estancia hospitalaria global, siendo superiores para Custodiol. Sin embargo, creemos que el hecho de que esta diferencia sea inferior a dos días, teniendo en cuenta el perfil de mayor riesgo del grupo Custodiol, presenta escasa relevancia clínica.

La principal limitación del estudio es su naturaleza retrospectiva y todos los sesgos que esto puede conllevar. Además, aunque las intervenciones se realizaron por distintos cirujanos, se trata de un estudio unicéntrico lo cual limita su generalización. Serán necesarios estudios multicéntricos prospectivos aleatorizados entre la cardioplejia Custodiol y ST2 en grupos homogéneos para realmente poder determinar la superioridad de una u otra.

Como conclusión, destacamos que la cardioplejia Custodiol de administración única ofrece una cómoda protección miocárdica y segura en pacientes de alto riesgo y cirugías complejas, sin diferencias en la mortalidad y similares tasas de complicaciones postoperatorias, que la administración en dosis repetidas de cardioplejia cristaloides convencional ST2 usada en nuestro centro.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Slater MS, Komanapalli CB, Song H. Myocardial protection. En: Gravlee GP, Davis R, Stammers AH, Ungerleider R, editores. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 173–89.
2. Shapira N, Kirsh M, Jochim K, Behrendt DM. Comparison of the effect of blood cardioplegia to crystalloid cardioplegia on myocardial contractility in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80:647–55.
3. Beyersdorf F, Krause E, Sarai K, Sieber B, Deutschländer N, Zimmer G, et al. Clinical evaluation of hypothermic ventricular fibrillation, multi-dose blood cardioplegia, and single-dose Bretschneider cardioplegia in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;38:20–9.

4. Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. *Arch Med Res*. 2001;32:296–9.
5. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A metaanalysis of randomized clinical trial. *Circulation*. 2006;114 Suppl 1:1331–8.
6. Ulugol H, Aksu U, Kocyigit M, Kilercik M, Karduz G, Okten M, et al. Comparative effects of blood and crystalloid cardioplegia on cellular injury and oxidative stress in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25:10–7.
7. Wandschneider W, Winter S, Thalmann M, Howanietz N, Deutsch M. Crystalloid versus blood cardioplegia in coronary by-pass surgery. A prospective, randomized, controlled study in 100 consecutive adults. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1994;35:85–9.
8. 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 Vas Anesth*. 2014;28:674–81.
9. Braathen B, Jeppsson A, Scherstén H, Hagen OM, Vengen O, Rexius H, et al. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:995–1001.
10. Edelman JJB, 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;2:717–28.
11. Preusse CJ. Custodiol cardioplegia: a single-dose hyperpolarizing solution. *J Extra Corpor Technol*. 2016;48:P15–20.
12. Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1975;16:241–60.
13. Arsaether E, Stenberg TA, Jakobsen O, Busund R. Mechanoenergetic function and troponin T release following cardioplegic arrest induced by St Thomas' and histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia – an experimental comparative study in pigs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:635–9.
14. Ji B, Liu J. Potential risk of hyponatremia using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution during pediatric cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:2120–1.
15. Kim JT, Park YH, Chang YE, Byon HJ, Kim HS, Kim C-S, et al. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1943–8.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–61.
17. Hemingway H, Fitzpatrick N, Gnani S, Feder G, Walker N, Crook A, et al. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: the ACRE study. *Can J Cardiol*. 2004;20:305–9.
18. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9–13.
19. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–45.
20. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2427–63.
21. Alyanikian MA, Dehoux M, Chatel D, Seguret C, Desmonts JM, Durand G, et al. Cardiac troponin I in diagnosis of perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12:288–94.
22. Vermes E, Mesguich M, Houel R, Soustelle C, Le Besnerais P, Hillion ML, et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:2087–90.
23. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirow MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vas Anesth*. 2017;31:291–308.
24. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–34.
25. Kuitunen A, Vento A, Suojäranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:542–6.
26. D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce GD, Fabbri A, et al. RIFLE criteria for cardiac surgery – associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail*. 2010;16 Suppl 1:S32–6.
27. Hoyer A, Lehmann S, Mende M, Noack T, Kiefer P, Misfeld M, et al. Custodiol versus cold Calafiore for elective cardiac arrest in isolated aortic valve replacement: a propensity-matched analysis of 7263 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52:303–9.
28. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, Larobina ME, Liskaser F, Matalanis G. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:526–31.
29. Scarsia 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;26:427–33.
30. Vivacqua A, Robinson J, Abbas AE, Altschuler JM, Shannon FL, Podolsky RH, et al. Single-dose cardioplegia protects myocardium as well as traditional re-

- titive dosing: a noninferiority randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159:1857–63.
31. de Haan M, van Straten A, Overvest E, de Jong M, Soliman-Hamad M. Safety of Custodiol cardioplegia: a cohort study in patients undergoing cardiac surgery with elongated aortic cross-clamp time. *Perfusion.* 2020;35:591–7.
 32. Demmy TL, Molina JE, Ward HB, Gorton ME, Kouchoukos NT, Schmaltz RA, et al. Custodiol versus Plegisol: a phase 3 multicentre myocardial protection study. *Int J Angiol.* 2008;17:149–53.
 33. Misfeld M, Davierwala P. Crystalloid-based cardioplegia for minimally invasive cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24:305–7.
 34. Liu J, Feng Z, Zhao J, Li B, Long C. The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery. *ASAIO J.* 2008;54:470–3.
 35. Kammerer I, Nagib R, Hipp G, Prebmar M, Hansen M, Franke UFW. Myocardial protection in minimally invasive mitral valve surgery: comparison of the cold-blood cardioplegia of the Bretschneider solution and the warm-blood cardioplegia of the Calafiore Protocol. *Arch Clin Exp Surg.* 2012;1:14–21.
 36. Arslan A, Sezgin A, Gultekin B, Ozkan S, Akay T, Uguz E, et al. Low-dose histidine tryptophan-ketoglutarate solution for myocardial protection. *Transplant Proc.* 2005;37:3219–22.
 37. Rimphanitchayakit J, Chanmayka T, Wongbuddha C, Karunasumetta C, Prathanee S, Kuptarnond C. Ventricular fibrillation after aortic cross-clamp removal in patients undergoing heart valve surgery: HTK solution vs. blood cardioplegia. *J Med Assoc Thai.* 2019;102:122–7.
 38. Görlach G, Podzuweit T, Borsutzky B, Lohmann E, Dapper F. Factors determining ventricular fibrillation after induced cardiac arrest. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;39:140–2.
 39. Murrah CP, Ferguson ER, Spruell RD, Holman WL. Arrest duration influences postcardioplegia electrophysiologic recovery and reperfusion arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1003–8.
 40. Lueck S, Preusse CJ, Welz A. Clinical relevance of HTK - induced hyponatremia. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1844–5.