

Uso de cardioplejia cristaloides Custodiol® en dosis única durante la CEC: Estudio para evaluar su eficacia y seguridad. Revisión bibliográfica.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo Fin de Grado

IRENE URSÚA SÁNCHEZ

TUTOR: JOSÉ RAMÓN ECHEVARRÍA URÍBARRI

CO-TUTORA: MIREIA FERNÁNDEZ GUTIÉRREZ

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. REVISIÓN HISTÓRICA.....	3
1.1.1. HISTORIA PRIMERAS CIRUGÍAS CARDÍACAS	3
1.1.2. HISTORIA DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.....	4
1.1.3. DESARROLLO DE LA CARDIOPLEJIA.....	4
1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL MIOCARDIO	5
1.2.1. DAÑO MIOCÁRDICO DURANTE CEC	5
1.2.2. CAMBIOS CELULARES.....	5
1.2.3. RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO.....	6
1.2.4. ALTERACIONES EN EL ENDOTELIO VASCULAR.....	7
1.2.5. EDEMA MIOCÁRDICO.....	7
1.3. CARDIOPLEJIAS	7
1.3.1. PARADA CARDIACA INMEDIATA.....	8
1.3.2. HIPOTERMIA.....	8
1.3.3. EVITAR EL EDEMA	9
1.3.4. CAPACIDAD TAMPÓN CONTRA LA ACIDOSIS TISULAR	9
1.3.5. MANEJO DEL CALCIO	9
1.3.6. TIPOS DE CARDIOPLEJIAS.....	10
2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	12
2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	13
2.3. OBJETIVOS	13
2.4. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	14
4. CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del uso de Custodiol en dosis única como cardioplejia en cirugía cardíaca electiva valvular aislada o combinada para evitar el daño miocárdico producido por el fenómeno de isquemia-reperfusión durante la cirugía con circulación extracorpórea.

Materiales y métodos

Se llevará a cabo un análisis observacional retrospectivo de tipo casos y controles de pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con CEC en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde enero de 2018. Se incluirán pacientes sometidos a cirugía valvular electiva con Custodiol y, por cada paciente, se añadirá otro de características similares con cardioplejia hemática 4:1, analizando determinadas variables clínicas y analíticas que permitan comparar ambas soluciones.

Se realizará una revisión de bibliografía incluyendo artículos y estudios de actualidad y con resultados estadísticamente significativos.

Resultados

Los estudios incluidos en la revisión concluyen que Custodiol supone una opción eficaz y segura que es ventajosa para el paciente y el cirujano.

Conclusiones

El estudio diseñado podría arrojar datos estadísticamente significativos en la tendencia actual de la utilización de Custodiol en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La mayoría de autores indican que al tratarse de muestras pequeñas es difícil estandarizar los datos, por ello, un nuevo estudio apoyaría sus resultados favorables con Custodiol.

Palabras clave

Cardioplejia, Custodiol, Cardioplejia hemática 4:1, Protección miocárdica, Cirugía valvular.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. REVISIÓN HISTÓRICA

1.1.1. HISTORIA PRIMERAS CIRUGÍAS CARDÍACAS

El corazón permaneció como un órgano intocable y desconocido hasta que William Harvey (1578-1657) describió en su libro "EXERTITATIO ANATOMICA. DE MORTUS CORDIS Y SANGUINIS IN ANIMALIBUS" la circulación sanguínea con claridad y precisión, publicación que inició la era de la Medicina Moderna (1).

En sus inicios, los estudios sobre el corazón y sus diferentes patologías suponían como afirmó Broussais (1772-1838) *“un estudio de pura curiosidad, que no aporta nada a la terapéutica...”* e incluso cirujanos famosos se opusieron a su expansión con afirmaciones como la de Billroth(1829-1894) que en 1883 declaró que *“el cirujano que intentara suturar el corazón, perdería el respeto de sus colegas...”* (1).

El nacimiento de la cirugía cardíaca se produce con Francisco Romero quien realiza en 1815 la primera toracotomía seguida de pericardiotomía (1). La cirugía cardíaca continuó avanzando, aun sin el apoyo de la comunidad científica, y en 1896, el Dr. L. Rehn, realiza la primera sutura directa al corazón en el ventrículo derecho por una lesión de arma blanca (2). Posteriormente, en 1923 Cutler y Souttar, inician la cirugía valvular realizando de manera independiente la dilatación digital de una válvula mitral estenótica (3,4). En 1938, Robert Gross, del Boston Children's Hospital, lleva a cabo el cierre de un ductus arterioso persistente (DAP) con éxito, tras los intentos fallidos anteriormente en Londres por O'Shaughnessy y en Boston por Graybiel et al. Desde entonces la corrección quirúrgica del DAP se convirtió en una intervención frecuente y supone el comienzo de la Cirugía del Corazón. Dicha cirugía sigue avanzando abordándose diferentes patologías cardíacas con éxito como son la coartación de aorta por Craafford y Nylin en 1944, la tetralogía de Fallot por Taussig y Blalock en 1945 y estenosis valvulares por Harken, Bailey y Potts en los años venideros (5).

Se inicia así un nuevo concepto en la Historia de la Cirugía como es la *“cirugía fisiológica”*, ya que hasta entonces, la cirugía tenía como objetivo extirpar la parte enferma del cuerpo. Sin embargo, pese a los logros que se habían llevado a cabo, esta cirugía se veía limitada únicamente a lesiones externas y *“técnicas cerradas”*, sin la posibilidad de poder introducirse y actuar dentro del corazón para corregir otras patologías (1).

1.1.2. HISTORIA DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La Circulación Extracorpórea nace de la necesidad de los cirujanos de una máquina que sea capaz de hacer las veces de corazón y pulmones para mantener el paciente con vida, mientras éstos actúan dentro del corazón.

La idea fue concebida por John Gibbon en 1931 mientras hacía el seguimiento de una paciente con un tromboembolismo pulmonar. Su patología no se había tratado de manera quirúrgica con éxito hasta la fecha, y él fue el encargado de hacer la seriación de constantes, hasta que su empeoramiento fue tal que el riesgo mortal de la operación era asumible. La paciente falleció, pero en Gibbon surgió la idea de crear un aparato que fuese capaz de oxigenar la sangre y distribuirla de nuevo por el organismo (6). Comienza entonces una serie de experimentos basados en las respuestas a la oclusión de la arteria pulmonar y el mantenimiento artificial (7–9). Hasta que, el 6 de mayo de 1953, realiza con éxito la primera operación a corazón abierto, lo que supuso el inicio de una nueva era en la cirugía cardiovascular (10). Las dificultades técnicas y la falta de medios hicieron que las primeras cirugías fuesen muy rudimentarias, pero la tecnología fue avanzando y este sistema se fue perfeccionando hasta la obtención de máquinas de CEC seguras y de gran precisión como las actuales.

1.1.3. DESARROLLO DE LA CARDIOPLEJIA

Paralelamente al diseño de CEC, el Dr. Bigelow estudia el proceso de hibernación en diferentes animales y la tolerancia del cerebro al frío, idea que es utilizada por cirujanos que comienzan a practicar técnicas a corazón abierto con hipotermia general con el objetivo principal de proteger el cerebro. Pero, en estos estudios también se observó en modelos experimentales que el consumo total de oxígeno por todo el organismo disminuía y esto incluía el metabolismo miocárdico (11).

El primer “*paro cardíaco electivo*” fue realizado en 1955 por Melrose quien también introdujo el término cardioplejia para la técnica. Utilizó una solución que contenía potasio para eliminar el potencial de membrana y parar el impulso eléctrico del corazón provocando el paro cardíaco en diástole (12).

Los estudios siguieron desarrollándose durante los años venideros y se investigó sobre la temperatura a la que se introducía la cardioplejia y las rutas que ésta podía seguir, surgiendo así la cardioplejia sanguínea, la continua y la retrógrada (13). La incorporación de la cardioplejia junto con la CEC supuso la expansión de la especialidad.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL MIOCARDIO

1.2.1. DAÑO MIOCÁRDICO DURANTE CEC

Las soluciones cardiopléjicas surgieron también para prevenir los efectos negativos que supone la isquemia por la ausencia de perfusión arterial y de oxigenación miocárdica durante el tiempo del clampaje aórtico, pero a pesar de su utilización, hay un gran número de pacientes que tras una intervención con CEC presenta disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca por el daño miocárdico producido por la isquemia-reperusión (I-R) o infarto de miocardio (14). Hay múltiples factores involucrados en daño por I-R, la sobrecarga de Ca, la formación excesiva de radicales libres de oxígeno y alteraciones en la actividad enzimática se consideran las causas principales de dicho daño a nivel del cardiomiocito (13).

1.2.2. CAMBIOS CELULARES

La mitocondria del cardiomiocito mantiene un elevado consumo de O₂ en condiciones normales y por la vía aeróbica genera ATP y produce “carroñeros” de oxígeno para intentar eliminar los radicales libres de oxígeno (RLO) (15).

Por lo tanto, durante la isquemia, ante la falta de oxígeno, la producción de ATP por la vía aeróbica se ve detenida, y la síntesis de ATP por vía anaeróbica genera ácido láctico el cual se acumula y provoca acidosis celular. La acidosis pone en marcha la glucólisis anaeróbica que genera lactato y protones para producir una disminución del pH, poniéndose en marcha los transportadores alcalinizantes. Estos dos sistemas provocan la entrada masiva de Na en la célula que produce una disfunción contráctil. La mayor concentración de Na en la célula activa de manera inversa a la bomba Na/K, lo que conlleva a una entrada de Ca y la salida de Na. El retículo sarcoplásmico no podrá entonces captar el Ca del citosol porque su transportador necesita ATP por lo que el Ca se acumula a nivel intracelular, activando nucleasas, fosfolipasas y proteasas provocando destrucción de la membrana celular y la muerte celular (15). La muerte del cardiomiocito provoca salida del ácido láctico acumulado en su interior al torrente sanguíneo, parámetro de daño miocárdico junto con la seriación de troponinas.

La actividad de la cadena respiratoria, el potencial de membrana y la síntesis de ATP vuelven a funcionar una vez restaurado el flujo coronario en la reperusión miocárdica. Tras tiempos de isquemia largos, el Na continúa elevado lo que activa la bomba Na/Ca de manera inversa, provocando la entrada de Ca y aumentando la sobrecarga de Ca en el citosol. Estas oscilaciones de Ca citosólico provocan la hipercontracción del

cardiomiocito y el fenómeno conocido como “stone heart” (16) y, a su vez, la mitocondria produce RLO conllevando ambas a daños irreversibles en el miocito que desencadenan la muerte celular (14).

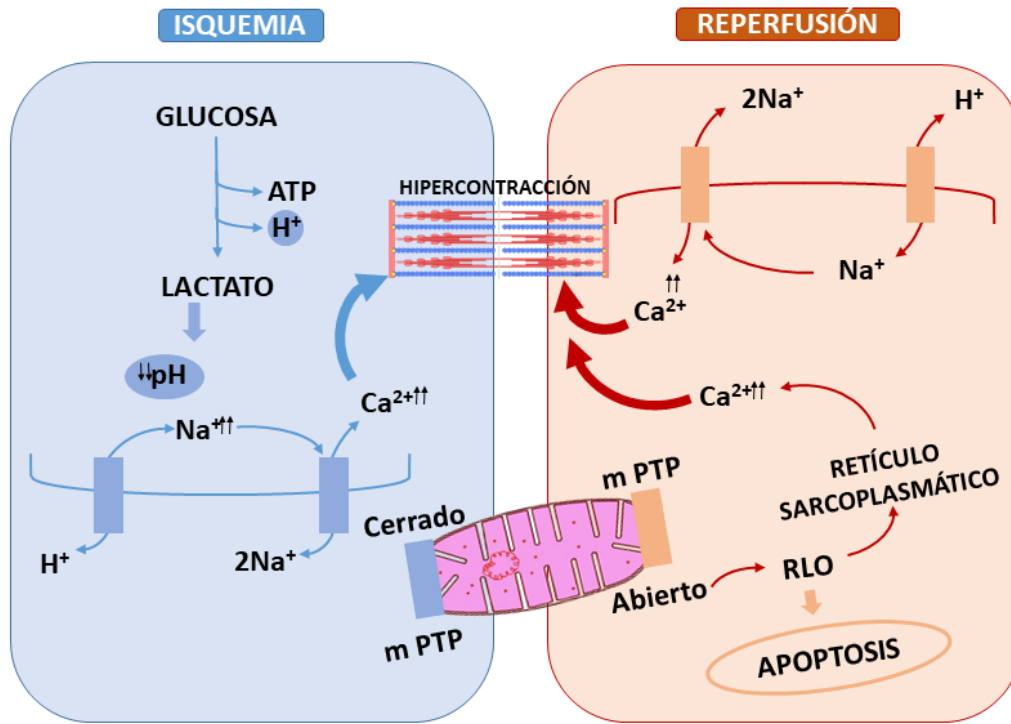


FIGURA 1-CAMBIOS CELULARES DURANTE EL FENÓMENO ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

1.2.3. RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO

Los RLO se generan con normalidad en el organismo, pero éstos son rápidamente eliminados, durante la I-R estos se generan y acumulan especialmente durante la reperfusión. Los RLO más conocidos son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo (16). Estos RLO provocan cambios a distintos niveles celulares, entre ellos, el aumento de la expresión del factor de transcripción kappa B (FTK-B) (14).

La función del FTK-B una vez activado es inducir la transcripción de genes de activación de citosinas proinflamatorias como interleucinas, TNF-alfa, INF-gamma y linfoquinas. Pero además interviene en la producción de quimiocinas, la exposición de proteínas de fase aguda excretadas por hepatocitos que aumentan a nivel sanguíneo (fibrinógeno, amiloide sérico-A, fibrinógeno-beta, metaloproteína-1, alfa-1 antiqumotripsina, alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, hemopexina, y otras proteínas relacionadas con el transporte, coagulación y remodelado tisular), la formación de factor

activador de plaquetas y la formación de leucotrienos (14). Todo ello, se expresa a nivel sanguíneo con cambios en los diferentes parámetros.

Los RLO también estimulan el sistema del complemento, durante la CEC tanto la vía clásica como la alternativa se activan desencadenando una cascada que acaba traduciendo en la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación mediada por los fragmentos C3a y C5a (13,14).

1.2.4. ALTERACIONES EN EL ENDOTELIO VASCULAR

Los neutrófilos tienen un importante papel como respuesta a la inflamación aguda causada por la reperfusión, alterando la estructura y función de las células endoteliales. Como consecuencia, la célula endotelial disminuye su producción de NO cuya función es evitar la producción de endotelina, la agregación de plaquetas y neutrófilos y, por su potente efecto vasodilatador, mantener el tono vascular (16).

1.2.5. EDEMA MIOCÁRDICO

Los mecanismos para el desarrollo del edema miocárdico durante la I-R incluyen el aumento de la presión osmótica intracelular que es secundario al incremento de la glucólisis anaeróbica y de la concentración intracelular de Na y Cl que provocan la entrada de agua en el espacio intracelular. El edema puede, a su vez, aumentar la resistencia microvascular llegando incluso a impedir el flujo sanguíneo, lo que se conoce como fenómeno de “no reflujo”, aumentando la distancia de difusión hasta los miocitos, con la consiguiente inadecuada liberación de O₂. Además de estar causado por el edema intersticial ya comentado, este fenómeno también se debe a la hemorragia intersticial, la vasoconstricción activa por la ausencia de vasodilatadores derivados del endotelio y la liberación de vasoconstrictores derivados de los neutrófilos, y por el taponamiento capilar por adherencia o embolización de neutrófilos (16).

1.3. CARDIOPLEJIAS

La cardioplejia ha sido utilizada durante décadas para proteger al corazón durante la cirugía cardíaca (13). La cardioplejia ejerce cardioprotección tanto durante la isquemia como en la reperfusión debido a la íntima relación entre las lesiones producidas por ambas, que consigue gracias a la modificación de las condiciones y la composición de la reperfusión. Otra de sus características, es que ofrece una perfusión selectiva al corazón de agentes en elevadas concentraciones que no serían bien toleradas por otros órganos o a nivel sistémico a tan altas concentraciones. En su fórmula más simple, la

cardioplejia evita la lesión isquémica mediante la reducción de la demanda de O₂ a menos de un 10% de la necesaria en su situación activa; lo que se consigue induciendo hipotermia de manera rápida, provocando la asistolia inmediata, proporcionando reoxigenación intermitente y aumentando el metabolismo anaeróbico. También, se evita la lesión de reperfusión teniendo como objetivo específico los mecanismos fisiopatológicos y mediadores involucrados en la patogénesis de la lesión post-isquémica (17).

Las estrategias para reducir el daño isquémico que se abordan con la cardioplejia se exponen a continuación.

1.3.1. PARADA CARDIACA INMEDIATA

El miocardio presenta como característica principal tener actividad eléctrica que es la responsable de la contracción cardíaca. Los cardiomiocitos en reposo están cargados negativamente gracias al desequilibrio iónico que supone tener una mayor concentración de K y una menor concentración intracelular de Na en comparación con el medio extracelular. El movimiento de los iones Na, K y Ca a través de la membrana celular debido a cambios en la permeabilidad transmembrana, desencadena un potencial de acción que tiene diferentes fases en relación con los cambios en la conductancia de la membrana celular a estos iones y que tiene como consecuencia la contracción del miocardio.

La solución cardiopléjica tiene una alta concentración de K que causa la despolarización de la membrana celular de manera farmacológica, evitando la propagación del potencial de acción y provocando la asistolia en una diástole permanente que se mantiene siempre y cuando la concentración extracelular de K sea elevada (14). Las soluciones cardiopléjicas tienen concentraciones de K que varían entre 12-30 mEq/L en hipotermia, siendo necesaria una mayor concentración en caso de inducción normotérmica (16). Esta asistolia también puede conseguirse mediante la utilización de fármacos (p. ej. Adenosina) que abren los canales de K sensible a ATP iniciando de esta manera una parada por hiperpolarización. Además, la activación de estos canales puede tener además un efecto de cardioprotección limitando la acumulación de Ca (17).

1.3.2. HIPOTERMIA

Los mecanismos principales cardioprotectores de la hipotermia se centran en la reducción de la tasa metabólica y, por lo tanto, de las demandas de O₂ del miocardio,

ya que, junto con la parada cardíaca, la hipotermia puede llegar a reducir el consumo de O_2 del miocardio hasta en un 97% a temperaturas de hipotermia profunda ($4^{\circ}C$). La relación consumo de O_2 - T^a obedece la ley de Van't Hoff's o efecto Q_{10} que establece que el consumo de O_2 miocárdico en asistolia disminuye un 50% por cada $10^{\circ}C$ que disminuye la T^a . La mayor reducción del consumo de O_2 en el corazón en asistolia ocurre entre $37^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$ (16). Es cierto que la hipotermia presenta ventajas, pero también puede ocasionar efectos negativos incluyendo edema miocárdico, reducción de la fluidez de membrana y disfunciones de receptores de membrana que pueden ser necesarios para la farmacoterapia.

1.3.3. EVITAR EL EDEMA

Este edema puede verse reducido por diferentes estrategias que involucran modificaciones en las condiciones de la administración de la cardioplejia, como puede ser limitar la presión de liberación de la cardioplejia anterógrada a 50-100 mmHg, y controlar la composición de la misma utilizando soluciones hiperosmolares, como pueden ser manitol o glucosa, este último siendo también útil como sustrato metabólico y eliminador de RLO (16). Se ha visto que una osmolaridad ≥ 400 mOsm sería la adecuada (18).

1.3.4. CAPACIDAD TAMPÓN CONTRA LA ACIDOSIS TISULAR

Como ya se ha explicado en los cambios celulares producidos por el daño miocárdico por la I-R, se produce una acidosis que puede ser neutralizada mediante la adición de tampones en las soluciones cardioplégicas. La neutralización de la acidosis puede conseguirse utilizando las soluciones cardioplégicas como vehículos, ya sea explotando las capacidades endógenas de la solución (p. ej. Capacidad tamponadora de la sangre en la cardioplejia sanguínea) o añadir tampones exógenos como la histidina o el bicarbonato (16).

1.3.5. MANEJO DEL CALCIO

La importancia de la reducción del Ca intracelular durante la reperfusión es una estrategia compartida por varios autores, aunque se discute entre la técnica óptima para conseguir esto. Una de las medidas planteadas es la quelación, mediante el uso del citrato de sodio, muy utilizado en los bancos de sangre para su almacenamiento, cuyos beneficios superan sus posibles efectos secundarios negativos como la quelación de Mg o inhibición de la glucólisis, y se ha convertido así en un componente clave en muchas estrategias cardioprotectoras (16).

1.3.6. TIPOS DE CARDIOPLEJIAS

Con el fin de poner en práctica las diferentes estrategias ya comentadas, se han creado varios tipos de cardioplejias, siguiendo los siguientes criterios de clasificación:

- Según su composición: encontramos dos grandes grupos según la base en la que posteriormente se pueden añadir diferentes componentes: cristaloides y hemática.
- Según la vía de administración: puede ser anterógrada, suministrada a través de la raíz aórtica, o retrógrada, suministrada a través del seno coronario. La elección de cada una, dependerá de la cardioplejia y la cirugía que se vaya a realizar, pero también de las características patológicas del paciente, ya que, por ejemplo, no debería utilizarse la vía anterógrada en presencia de una insuficiencia valvular aórtica significativa.
- Según el ritmo de administración: puede ser una infusión de manera continua o intermitente. En el caso de la modalidad intermitente, se administra en varias dosis que suelen ser: de inducción (durante el clampaje aórtico), de mantenimiento (en intervalos de 20 minutos) y de reperfusión (antes de retirar el clampaje aórtico). La administración continua supone una manera más fisiológica de protección miocárdica, reduciendo los efectos nocivos de la isquemia y la reperfusión, pero, por otro lado, dificulta la visibilidad del cirujano, puede producir hiperpotasemia, mayor hemodilución, según la proporción de cristaloides, y lesión isquémica en caso de interrupción de la administración (19).
- Según la temperatura de infusión: se clasifica en fría o caliente. Ya hemos explicado los efectos que la hipotermia supone a nivel miocárdico, la ventaja principal que presenta la administración fría es la posibilidad de poder interrumpir el flujo coronario durante periodos cortos de tiempo, por el contrario, favorece la aparición de edema, cambios en leucocitos y plaquetas, y en el caso de que la cardioplejia sea hemática, mayor viscosidad y afinidad hemoglobina-O₂. Con la administración caliente, se evitan los efectos negativos de la hipotermia, y su administración durante la reperfusión suele ser muy habitual, con el fin de que la célula active su metabolismo en normotermia y pueda usar los sustratos, calentando el miocardio de manera progresiva para no desencadenar la respuesta inflamatoria provocada por los neutrófilos. Otra modalidad, es la utilización de una cardioplejia templada (29-32°C) para paliar los efectos dañinos de la cardioplejia

continua caliente como son la peor protección del miocardio en lesiones coronarias severas, ya que no es recomendable interrumpir su flujo, y mayor vasodilatación sistémica (19).

A continuación, voy a profundizar en las dos cardioplejias que queremos comparar en nuestro estudio: cristaloides y hemática.

- Cristaloides: las soluciones cristaloides pueden ser extracelulares, cuando tienen altas concentraciones de Na y Ca para provocar la parada cardíaca en diástole por la hiperpolarización del cardiomiocito, o intracelulares, cuando las concentraciones de Na y Ca son menores y la de K es mayor provocando la parada por la despolarización de la membrana (20). Dependiendo de sus componentes, se han descrito diferentes soluciones cristaloides como la Celsior, St. Thomas, Hamburg o Tyers, entre otras. En este caso, nos centraremos en la Custodiol o Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) o solución de Bretschneider, por quién fue descrita en los años 70. Entre sus componentes (que se pueden ver en la tabla 1) destacan altas concentraciones de histidina que sirve como tampón para la acidosis derivada del periodo de isquemia, de cetoglutarato que potencia a producción de ATP durante la reperfusión, de triptófano que estabiliza la membrana celular y de manitol que disminuye el edema celular y actúa como “carroñero” de RLO(20). En los últimos años, Custodiol ha sido utilizada tanto a nivel de la preservación multiorgánica como una cardioplejia en cirugía cardíaca (21). Su administración es a 4°C para conseguir una temperatura miocárdica de entre 10-15°C y la forma más frecuente de administración es por la raíz de la aorta, es decir, de manera anterógrada, aunque no se excluye la manera retrógrada (19).
- Hemática: en esta cardioplejia, la sangre es el principal vehículo, y suele estar compuesta a mayores por solución cristaloides desde la miniplejia, con relaciones 1:4 utilizada en cirugía pediátrica, a la clásica 4:1 o de Buckberg, utilizada en adultos (19). Como ventajas de esta cardioplejia se exponen la administración intermitente para mantener el metabolismo aeróbico, la capacidad tamponadora de la sangre a un pH óptimo, los constituyentes sanguíneos como potenciales “carroñeros” de los RLO y la prevención oncótica de la inflamación celular favoreciendo la distribución capilar (22).

	HTK (Custodiol)	Cardioplejia hemática 4:1 de inducción	Cardioplejia hemática 4:1 de mantenimiento	Unidades
Na ⁺	15	140	140	mmol/L
K ⁺	9	20	10	mmol/L
Mg ²⁺	4	13	9	mmol/L
Ca ²⁺	0.015	-	-	mmol/L
Histidina	198	-	-	mmol/L
Triptófano	2	-	-	mmol/L
Cetoglutarato	1	-	-	mmol/L
Manitol	30	-	-	mmol/L
Glucosa	-	6	6	mmol/L
Lidocaína	-	260	-	mg
pH	7.02-7.20	7.2	7.4	-

TABLA 1-COMPARACIÓN CARDIOPLEJIA CUSTODIOL Y CARDIOPLEJIA HEMÁTICA 4:1

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1. JUSTIFICACIÓN

La finalidad inicial con la que se decide plantear este trabajo, era el diseño y realización de un estudio que permita evaluar la eficacia y seguridad del uso de Custodiol en dosis única como cardioplejia en cirugía cardíaca, y para ello, se estudia retrospectivamente el uso de las dos cardioplejias más utilizadas en este momento en la cirugía cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Debido a la situación epidemiológica desencadenada por la pandemia del COVID-19, no se pudo finalizar la recogida de datos. Aun así, creo que el diseño del estudio podría aportar datos interesantes a la comunidad científica.

En España se realizan cada año cerca de 34000 intervenciones de cirugía cardíaca, de las cuales hasta un total de 20717 se llevan a cabo con CEC, con un porcentaje de mortalidad que se sitúa en torno al 5.22%, aunque ésta depende en gran medida de la intervención quirúrgica que se realice (23).

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es un importante factor pronóstico en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Se estima que entre un 10 y 15% de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria desarrollan disfunción

ventricular izquierda (24) . El daño miocárdico se ha conocido desde el inicio de la inclusión de la CEC como un factor pronóstico esencial. Diferentes cardioplejias se han diseñado a lo largo de la historia de la cirugía cardíaca. Entre las más utilizadas están la hemática y la cristaloide, de ahí la intencionalidad de este estudio para determinar las posibles diferencias y repercusiones analíticas, hemodinámicas y/o ecocardiográficas del daño celular que se produce durante la cirugía con CEC por el fenómeno de I-R. No hay muchos artículos en los que se comparen ambas cardioplejias en una población lo más homogénea posible para determinar en mejor medida las diferencias entre éstas, por lo que, este trabajo introduciría nuevos resultados.

2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

El daño miocárdico adquiere una gran importancia en el pronóstico de los pacientes sometidos a CEC, las cardioplejias han sido creadas con la intención de minimizar lo máximo posible dicho daño. Nuestro trabajo quiere comparar las diferencias en la repercusión postquirúrgica entre la utilización de dos cardioplejias diferentes, cristaloide-HTK o Custodiol y hemática 4:1.

2.3. OBJETIVOS

Objetivo principal: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de Custodiol en dosis única como cardioplejia en cirugía cardíaca electiva valvular aislada o combinada.

Objetivos secundarios:

- Determinar las diferencias entre las soluciones cardiopléjicas cristaloide-HTK o Custodiol y hemática 4:1 en relación con el daño miocárdico postquirúrgico y la disfunción ventricular izquierda postquirúrgica.

2.4. MATERIALES Y MÉTODOS

Actualmente en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, se está comenzando a emplear Custodiol como solución cardiopléjica a dosis única. Se llevará a cabo un análisis observacional retrospectivo de tipo casos y controles de pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con CEC en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde enero de 2018.

En el estudio se incluyen pacientes adultos mayores de 18 años intervenidos de cirugía electiva valvular aislada o combinada con CEC con cardioplejia de tipo Custodiol y con una estancia en la Unidad de Reanimación de al menos 24 horas. Por cada paciente

incluido en el estudio se añadirá otro paciente intervenido en las mismas condiciones a diferencia de la cardioplejia que será hemática 4:1. De esta manera, se obtiene un conjunto de casos y controles pareados por datos clínicos e intervención quirúrgica de características similares.

Inicialmente recogeremos los tiempos de CEC y de clampaje aórtico. Para analizar las repercusiones del daño producido por el fenómeno de I-R se analizan los parámetros analíticos relacionados con el daño miocárdico a las 0, 6 y 24 horas postquirúrgicas en la Unidad de Reanimación. Dichos parámetros incluyen: TnT-us (troponina ultrasensible), ácido láctico, leucocitos, PCR y plaquetas. También, se analizan parámetros clínicos: tiempo de ventilación mecánica, uso de drogas vasoactivas y tiempo de estancia en REA. Por último, se determina la pérdida de función cardíaca como % de descenso de la FEVI mediante un ecocardiograma prealta.

El análisis estadístico depende en gran medida de la población a estudiar y, dado que la recogida de datos no se pudo llevar a cabo, es incierta la manera tratar dichos datos.

Puesto que todas las variables que hemos incluido para analizar en nuestro estudio son cuantitativas, las comparaciones entre los dos grupos se deberían realizar utilizando la prueba T de Student y la prueba de Mann-Whitney dependiendo de la población a estudiar.

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La protección miocárdica es un tema que siempre ha resultado de gran interés en el ámbito de la cirugía cardíaca, puesto que, con la intervención quirúrgica no solo se busca revertir la patología del paciente, sino también mejorar su calidad de vida, y esto, si el corazón sufre daños irreversibles durante la cirugía, será difícil de conseguir.

Esta revisión bibliográfica tiene como objeto conocer la evidencia científica acerca de la eficacia de los diferentes usos de cardioplejias y sus repercusiones en el tiempo y comodidad en la cirugía y en el daño miocárdico postquirúrgico, haciendo especial hincapié en aquellos que valoran la utilización de Custodiol.

Para ello, se realiza una búsqueda bibliográfica incluyendo los siguientes términos:

- Custodiol AND cardioplegia
- Blood 4:1 AND cardioplegia
- Custodiol AND Blood 4:1 AND cardioplegia

Posteriormente, se seleccionan aquellas publicaciones que estén relacionadas con la

cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

A continuación, se exponen los artículos académicos que por su contenido y actualidad han resultado de más interés en esta revisión. Muchos de ellos muestran cierta similitud con nuestro estudio, puesto que nos puede dar una idea sobre los resultados que podemos esperar.

De Haan et al. (25), realizan un estudio de cohortes entre los años 2011 y 2016 en el que exponen que, tras analizar datos de daño miocárdico, como la CKMB, en pacientes en los que se ha realizado un clampaje aórtico alargado, Custodiol es un método seguro en los pacientes intervenidos de cirugía valvular mitral con bypass coronario. Aunque destacan que deben ampliarse los estudios a una población mayor y más variada intervenida de cirugía cardíaca.

Viana et al. (21), estudian a pacientes intervenidos de cirugía cardíaca tanto de manera retrospectiva como prospectiva con CEC y clampaje aórtico y con cardioplejia hemática o Custodiol. En su estudio, tuvieron en cuenta las variables clínicas preoperatorias, y las técnicas quirúrgicas para conocer la población a estudio. Posteriormente, estudiaron los efectos precoces en pacientes pareados por coincidencia entre ambas cardioplejias. Los resultados muestran que el uso de Custodiol como única dosis es conveniente y simple, y se demuestra que es igual de seguro que la cardioplejia hemática que se utiliza en la actualidad. Por último, coinciden en que deben ampliarse los estudios a mayor población y que al ser estudiado solo en un centro, la muestra de pacientes intervenidos con Custodiol puede no ser suficiente para demostrar las pequeñas pero importantes diferencias a nivel clínico.

Matzelle et al. (26), llevaron a cabo un estudio sobre la aplicación de Custodiol vía anterógrada como cardioplejia a dosis única en la cirugía valvular mitral mínimamente invasiva (VMMI). Realizaron una comparación entre estos pacientes y aquellos intervenidos por esternotomía. Los resultados demostraron que Custodiol ofrece una protección eficaz y satisfactoria, en este tipo de cirugía actualmente en auge.

Veres et al. (27), demuestran que la protección miocárdica sigue siendo un tema de gran actualidad ya que realizan un experimento con un nuevo diseño de Custodiol al que denominan N-Custodiol. Estudian a perros sometidos a bypass cardiopulmonar con 60 minutos de parada cardíaca hipotérmica comparando aquellos a los que se administra Custodiol y N-Custodiol. Sus estudios demuestran que la nueva solución, N-Custodiol, mejora la función miocárdica y endotelial y proponen esta solución como la nueva generación de soluciones cardiopléjicas en la protección contra el daño I-R en la

cirugía cardíaca.

Jacob et al. (28), llevaron a cabo un completo metaanálisis que incluía 22 artículos para determinar si la cardioplejia hemática es superior a la cristalóide. Se observa que no hay diferencias en la morbilidad pero que hay una menor incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco y elevación de CKMB en aquellos pacientes en los que se administra cardioplejia hemática.

El síndrome de bajo gasto cardíaco tiene una evolución clínica compleja y una importante morbilidad. En España se estima que la incidencia es del 7,5% y sus principales determinantes vienen dados por la situación del paciente previa a la cirugía y no tanto por características intraoperatorias (29).

García et al. (30), realizaron un estudio multicéntrico observacional y retrospectivo en el que comparaban a pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con tiempos de clampaje medio-largos. Incluyeron en el estudio varias soluciones cardiopléjicas: Del Nido, Buckberg, Celsior y Custodiol. En sus resultados vieron que no había diferencias significativas en la morbi-mortalidad, aunque sí que Buckberg y Del Nido provocaban menor cambio en las enzimas cardíacas pudiendo ser más seguras para la protección miocárdica, y que, esta última, ofrece tiempos mayores de isquemia con menor volumen de solución cardiopléjica. Añaden, por último, que al haber poca población por grupo y tratarse de un estudio multicéntrico hace difícil la estandarización de estos resultados.

4. CONCLUSIONES

En la actualidad, la protección miocárdica sigue siendo una preocupación importante entre los cirujanos cardíacos. El uso de diferentes cardioplejias sigue siendo un tema de estudio e innovación para encontrar aquella más adecuada a cada tipo de paciente y de intervención quirúrgica.

Los estudios avalan Custodiol como una opción de solución cardiopléjica eficaz y segura ofreciendo la principal ventaja de presentarse en dosis única para mayor comodidad y rapidez en la técnica quirúrgica. La mayoría de los estudios seleccionados se limitan a la cirugía valvular y muchos inciden en la necesidad de ampliar la población a estudiar para evaluar la real eficacia de esta solución frente a las otras disponibles.

El diseño del estudio, si lo comparamos con aquellos añadidos a la revisión bibliográfica, podría dar resultados estadísticamente significativos sobre la eficacia de Custodiol en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de

Valladolid. Si bien, es probable que coincidamos con la mayoría de los autores en que es difícil estandarizar los resultados que se pueden obtener puesto que la población en la que se emplea Custodiol es menor. Por ello, sería interesante llevar a cabo el estudio y poder seguir apoyando los resultados ya obtenidos por otros autores, aumentando la evidencia científica de su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Concha Ruiz M. Inicio y desarrollo histórico de la cirugía del corazón. 1992;
2. Blatchford JW. Ludwig Rehn: The First Successful Cardiorrhaphy. *Ann Thorac Surg.* 1 de mayo de 1985;39(5):492-5.
3. Cutler EC, Levine SA. Cardiotomy and valvulotomy for mitral stenosis; experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery. *Boston Med Surg J.* 1923;188(26):1023–1027.
4. Souttar HS. THE SURGICAL TREATMENT OF MITRAL STENOSIS. *Br Med J.* 3 de octubre de 1925;2(3379):603-6.
5. Braile DM, Godoy MF de. History of heart surgery in the world. *Braz J Cardiovasc Surg.* marzo de 2012;27(1):125-36.
6. Gibbon JH. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg.* mayo de 1978;135(5):608-19.
7. Gibbon JH, Hopkinson M, Churchill ED. CHANGES IN THE CIRCULATION PRODUCED BY GRADUAL OCCLUSION OF THE PULMONARY ARTERY. *J Clin Invest.* mayo de 1932;11(3):543-53.
8. Gibbon JH. ARTIFICIAL MAINTENANCE OF CIRCULATION DURING EXPERIMENTAL OCCLUSION OF PULMONARY ARTERY. *Arch Surg.* 1 de junio de 1937;34(6):1105-31.
9. Gibbon Jr: The maintenance of life during experimental... - Google Scholar [Internet]. [citado 11 de abril de 2020]. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=69&publication_year=1939&pages=602&journal=Surg+Gynecol+Obstet&author=Gibbon+JH&title=The+

maintenance+of+life+during+experimental+occlusion+of+the+pulmonary+artery+followed+by+survival

10. Miller BJ, Gibbon JH, Greco VF, Smith BA, Cohn CH, Allbritten FF. The production and repair of interatrial septal defects under direct vision with the assistance of an extracorporeal pump-oxygenator circuit. *J Thorac Surg.* diciembre de 1953;26(6):598-616; discussion 631-632.
11. Bigelow WG, Lindsay WK, Harrison RC, Gordon RA, Greenwood WF. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am J Physiol-Leg Content.* 31 de diciembre de 1949;160(1):125-37.
12. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JBE. ELECTIVE CARDIAC ARREST. *The Lancet.* 2 de julio de 1955;266(6879):21-3.
13. Salerno TA, Ricci M. *Myocardial Protection.* John Wiley & Sons; 2008. 340 p.
14. Abad C, Castaño-Ruiz M, Clavo B, Urso S. Daño por isquemia-reperfusión miocárdico en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Aspectos bioquímicos. *Cir Cardiovasc.* 1 de marzo de 2018;25(2):112-7.
15. Perrelli M-G, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. *World J Cardiol.* 26 de junio de 2011;3(6):186-200.
16. Gravlee GP. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 808 p.
17. Vinten-Johansen J, Thourani VH. Myocardial Protection: An Overview. *2000;32(1):11.*
18. Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, Young H, Bugyi H, Leaf J. STUDIES OF CONTROLLED REPERFUSION AFTER ISCHEMIA: XI. Reperfusate composition: Interaction of marked hyperglycemia and marked hyperosmolarity in allowing immediate contractile recovery after four hours of regional ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 de septiembre de 1986;92(3, Part 2):583-93.
19. Alarcón Vázquez B. Aplicación de distintas técnicas de protección miocárdica. *Rev Esp Perfus.* 2013;Nº55:5-10.

20. 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.* noviembre de 2013;2(6):717-28.
21. 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.* 1 de marzo de 2013;43(3):526-31.
22. Gunnes S, Jynge P. Fundamentals of the Past: Cardioplegia: The First Period Revisited. En: *New Solutions For The Heart.* 2011. p. 15-40.
23. Cuerpo G, Carnero M, Hornero Sos F, Polo López L, Centella Hernández T, Gascón P, et al. Cirugía cardiovascular en España en el año 2018. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc.* 1 de noviembre de 2019;26(6):248-64.
24. Jiménez Rivera JJ, Llanos Jorge C, Iribarren Sarrías JL, Brouard Martín M, Lacalzada Almeida J, Pérez Vela JL, et al. Índice de cardioplejía infundida: una nueva herramienta en la protección miocárdica. Un estudio de cohortes. *Med Intensiva.* 1 de agosto de 2019;43(6):337-45.
25. 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.* 17 de enero de 2020;267659119897239.
26. Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, Gibbs NM, Edelman JJB, Passage J. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery using Single Dose Antegrade Custodiol Cardioplegia. *Heart Lung Circ.* 1 de septiembre de 2014;23(9):863-8.
27. Veres G, Radovits T, Merkely B, Karck M, Szabó G. Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg.* 28 de febrero de 2015;10(1):27.
28. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* mayo de 2008;7(3):491-8.

29. Pérez Vela JL, Jiménez Rivera JJ, Alcalá Llorente MÁ, González de Marcos B, Torrado H, García Laborda C, et al. Síndrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Perfil, diferencias en evolución clínica y pronóstico. Estudio ESBAGA. Med Intensiva. 1 de abril de 2018;42(3):159-67.
30. García R, Alcázar DP, González JM, Fernández C. Análisis comparativo multicéntrico de diferentes cardioplegias: Buckberg, Custodiol. Celsior y Del Nido. Rev Esp Perfus. 2018;(65):29-38.

Uso de cardioplejia Custodiol® en dosis única durante la CEC: Estudio para evaluar su eficacia y seguridad. Revisión bibliográfica



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

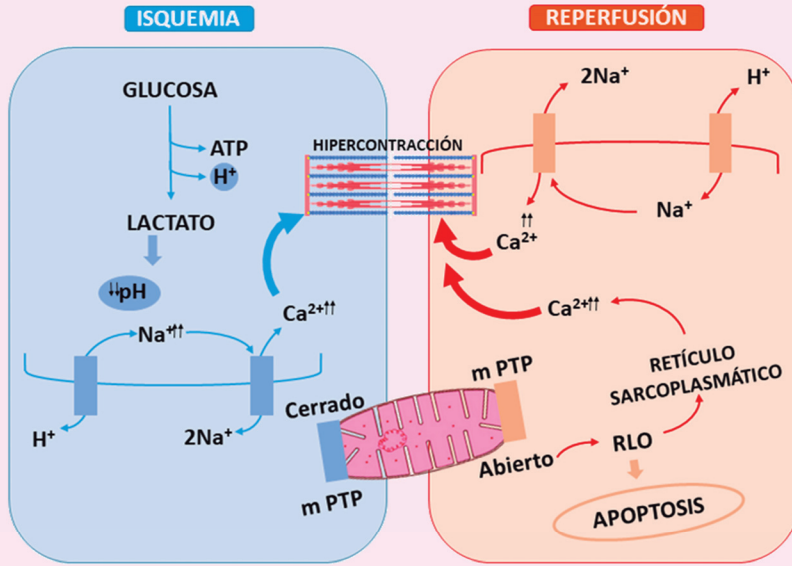
Autor_Irene Ursúa Sánchez

Tutores_José Ramón Echevarría Uríbarri; Mireia Fernández Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es un importante factor pronóstico en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Esta disfunción es consecuencia del daño celular que se produce durante la cirugía con CEC por el fenómeno de isquemia-reperusión.

Para evitar este daño durante CEC surrieron las cardioplejias. Hay varios tipos y composiciones. Las utilizadas en el estudio son Custodiol y Hemática 4:1.



	HTK Custodiol	Cardioplejia hemática 4:1 de inducción	Cardioplejia hemática 4:1 de mantenimiento	Unidad
Na ⁺	15	140	140	mmol/L
K ⁺	9	20	10	mmol/L
Mg ²⁺	4	13	9	mmol/L
Ca ²⁺	0.015	-	-	mmol/L
Histidina	198	-	-	mmol/L
Triptófano	2	-	-	mmol/L
Cetoglutarato	1	-	-	mmol/L
Manitol	30	-	-	mmol/L
Glucosa	-	6	6	mmol/L
Lidocaína	-	260	-	mg
pH	7.02-7.20	7.2	7.4	-

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El daño miocárdico adquiere una gran importancia en el pronóstico de los pacientes sometidos a CEC, las cardioplejias han sido creadas con la intención de minimizar lo máximo posible dicho daño. Nuestro trabajo quiere comparar las diferencias en la repercusión postquirúrgica entre la utilización de dos cardioplejias diferentes, cristaloides-HTK o Custodiol y hemática 4:1.

- Evaluar la eficacia y seguridad del uso de Custodiol en dosis única como cardioplejia en cirugía cardíaca electiva valvular aislada o combinada.
- Determinar las diferencias entre las soluciones cardioplégicas cristaloides-HTK o Custodiol y hemática 4:1 en relación con el daño miocárdico postquirúrgico y la disfunción ventricular izquierda postquirúrgica.
- Realizar una revisión bibliográfica sobre el daño miocárdico producido durante CEC y conocer los resultados del uso de Custodiol de otros autores.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Análisis observacional retrospectivo de tipo casos y controles de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC en el HCUV desde enero de 2018.
- Se incluyen pacientes adultos mayores de 18 años intervenidos de cirugía electiva valvular aislada o combinada con CEC con cardioplejia de tipo Custodiol y con una estancia en la Unidad de Reanimación de al menos 24 horas.
- Por cada paciente incluido en el estudio se añadirá otro paciente intervenido en las mismas condiciones a diferencia de la cardioplejia que será hemática 4:1.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- De Haan et al. (2020)**
 - Safety of Custodiol cardioplegia: a cohort study in patients undergoing cardiac surgery with elongated aortic cross-clamp time.
 - Custodiol es un método seguro en los pacientes intervenidos de cirugía valvular mitral con bypass coronario.
- Viana et al. (2013)**
 - Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience.
 - El uso de Custodiol como única dosis es conveniente y simple, y se demuestra que es igual de seguro que la cardioplejia hemática que se utiliza en la actualidad.
- Matzelle et al. (2014)**
 - Minimally Invasive Mitral Valve Surgery using Single Dose Antegrade Custodiol Cardioplegia
 - Custodiol ofrece una protección eficaz y satisfactoria, vía anterógrada como cardioplejia a dosis única en la cirugía VMVI
- Veres et al. (2015)**
 - Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass
 - N-Custodiol, mejora la función miocárdica y endotelial y proponen esta solución como la nueva generación de soluciones cardioplégicas.
- Jacob et al. (2008)**
 - Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia?
 - No hay diferencias en la morbilidad pero que hay una menor incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco y elevación de CKMB en aquellos pacientes en los que se administra cardioplejia hemática
- García et al. (2018)**
 - Análisis comparativo multicéntrico de diferentes cardioplejias: Buckberg, Custodiol, Celsior y Del Nido
 - No hay diferencias significativas en la morbi-mortalidad. Buckberg y Del Nido provocaban menor cambio en las enzimas cardíacas. Del Nido ofrece tiempos mayores de isquemia con menor volumen de solución cardioplégica

CONCLUSIONES

La protección miocárdica es una preocupación importante entre los cirujanos cardíacos por ello sigue investigándose en el estudio e innovación de las cardioplejias para encontrar aquella más adecuada a cada tipo de paciente y de intervención quirúrgica

Los estudios avalan Custodiol como una opción de solución cardioplégica eficaz y segura ofreciendo la principal ventaja de presentarse en dosis única para mayor comodidad y rapidez en la técnica quirúrgica

La mayoría de los estudios seleccionados se limitan a la cirugía valvular y muchos inciden en la necesidad de ampliar la población a estudiar

El diseño del estudio, si lo comparamos con aquellos añadidos a la revisión bibliográfica, podría dar resultados estadísticamente significativos sobre la eficacia de Custodiol en el HCUV y poder así apoyar los resultados ya obtenidos por otros autores, aumentando la evidencia científica de su eficacia

BIBLIOGRAFÍA

- Salerno TA, Ricci M. Myocardial Protection. John Wiley & Sons;2008. 340p.
- Abad C, Castaño-Ruiz M, Clavo B, Urso S. Daño por isquemia-reperusión miocárdica en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Aspectos bioquímicos. Cir Cardiovasc. 1 de marzo de 2018;25(2):112-7.
- 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. 17 de enero de 2020;267659119897239.
- 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. 1 de marzo de 2013;43(3):526-31.
- Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, Gibbs NM, Edelman JJB, Passage J. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery using Single Dose Antegrade Custodiol Cardioplegia. Heart Lung Circ. 1 septiembre 2014;23(9):863-8.
- Veres G, Radovits T, Merkely B, Karck M, Szabo G. Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Surg. 28 de febrero de 2015;10(1):27.
- Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? Interact Cardiovasc Thorac Surg. mayo de 2008;7(3):491-8.
- García R, Alcázar DP, González JM, Fernández C. Análisis comparativo multicéntrico de diferentes cardioplejias: Buckberg, Custodiol, Celsior y Del Nido. Rev Esp Perfus. 2018; (65):29-38.