



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

USO DE MINIPLEJIA FRENTE A CARDIOPLEJIA
HEMÁTICA 4:1 CON SOLUCIÓN DE BUCKBERG
EN CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA ELECTIVA

Eduardo Bernabeu Sánchez

Alicante, 2016

Directores:

Dr. D. Francisco Javier Lacueva Gómez

Dr. D. Manuel Castellà Pericàs

DÑA. SUSANA JIMÉNEZ MORENO, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

CERTIFICA:

Que, D/Dña. EDUARDO BERNABEU SANCHEZ ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “USO DE MINIPLEJIA FRENTE A CARDIOPLEJIA HEMÁTICA 4:1 CON SOLUCIÓN DE BUCKBERG EN CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA ELECTIVA” cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant a dieciséis de noviembre de dos mil dieciséis.


UNIVERSITAT
Miguel Hernández
DEPARTAMENTO
PATOLOGÍA Y CIRUGÍA

D. Francisco Javier Lacueva Gómez y D. Manuel Castellá Pericás como Directores de la Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “USO DE MINIPLEJIA FRENTE A CARDIOPLEJIA HEMÁTICA 4:1 CON SOLUCIÓN DE BUCKBERG EN CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA ELECTIVA” realizado por D. Eduardo Bernabéu Sánchez, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que certifican en San Juan de Alicante a dieciséis de noviembre de dos mil dieciséis.



D. F.J. Lacueva Gómez


M. CASTELLA

D. M. Castellá Pericás

A mi mujer, Nuria, por dejarme acompañarte en este fantástico viaje que es la vida. Tú haces que junto a ti todo parezca fácil, y siempre me enseñas el lado positivo de las cosas. Este trabajo es también el resultado de tu esfuerzo diario. Sin tu apoyo incondicional durante todos estos años, no hubiese podido completarlo. Gracias mi amor.

A mis tres maravillosos hijos, Eduardo, Tomás y Noa, por mostrarme las pequeñas experiencias que junto a vosotros consiguen que cada día sea una vivencia única. Habéis venido para alegrar nuestros corazones.

A mis padres, Emilia y Eduardo, por habérmelo dado todo. Vosotros me habéis proporcionado los cimientos sobre los que apoyarme, y las herramientas necesarias para poder crecer como persona. Sin vosotros, no podría estar aquí. Gracias papá y mamá.

A mis suegros, Marisa y Tomás, por estar siempre cuando se les necesita. La fortuna me ha sonreído con vosotros.

A Marisa y Chus, mis cuñados, por ser como son.



Agradecimientos.

La realización de una Tesis Doctoral es un trabajo largo e intenso. Desde las fases más tempranas en forma de “pregunta a la que queremos responder”, pasando por el diseño de un Proyecto de Investigación para contestar a dicha “pregunta”, siguiendo con la realización del mismo, y finalizando con la escritura y lectura de la Tesis Doctoral, he tenido la suerte de trabajar con muchas personas, que me han aconsejado, orientado y apoyado. Gracias a todos ellos.

A mis Directores de Tesis, el Prof. Dr. D. Francisco Javier Lacueva Gómez y el Dr. D. Manuel Castellà Pericàs, por orientarme cuando lo he necesitado. Por prestarme de forma desinteresada su tiempo. Y por ser garantes de que el presente trabajo se haya realizado de una forma rigurosa.

A mis compañeros cirujanos cardiacos que participaron en la realización del presente trabajo en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario de Alicante. De forma especial, al Dr. D. Patricio Llamas Juan, Jefe de Servicio, por apoyarme siempre en el día a día, y a mi amigo, el Dr. D. Antonio García-Valentín, “compañero de fatigas” desde la época de residentes en el Hospital Clínico de Barcelona, y vecino en el despacho durante muchos años (¡cuántas horas nos hemos estrujado los cerebros con nuestros respectivos estudios!...). Debo agradecer a D. Juan Meseguer y al Dr. D. Aquilino Hurlé, buenos compañeros y mejores amigos, su ayuda en la realización de la presente Tesis Doctoral.

A los enfermeros-perfusionistas que participaron en la realización del presente trabajo (Emilio Sánchez, Ana Carral y José Torres). Gracias a los tres por ser tan buenos profesionales. Vuestras inquietudes han sido un verdadero motor para iniciar y llevar a cabo este trabajo. Gracias de corazón.

A los miembros de la Sección de Cirugía Cardíaca del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante, que participaron muy directamente en la atención intraoperatoria y postoperatoria de los pacientes.

Al personal de enfermería y auxiliares de enfermería, que proporcionan una atención siempre atenta y exquisita a los pacientes, y sin los cuales sería imposible realizar nuestra labor. Gracias de forma especial, a la enfermería quirúrgica que nos asiste en quirófano facilitando con su buen hacer nuestro trabajo.

Y por último, a los pacientes que confían sus vidas en nuestras manos. Espero, sinceramente, que este trabajo sea de utilidad para vosotros.



INDICE GENERAL.





INDICE GENERAL.	XIII
INDICE DE FIGURAS.	XIX
INDICE DE TABLAS.	XXIII
ABREVIATURAS.	XXVII
DEFINICIONES.	XXXI
INTRODUCCIÓN.	1
Antecedentes históricos.	1
Clasificación de las técnicas de protección miocárdica en la actualidad.	6
Técnicas “no cardiopléjicas”	6
Técnicas “cardiopléjicas”	9
Justificación del estudio.	13
HIPÓTESIS DE TRABAJO.	17
OBJETIVOS DEL TRABAJO.	19
Objetivo primario.	19
Objetivos secundarios.	19
PACIENTES Y MÉTODOS.	21
Diseño y ámbito del estudio.	21
Razones para elegir un ensayo clínico de no-inferioridad	22
Cálculo del tamaño muestral.	23
Recogida de datos.	27
Selección de pacientes.	34
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	34

Plan de trabajo. -----	35
Técnica quirúrgica.....	35
Técnicas de protección miocárdica empleadas en el estudio.	36
Aspectos éticos del presente estudio. -----	38
Análisis estadístico. -----	40
Objetivo primario.....	40
Objetivos secundarios.....	40
RESULTADOS. _____	41
Descripción de la muestra. -----	41
Datos preoperatorios.....	41
Datos intraoperatorios.....	44
Datos postoperatorios.....	48
Análisis de la muestra. -----	53
Objetivo primario.....	53
Objetivos secundarios.....	55
DISCUSIÓN. _____	71
Sobre la no-inferioridad de la miniplejía sobre la cardioplejía hemática. -----	71
Sobre los resultados obtenidos en los objetivos secundarios del trabajo. -----	72
Implicaciones clínicas del presente trabajo. -----	77
Discusión acerca del tamaño de la muestra. -----	79
Discusión acerca de la obtención de datos y la calidad de los mismos. -----	80
Limitaciones previsibles del estudio. -----	81

Perspectivas de futuro. -----	82
CONCLUSIONES. _____	85
RESUMEN EN ESPAÑOL. _____	87
RESUMEN EN INGLÉS. _____	95
COMUNICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO. _____	103
ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJOS CONSORT DEL ENSAYO CLÍNICO. _____	107
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. _____	109





INDICE DE FIGURAS.





Figura 1A. Curva de troponina T postoperatoria en el estudio piloto para el cálculo del umbral de no-inferioridad.....	24
Figura 1B. Estadística descriptiva de los niveles de troponina T máxima en el estudio piloto.....	25
Figura 2. Definición del umbral de no-inferioridad.....	26
Figura 3. Curva de potencia para el cálculo del tamaño muestral.....	26
Figura 4. Formulario de recogida de datos.....	27
Figura 5. Documento de aprobación del estudio por el CEIC del HGUA.....	39
Figura 6. Curva de troponina T postoperatoria en el total de los pacientes.....	50
Figura 7. Curva de troponina T postoperatoria por grupos de pacientes.....	50
Figura 8. Prueba de no-inferioridad para el objetivo primario. .	54
Figura 9. Comparación de los niveles de Troponina T máxima entre ambos grupos.....	55
Figura 10. Comparación de los niveles de Troponina T en el postoperatorio entre ambos grupos.....	56
Figura 11. Correlación entre el tiempo de pinzamiento aórtico y el nivel de troponina T máxima.	57
Figura 12. Correlación entre el tiempo de pinzamiento aórtico y el nivel de troponina T máxima, por grupos.....	58
Figura 13. Comparación de la media de Troponina T máxima de todos los pacientes del estudio frente a un valor.	59
Figura 14. Comparación de la media de Troponina T máxima en el grupo CH frente a un valor.	60
Figura 15. Comparación de la media de Troponina T máxima en el grupo MP frente a un valor.	60

Figura 16. Comparación entre los hematocritos pre-CEC (arriba) y post-CEC (abajo) entre ambos grupos.61

Figura 17. Comparación entre las variaciones de los hematocritos pre-CEC y post-CEC entre ambos grupos.62

Figura 18. Distribución de la actividad eléctrica en la reperfusión por grupos.64

Figura 19. Distribución de la necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico por grupos.65

Figura 20. Comparación entre la energía precisa para la desfibrilación tras el despinzamiento aórtico entre ambos grupos.66

Figura 21. Correlación entre el número de intentos de desfibrilación y los niveles de troponina T máxima por grupos.... 67

Figura 22. Distribución de las arritmias en el postoperatorio por grupos.68

Figura 23. Curvas de troponina T según distintos procedimientos de cirugía cardíaca.73

INDICE DE TABLAS.





Tabla 1. Factores que influyen la elección de la técnica de protección miocárdica.	6
Tabla 2. Técnicas no cardiopléjicas.	7
Tabla 3. Técnicas cardiopléjicas.	9
Tabla 4. Principios de la cardioplejía ideal.	10
Tabla 5. Ventajas del uso de la sangre como vehículo para el potasio como inductor de la parada cardíaca.	12
Tabla 6. Beneficios de la miniplejía sobre la cardioplejía hemática.	14
Tabla 7. Características del diseño del estudio.	21
Tabla 8. Principales razones por las que un estudio de no-inferioridad podría ser deseable.	23
Tabla 9. Variables recogidas en el periodo preoperatorio.	28
Tabla 10. Variables recogidas en el periodo intraoperatorio. ...	30
Tabla 11. Variables recogidas en el periodo postoperatorio. ...	32
Tabla 12. Criterios de inclusión para ser elegible para participar en el estudio.	34
Tabla 13. Criterios de exclusión para no ser elegible para participar en el estudio.	35
Tabla 14. Protocolo de protección miocárdica con miniplejía en el Hospital General Universitario de Alicante.	38
Tabla 15. Estudio descriptivo de las variables continuas preoperatorias.	42
Tabla 16. Distribución de los pacientes por género.	43
Tabla 17. Distribución de los pacientes por su diagnóstico preoperatorio.	43
Tabla 18. Distribución de los pacientes por la etiología.	44

Tabla 19. Estudio descriptivo de las variables continuas intraoperatorias.	45
Tabla 20. Distribución de los pacientes por la prótesis empleada.	46
Tabla 21. Distribución de los pacientes según la necesidad de ampliación de la raíz aórtica.	47
Tabla 22. Distribución de los pacientes por su actividad eléctrica en la reperfusión.....	47
Tabla 23. Distribución de los pacientes según la necesidad de desfibrilación tras el desplazamiento aórtico.	48
Tabla 24. Estudio descriptivo de las variables continuas postoperatorias.	49
Tabla 25. Distribución de los pacientes según la necesidad de uso de balón de contrapulsación en el postoperatorio.	51
Tabla 26. Distribución de los pacientes según las arritmias registradas en el postoperatorio.	52
Tabla 27. Distribución de los pacientes su situación a los 30 días de la cirugía.	52
Tabla 28. Ejemplos de valores de corte óptimos de troponina para predecir riesgos tras la cirugía cardíaca.	74
Tabla 29. Escenarios clínicos posibles en nuestro estudio de no-inferioridad según el resultado del mismo.....	78

ABREVIATURAS.

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATP	Adenosin-Tri-Fosfato.
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular.
BCIAo	Balón de contrapulsación intra-aórtico.
CEC	Circulación extracorpórea.
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica.
CH	Cardioplejia hemática.
CPD	Citrato-Fosfato-Dextrosa.
Cr	Creatinina.
DBT	Dobutamina.
DLAo	Doble lesión aórtica.
DPM	Dopamina.
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.
DTSVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.
E Ao	Estenosis aórtica.
EudraCT	European Clinical Trials Database
FA	Fibrilación auricular.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FV	Fibrilación ventricular.
Gmax	Gradiente máximo.
Gmed	Gradiente medio.

H	Hombre.
H ₀	Hipótesis nula.
H ₁	Hipótesis alternativa.
Hb	Hemoglobina.
HGUA	Hospital General Universitario de Alicante.
Hto	Hematocrito.
KCl	Cloruro de potasio.
M	Mujer.
MCP	Marcapasos.
MP	Miniplejía.
NA	Noradrenalina.
Preop	Preoperatorio.
RS	Ritmo sinusal.
SC	Superficie Corporal.
TCEC	Tiempo de circulación extracorpórea.
THAM	Tris-hidroximetil-aminometano.
TnT	Troponina T.
TV	Taquicardia ventricular.
TXAo	Tiempo de pinzamiento aórtico.
TxIO	Transfusión intraoperatoria.
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos.
VI	Ventrículo izquierdo.

Δ	Delta. Umbral de no-inferioridad en un ensayo de no-inferioridad.
μ_E	Media muestral grupo experimental.
μ_R	Media muestral grupo referencia.





DEFINICIONES.

Cardiooplejia hemática. Uso de sangre como vehículo para la administración de una solución cardiopléjica cristalóide, en una relación determinada (4:1, 8:1, etc.) y temperatura (fría, templada o caliente), que pueden ser variables.

Estudio de no-inferioridad. Tipo de ensayo clínico de equivalencia, en el que se pretende demostrar que una intervención no es inferior a otra. La intervención experimental no se espera que sea mejor que la control en su objetivo de eficacia primario, pero puede ser mejor en otros aspectos de eficacia, más barato, más fácil de administrar o su efectividad en condiciones de empleo real puede aumentar por mejor adherencia del tratamiento.

El estadístico para el contraste de la hipótesis sería una prueba de equivalencia para no-inferioridad entre muestras. En esta prueba estadística, la diferencia entre la media del grupo referencia (μ_R) y la media del grupo experimental (μ_E) será inferior a un umbral previamente establecido (Δ , delta). Si el valor de p en dicho contraste es $<0,05$ entonces podremos concluir la no inferioridad del grupo experimental sobre el grupo de referencia.

Miniplejia. Uso de sangre como vehículo para la administración de un agente cardiopléjico (cloruro potásico), siempre de forma normotérmica e intermitente según un protocolo bien definido.

Protección miocárdica. Estrategias y metodologías empleadas para atenuar o prevenir la disfunción miocárdica post-isquémica que ocurre durante y tras la cirugía cardíaca.



INTRODUCCIÓN.

Antecedentes históricos.

El término protección miocárdica se refiere a las estrategias y metodologías empleadas para atenuar o prevenir la disfunción miocárdica post-isquémica que ocurre durante y tras la cirugía cardíaca. Comprende elementos como el manejo preoperatorio de los pacientes con tratamiento médico (por ejemplo, el uso de betabloqueantes), el uso de dispositivos mecánicos (por ejemplo, el balón de contrapulsación), el uso de agentes anestésicos mejores, o el mejor manejo hemodinámico de los pacientes (1-4). El uso de la cardioplejia como método de protección miocárdica ha sido revisado ampliamente en libros (4-9) y artículos de revisión (10, 11).

En los inicios de la cirugía cardíaca, y hasta la década de los años 1960, no se planteaba el problema de la protección miocárdica durante la parada cardíaca. No se realizaba mención a la posibilidad de que el bajo gasto cardíaco postoperatorio estuviera en relación con los efectos dañinos de la propia cirugía cardíaca sobre el corazón. En dos revisiones de la época acerca de las complicaciones de la cirugía cardíaca abierta publicadas en 1965 (12) y 1966 (13) se discute de forma extensa sobre el bajo gasto cardíaco postoperatorio, pero no se hace mención de la necrosis miocárdica como complicación de la cirugía o como causa del bajo gasto cardíaco, ni como motivo de depresión temporal de la función miocárdica como resultado de la misma cirugía.

En estas fases iniciales los pacientes eran operados con el corazón latiendo o fibrilando. Inicialmente se trataba de procedimientos extra-cardíacos, como la ligadura del ductus arteriosus (14), o la creación de derivaciones paliativas para las cardiopatías congénitas (15). También se realizaban “procedimientos cerrados” desde la superficie del corazón, como la operación de Beck para la cardiopatía isquémica que consistía en la ligadura del seno coronario y realización de derivaciones venosas al sistema venoso epicárdico (16), las comisurotomías para tratar las estenosis mitrales (17, 18) o pulmonares (19). Cuando se comenzaron a realizar “procedimientos abiertos” en el interior del corazón, Bigelow sugirió el uso de la hipotermia

durante la cirugía cardiaca como método de protección cerebral (20). Pese a que estos primeros usos de la hipotermia se hicieron con la intención de proteger el cerebro, y no el miocardio, los estudios experimentales de Bigelow demostraron que la hipotermia disminuía el consumo tisular de oxígeno no solo en el cerebro, sino también en el miocardio (21, 22). Esta fue la base experimental para el uso clínico de la hipotermia como método de protección miocárdica.

Con el advenimiento de la “máquina de corazón-pulmón artificial” (circulación extracorpórea), diseñada por John Gibbon, se inició la cirugía cardiaca tal y como la conocemos hoy en día (23, 24). Gracias a los estudios experimentales de Bigelow, se empleó la hipotermia para disminuir los flujos a través de dicha máquina y permitir unos menores requerimientos de oxígeno por los tejidos. En aquellas etapas iniciales, se mantenía el aporte de sangre al miocardio directamente desde la “máquina de corazón-pulmón artificial”, bien a través de la raíz aórtica (cuando la válvula aórtica era competente), o a través de los ostia coronarios mediante cánulas especiales. Los problemas que suponía intervenir sobre corazones latiendo o fibrilando eran varios. El primero era la mala visibilidad en un campo quirúrgico con un abundante sangre. El segundo problema era la dificultad técnica de realizar correcciones quirúrgicas en un campo en continuo movimiento. Y el tercer problema, era el embolismo aéreo.

Dennis Melrose, ante los problemas que suponía intervenir sobre corazones latiendo o en fibrilación ventricular, llegó a la conclusión de que la forma principal de evitar el embolismo aéreo, y facilitar técnicamente las correcciones quirúrgicas, era operar sobre un corazón parado, que posteriormente pudiera ser resucitado. Este autor fue el primero en hablar de parada cardiaca electiva (1), y acuñó el término cardioplejía (1). Realizó estudios experimentales en animales sobre la parada cardíaca electiva utilizando citrato de potasio. Su uso clínico inicial por Cleland en Londres fue con intención de mejorar la exposición durante la cirugía, no la protección del miocardio. El concepto de reducir el daño isquémico global mediante la inducción del cese de la actividad electromecánica del corazón -cardioplejía- fue tema de debate por los cirujanos cardiacos a finales de los años 50, durante los cuales se empleo la “solución de Melrose” para este propósito en la Clínica Mayo.

Con el uso de esta técnica para la parada cardíaca electiva se demostró la presencia de un gran número de infartos postoperatorios, atribuyéndose al citrato la producción de necrosis miocárdica (25), con lo que el método de la parada cardíaca quedó relegado durante algunos años en Estados Unidos. Mientras en Europa, se continuaron estudiando otras soluciones para parar al corazón distintas de la propuesta por Melrose, como las soluciones formuladas por Bretschneider (2) o por Kirsch (26). Además Bretschneider introdujo el concepto de la solución cardiopléjica como medio tampón para el equilibrio ácido-base del corazón durante la parada cardíaca (2). Estas soluciones fueron empleadas en la práctica clínica, respectivamente, por primera vez en 1967 (27) y 1972 (28).

A finales de los años 60, tras el abandono inicial de la parada cardíaca electiva con la solución de Melrose, se reevaluó el número de infartos postoperatorios tras cirugía cardíaca en Estados Unidos, y su mortalidad asociada, así como las muertes intraoperatorias producidas por necrosis hemorrágica aguda o "Stone heart" (29-31). Esto hizo que los cirujanos se cuestionasen como podían mejorar las técnicas de protección miocárdica, y que volviesen a interesarse por la cardioplejía y la parada cardíaca electiva. Algunos investigadores consiguieron determinar que los problemas asociados a la "parada cardíaca electiva" de Melrose, venían dados por las altas concentraciones de iones en su solución, y no por la parada cardíaca en sí misma (32). Se utilizó como modelo para el desarrollo de las soluciones cardiopléjicas la experiencia que aportaban los métodos de conservación de órganos empleados en el trasplante renal. Se trataba de perfundir soluciones acelulares que mantuvieran la integridad de la membrana celular y los depósitos de energía, durante el tiempo que el órgano era privado de su aporte sanguíneo normal.

De este modo, se recuperó el concepto de Melrose de "parada cardíaca electiva", pero no como un método de evitar el embolismo aéreo, sino como una forma de protección del miocardio en sí mismo. Se desarrollaron diversos métodos de protección miocárdica basados en la utilización de la hipotermia como medio para disminuir las necesidades metabólicas del miocardio, y la utilización de soluciones cristaloides que facilitaban la parada cardíaca en diástole. Gay y Ebert reintrodujeron el concepto de la cardioplejía usando soluciones

cristaloides con concentraciones mucho menores de cloruro de potasio, que eran suficientes para la parada electromecánica del corazón (33). Hearse, Braimbridge y colaboradores en Londres iniciaron una serie de experimentos en el laboratorio que exploraban la inducción de una parada cardiaca reversible, y que condujeron a la formulación de la Solución de St. Thomas I, de amplia utilización en aquella etapa (34, 35), y posteriormente la St. Thomas II (36, 37).

Algunos investigadores quisieron aumentar el transporte de oxígeno hacia el miocardio durante el período de isquemia, mediante la oxigenación de las soluciones cardiopléjicas (38, 39), o el uso de fluorocarbonos (40-42).

El interés por la sangre como vehículo para el transporte de oxígeno hacia el miocardio y sus capacidades como tampón apareció a finales de los años 1970, gracias al intenso trabajo experimental en el laboratorio de Gerald Buckberg en la Universidad de California-Los Angeles (43). Esta técnica fue ampliamente adoptada en la década de 1980. En el laboratorio de Buckberg se preguntaron si podían utilizar la cardioplejía, no sólo como protección frente al daño miocárdico, sino como una forma de tratamiento, que revirtiera el daño por isquemia del mismo. Describieron el uso de cardioplejía hemática caliente para la inducción de la parada cardiaca como método para aumentar la disponibilidad de fosfatos de alta energía a los corazones enfermos antes del uso de la cardioplejía fría. Esto se demostró útil en pacientes crónicamente enfermos, o en episodios de isquemia aguda (44, 45). La utilidad del uso de la cardioplejía hemática caliente antes del despinzamiento aórtico, conocida como "*hot-shot*", fue confirmada experimentalmente y clínicamente por el grupo de Buckberg, y se consideró como ventajosa para el metabolismo miocárdico (46).

Durante esta etapa no se tuvo en cuenta que el efecto cardioprotector del frío es escaso (47). Cuando el flujo sanguíneo es interrumpido para permitir una correcta visión, de forma inmediata el miocardio se ve obligado a realizar metabolismo anaerobio, al no existir a nivel celular depósitos de oxígeno, haciéndose necesario reducir el metabolismo miocárdico, lo que se consigue fundamentalmente con la supresión de la actividad mecánica (asistolía), quedando un pequeño efecto cardioprotector adicional para la hipotermia (48). En un corazón

en asistolia a 37°C la reducción del porcentaje del consumo de oxígeno por el miocardio es del -90%, mientras que en la misma situación y a 10°C es del -98%. La reducción adicional que confiere la hipotermia a 10°C es del -8%, y en cambio, se han descrito graves efectos producidos por la misma. Estos incluyen la alteración de los sistemas enzimáticos, la pérdida de integridad de las membranas celulares, la aparición de lesiones estructurales de las organelas celulares y el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda con peor liberación de oxígeno hacia los tejidos (48). El grupo de Salerno en la Universidad de Toronto, se hizo la siguiente pregunta: si se proporciona una dosis de cardioplejía hemática de inducción caliente, y una dosis de reperfusión caliente ("*hot-shot*"), ¿necesitamos usar el frío entre ambas? (49). Como respuesta a esta cuestión, este grupo introdujo el uso de cardioplejía hemática normotérmica continua.

Otros grupos exploraron los límites de la técnica cardiopléjica en normotermia. ¿Podría ser interrumpido el flujo de cardioplejía hemática continua?. En caso afirmativo, ¿durante cuanto tiempo?. Las respuestas afirmativas se obtuvieron tanto a nivel experimental (50), como clínico (51).

Al inicio de los años 1990, Menasche y colaboradores, sugirieron que el uso de sangre no diluida con una mínima cantidad de aditivos cristaloides (cloruro de potasio y sulfato de magnesio), podía mantener las ventajas de la cardioplejía hemática, evitando las desventajas de la hemodilución (52, 53). A este tipo de cardioplejía se le ha llamado miniplejía (o microplejía). Se han propuesto varios protocolos de administración de miniplejía (54, 55), manteniendo como uno de sus principios fundamentales la administración intermitente (cada 15-20 minutos), y a temperatura templada (30 °C) o caliente (36-37°C). El uso de miniplejía a temperaturas frías está desaconsejado cuando la circulación extracorpórea requiere el empleo de hipotermia, ya que el riesgo de oclusión capilar y de hipoperfusión tisular se triplica de 37°C a 10°C (56, 57).

Clasificación de las técnicas de protección miocárdica en la actualidad.

Las técnicas de protección miocárdica se pueden clasificar en “no cardiopléjicas” y “cardiopléjicas”, según se empleen las mencionadas soluciones cardiopléjicas. Ningún método de protección miocárdica es inequívocamente el mejor, y muchos métodos diferentes se emplean por diferentes grupos quirúrgicos con buenos resultados. A menudo se usan los métodos en función de las preferencias del cirujano más que por la comparación rigurosa entre los mismos (58) (Tabla 1).

TABLA 1. FACTORES QUE INFLUENCIAN LA ELECCIÓN DE LA TÉCNICA DE PROTECCIÓN MIOCÁRDICA.

FACTORES QUE INFLUENCIAN LAS PREFERENCIAS DEL CIRUJANO POR UNA TÉCNICA DE PROTECCIÓN MIOCÁRDICA
Técnica quirúrgica empleada.
Importancia para el cirujano de un campo quirúrgico en reposo.
Convicción del cirujano de que el aturdimiento o necrosis miocárdica no es deseable pese a que se añada complejidad al procedimiento.
Ambiente trabajo (política institucional).
Costes.

Tomado de: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Chapter 3: Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition. 1. Philadelphia: Saunders; 2013.

Técnicas “no cardiopléjicas”.

Las técnicas no cardiopléjicas utilizan la cirugía con el corazón latiendo pero en vacío, la disminución de la temperatura, el

pinzamiento aórtico intermitente, o la fibrilación ventricular como métodos para “minimizar” el daño por isquemia-reperfusión, más que para realizar un protección miocárdica propiamente dicha (Tabla 2).

TABLA 2. TÉCNICAS NO CARDIOPLÉJICAS.

CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS NO CARDIOPLÉJICAS
Corazón latiendo en vacío.
Hipotermia sistémica con parada electiva en fibrilación.
Parada cardíaca isquémica con pinzamiento aórtico intermitente.
Hipotermia profunda miocárdica global.

Tomado de: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Chapter 3: Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition. 1. Philadelphia: Saunders; 2013.

Corazón latiendo en vacío.

Las primeras cirugías intracardiacas se realizaron en corazones en normotermia, perfundidos, pero latiendo en vacío (59). Los estudios experimentales se han interpretado como que se mantiene la función ventricular izquierda dentro la normalidad entre los 30 y 180 minutos de circulación extracorpórea cuando el corazón se mantiene perfundido, vacío y latiendo (60, 61). La hipotermia leve o moderada se combina frecuentemente con este método.

Hipotermia sistémica con parada electiva en fibrilación.

Con una perfusión coronaria continua la fibrilación ventricular se puede mantener por una corriente eléctrica, que es necesaria cuando la perfusión se realiza en normotermia (62). Lo más deseable es que la perfusión se realice en hipotermia moderada

(25-30°C) y la fibrilación ventricular sea espontánea por la propia hipotermia, o inducida eléctricamente. Existen una serie de objeciones teóricas como que la perfusión del subendocardio puede estar alterada durante fibrilación ventricular en la circulación extracorpórea. Las condiciones quirúrgicas que existen con esta técnica son mejores que con el corazón latiendo, pero la mayoría de los cirujanos lo encuentran menos satisfactorio que el empleo de una técnica cardiopléjica.

Parada cardíaca isquémica con pinzamiento aórtico intermitente.

La técnica de parada isquémica con pinzamiento aórtico intermitente, consiste en realizar el procedimiento en períodos de isquemia lo más breve posible (pinzamiento aórtico), seguidos de períodos de reperfusión (despinzamiento aórtico) (63). Este fue el método más comúnmente empleado durante la década de los años 1960 y comienzos de los 1970, y es actualmente usado por algunos cirujanos. Esta técnica se apoya en el uso de hipotermia moderada a 25°C-30°C. El cirujano trabaja en el corazón de forma intermitente cada 10 a 15 minutos, durante los cuales la aorta ascendente se pinza para interrumpir la circulación por las arterias coronarias (o se cierra la perfusión a través los ostia coronarios, si estos se están perfundiendo directamente). Entre estos periodos de pinzamiento aórtico, se libera la pinza aórtica (o se reinicia la perfusión a través de los ostia coronarios) durante 3 a 5 minutos en los cuales se produce la reperfusión del miocardio. Cuando la técnica se realiza adecuadamente el corazón late (no fibrila) en este intervalo de tiempo entre pinzamientos aórticos. Esta técnica no proporciona una exposición óptima para cirugías intracardiacas, pero proporciona unas condiciones razonables para la cirugía coronaria (64). Cada vez que se reinicia la perfusión puede ocurrir embolias aéreas coronarias o sistémicas, a pesar de las precauciones que se empleen para evitarlas. Además los periodos de reperfusión suponen periodos en los que la lesión por isquemia-reperfusión puede ocurrir.

Hipotermia profunda miocárdica global.

El corazón puede ser enfriado de forma profunda por el propio líquido de perfusión, de forma tópica con el empleo de suero

salino muy frío, o por una combinación de ambos, tras lo cual la aorta es pinzada (65, 66). La cirugía es realizada durante un único periodo de pinzamiento aórtico. En la práctica clínica, la temperatura del miocardio está alrededor de los 22°C con este método (67), y la mayoría de los cirujanos creen que esto permite una isquemia global miocárdica “segura” entre los 45-60 minutos. Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica empleando este método mostró que existe la misma cantidad de necrosis que con la perfusión continua por los ostia coronarios individuales (66). Se puede emplear como método de protección miocárdica en cirugías congénitas en las cuales se va a realizar una hipotermia profunda con parada circulatoria para la consecución de la misma.

Técnicas “cardiopléjicas”.

Las soluciones cardiopléjicas contienen una variedad de agentes químicos, y están diseñadas para parar el corazón rápidamente en diástole, creando un campo quirúrgico en reposo, y proveer una protección frente a la lesión por isquemia-reperfusión.

TABLA 3. TÉCNICAS CARDIOPLÉJICAS.

CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS CARDIOPLÉJICAS
Cardioplejia cristaloides.
Cardioplejia hemática.
Miniplejia.

Tomado de: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Chapter 3: Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition. 1. Philadelphia: Saunders; 2013.

Los principios que serían deseables en todas las protecciones cardiopléjicas se enuncian en los siguientes puntos, según Fallouh y colaboradores (68, 69) (Tabla 4). La solución

cardiopléjica debe inducir una parada diastólica rápida y efectiva, que permita mantener el miocardio relajado y contribuya a minimizar el uso celular de ATP. Debe proporcionar efectos protectores para retrasar el inicio de la lesión irreversible causada por la isquemia global y limitar la extensión de la lesión por la reperfusión. Debe tener efectos reversibles con el lavado de la misma, que permita una pronta recuperación de la función cardíaca. Y por último, debe tener una semivida plasmática corta con nulos efectos tóxicos sobre otros órganos tras el cese de la circulación extracorpórea.

TABLA 4. PRINCIPIOS DE LA CARDIOPLEJIA IDEAL.

PRINCIPIOS DESEABLES PARA LA SOLUCIÓN CARDIOPLÉJICA.
Parada diastólica.
Protección miocárdica.
Reversible.
Baja toxicidad.

Adaptado de Fallouh y colaboradores. En Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. Current opinion in pharmacology. 2009;9(2):220-6; y Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. Pharmacology & therapeutics. 2010;127(1): 41-52.

El método predominante de protección miocárdica durante la cirugía cardíaca en la actualidad es la cardioplejía hiperpotasémica que induce una parada diastólica despolarizada de la fibra miocárdica. Desde su desarrollo en los años 1970, el único cambio real ha sido la introducción de la sangre como vehículo de la misma. Aunque la cardioplejía hemática se ha mostrado como “superior” a la cardioplejía cristalóide, esta ventaja es marginal y esto puede explicar el uso continuado de cardioplejía cristalóide por algunos cirujanos (70, 71). En una encuesta realizada en 2004 en Reino Unido se encontró que los cirujanos cardíacos empleaban para la cirugía coronaria: en un

56% cardioplejia hemática fría, en un 14% cardioplejia hemática normotérmica, en un 14% cardioplejia cristaloiide, en un 21% usaban infusión retrógrada de sangre y en un 16% no empleaban ninguna cardioplejia, prefiriendo el pinzamiento intermitente con fibrilación (72).

Cardioplejia cristaloiide.

Existen dos tipos básicos de soluciones cardiopléjicas cristaloides: el tipo intracelular y el tipo extracelular. Los primeros se basan en la ausencia o la baja concentración de sodio y calcio (ejemplos: Collins, Roe, Stanford, Brestchneider –Custodiol®-). Los segundos se basan en las relativas altas concentraciones de sodio, calcio y magnesio (ejemplos: Buckberg –Cardi-Braun®, St. Thomas n°2 –Plegisol®, Celsior).

Las soluciones cardiopléjicas suelen incluir en su formulación: citrato-fosfato-dextrosa (CPD), tris-hidroximetil-aminometano (THAM) o bicarbonato (como tampones), y cloruro potásico (20-30 mmol/L). El CPD se usa para reducir el calcio iónico, el tampón (THAM o bicarbonato) se usa para mantener un pH alcalino de la solución de aproximadamente 7.8, y el cloruro potásico se usa para parar el corazón en diástole.

La solución de Buckberg (Cardi-Braun®, B. Braun Medical S.A., Barcelona), de tipo extracelular, en realidad son dos tipos de soluciones distintas. La Cardi-Braun® M (para inducción y mantenimiento) y la Cardi-Braun R® (para reperfusión). Esta última contiene aspartato y glutamato, aparte de glucosa, para favorecer la generación de ATP a través del ciclo de Krebs. Ambas soluciones tienen una osmolaridad muy elevada (superior a 600 mOsm/L) con la intención de prevenir el edema tisular.

Cardioplejia hemática.

Aunque existen varias formulaciones, se prepara usualmente con sangre autóloga del propio paciente que se obtiene del propio circuito de circulación extracorpórea cuando el paciente esta en bomba combinada con una solución cristaloiide. Previo a la administración de la cardioplejia hemática, la temperatura de mezcla puede modificarse mediante un intercambiador de calor.

Se habla de cardioplejía hemática fría -entre 4-12°C-, templada – alrededor de 30°C- y caliente o normotérmica, alrededor de 36°C. La relación entre el volumen de sangre y el volumen de solución cardiopléjica puede variar, siendo las más comunes las relaciones 8:1, 4:1 y 2:1. Esta relación influye en el hematocrito final de la cardioplejía hemática infundida. El uso de sangre como vehículo para el potasio como inductor del paro cardíaco tiene diversas ventajas, que se muestran en la Tabla 5 (73).

TABLA 5. VENTAJAS DEL USO DE LA SANGRE COMO VEHÍCULO PARA EL POTASIO COMO INDUCTOR DE LA PARADA CARDÍACA.

VENTAJAS DEL USO DE LA SANGRE COMO VEHÍCULO PARA EL POTASIO COMO INDUCTOR DE LA PARADA CARDÍACA:
Medio oxigenado.
Limita la hemodilución.
Excelente capacidad de tampón del equilibrio ácido-base.
Propiedades oncóticas.
Composición electrolítica y pH fisiológico.
Contiene antioxidantes y depuradores de radicales libres de oxígeno.
Menos complejo de preparar que otras soluciones.

Adaptado de Barner HB. Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(6):1354-67.

Miniplejía.

El uso de sangre no diluida usando una mínima cantidad de aditivos, también ha sido efectiva (54, 55, 74-76). El aditivo principal es el cloruro de potasio como agente cardiopléjico (54). Algunos abogan por añadir también sulfato de magnesio (75). Se utiliza de forma intermitente (cada 15-20 minutos), de forma anterógrada por la raíz aórtica y/u ostia coronarios, y a

temperatura templada o normotérmica. Es más barato ya que se trata de transferir sangre de la perfusión desde el oxigenador de la circulación extracorpórea a través de una bomba-intercambiador de calor añadiendo suficiente KCl para hacerlo cardiopléjico.

Justificación del estudio.

Desde el año 2006, se están empleando en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario de Alicante dos técnicas de protección miocárdica cardiopléjica distintas. En ambas técnicas de protección miocárdica, la solución resultante se perfunde en normotermia, y según intervalos de tiempo estrictos (cada 20 minutos).

La primera técnica consiste en el uso de cardioplejía hemática intermitente 4:1 con solución de Buckberg, empleando la sangre autóloga del paciente. La sangre es obtenida del circuito de circulación extracorpórea, y es mezclada en proporción 4:1 con solución de Buckberg –Cardi-Braun M®, B. Braun Medical S.A.-. En nuestro centro, se utiliza como técnica cardiopléjica estándar en cualquier cirugía no coronaria en la que no se realice hipotermia moderada o profunda.

La segunda técnica es la miniplejía, que consiste en el empleo de sangre autóloga del paciente también obtenida del circuito de circulación extracorpórea como vehículo para la administración de potasio (54, 55). Dicha sangre, sin diluir, con la adición de cloruro de potasio según un protocolo bien definido constituye una técnica de protección miocárdica barata y fácil de preparar y administrar por el perfusionista. En nuestro centro, constituye la técnica cardiopléjica estándar en cirugía coronaria con CEC.

Dada nuestra experiencia satisfactoria en el uso de miniplejía en cirugía coronaria con CEC, nos preguntamos si no sería posible emplearla en otros tipos de cirugía en los que utilizamos los mismos circuitos de circulación extracorpórea que en la cirugía coronaria. La miniplejía proporcionaría una serie de beneficios con respecto a la cardioplejía hemática 4:1 (Tabla 6), que justificarían su comparación de forma controlada en cirugía valvular aórtica electiva (3).

 TABLA 6. BENEFICIOS DE LA MINIPLEJIA SOBRE LA CARDIOPLEJIA HEMÁTICA.

VENTAJAS DEL USO DE LA MINIPLEJIA RESPECTO A LA CARDIOPLEJIA HEMÁTICA 4:1:
Mejor coste-efectividad.
Mayor facilidad de uso por parte del perfusionista.
Mejor control de la infusión de potasio.
Limita la sobrecarga de fluidos y vasodilatación sistémica.
Menor edema tisular (miocárdico) y tras la reperfusión.

Tomado de Panos AL. *The history of myocardial protection*. In: Salerno TA, Ricci M, editors. *Myocardial Protection*: John Wiley & Sons; 2008. p. 1-12.

Antes de iniciar un estudio, y con el fin de conocer si la pregunta que nos planteábamos ya había sido contestada con anterioridad, realizamos una búsqueda bibliográfica sistemática siguiendo el sistema P-I-C-O (*Patient/Problem – Intervention – Comparison/Control – Outcome*) de la Medicina Basada en la Evidencia (77). Se comprobó que no existía ningún estudio que hubiese comparado entre sí (ni en términos de superioridad, ni de igualdad, ni de inferioridad) ambos métodos de protección miocárdica cardiopléjica, en normotermia, con administración intermitente, en cirugía valvular aórtica electiva.

Sólo existía un único estudio que hubiese comparado la cardioplejía hemática fría (4°C) 4:1 con solución de St. Thomas II (Plegisol®) con administración intermitente y la miniplejía. Dicho trabajo se trataba de un estudio de tipo caso-control, en pacientes de más de 75 años sometidos a cualquier tipo procedimiento de cirugía cardíaca (76). En dicho estudio se comparaba de forma no controlada otro tipo de composición de la cardioplejía hemática (solución de St. Thomas II) con la miniplejía, y la temperatura de administración de las dos soluciones no era la misma (hipotermia

frente a normotermia), con lo que no contestaba satisfactoriamente nuestra pregunta.

Por todo ello, se consideró adecuado realizar el presente trabajo que avalase el uso con seguridad de la miniplejía en este grupo de pacientes.





HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La hipótesis nula (H_0) de este estudio supone que la miniplejía es inferior a la cardioplejía hemática normotérmica intermitente con solución de Buckberg. La diferencia de las medias entre ambas muestras no es inferior a un umbral de no-inferioridad.

- $H_0: \mu_E \geq \mu_R + \Delta$
- $H_0: \mu_E - \mu_R \geq +\Delta$

La hipótesis alternativa (H_1) de este estudio supone que la miniplejía es no-inferior a la cardioplejía hemática normotérmica intermitente con solución de Buckberg. La diferencia de las medias entre ambas muestras es inferior a un umbral de no-inferioridad.

- $H_1: \mu_E < \mu_R + \Delta$
- $H_1: \mu_E - \mu_R < +\Delta$

El estadístico para el contraste de la hipótesis sería una prueba de equivalencia para no-inferioridad entre muestras. En esta prueba estadística, la diferencia entre la media del grupo referencia (μ_R) y la media del grupo experimental (μ_E) será inferior a un umbral previamente establecido (Δ , delta). Si el valor de p en dicho contraste es $<0,05$ entonces podremos concluir la no inferioridad del grupo experimental sobre el grupo de referencia.



OBJETIVOS DEL TRABAJO.

Objetivo primario.

El objetivo primario de la investigación es evaluar una estrategia de protección miocárdica frente a otra, ambas administradas en normotermia y de forma intermitente cada 20 minutos, en términos de no-inferioridad, en pacientes con estenosis aórtica y cirugía valvular aórtica electiva.

Para ello se definen dos grupos de comparación, un grupo de referencia y un grupo experimental. El grupo de referencia, denominado CH, es el grupo al que se administra cardioplejia hemática 4:1 con solución de Buckberg (Cardi-Braun M®, B. Braun Medical, S.A, Barcelona). El grupo experimental, denominado MP, es el grupo al que se le administra miniplejia.

La variable sobre la que se construye el contraste de hipótesis de no inferioridad es la concentración de troponina T en suero máxima alcanzada en el postoperatorio. Para que la comparación sea válida ambos grupos deben ser iguales entre sí en todo, salvo en aquello que se pretende comparar (la intervención), por lo que se opta por la realización de un ensayo clínico aleatorizado que elimine los posibles errores sistemáticos en la misma.

Objetivos secundarios.

Los objetivos secundarios del presente estudio son los siguientes:

- Comparar los niveles de troponina T en los puntos temporales definidos en los grupos de intervención.
- Analizar la correlación entre los tiempos de pinzamiento aórtico y niveles de troponina T máxima en los grupos de intervención.
- Evaluar si los niveles de troponina T máxima, en ambos grupos de intervención, son significativamente inferiores a un umbral previamente definido en la literatura como factor pronóstico

independiente (78-80).

- Comprobar si existen diferencias en los niveles de hematocrito a la entrada en CEC y a la salida de CEC en los grupos de intervención.
- Evaluar si existen diferencias en el uso de fármacos inotrópicos (dopamina, dobutamina), uso de vasoconstrictores (noradrenalina) y uso de balón de contrapulsación intra-aórtico en el postoperatorio, en los grupos de intervención.
- Comprobar si existen diferencias entre ambos grupos en la duración de la estancia postoperatoria en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Analizar la aparición de arritmias en ambos grupos en los periodos intraoperatorio y postoperatorio inmediato, así como la actividad eléctrica en la reperfusión tras el despinzamiento aórtico, la necesidad de desfibrilación, la cantidad de energía que se precisó para desfibrilar el corazón tras el despinzamiento aórtico y el número de intentos de desfibrilación.
- Evaluar si existen diferencias en ambos grupos en términos de mortalidad intrahospitalaria o dentro de los primeros 30 días.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Diseño y ámbito del estudio.

Se realizó un ensayo clínico con dos tipos de intervención cuyas características se detallan en la Tabla 7 (81-88).

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO DEL ESTUDIO.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO
Grupos paralelos.
Asignación aleatoria.
Análisis por intención de tratar.
Enmascaramiento a doble ciego.
Unicéntrico.
Comparación para “no-inferioridad”.

Principales características que definen el diseño del presente estudio.

A los pacientes reclutados, se les asignó de forma aleatoria, a recibir uno de los tipos de intervención mediante el uso de sobres cerrados y numerados a disposición del perfusionista. Únicamente el perfusionista conocía el tipo de cardioplejia a administrar previamente al comienzo de cada cirugía. Ni el paciente, ni el personal que asistía al paciente en la fase preoperatoria o postoperatoria tenía conocimiento de la cardioplejia empleada hasta el cierre del periodo de inclusión. El enmascaramiento a doble ciego se rompió al finalizar el estudio para poder describir y analizar los resultados del mismo.

Los dos grupos de intervención fueron el grupo de referencia (CH) en el que se realizó la protección miocárdica con cardioplejía hemática en proporción 4:1 con solución de Buckberg (Cardi-Braun Mantenimiento®, B. Braun Medical), y el grupo experimental (MP) en el que se realizó la protección miocárdica con miniplejía. En ambos grupos la solución cardiopléjica se administró a la misma temperatura (en normotermia), de forma intermitente cada 20 minutos, y por vía anterógrada, mientras duraba la fase de pinzamiento aórtico.

Previamente al inicio de la inclusión de pacientes en el estudio, se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Departamento de Salud 19 (Hospital General Universitario de Alicante) de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (89).

Por su diseño metodológico, se trataba de un ensayo clínico de no-inferioridad entre dos técnicas quirúrgicas de protección miocárdica. Ambas técnicas se emplean de forma habitual en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario de Alicante, y son propias de la Especialidad Médica de Cirugía Cardiovascular. Al no ser recogidos datos de tratamientos con medicamentos, ni productos sanitarios, se consideró por dicho Comité que no procedía la evaluación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ni la asignación de número EUDRACT.

Asumiendo el tamaño muestral necesario y la actividad del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario de Alicante, se estimó antes la puesta en marcha del estudio, que el período de reclutamiento estaría en torno a los 18 meses, aunque su cierre estuvo sujeto a la inclusión del total de pacientes estimados.

Razones para elegir un ensayo clínico de no-inferioridad.

Las razones para elegir un ensayo de no-inferioridad de una intervención frente a otra puede ser interesante por diversos motivos (86), detallados en la Tabla 8.

TABLA 8. PRINCIPALES RAZONES POR LAS QUE UN ESTUDIO DE NO-INFERIORIDAD PODRÍA SER DESEABLE.

RAZONES PARA ELEGIR UN ENSAYO DE NO-INFERIORIDAD.
No es ético realizar un ensayo frente a placebo.
La intervención experimental no se espera que sea mejor que la control en su objetivo de eficacia primario, pero es mejor en otros aspectos de eficacia.
La intervención experimental no se espera que sea mejor que la control en su objetivo de eficacia primario, pero es más barato o más fácil de administrar.
La intervención experimental no se espera que sea mejor que la control en su objetivo de eficacia primario dentro de un ensayo clínico, pero su efectividad en condiciones de empleo real puede aumentar por mejor adherencia al tratamiento.

Adaptado de Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases. 2008;66(2):150-4.

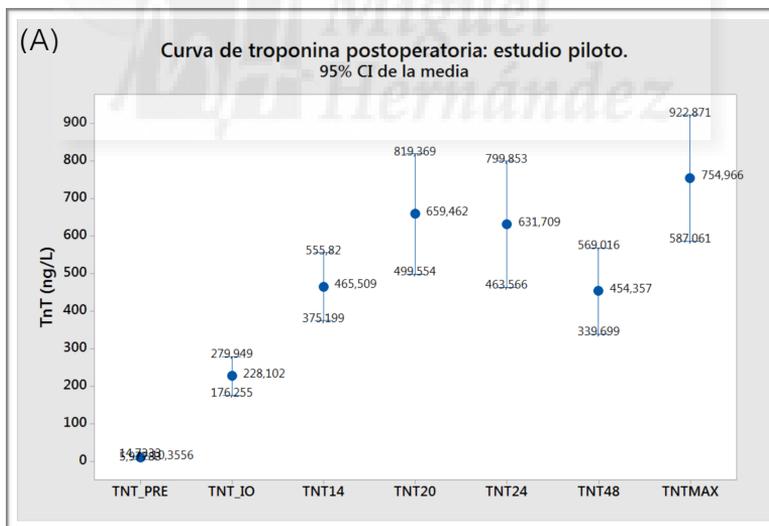
En nuestro caso particular, pensábamos que la intervención experimental nos proporcionaba beneficios adicionales como un menor coste directo por procedimiento y una mayor facilidad de administración por parte del perfusionista. Además de forma empírica, se había comprobado que los pacientes coronarios en los que se empleaba miniplejía tenían menores arritmias en la reperusión y menores necesidades de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico.

Cálculo del tamaño muestral.

Para el cálculo del tamaño muestral se tuvo en consideración que el diseño estadístico para el contraste de hipótesis consistió en un ensayo de no-inferioridad de una intervención de referencia frente a otra experimental. En un estudio de estas características debe definirse antes del comienzo del mismo un umbral de no-inferioridad (Δ , delta).

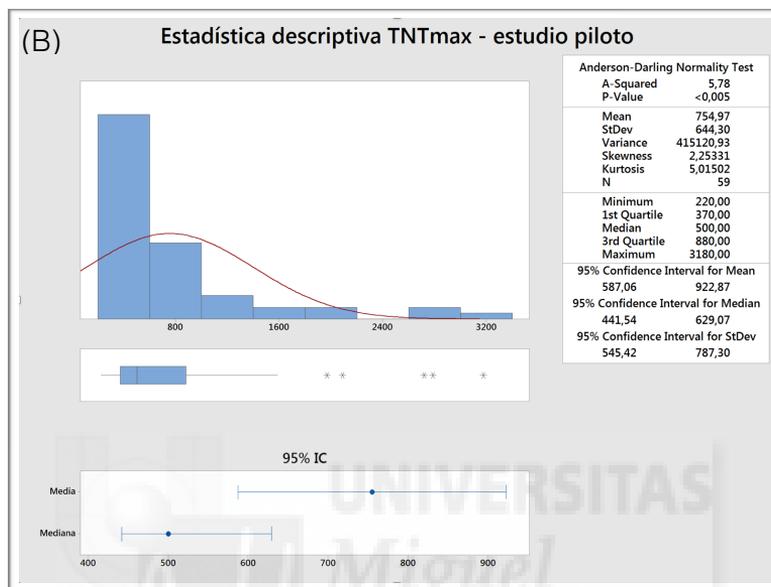
Para estimar dicho umbral necesitábamos conocer cual era el efecto esperable en el grupo de CH. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes que hubiesen sido incluidos en el ensayo, y que durante todo el año 2011 recibieron la protección miocárdica del grupo de referencia. Se recogieron datos de forma retrospectiva de un total de 59 pacientes que hubiesen sido incluidos en nuestro ensayo. Habían registrados niveles de troponina T máxima en 59 (100%) de ellos. En base a esta cohorte de pacientes, se estimaron la distribución muestral de los niveles de troponina T máxima, y la curva de los niveles de troponina T en el postoperatorio. Se estudio si la distribución de la troponina T máxima seguía una distribución normal mediante la prueba de Anderson-Darling. La estimación de la media (μ_R) y desviación estándar (σ_R) de los niveles postoperatorios de troponina T máxima del grupo de referencia de dicho estudio descriptivo de 2011, se recogen en las Figuras 1A y 1B.

FIGURA 1A. CURVA DE TROPONINA T POSTOPERATORIA EN EL ESTUDIO PILOTO PARA EL CALCULO DEL UMBRAL DE NO-INFERIORIDAD.



(A) Se representa la curva de troponina T en el total de los pacientes incluidos en el estudio piloto. Las barras de error corresponden al intervalo de confianza para el 95% de la media muestral. TnT: concentración de troponina T en plasma, TNT_PRE: troponina T preoperatoria, TNT_IO: troponina T intraoperatoria, TNT_14: troponina T a las 2h, TNT20: troponina T a las 6, TNT24: troponina T a las 8h del día postoperatorio 1, TNT48: troponina T a las 8h del día postoperatorio 2, y TNTMAX: troponina T máxima alcanzada en las determinaciones.

FIGURA 1B. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LOS NIVELES DE TROPONINA T MÁXIMA EN EL ESTUDIO PILOTO.



(B) Estadística descriptiva del valor troponina T máxima del estudio piloto. Destaca la distribución normal de la variable según el test de Anderson-Darling, con una media muestral ($\mu_R=754,97$ ng/L) y desviación estándar ($\sigma_R=644,30$ ng/L), que nos sirven para establecer el umbral de no-inferioridad según unas premisas. TNTmax: troponina T máxima alcanzadas en las determinaciones analíticas.

Empleando estos datos, se calculó un $\Delta=+474,24$ ng/L en la concentración en suero de troponina T máxima en el postoperatorio. Este umbral supondría que la diferencia de las medias entre el grupo experimental (μ_E) y referencia (μ_R) no superase un aumento del +15%.

Con ese umbral de no inferioridad, se determinó que la potencia estadística del estudio fuera de $(1-\beta)=0.9$ y el nivel de significación estadístico fuera de $\alpha=0.05$. Asumiendo todos estos condicionantes ($\Delta =+474,24$ ng/L en la troponina T máxima, una potencia estadística $(1-\beta)=0.9$ y un error $\alpha=0.05$), el tamaño muestral que se precisaba fue de 33 pacientes por cada grupo del estudio, es decir, un total de 66 pacientes.

Recogida de datos.

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva en un formulario de trabajo anonimizado para cada caso, ver Figura 4. Los datos recogidos, se tabularon posteriormente en una hoja de cálculo diseñada a tal fin (Apple Numbers, California, Estados Unidos), y posteriormente se analizaron en un paquete informático de estadística, MiniTab 17 para Windows. Se recogieron datos a lo largo de todo el proceso asistencial de cada paciente de forma prospectiva. En las Tablas 9-11 se enumeran las variables registradas (datos preoperatorios, datos intraoperatorios y datos postoperatorios).

FIGURA 4. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS.

The figure shows two pages of a data collection form. The left page is the front side (ANVERSO) and the right page is the back side (REVERSO).

ANVERSO (Front Page):

- Header:** HOSPITAL GENERAL Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA SANTIAGO DE COMPOSTELA INSTITUTO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA
- Form ID:** FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS
- Fields:**
 - Edad: ____ años
 - Género: M ____ F ____
 - Talla: ____ cm
 - Peso: ____ kg
 - A.S.C.: ____ ml
 - Riesgo quirúrgico estimado: EuroSCORE: ____ % EuroSCORE-II: ____ %
 - DATOS DEMOGRÁFICOS-PREOPERATORIOS:**
 - Diagnóstico: EAO ____ DLAO ____
 - Etiología: DEG ____ CONG ____ OTRAS ____
 - Ecocardiograma: A MAX: ____ mmHg A MED: ____ mmHg FVVI: ____ % DTVI: ____ DTVI1: ____ mm Masa: ____ g
 - Análisis: T₁: ____ mg/L Creatinina: ____ mg/dL Hb: ____ g/L
 - DATOS INTRAOPERATORIOS:**
 - Prótesis: M ____ B ____ Tamaño: ____
 - Ampliación rate: S ____ N ____
 - Duración CEC: ____ min Tiempo XAo: ____ min N° de hits ____
 - Cardioplejía: Volumen: ____ ml Hematocrito = (CEC): Pre-CEC: ____ % Post-CEC: ____ % Potasio ⁴⁰: Pre-CEC: ____ mEq/L Post-CEC: ____ mEq/L Post-XAo: ____ mEq/L Troponina T: T₁: ____ ng/L
 - Actividad electrocardiográfica RS ____ en la superficie: P1/TV ____ Desfibrilación: S ____ N ____ Aritmia: a MCP ____ Múltiple (s): ____ Total: ____

REVERSO (Back Page):

- Header:** HOSPITAL GENERAL Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA SANTIAGO DE COMPOSTELA INSTITUTO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA
- Form ID:** FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS
- Fields:**
 - Fibrinólisis (mg/kg): ____
 - DFM: ____
 - NA: ____
 - BGAa: S ____ N ____
 - DATOS POSTOPERATORIOS:**
 - Cerveza niveles de Troponina T: ____ T₁ pre: ____ mg/L
 - DPO-0: 14h T₁ post: ____ mg/L 20h T₁ post: ____ mg/L
 - DPO-1: 8 h T₁ post: ____ mg/L
 - DPO-2: 8 h T₁ post: ____ mg/L
 - ESTANCIA EN UNIDAD DE CRÍTICOS: ____ horas
 - ARITMIAS: BAV S ____ N ____ (TRANSITORIO: ____ PERMANENTE: ____)
 - FA S ____ N ____ (PAROXÍSTICA: ____ PERMANENTE: ____)
 - SITUACIÓN DEL PACIENTE A LOS 30 DÍAS: V ____ E ____

Para cada enfermo incluido en el estudio se empleó un formulario de recogida de datos. Se recogieron datos a lo largo de todo el proceso asistencial de cada paciente. Estos datos fueron divididos en datos preoperatorios, datos intraoperatorios y datos postoperatorios.

Variables recogidas en el periodo preoperatorio.

TABLA 9. VARIABLES RECOGIDAS EN EL PERIODO PREOPERATORIO.

Variable	Tipo	Descripción	Unidades - Valores
Edad	Continua	Edad del paciente en la fecha de inclusión.	Años
Género	Dicotómica	Sexo del paciente. Hombre (H) o mujer (M).	H M
Diagnóstico	Categoría	Diagnóstico preoperatorio del paciente.	EAO DLAO
Etiología	Categoría	Etiología de la valvulopatía aórtica.	Congénita Degenerativa Otras
Talla	Continua	Talla del paciente el día previo a la cirugía en un tallímetro ubicado en la planta de hospitalización.	cm
Peso	Continua	Peso del paciente el día previo a la cirugía en una balanza ubicada en la planta de hospitalización.	kg
SC	Continua	Medida derivada del peso y la talla del paciente. Se calculo utilizando la fórmula de DuBois.	m ²
EuroSCORE I	Continua	Estimación de la mortalidad perioperatoria individual del paciente empleando la escala EuroSCORE I.	%
EuroSCORE II	Continua	Estimación de la mortalidad perioperatoria individual del paciente empleando la escala EuroSCORE II.	%
Gmax	Continua	Medición en el ecocardiograma preoperatorio por doppler del gradiente transvalvular aórtico máximo.	mmHg
Gmed	Continua	Medición en el ecocardiograma preoperatorio por doppler del gradiente transvalvular aórtico medio.	mmHg
FEVI	Continua	Medición en el ecocardiograma preoperatorio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se empleo el método Teichholz.	%
DTDVI	Continua	Medición en el ecocardiograma preoperatorio en modo 2D de la máxima distancia en telediástole en el ventrículo izquierdo.	mm

Variable	Tipo	Descripción	Unidades - Valores
DTSVI	Continua	Medición en el ecocardiograma preoperatorio en modo 2D de la máxima distancia en telesístole en el ventrículo izquierdo.	mm
Masa VI	Continua	Estimación en el ecocardiograma preoperatorio de la masa ventricular.	mg
Cr preop	Continua	Valor de la creatinina en la analítica preoperatoria obtenida el día previo a la cirugía.	mg/dL
Hto preop	Continua	Valor del hematocrito en la analítica preoperatoria obtenida el día previo a la cirugía.	%
Hb preop	Continua	Valor de la hemoglobina en la analítica preoperatoria obtenida el día previo a la cirugía.	g/L
TnT preop	Continua	Valor de la troponina T en suero en la analítica preoperatoria obtenida el día previo a la cirugía.	ng/L

Las variables recogidas en el periodo preoperatorio fueron demográficas, clínicas, ecocardiográficas y analíticas. El EuroSCORE I (90, 91) y el EuroSCORE II (92) son escalas de riesgo preoperatorio de uso generalizado en Cirugía Cardiovascular que han sido validadas para su uso en múltiples escenarios clínicos (93) y poblaciones como la española(94). Los niveles de troponina fueron medidos mediante el método inmunoquímico de electroquimioluminiscencia en el laboratorio de Análisis Clínicos urgentes del Hospital General Universitario de Alicante (95-99). El test empleado fue el "Elecsys Troponin T hs STAT" de Roche Diagnostics GmbH (Manheim, Alemania) de uso habitual en el mencionado laboratorio. Este test tiene una sensibilidad analítica de 3 ng/L, un intervalo de medición de 3-10000 ng/L y un percentil 99 en individuos normales de < 14 ng/L (IC 95% 12.7 – 24.9 ng/L).

Variables recogidas en el periodo intraoperatorio.

TABLA 10. VARIABLES RECOGIDAS EN EL PERIODO INTRAOPERATORIO.

Variable	Tipo	Descripción	Unidades - Valores
Prótesis	Categórica	Tipo de prótesis empleada, con marca y modelo.	Edwards magna Medtronic mosaic SJ HP Regent SJ Trifecta
Tamaño	Ordinal	Tamaño de la prótesis implantada.	mm
Ampliación raíz	Dicotómica	Se registró si se realizó un procedimiento de ampliación de raíz aórtica.	Si No
TCEC	Continua	Duración de la circulación extracorpórea.	min
TXAo	Continua	Duración del pinzamiento aórtico.	min
#Dosis	Continua	Número de veces que se administró una dosis de cardioplejía.	-
Dosis	Continua	Volumen de cardioplejía administrada.	mL
Hto preCEC	Continua	Valor del hematocrito inmediatamente anterior a la entrada en CEC.	%
Hto postCEC	Continua	Valor del hematocrito inmediatamente posterior a la salida de CEC.	%
K preCEC	Continua	Valor del potasio en suero inmediatamente anterior a la entrada en CEC.	mmol/L
K postTXAo	Continua	Valor del potasio en suero en la analítica intraoperatoria obtenida tras el desplazamiento aórtico.	mmol/L
K postCEC	Continua	Valor del potasio en suero inmediatamente posterior a la salida de CEC.	mmol/L
TnT IO	Continua	Valor de la troponina T en suero en la analítica intraoperatoria obtenida tras el desplazamiento aórtico.	ng/L
Actividad eléctrica reperfusión	Categórica	Se registró el ritmo cardíaco en el intraoperatorio inmediatamente tras el despinzamiento aórtico.	Asistolia+MCP FV-TV RS

Variable	Tipo	Descripción	Unidades - Valores
Desfibrilación	Dicotómica	Necesidad de desfibrilación con un choque eléctrico en el intraoperatorio inmediatamente tras el despinzamiento aórtico.	Si No
#Desfibrilación	Continua	Número de veces que precisó desfibrilación con un choque eléctrico en el intraoperatorio inmediatamente tras el despinzamiento aórtico.	-
Energía	Continua	Cantidad de energía empleada en la desfibrilación con choque eléctrico en el intraoperatorio inmediatamente tras el despinzamiento aórtico.	J
Tx IO	Continua	Unidades de concentrados de hematíes que se transfundieron en quirófano.	-

El procedimiento de ampliación de la raíz aórtica consistió en la empleo de la técnica descrita por Nicks (100). El volumen de cardioplejía administrado en cada paciente y que se registró es el total de líquido infundido (sangre y solución cardiopléjica en proporción 4:1 en el caso de la cardioplejía hemática, y sangre con solución de cloruro potásico en el caso de la miniplejía). Para diversas medidas (Hto preCEC, Hto postCEC, K preCEC, K postCEC) se empleó el analizador de gases que se encuentra en el quirófano. Para otras medidas (K postXAo, TnT-IO) se envió una muestra de sangre al laboratorio de Análisis Clínicos urgentes del Hospital General Universitario de Alicante.

Hernández

Variables recogidas en el periodo postoperatorio.

TABLA 11. VARIABLES RECOGIDAS EN EL PERIODO POSTOPERATORIO.

Variable	Tipo	Descripción	Unidades - Valores
TnT_2h	Continua	Valor de la troponina T en suero en la analítica tomada a las 14h del día postoperatorio 0, coincidente con la llegada del paciente a Unidad de Reanimación o Unidad de Cuidados Intensivos.	ng/L
TnT_6h	Continua	Valor de la troponina T en suero en la analítica tomada a las 20h del día postoperatorio 0.	ng/L
TnT_24h	Continua	Valor de la troponina T en suero en la analítica tomada a las 8h del día postoperatorio 1 que es la analítica de control habitual en la mañana siguiente a la cirugía.	ng/L
TnT_48h	Continua	Valor de la troponina T en suero en la analítica tomada a las 8h del día postoperatorio 2 que es la analítica de control habitual en el día postoperatorio 2.	ng/L
TnT_max	Continua	Valor de la troponina T máxima alcanzado.	ng/L
DPM	Continua	Dosis de fármaco empleado en el postoperatorio del paciente indexado por la superficie corporal.	mg/kg/m ²
DBT	Continua	Dosis de fármaco empleado en el postoperatorio del paciente indexado por la superficie corporal.	mg/kg/m ²
NA	Continua	Dosis de fármaco empleado en el postoperatorio del paciente indexado por la superficie corporal.	mg/kg/m ²
Uso del BCIAo	Dicotómica	Necesidad de uso del BCIAo.	Si No
Arritmias en el postoperatorio	Catagórica	Se registró la aparición de arritmias en el postoperatorio, durante el ingreso hospitalario del paciente.	No BAV, permanente BAV, transitorio FA, permanente FA, transitoria
Estancia UCI	Continua	Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.	h

Variable	Tipo	Descripción	Unidades - Valores
Situación paciente a 30d	Dicotómica	Se recogió la situación de cada paciente a los 30 días de la cirugía. Para ello se consultó el seguimiento en Consultas Externas de cada paciente en la Historia Clínica del Hospital General Universitario de Alicante	Muerto Vivo

Los niveles de troponina fueron medidos mediante el método inmunoquímico de electroquimioluminiscencia en el laboratorio de Análisis Clínicos urgentes del Hospital General Universitario de Alicante (95-99). El test empleado fue el "Elecsys Troponin T hs STAT" de Roche Diagnostics GmbH (Manheim, Alemania) de uso habitual en el mencionado laboratorio. Este test tiene una sensibilidad analítica de 3 ng/L, un intervalo de medición de 3-10000 ng/L y un percentil 99 en individuos normales de < 14 ng/L (IC 95% 12.7 – 24.9 ng/L).



Selección de pacientes.

Se reclutaron de forma consecutiva en el Hospital General Universitario de Alicante, hasta completar el tamaño muestral calculado para completar el objetivo primario, a todos los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y no cumplieron con ningún criterio exclusión. Los pacientes recibieron una hoja de información al paciente y un consentimiento informado, previo a la inclusión en el estudio, como es preceptivo según la legislación vigente.

Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión se enumeran en la Tabla 12.

TABLA 12. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA SER ELEGIBLE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.
Pacientes mayores de edad (>18 años).
Diagnóstico de estenosis aórticas graves en las que la insuficiencia aórtica fuera como máximo moderada.
Cirugía de sustitución valvular aórtica electiva.
Acceso por esternotomía media.
Sin otros procedimientos acompañantes (salvo ampliación de raíz aórtica).

Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión se enumeran en la Tabla 13.

TABLA 13. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA NO SER ELEGIBLE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	
Pacientes menores de edad (<18 años).	Infarto de miocardio previo.
Reoperación.	Enfermedad coronaria significativa,
Cirugía de sustitución valvular aórtica no electiva: urgencia o emergencia.	Insuficiencia renal en hemodiálisis.
Acceso distinto de esternotomía media.	Disfunción hepática (Child-Pugg B, C).
Otros procedimientos acompañantes (salvo ampliación de raíz aórtica).	Negativa a participar.

Plan de trabajo.

Técnica quirúrgica.

La técnica quirúrgica consistió en una cirugía estándar de sustitución valvular aórtica a través de esternotomía media completa en todos los pacientes. Se usó un circuito de circulación extracorpórea de tipo cerrado, con las líneas minimizadas al máximo, con mínima interfase sangre-aire (Maquet-Cardiopulmonary Minimal Extracorporeal Circulation MECC, Rastatt, Alemania). La perfusión en el circuito de circulación extracorpórea fue pulsátil, en normotermia o hipotermia ligera. La canulación arterial se realizó en la aorta ascendente, y la canulación venosa en la aurícula derecha con una única cánula atrio-caval. En todos los enfermos se empleó un drenaje activo con un catéter a través de la vena pulmonar superior derecha para descomprimir las cavidades izquierdas, y se emplearon maniobras de Valsalva y aspiración por la línea de raíz de aorta como maniobras de desaireación de las cavidades intracardíacas.

La protección miocárdica se administró en todos los pacientes por vía anterógrada y en intervalos de tiempo iguales, independientemente del grupo de protección miocárdica asignado. El procedimiento quirúrgico consistió en la sustitución valvular aórtica por una prótesis mecánica o biológica según precisase el paciente en todos los casos. No se realizaron otros procedimientos quirúrgicos añadidos, salvo ampliaciones de la raíz aórtica en caso de que fueran necesarias según la técnica descrita por Nicks y colaboradores (100). No se emplearon durante el presente trabajo prótesis valvulares aórticas del tipo "sin sutura" (*sutureless*), o "sin soporte" (*stentless*). En el periodo de inclusión no estaba aprobado el uso en nuestro centro de las primeras, y no se empleaban las segundas.

Técnicas de protección miocárdica empleadas en el estudio.

Se emplearon dos técnicas de protección miocárdica cardiopléjicas en el presente estudio. En ambos grupos, se administró una dosis de sulfato de magnesio previo al despinzamiento aórtico, según protocolo habitual del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario de Alicante (3 g de Sulfato de Magnesio, 2 ampollas de 10 mL de Sulfato de Magnesio 15% Lavoisier). Las particularidades de cada una de ella se describen a continuación.

Cardioplejía hemática.

Es la técnica de protección miocárdica utilizada como referencia. Se basa en el uso de una sustancia cardiopléjica mezclada con sangre en proporción 1 a 4, es decir, una parte de cardioplejía por cada cuatro partes de sangre.

En nuestro estudio empleamos solución de Buckberg, que se comercializa como Cardi-Braun M (o de mantenimiento). Se suministra en bolsa de plástico con dos compartimentos separados, uno de los cuales contiene los componentes electrolíticos, y el otro, el agua disolvente, que deben ser mezclados entre sí antes de su administración. La empleamos a temperatura normotérmica. Su pH aproximado es 8,5 y su

osmolaridad teórica es de 657 mOsm/L. Su composición por 100 mL es: Trometamina 875,6 mg, Citrato sódico 2 H₂O 158,4 mg, Acido cítrico H₂O 19,76 mg, Fosfato monosódico 2H₂O 15,12 mg, Glucosa anhidra 3151,7 mg, Cloruro sódico 986,0 mg, Cloruro potásico 179,6 mg, Agua p.i., c.s. La composición electrolítica es la siguiente: Sodio 18,58 mmol/100 ml, Potasio 2,41 mmol/100 ml, Cloruros 19,28 mmol/100 ml, Fosfatos 0,097 mmol/100 ml, Citratos 0,632 mmol/100 ml.

Aunque puede ser empleada por varias vías de administración, en nuestro estudio se ha empleado en todos los casos de forma anterógrada. Para ello se ha empleado una cánula de infusión de cardioplejía en la raíz de aorta para la primera dosis, y cánulas para la administración individual en los ostia coronarios de las siguientes dosis. De forma rigurosa, pasamos las sucesivas dosis en intervalos de 20 minutos, aunque es preferible acortar esos tiempos en la medida de lo posible si los tiempos de la técnica quirúrgica lo permiten.

Miniplejía.

Es la técnica de protección miocárdica que empleamos como grupo experimental. Se basa en el uso de sangre del paciente que se obtiene del propio circuito de la CEC, junto con una solución de KCl para la adición de potasio de un protocolo definido. Para el uso del KCl, cargamos una jeringa de 50 mL con KCl 2M (14,9%), y procedemos a su administración según un protocolo definido (Tabla 14).

La temperatura a la cual se pasa la mezcla de sangre y KCl es la actual del paciente durante la circulación extracorpórea, que mantenemos entre 35°C – 36°C. La vía de administración de la miniplejía es siempre anterógrada. Para ello se ha empleado una cánula de infusión de cardioplejía en la raíz de aorta para la primera dosis, y cánulas para la administración individual en los ostia coronarios de las siguientes dosis. De forma rigurosa, pasamos las sucesivas dosis en intervalos de 20 minutos, aunque es preferible acortar esos tiempos en la medida de lo posible si los tiempos de la técnica quirúrgica lo permiten.

TABLA 14. PROTOCOLO DE PROTECCIÓN MIOCÁRDICA CON MINIPLEJÍA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE.

PROTOCOLO DE MINIPLEJÍA EN EL HGUA			
DOSIS	FLUJO SANGRE NORMOTÉRMICA	KCL 2M	DURACIÓN
1	300 mL/min 300 mL/min	Bolus 2 mL (4mEq) 150 mL/h	2 min.
2	200 mL/min	120 mL/h	2 min.
3	200 mL/min	60 mL/h	2 min.
4	200 mL/min	60 mL/h	2 min.

Este esquema de administración de la miniplejía esta tomado de: (55) Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, El Khoury GA, Matta AJ, Goenen MJ, et al. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(2):471-7. Es una modificación del esquema original publicado por: (54) Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):398-402.

Aspectos éticos del presente estudio.

El estudio fue presentado como Proyecto de Investigación y aprobado por el CEIC del HGUA, con fecha 11 de abril de 2012 (Ref. CEIC PI2012/26), de acuerdo a la legislación vigente, y fue llevado a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración del Helsinki (2008) y a las normas legales vigentes para estos estudios. En la Figura 5 se presenta la conformidad por dicho CEIC.

Todos los enfermos incluidos fueron informados de forma oral, se les proporcionó una hoja de información al paciente, y firmaron un consentimiento informado.

La recogida de las variables del estudio, especialmente las determinaciones analíticas, no supuso una modificación, ni por exceso ni por defecto, de las exploraciones complementarias que se usaron en la práctica clínica habitual de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía cardíaca. Los pacientes incluidos

en el ensayo clínico recibieron el mismo cuidado postoperatorio que recibió cualquier otro paciente sometido a cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea en el HGUA durante el periodo de estudio, por lo que la inclusión en el estudio no supuso ni una ventaja ni un perjuicio para estos pacientes.

FIGURA 5. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL CEIC DEL HGUA.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

(Ref. CEIC PI2012/26)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 11 de Abril de 2012, y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. Eduardo Bernabeu Sánchez**, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía Cardiaca del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Uso de miniplejía frente a cardioplejia hemática 4:1 con solución de Buckberg, en cirugía valvular aórtica"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha once de Abril de dos mil doce.

Fdo. Elena López Navarro
Secretaria del CEIC

Departamento de Salud de Alicante
Hospital General
Avda. Pintor Baeza, 12 · 03010 ALICANTE · Tel. 965 938 300 · Fax 965 245 971

El estudio fue presentado como Proyecto de Investigación en el CEIC del HGUA según la legislación vigente con referencia Ref. CEIC PI2012/26.

Análisis estadístico.

Objetivo primario.

El estadístico de contraste de hipótesis para el objetivo primario es una prueba de no inferioridad entre muestras. En esta prueba la diferencia entre la media del grupo referencia y la media del grupo experimental debe ser inferior a un umbral previamente establecido (umbral de no-inferioridad, Δ , delta).

Para el contraste de hipótesis del objetivo primario se consideró como estadísticamente significativo un error alfa inferior a 0,05. Si el valor de p es inferior a la significación podremos concluir que para ese nivel de significación estadística, la diferencia entre ambas intervenciones es inferior a dicho umbral.

Objetivos secundarios.

Los estadísticos para el contraste de los objetivos secundarios fueron para las variables continuas, la prueba de t de Student de 2-colas para la comparación de medias de dos muestras independiente (en caso de las distribuciones paramétricas) o la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de medianas de dos muestras independientes (en el caso de las distribuciones no paramétricas). La distribución de cada variable que se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para establecer la correlación entre dos variables continuas se utilizó la prueba de correlación de Spearman. Las variables categóricas fueron analizadas usando la prueba de χ^2 , o el test exacto de Fisher, según fuese apropiado. Se compararon las estrategias de protección frente a un valor umbral que se había definido previamente en la literatura como clínicamente relevante mediante la prueba de t de una muestra frente a un valor determinado (78-80). Para todos los contrastes de hipótesis de los objetivos secundarios se consideró como estadísticamente significativo un error alfa inferior a 0,05.

RESULTADOS.

Descripción de la muestra.

Desde Junio de 2012 a Marzo de 2014 se reclutaron de forma consecutiva todos los enfermos que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión intervenidos en el Hospital General Universitario de Alicante hasta completar el tamaño muestral requerido. En el Anexo 1, se presenta un diagrama de flujos según las normas CONSORT.

Datos preoperatorios.

Variables continuas.

En la Tabla 15, se recogen la descripción de las variables continuas preoperatorias de la muestra total (n=66), y por los grupos de intervención (CH: cardioplejia hemática 4:1 con solución de Buckberg, y MP: miniplejia). Los grupos fueron comparables entre sí, salvo en las variables hematocrito preoperatorio y hemoglobina preoperatoria, que fueron significativamente distintas entre ambos grupos.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $72,68 \pm 8,41$ años, con un talla de $159,92 \pm 10,18$ cm y un peso de $74,90 \pm 12,17$ kg. La superficie corporal media fue de $1,76 \pm 0,19$ m². El riesgo estimado medio fue de EuroSCORE $5,90 \pm 3,13$ y de EuroSCORE II $1,86 \pm 1,12$. Desde el punto de vista ecocardiográfico los valores medios fueron: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (DTDVI) $44,34 \pm 6,73$ mm, diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo (DTSVI) $26,95 \pm 5,71$ mm, masa ventrículo izquierdo estimada de $244,21 \pm 70,58$ g, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) $65,15 \pm 8,96$ % y gradientes transaórticos pico $79,03 \pm 20,46$ mmHg y medio de $50,06 \pm 14,50$ mmHg. Desde el punto de vista de las variables de laboratorio, la creatinina media preoperatoria fue normal $0,84 \pm 0,28$ mg/dL, el hematocrito medio de $36,86 \pm 4,28$ % y la hemoglobina media de $12,28 \pm 1,56$ g/L. Aunque fueron

significativamente diferentes entre ambos grupos los niveles de hematocrito (CH: $35,82 \pm 3,89$ % frente a MP: $37,92 \pm 4,46$ %) y hemoglobina (CH: $11,90 \pm 1,41$ g/L frente a MP: $12,67 \pm 1,63$ g/L), no se consideran estas diferencias como clínicamente relevantes.

TABLA 15. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CONTINUAS PREOPERATORIAS.

VARIABLES	Total (n=66)	CH (n=33)	MP (n=33)	p-valor
Edad (años)	72,68 (8,41)	72,21 (8,65)	73,15 (8,27)	0,654
Talla (cm)	159,92 (10,18)	159,42 (10,80)	160,41 (9,66)	0,698
Peso (kg)	74,90 (12,17)	74,61 (13,50)	75,21 (10,90)	0,845
S.C. (m ²)	1,76 (0,19)	1,76 (0,19)	1,76 (0,20)	0,101
EuroSCORE I	5,90 (3,13)	5,61 (2,80)	6,19 (3,46)	0,458
EuroSCORE II	1,86 (1,12)	2,00 (1,36)	1,71 (0,82)	0,304
Gmax (mmHg)	79,03 (20,46)	80,93 (22,57)	77,07 (18,19)	0,451
Gmed (mmHg)	50,06 (14,50)	51,42 (16,53)	48,69 (12,23)	0,448
FEVI (%)	65,15 (8,96)	64,42 (7,72)	65,87 (10,12)	0,514
DTDVI (mm)	44,34 (6,73)	44,35 (6,71)	44,33 (6,86)	0,988
DTSVI (mm)	26,95 (5,71)	27,61 (4,81)	26,30 (6,50)	0,357
Masa VI (g)	244,21 (70,58)	257,58 (76,92)	230,85 (61,92)	0,125
Cr preop (mg/dL)	0,84 (0,28)	0,82 (0,26)	0,86 (0,28)	0,558
Hto preop (%)	36,86 (4,28)	35,82 (3,89)	37,92 (4,46)	0,046 (*)
Hb preop (g/L)	12,28 (1,56)	11,90 (1,41)	12,67 (1,63)	0,046 (*)
TnT preop (ng/L)	18,26 (16,28)	16,88 (9,13)	19,64 (21,24)	0,496

VARIABLES CONTINUAS expresadas como media y desviación típica (entre paréntesis). * $p < 0,05$: diferencia de medias estadísticamente significativa. S.C.: superficie corporal. Gmax: gradiente transaórtico máximo. Gmed: gradiente transaórtico medio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo. Cr preop: creatinina preoperatoria. Hto preop: hematocrito preoperatorio. Hb preop: hemoglobina preoperatoria. TnT preop: troponina T preoperatoria.

VARIABLES CATEGÓRICAS

Las variables categóricas recogidas en el período preoperatorio de los pacientes incluyeron: el género, el diagnóstico preoperatorio y la etiología.

Género.

Los pacientes incluidos en el presente trabajo se distribuyeron en un 47% de hombres y un 53% de mujeres, siendo más frecuentes

los hombres en el grupo de MP que en el grupo de CH. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del género de los pacientes entre ambos grupos.

TABLA 16. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR GÉNERO.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Género	Femenino	20 (57,1)	15 (42,9)	35 (53,0)
	Masculino	13 (41,9)	18 (58,1)	31 (47,0)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).

Diagnóstico preoperatorio.

El diagnóstico más frecuente fue el de estenosis aórtica grave pura con un 69,7%, siendo el diagnóstico más frecuente en ambos grupos (CH: 66,7% frente a MP: 72,7%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del diagnóstico preoperatorio de los pacientes entre ambos grupos.

TABLA 17. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SU DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Diagnóstico	EAO	22 (66,7)	24 (72,7)	46 (69,7)
	DLAo	11 (33,3)	9 (27,3)	20 (30,3)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis). EAO: estenosis aórtica. DLAo: doble lesión aórtica.

Etiología.

Del total de 66 pacientes, 60 presentaban como etiología la enfermedad degenerativa de la válvula aórtica (CH: 29 y MP: 31). Como segunda causa, mucho más infrecuente fue la etiología congénita (valvulopatía aórtica bicúspide). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la etiología entre ambos grupos.

TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR LA ETIOLOGÍA.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Etiología	Congénita	3 (9,1)	2 (6,1)	5 (7,6)
	Degenerativa	29 (87,9)	31 (93,9)	60 (90,9)
	Otras	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).

Datos intraoperatorios.

Variables continuas.

En la Tabla 19, se recoge la descripción de las variables continuas intraoperatorias de la muestra total (n=66) y por los grupos de intervención. Los grupos fueron comparables entre sí, no encontrándose diferencias en las medias de las variables entre ambos grupos de intervención.

TABLA 19. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CONTINUAS INTRAOPERATORIAS.

VARIABLES	Total (n=66)	CH (n=33)	MP (n=33)	p-valor
T-CEC (min)	85,97 (11,65)	86,12 (11,67)	85,82 (11,81)	0,917
T-XAo (min)	56,91 (9,83)	57,12 (9,46)	56,70 (10,35)	0,863
#Dosis (n)	2,11 (0,31)	2,08 (0,25)	2,15 (0,36)	0,331
Dosis (mL)	797,97 (438,44)	823,18 (226,16)	772,76 (581,39)	0,645
Hto pre-CEC (%)	34,66 (4,62)	33,84 (4,28)	35,47 (4,87)	0,155
Hto post-CEC (%)	30,58 (2,71)	30,69 (2,71)	30,48 (2,74)	0,760
K pre-CEC (mEq/L)	3,89 (0,50)	3,98 (0,57)	3,79 (0,40)	0,115
K post-XAo (mEq/L)	4,65 (0,72)	4,75 (0,78)	4,55 (0,65)	0,259
K post-CEC (mEq/L)	4,26 (0,55)	4,26 (0,49)	4,26 (0,61)	0,986
TnT IO (ng/L)	154,00 (65,66)	140,48 (63,04)	167,55 (66,36)	0,094
#Desfibrilación (n)	0,71 (1,22)	0,82 (0,88)	0,61 (1,50)	0,486
Energía (J)	13,94 (28,22)	14,24 (16,01)	13,64 (36,89)	0,931
Tx IO (n)	0,41 (0,76)	0,55 (0,83)	0,27 (0,67)	0,149

VARIABLES CONTINUAS EXPRESADAS COMO MEDIA Y DESVIACIÓN TÍPICA (ENTRE PARÉNTESIS). T-CEC: tiempo de circulación extracorpórea. T-XAo: tiempo de pinzamiento aórtico. #Dosis: número de dosis administradas. Hto: hematocrito. K pre-CEC: potasemia previa a circulación extracorpórea. K post-XAo: potasemia posterior a despinzamiento aórtico. K post-CEC: potasemia posterior a circulación extracorpórea. TnT IO: Troponina T intraoperatorio (post despinzamiento aórtico). Tx IO: transfusión intraoperatoria.

La duración media de la circulación extracorpórea fue de $85,97 \pm 11,65$ minutos y el tiempo de pinzamiento medio fue de $56,91 \pm 9,83$ minutos. Como media se emplearon $2,11 \pm 0,31$ dosis de cardioplejía en cada paciente, con un volumen total de cardioplejía administrada de $1797,97 \pm 438,44$ mL. El hematocrito medio previo a la entrada de CEC fue de $34,66 \pm 4,62$ % y a la salida de CEC fue de $30,58 \pm 2,71$ %. Los niveles de potasio antes de la entrada en CEC, tras el despinzamiento aórtico y a la salida de CEC, estuvieron dentro de los valores normales. La troponina T intraoperatoria, justo tras el despinzamiento aórtico fue de $154,00 \pm 65,66$ ng/L. De media los pacientes precisaron de $13,94 \pm 28,22$ J para ser desfibrilados (en caso de ser necesario la desfibrilación) tras el despinzamiento aórtico. Y la media de concentrados de hematíes transfundidos en quirófano fue de $0,41 \pm 0,76$ unidades, es decir, de media la mayoría de los pacientes no fue transfundido.

Variables categóricas.

Las variables categóricas recogidas en el período intraoperatorio de los pacientes incluyeron la prótesis empleada (marca y modelo), la necesidad de realización de técnicas de ampliación de la raíz aórtica (sí, no), la necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico (sí, no) y la actividad eléctrica en la reperfusión (ritmo sinusal, fibrilación-taquicardia ventricular, asistolia-marcapasos).

Prótesis empleada.

Las prótesis más empleadas fueron las biológicas, representando las mecánicas menos de un 5%. Por marca y modelo, la más frecuente fue la Edwards Magna (45,4%) seguida de la Saint Jude Trifecta (39,4%). No existieron diferencias significativas en la distribución entre ambos grupos.

TABLA 20. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR LA PRÓTESIS EMPLEADA.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Prótesis empleada	Edwards	13 (39,4)	17 (51,5)	30 (45,4)
	Medtronic	4 (12,1)	3 (9,1)	7 (10,6)
	SJ HP	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
	SJ Trifecta	14 (42,4)	12 (36,4)	26 (39,4)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).

Ampliación de la raíz de aorta.

Del total de 66 pacientes, 2 precisaron la realización de un procedimiento de ampliación de raíz de aorta tipo Nicks con uso de parche de pericardio heterólogo (ambos en el grupo CH). Pese a ello, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (CH y MP).

TABLA 21. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA NECESIDAD DE AMPLIACIÓN DE LA RAÍZ AÓRTICA.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Ampliación raíz	SI	2 (6,1)	0 (0,0)	2 (3,0)
	NO	31 (93,9)	33 (100)	64 (97,0)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).

Actividad eléctrica en la reperfusión.

Del total de 66 pacientes, 26 presentaron ritmo sinusal en la reperfusión (8 en el grupo CH y 18 en el grupo MP). Durante la reperfusión tras el despinzamiento aórtico la actividad eléctrica más frecuente en el grupo de CH fue la fibrilación ventricular o taquicardia ventricular con un 60,6%, frente al ritmo sinusal en el grupo de MP con un 54,6%. Existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la actividad eléctrica en la reperfusión entre ambos grupos (CH y MP), χ^2 , $p=0,005$.

TABLA 22. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA EN LA REPERFUSIÓN.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Actividad eléctrica en la reperfusión	Asistolia + MCP	5 (15,1)	8 (24,2)	13 (19,7)
	FV-TV	20 (60,6)	7 (21,2)	27 (40,9)
	RS	8 (24,2)	18 (54,5)	26 (39,4)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis). MCP: marcapasos. FV-TV: fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. RS: ritmo sinusal.

Necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico.

Del total de 66 pacientes, 30 precisaron de desfibrilación tras el despinzamiento de la aorta (21 en el grupo CH y 9 en el grupo MP). En el grupo de CH lo más frecuente fue precisar de desfibrilación (63,6%) frente al grupo de MP en el cual lo más frecuente fue no precisar de desfibrilación (72,7%). Existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico entre ambos grupos (CH y MP), χ^2 , $p=0,03$.

TABLA 23. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA NECESIDAD DE DESFIBRILACIÓN TRAS EL DESPLAZAMIENTO AÓRTICO.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Desfibrilación	SI	21 (63,6)	9 (27,3)	30 (45,4)
	NO	12 (36,4)	24 (72,7)	36 (54,5)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).

Datos postoperatorios.

Variables continuas.

En la Tabla 24, se recoge la descripción de las variables continuas postoperatorias de la muestra total ($n=66$) y por los grupos de intervención.

TABLA 24. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CONTINUAS POSTOPERATORIAS.

VARIABLES	Total (n=66)	CH (n=33)	MP (n=33)	p-valor
TnT_2h (ng/L)	344,68	318,79	370,58	0,368
TnT_6h (ng/L)	628,06	523,64	732,48	0,135
TnT_24h (ng/L)	496,32	454,67	537,97	0,517
TnT_48h (ng/L)	385,62	349,00	422,24	0,392
TnT max (ng/L)	671,71	567,42	776,00	0,157
DPM (mg/kg/m ²)	6,56 (11,54)	7,52 (13,13)	5,59 (9,80)	0,502
DBT (mg/kg/m ²)	0,33 (1,59)	0,46 (1,89)	0,21 (1,24)	0,542
NA (mg/kg/m ²)	0,26 (0,65)	0,29 (0,83)	0,22 (0,40)	0,645
Estancia UCI (h)	79,26 (71,96)	80,76 (85,24)	77,76 (56,99)	0,867

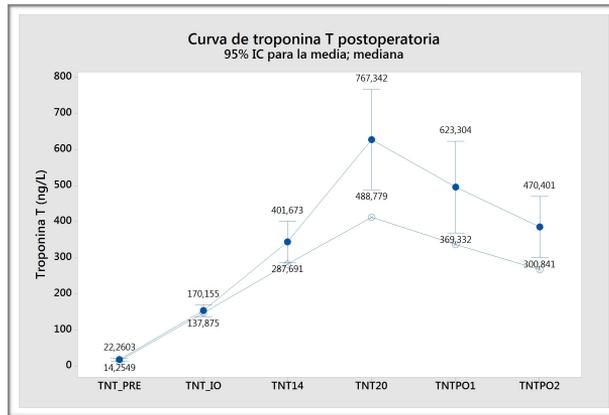
VARIABLES CONTINUAS expresadas como media y desviación típica entre paréntesis. * $p < 0,05$: diferencia de medias estadísticamente significativa. TnT_2h: Troponina T a la llegada a Reanimación/UCI. TnT_6h: Troponina T a las 20h del día de la cirugía. TnT_24h: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 1. TnT_48h: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 2. TnT max: pico de Troponina T alcanzada. DPM: dopamina. DBT: dobutamina. NA: noradrenalina. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La curva de troponina T postoperatoria en el total los pacientes, y en ambos grupos, alcanzó su máximo valor en la determinación que se realizó a las 6h de la cirugía. No se encontraron diferencias en ningún punto temporal de las curvas de troponinas de ambos grupos.

El fármaco que se empleó en mayores dosis en el postoperatorio fue la dopamina, seguido de forma casi anecdótica por la dobutamina y la noradrenalina.

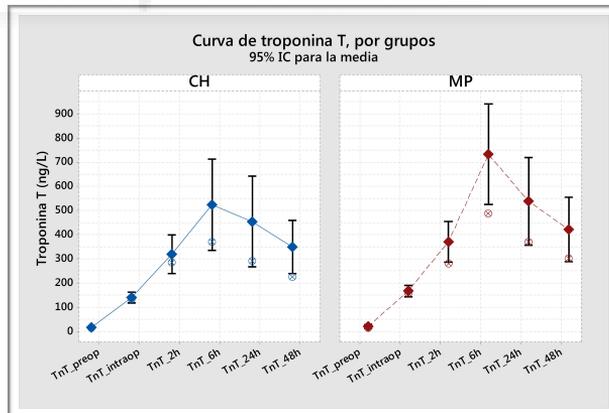
La estancia media en la UCI fue de 79,26h para el total de los pacientes, no existiendo diferencias entre ambos grupos.

FIGURA 6. CURVA DE TROPONINA T POSTOPERATORIA EN EL TOTAL DE LOS PACIENTES.



Las barras de error corresponden al intervalo de confianza para el 95% de la media muestral. ⊗ corresponde a las medianas de los valores en cada punto. TNT_PRE: Troponina T preoperatoria. TNT_IO: Troponina T intraoperatoria. TNT14: Troponina T a la llegada a Reanimación/UCI. TNT20: Troponina T a las 20h del día de la cirugía. TNTPO1: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 1. TNTPO2: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 2.

FIGURA 7. CURVA DE TROPONINA T POSTOPERATORIA POR GRUPOS DE PACIENTES.



Las barras de error corresponden al intervalo de confianza para el 95% de la media muestral. ⊗ corresponde a las medianas de los valores en cada punto. TnT_preop: Troponina T preoperatoria. TnT_intraop: Troponina T intraoperatoria. TnT_2h: Troponina T a la llegada a Reanimación/UCI. TnT_6h: Troponina T a las 20h del día de la cirugía. TnT_24h: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 1. TnT_48h: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 2.

Variables categóricas.

Las variables categóricas recogidas en el período postoperatorio de los pacientes incluyeron las siguientes: necesidad de uso de balón de contrapulsación, arritmias en el postoperatorio (no, FA-permanente, FA-transitoria, BAV-permanente, BAV-transitorio) y la situación del paciente a los 30 días (vivo, muerto).

Necesidad de uso de balón de contrapulsación.

Ningún paciente incluido en el presente estudio precisó del uso de balón de contrapulsación.

TABLA 25. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA NECESIDAD DE USO DE BALÓN DE CONTRAPULSACIÓN EN EL POSTOPERATORIO.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Uso de BCIAo	SI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	NO	33 (100,0)	33 (100,0)	66 (100,0)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).
BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico.

Arritmias en el postoperatorio.

Del total de 66 pacientes, 43 no presentaron arritmias en el postoperatorio (22 en el grupo CH y 21 en el grupo MP). Lo más frecuente fue no presentar arritmias en el postoperatorio tanto en el grupo CH con un 66,7% como en el grupo MP con un 63,7%. La arritmia más frecuente en el grupo CH fue el bloqueo aurículo-ventricular transitorio con un 15,1%, frente a la fibrilación auricular transitoria en el grupo de la MP con un 27,3%. Existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las arritmias en el postoperatorio entre ambos grupos, χ^2 , $p=0,03$.

TABLA 26. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LAS ARRITMIAS REGISTRADAS EN EL POSTOPERATORIO.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Arritmias en el postoperatorio	No	22 (66,7)	21 (63,6)	43 (65,1)
	BAV, permanente	4 (12,1)	0 (0,0)	4 (6,1)
	BAV, transitorio	5 (15,1)	2 (6,1)	7 (10,6)
	FA, permanente	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
	FA, transitoria	2 (6,1)	9 (27,3)	11 (16,7)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis). BAV: Bloqueo auriculo-ventricular. FA: fibrilación auricular.

Situación de los pacientes a 30 días.

Del total de 66 paciente, 1 paciente fue éxitus durante los 30 primeros días de seguimiento. El fallecimiento fue intrahospitalario y fue secundario a un fracaso multiorgánico en el contexto de un shock distributivo con vasoplejía refractaria a tratamiento médico. Dicho éxitus no estuvo relacionado con la protección miocárdica empleada. En este paciente el nivel de troponina T máxima alcanzado fue de 1640 ng/L. No existió en el postoperatorio del mismo shock cardiogénico comprobado mediante el empleo de catéter de Swan-Ganz (el índice cardíaco fue $IC > 2,2$ L/min/m² y presión enclavada del catéter de arteria pulmonar fue < 18 mmHg).

TABLA 27. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SU SITUACIÓN A LOS 30 DÍAS DE LA CIRUGÍA.

		GRUPO		TOTAL (%)
		CH (%)	MP (%)	
Situación paciente a 30 días	MUERTO	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)
	VIVO	33 (100,0)	32 (97,0)	65 (98,5)

Variable expresada como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (entre paréntesis).

Análisis de la muestra.

Objetivo primario.

El objetivo primario fue evaluar una estrategia de protección miocárdica (miniplejía), frente a otra (cardiooplejía hemática), en términos de no inferioridad. Ambos tipos de cardiooplejía se administraron en normotermia, por vía anterógrada y de forma intermitente cada 20 minutos. Para comparar ambas estrategias, se estableció un umbral de no-inferioridad para los valores de Troponina T máxima. Dicho umbral fue de 474,24ng/L, lo cual equivalía a que la diferencia entre la media del grupo miniplejía y la media del grupo cardiooplejía hemática no fuera superior a un +15%.

El contraste de hipótesis que planteamos sería el siguiente, siendo μ_E la media de la troponina T máxima del grupo MP y μ_R la media de la troponina T máxima del grupo CH:

- H_0 : Hipótesis nula. La miniplejía es inferior a la cardiooplejía hemática normotérmica intermitente con Cardi-Braun®.
 - $H_0: \mu_E \geq \mu_R + 474,24 \text{ ng/L}$
 - $H_0: \mu_E - \mu_R \geq + 474,24 \text{ ng/L}$

- H_1 : Hipótesis alternativa. La miniplejía es no-inferior a la cardiooplejía hemática normotérmica intermitente con Cardi-Braun M®.
 - $H_1: \mu_E < \mu_R + 474,24 \text{ ng/L}$
 - $H_1: \mu_E - \mu_R < + 474,24 \text{ ng/L}$

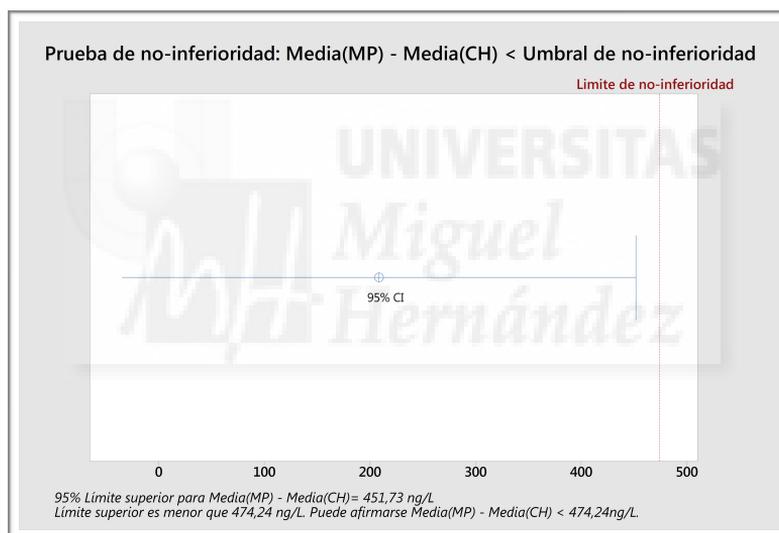
El resultado de la prueba de no inferioridad fue de: grados de libertad 64, T-valor -1,8235 y valor de $p=0,036$. Es decir, de forma estadísticamente significativa, la diferencia de las medias de la troponina T máxima de los grupos MP y CH fue inferior al límite del umbral de no-inferioridad que se estableció en 474,24 ng/dL. Como el valor de $p < 0.05$, podemos aceptar la hipótesis

alternativa.

De forma gráfica, se representa en la Figura 8 el resultado de la prueba de no-inferioridad.

Como aceptamos la hipótesis alternativa ($H_1: \mu_E - \mu_R < +474,24 \text{ ng/L}$) podemos afirmar que “la miniplejía es no-inferior a la cardioplejía hemática normotérmica intermitente con Cardi-Braun M®”.

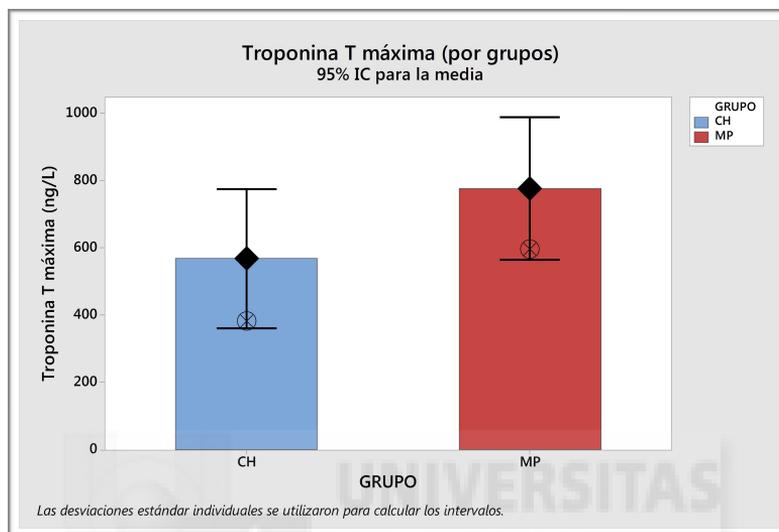
FIGURA 8. PRUEBA DE NO-INFERIORIDAD PARA EL OBJETIVO PRIMARIO.



Representación gráfica de la prueba de no-inferioridad para el objetivo primario. El límite superior del intervalo de confianza al 95% de la diferencia de la media entre ambos grupos es de $451,73 \text{ ng/L}$. Este límite es inferior al umbral de no-inferioridad que habíamos establecido antes del inicio del estudio en $474,24 \text{ ng/dL}$. Podemos afirmar que la miniplejía es no-inferior.

Si comparamos los valores de la troponina T máxima alcanzada en ambos grupos, observamos que no hay diferencia estadística entre ellos, como se puede ver en la siguiente figura.

FIGURA 9. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE TROPONINA T MÁXIMA ENTRE AMBOS GRUPOS.



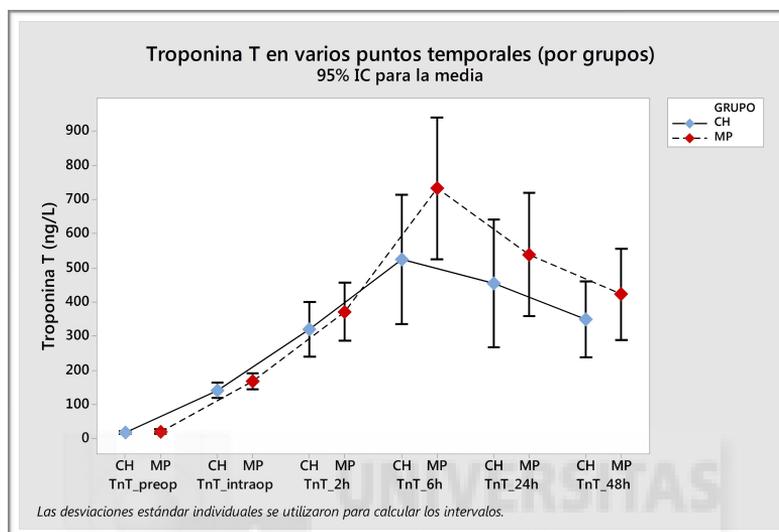
Representación gráfica de los valores de troponina T máxima en ambos grupos. Los barras de error representan los intervalos de confianza al 95% de la media muestral de cada grupo. ⊗ Representa los valores de las medianas de ambos grupos.

Objetivos secundarios.

Diferencias en los niveles de troponina T en los puntos temporales definidos entre ambos grupos.

El primero de los objetivos secundarios del estudio fue analizar si existían diferencias en los niveles de troponina T en los distintos puntos temporales definidos para cada uno de los dos grupos (CH y MP). Para ello, se construyó una curva de troponina T para cada grupo, donde se representó en el eje de ordenadas el valor de troponina T (ng/L) y en el eje de abscisas los distintos puntos temporales definidos (preoperatorio, intraoperatorio, día postoperatorio 0 a las 2h, día postoperatorio 0 a las 6h, día postoperatorio 1 a las 24h y día postoperatorio 2 a las 48h).

FIGURA 10. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE TROPONINA T EN EL POSTOPERATORIO ENTRE AMBOS GRUPOS.



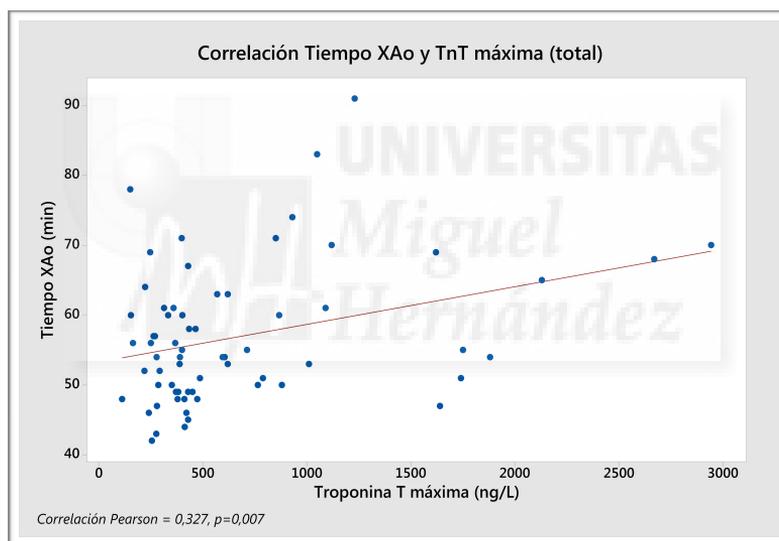
Representación gráfica de los valores de troponina T en varios puntos temporales entre ambos grupos. Los barras de error en cada punto representan los intervalos de confianza al 95% de la media muestral de cada grupo. No se encontraron diferencias en las medias en ningún punto temporal. TnT_preop: Troponina T preoperatoria. TnT_intraop: Troponina T intraoperatoria. TnT_2h: Troponina T a la llegada a Reanimación/UCI. TnT_6h: Troponina T a las 20h del día de la cirugía. TnT_24h: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 1. TnT_48h: Troponina T a las 8h del día postoperatorio 2.

Para cada punto temporal se compararon las medias muestrales de ambos grupos (t-Student para muestras independientes) y las medianas muestrales de ambos grupos (U de Mann Whitney). En ningún punto temporal existieron diferencias significativas entre medias o medianas de ambos grupos. El pico de la curva de troponina fue en ambos grupos en la determinación analítica que se tomó a las 6h del postoperatorio.

Correlación entre el tiempo de pinzamiento aórtico y los niveles de troponina T máxima.

El segundo de los objetivos secundarios del estudio fue analizar si existía correlación entre el tiempo de pinzamiento aórtico y los niveles de troponina T máxima alcanzado. Para ello se empleó la prueba de correlación de Spearman, tanto para el grupo total, como para los grupos CH y MP.

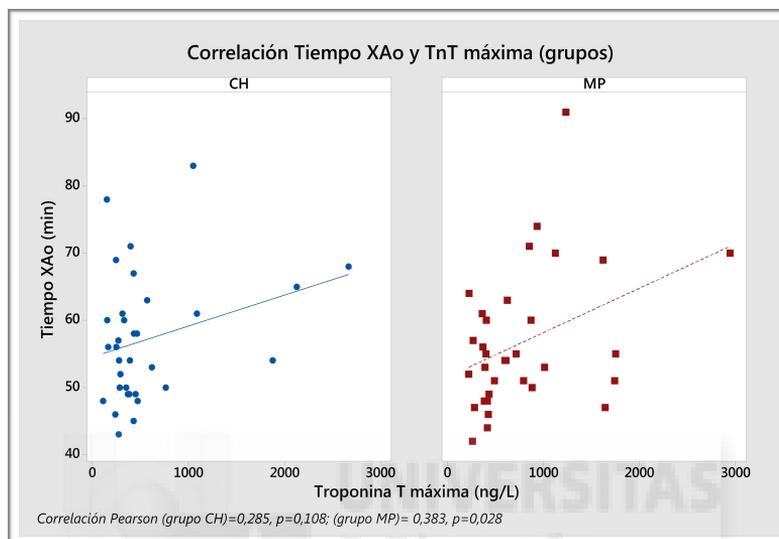
FIGURA 11. CORRELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE PINZAMIENTO AÓRTICO Y EL NIVEL DE TROPONINA T MÁXIMA.



Representación gráfica de los niveles de troponina T máxima (eje de abscisas) frente a los valores de tiempo de pinzamiento aórtico (eje de ordenadas). Se encontró una correlación entre ambos valores con una $r=0,327$, que fue estadísticamente significativa ($p<0,05$).

Se encontró una correlación lineal significativa entre el tiempo de pinzamiento aórtico y el nivel de troponina T máxima. Esta correlación no fue estadísticamente significativa en el subgrupo de CH, pero sí en el grupo MP.

FIGURA 12. CORRELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE PINZAMIENTO AÓRTICO Y EL NIVEL DE TROPONINA T MÁXIMA, POR GRUPOS.



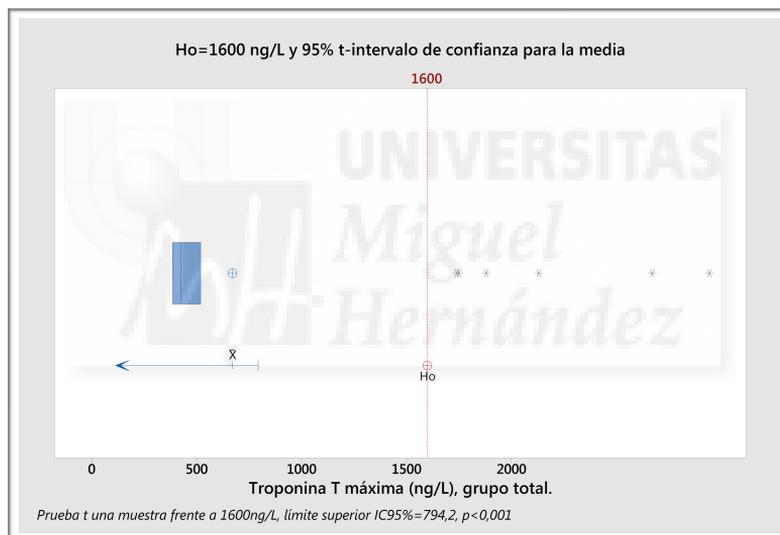
Representación gráfica de los niveles de troponina T máxima (eje de abscisas) frente a los valores de tiempo de pinzamiento aórtico (eje de ordenadas), por grupos. Se encontró una correlación entre ambos valores en el grupo de MP con una $r=0,383$, que fue estadísticamente significativa ($p<0,05$). Sin embargo, aunque la tendencia fue la misma con una $r=0,285$, dicha correlación no fue estadísticamente significativa en el grupo de CH ($p>0,05$).

Comparación de los niveles de Troponina T máxima en el grupo total y en ambos grupos, frente a un umbral previamente definido en la literatura como factor pronóstico independiente.

El tercer objetivo secundario consistió en comparar los niveles de troponina T máxima frente a un valor establecido en la literatura como factor pronóstico independiente. El umbral que se consideró fue de 1,6 ng/mL (1600ng/L), basado en las últimas revisiones publicadas.

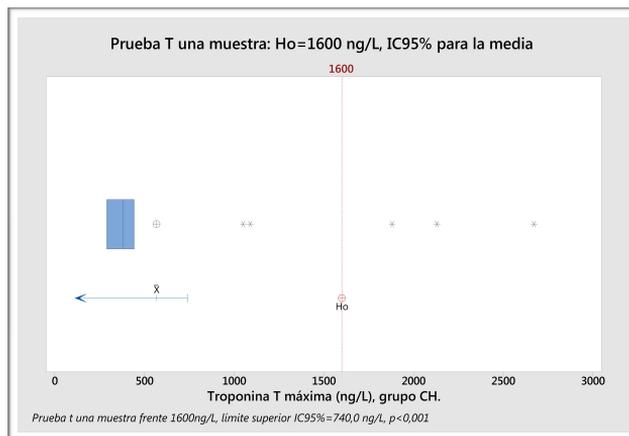
El grupo total fue significativamente inferior a dicho umbral de 1600ng/L ($p<0.001$), y los grupos CH y MP, también fueron ambos significativamente inferiores a dicho umbral de 1600ng/L ($p<0.001$).

FIGURA 13. COMPARACIÓN DE LA MEDIA DE TROPONINA T MÁXIMA DE TODOS LOS PACIENTES DEL ESTUDIO FRENTE A UN VALOR.



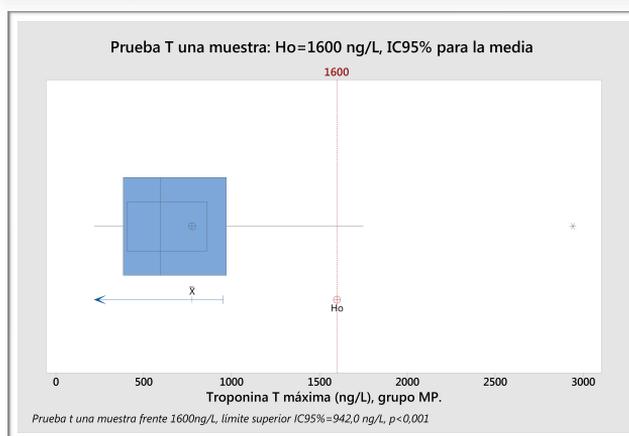
Representación gráfica de la prueba de comparación de la media muestral del total de los pacientes del estudio de los niveles de troponina T máxima frente a un valor. En nuestra comparación, el valor 1600 ng/dL se obtiene de la bibliografía. Dicho valor se ha establecido como factor pronóstico independiente. El límite superior del intervalo de confianza al 95% para la media muestral es de 794,2 ng/L. Es inferior a dicho valor de forma estadísticamente significativa, $p<0,001$.

FIGURA 14. COMPARACIÓN DE LA MEDIA DE TROPONINA T MÁXIMA EN EL GRUPO CH FRENTE A UN VALOR.



Representación gráfica de la prueba de comparación de la media muestral de los pacientes del grupo CH de los niveles de troponina T máxima frente a un valor. El límite superior del intervalo de confianza al 95% para la media del grupo CH es de 740,0 ng/L. Es inferior a dicho valor de forma estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

FIGURA 15. COMPARACIÓN DE LA MEDIA DE TROPONINA T MÁXIMA EN EL GRUPO MP FRENTE A UN VALOR.

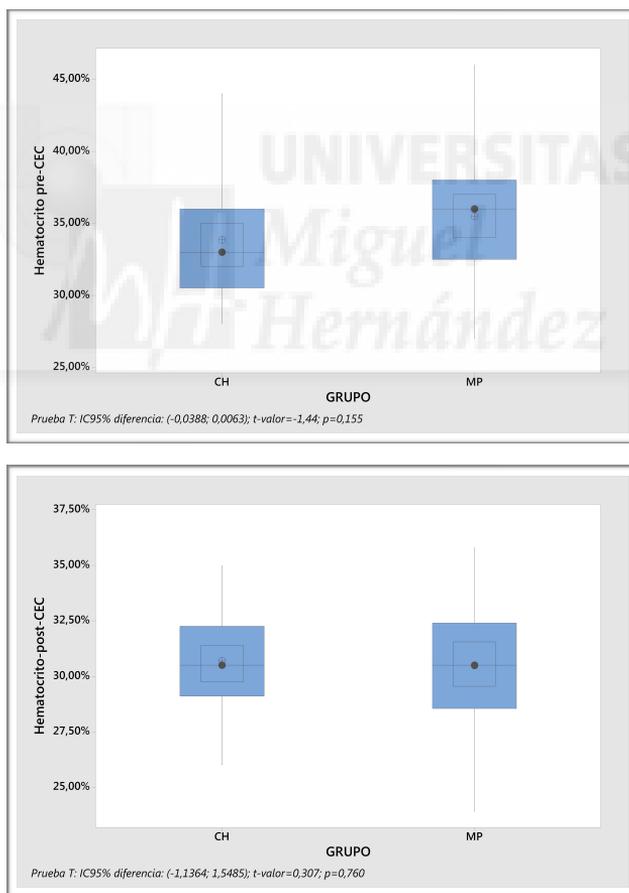


Representación gráfica de la prueba de comparación de la media muestral de los pacientes del grupo MP de los niveles de troponina T máxima frente a un valor. El límite superior del intervalo de confianza al 95% para la media del grupo CH es de 942,0 ng/L. Es inferior a dicho valor de forma estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

Comparación entre los hematocritos pre-CEC y post-CEC, y las variaciones de los mismos, entre ambos grupos.

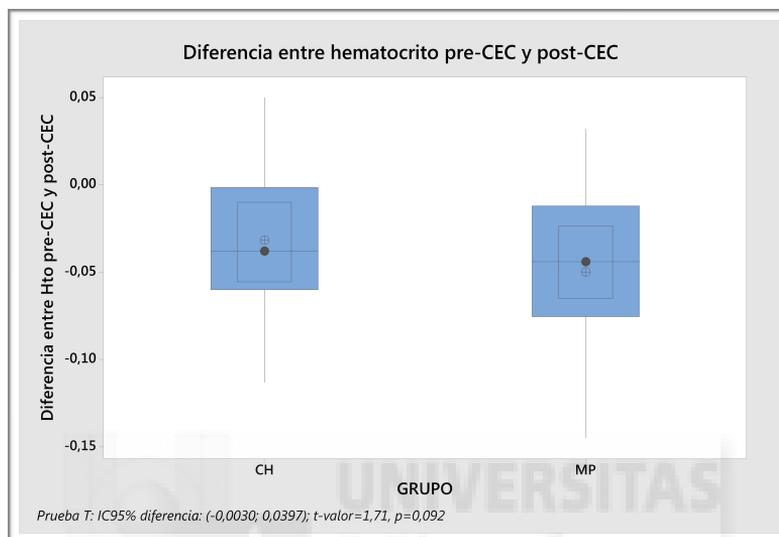
El cuarto objetivo secundario fue analizar si existían diferencias entre los hematocritos pre-CEC y post-CEC entre ambos grupos. No se encontraron diferencias entre ambos grupos, ni tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en la variación del hematocrito pre-CEC y post-CEC.

FIGURA 16. COMPARACIÓN ENTRE LOS HEMATOCITOS PRE-CEC (ARRIBA) Y POST-CEC (ABAJO) ENTRE AMBOS GRUPOS.



Representación gráfica de los valores de hematocrito pre-CEC (figura de arriba) y post-CEC (figura de abajo). No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, $p > 0,05$.

FIGURA 17. COMPARACIÓN ENTRE LAS VARIACIONES DE LOS HEMATOCRITOS PRE-CEC Y POST-CEC ENTRE AMBOS GRUPOS.



Representación gráfica de los valores de la comparación de las variaciones del hematocrito pre-CEC y post-CEC entre ambos grupos. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, $p > 0,05$.

Comparación en el uso de fármacos inotrópicos, vasoconstrictores o uso de balón de contrapulsación, entre ambos grupos.

Uso en el período postoperatorio de fármacos inotrópicos y vasoconstrictores.

Fármacos inotrópicos.

Dopamina.

No se encontraron diferencias en la dosis media indexada por superficie corporal de dopamina (mg/kg/m²) entre ambos grupos

(t-Student, $p=0,502$). No se encontraron diferencias en las medianas de las dosis indexadas (U Mann Whitney, $p=0,798$).

Dobutamina.

No se encontraron diferencias en la dosis media indexada por superficie corporal de dobutamina (mg/kg/m^2) entre ambos grupos (t-Student, $p=0,542$). No se encontraron diferencias en las medianas de las dosis indexadas (U Mann Whitney, $p=1,0$).

Fármacos vasoconstrictores.

Noradrenalina.

No se encontraron diferencias en la dosis media indexada por superficie corporal de noradrenalina (mg/kg/m^2) entre ambos grupos (t-Student, $p=0,645$). No se encontraron diferencias en las medianas de las dosis indexadas (U Mann Whitney, $p=0,789$).

Uso en el período postoperatorio de contrapulsación intra-aórtico.

Ningún paciente precisó de uso de balón de contrapulsación intra-aórtico. No hubo diferencias entre ambos grupos.

Comparación de la duración de la estancia postoperatoria en la Unidad de Cuidados Intensivos entre ambos grupos.

El sexto objetivo secundario consistió en analizar si existían diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia postoperatoria entre ambos grupos. La duración de la estancia media fue de $79,26 \pm 71,96\text{h}$ para el total de los pacientes, es decir, los pacientes precisaron entre 2-3 días para abandonar la UCI hacia la planta de hospitalización. No se encontraron diferencias significativas en la duración media de la estancia postoperatoria en la UCI entre ambos grupos CH: $80,76 \pm 85,24\text{h}$ frente MP: $77,76 \pm 56,99\text{h}$ (t-Student, $p=0,867$).

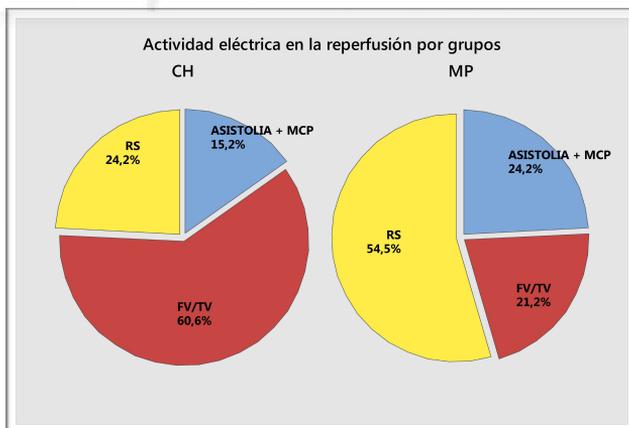
Comparación de la distribución de frecuencias de las arritmias en el intraoperatorio y postoperatorio inmediato, entre ambos grupos.

El séptimo objetivo secundario fue doble. Primero, comparar la actividad eléctrica en el intraoperatorio entre ambos grupos. Se analizaron si existían diferencias significativas en la actividad eléctrica en la reperfusión, así como la necesidad de desfibrilación, la cantidad de energía que se precisaba para desfibrilar el corazón tras el despinzamiento aórtico, o el número intentos de desfibrilación. Segundo, comparar la actividad eléctrica en el postoperatorio entre ambos grupos. Para ello se analizaron si existían diferencias en las arritmias que ocurren en el postoperatorio.

Actividad eléctrica en el intraoperatorio.

Actividad eléctrica en la reperfusión.

FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA EN LA REPERFUSIÓN POR GRUPOS.



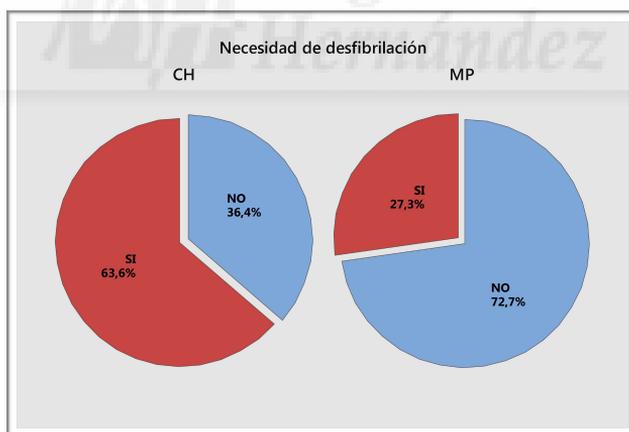
Representación gráfica de la distribución de la actividad eléctrica en la reperfusión. La distribución fue distinta de forma significativa, siendo lo más frecuente la FV-TV en el grupo de CH, frente al RS en el grupo MP. $p < 0,05$. MCP: marcapasos. FV/TV: fibrilación ventricular/taquicardia ventricular. RS: ritmo sinusal.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la actividad eléctrica en la reperusión tras el despinzamiento aórtico entre ambos grupos, $\chi^2=0,005$. La actividad más frecuente al despinzar la aorta en el grupo CH fue la FV/TV (20/33, 60,6%), frente al RS en el grupo MP (18/33, 54,5%).

Necesidad de desfibrilación.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico entre ambos grupos, $\chi^2=0,03$. La mayoría de los pacientes del grupo CH precisaron de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico, frente a la mayoría que latieron espontáneamente tras el despinzamiento aórtico en el grupo MP.

FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DE LA NECESIDAD DE DESFIBRILACIÓN TRAS EL DESPINZAMIENTO AÓRTICO POR GRUPOS.

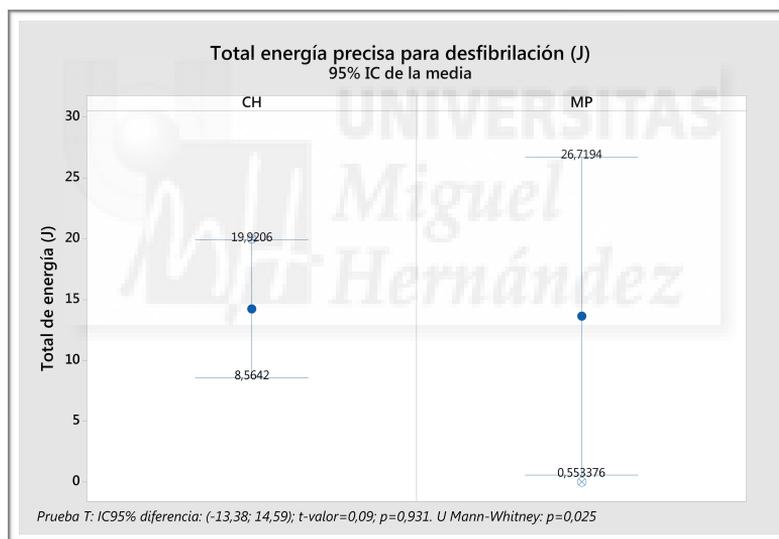


Representación gráfica de la distribución de la necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico por grupos. La distribución fue distinta de forma significativa, siendo lo más precisar de desfibrilación en el grupo de CH, frente a la recuperación espontánea del ritmo en el grupo MP. $p<0,05$.

Cantidad de energía precisa para desfibrilar el corazón tras el despinzamiento aórtico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de los grupos ($p=0,931$), aunque si existieron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de ambos grupos (U de Mann-Whitney, $p=0,025$). Se precisó más cantidad de energía (J) para desfibrilar el corazón en el grupo CH frente al grupo MP.

FIGURA 20. COMPARACIÓN ENTRE LA ENERGÍA PRECISA PARA LA DESFIBRILACIÓN TRAS EL DESPINZAMIENTO AÓRTICO ENTRE AMBOS GRUPOS.



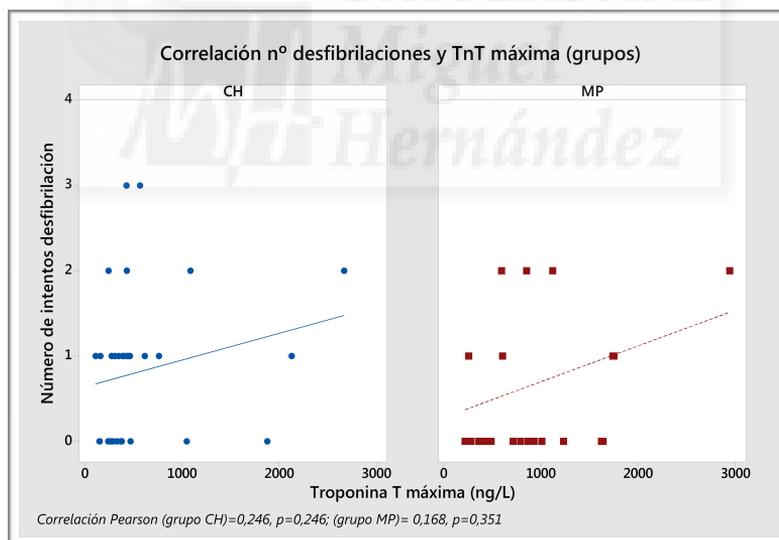
Representación gráfica de la cantidad de energía empleada entre ambos grupos para la desfibrilación. Las barras representan el intervalo de confianza para el 95% de la media. ⊗ Representan los valores de las medianas de ambos grupos. No se encontraron diferencias en las medias, pero si en las medianas (prueba de U Mann-Whitney, $p<0,05$).

Número de intentos de desfibrilación.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de los grupos ($p=0,486$), aunque si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de ambos grupos (U de Mann-Whitney, $p=0,025$). Se precisó un número mayor de choques eléctricos para desfibrilar el corazón en el grupo CH frente al grupo MP.

Cuando se analizó la correlación entre el número de intentos de desfibrilación y los niveles de troponina T máxima (ng/L), se observó que no era estadísticamente significativa ni en el grupo total, ni por grupos (CH, MP).

FIGURA 21. CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE INTENTOS DE DESFIBRILACIÓN Y LOS NIVELES DE TROPONINA T MÁXIMA POR GRUPOS.



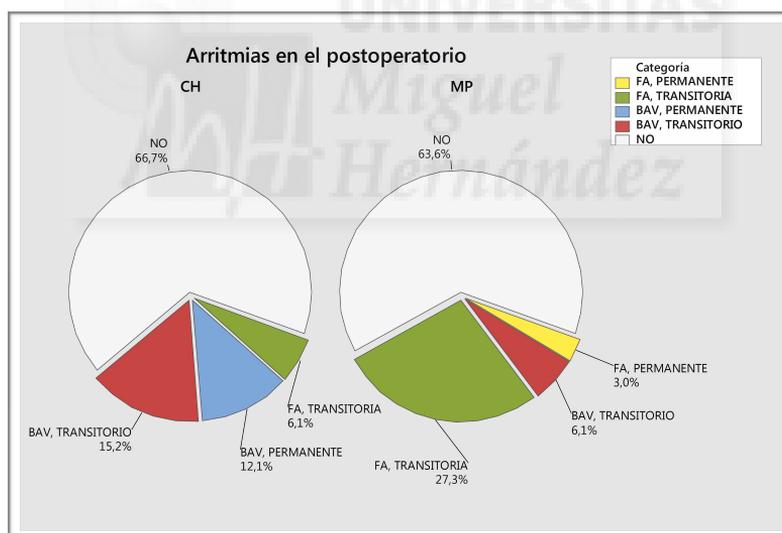
Representación gráfica de la correlación entre el número de intentos de desfibrilación y los niveles de troponina T máxima por grupos. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas, $p>0,05$.

Arritmias en el postoperatorio.

Se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas en la distribución de frecuencia de las arritmias que ocurrían en el postoperatorio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución las arritmias en el postoperatorio entre ambos grupos, $\chi^2=0,03$.

En el grupo de CH la arritmia más frecuente fue la aparición de bloqueo aurículo-ventricular, y en el grupo MP la arritmia más frecuente fue la aparición de fibrilación auricular transitoria. Sin embargo, en ambos grupo lo más frecuente fue la ausencia de arritmias en el periodo postoperatorio.

FIGURA 22. DISTRIBUCIÓN DE LAS ARRITMIAS EN EL POSTOPERATORIO POR GRUPOS.



Representación gráfica de la distribución de las arritmias en el postoperatorio por grupos. La distribución fue distinta de forma significativa, siendo la arritmia más frecuente el BAV-transitorio en el grupo de CH, frente a la FA-transitoria en el grupo MP. $p<0,05$. En ambos grupos, sin embargo, lo más frecuente fue no encontrar arritmia alguna. $p<0,05$. BAV: bloqueo aurícula-ventricular. FA: fibrilación auricular.

Diferencias de mortalidad intrahospitalaria o a 30 días entre ambos grupos.

El último objetivo secundario fue analizar si existían diferencias estadísticamente significativas de mortalidad precoz entre ambos grupos. Sólo hubo un fallecimiento en el estudio, en el grupo MP. Fue intrahospitalario, en relación a un shock distributivo por vasoplejía en el postoperatorio inmediato. La troponina T pico en este caso fue de 1640 ng/dL. No se encontraron diferencias en términos de mortalidad (% de éxitus en el periodo intraoperatorio o a 30 días) entre ambos grupos (test exacto Fisher, $p=1$).





DISCUSIÓN.

Sobre la no-inferioridad de la miniplejía sobre la cardioplejía hemática.

Desde su introducción por Menasche *et al.*, la miniplejía ha sido utilizada de forma exitosa en cirugía coronaria (52, 53). La miniplejía ha sido comparada de forma controlada con la cardioplejía fría hemática intermitente en un ensayo clínico por Calafiore y colaboradores (54). Hasta la fecha, ningún grupo ha comparado la miniplejía con la cardioplejía hemática normotérmica intermitente en cirugía valvular, y en concreto, en cirugía valvular aórtica electiva.

Nuestra intención con el presente ensayo clínico era comprobar la “equivalencia” de un método de protección miocárdica usado de forma rutinaria en nuestra práctica clínica en cirugía valvular aórtica, con otro de nueva implantación en dicho contexto. Dada nuestra experiencia satisfactoria con el uso de miniplejía en cirugía coronaria, nos planteamos si esta podía ser empleada en cirugía valvular aórtica electiva. Los beneficios adicionales que se podrían conseguir con el uso de miniplejía sobre la cardioplejía con solución de Buckberg serían varios: el primero, económico al ser los costes directos menores, y el segundo de procedimiento, al ser muy fácil de implementar su uso.

Está bien documentado que la elevación de las troponinas es un fenómeno prácticamente universal después de los procedimientos de cirugía cardíaca (78, 80, 98). Se han implicado múltiples mecanismos como causa de elevación de la troponina T en el periodo postoperatorio: elevación preoperatoria de la troponina, manipulación del corazón durante la cirugía, inadecuada protección miocárdica o inestabilidad hemodinámica aguda posterior a la circulación extracorpórea (80). Dada la clara asociación entre las concentraciones de troponina y la cardioprotección, este biomarcador está considerado como una medida subrogada aceptable para la validación de nuevos agentes de cardioplejía, así como otras formas de estrategia de protección miocárdicas intraoperatorias. Se han propuesto varios puntos de corte para la predicción de riesgo de complicaciones o

mortalidad posteriores a la cirugía cardiaca (79). Dado que en estos puntos de corte se empleaba la troponina T máxima o pico en el postoperatorio como variable pronóstica independiente, nosotros decidimos emplear la misma medida como variable de estudio para realizar la comparación entre las dos estrategias.

El resultado del objetivo primario nos permite afirmar que la miniplejía es no-inferior a la cardioplejía hemática empleadas ambas en las condiciones del estudio. Este resultado es concordante con los buenos resultados que ya observábamos en los paciente sometidos a cirugía coronaria, y que esperábamos obtener en el grupo de pacientes con cirugía de sustitución valvular aórtica electiva, en los que la duración de la CEC y el pinzamiento aórtico son similares, y la configuración de la bomba de circulación extracorpórea es también similar en nuestro centro.

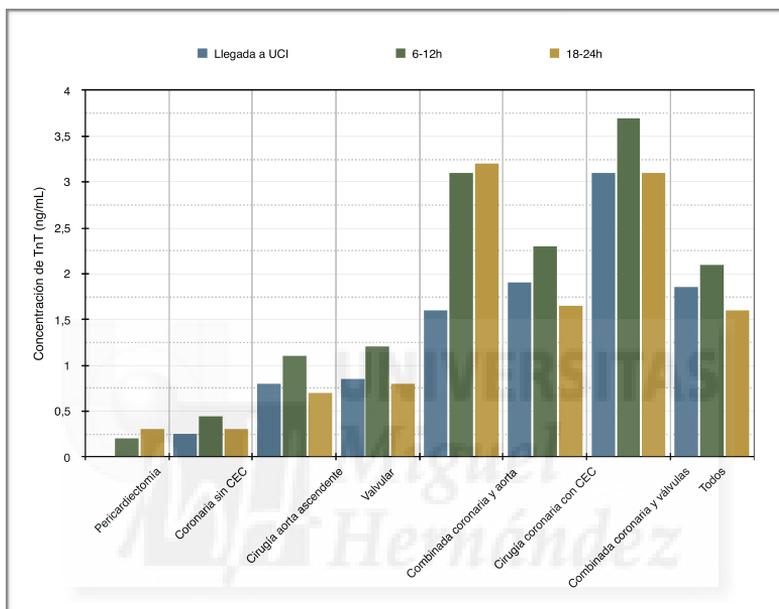
Sobre los resultados obtenidos en los objetivos secundarios del trabajo.

Los objetivos secundarios del estudio son, desde un punto de vista metodológico, inferiores en su validez al objetivo primario ya que el tamaño muestral no se ha calculado para contestarlos con el mismo nivel de fiabilidad. Aún así, nos dan una información que puede ser útil por si misma, y que sirve además para apoyar los resultados obtenidos en el objetivo primario, especialmente si son coherentes entre sí.

1. El primer objetivo secundario fue comparar las curvas de troponina en el postoperatorio entre ambos grupos. En ningún punto temporal se encontraron diferencias entre ambas estrategias de protección. Este resultado de igualdad entre ambas curvas de troponina es coherente con el resultado de no-inferioridad, ya que era esperable que no existieran diferencias significativas en las determinaciones postoperatorias de troponina. Como ya comentamos anteriormente, esta curva de troponina es una medida indirecta que nos puede servir para estimar la cardioprotección en cirugía cardiaca (80). Los puntos más altos en las determinaciones de troponina T se alcanzaron a las 6h tras el desplazamiento aórtico. Este dato es

concordante con los datos publicados con anterioridad (ver Figura 23).

FIGURA 23. CURVAS DE TROPONINA T SEGÚN DISTINTOS PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA CARDIACA.



Concentraciones de Troponina T (TnT) en varios puntos temporales (llegada a UCI, 6-12h y 18-24h) para diferentes tipos de cirugía cardíaca. Nótese que los picos de troponina T se alcanzan entre las 6-12h, y que tanto la pericardiectomía como la cirugía coronaria sin CEC y los procedimientos sin cirugía coronaria asociada presentan menores valores postoperatorios. En el caso de la cirugía valvular aislada con valores cercanos a 1 ng/mL. Tomado y adaptado de: Januzzi JL, Jr. Troponin testing after cardiac surgery. HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia. 2009;1(3):22-32.

- El resultado del segundo objetivo secundario también es coherente con el cuerpo científico existente. Se encontró una correlación significativa entre la duración del periodo de pinzamiento aórtico y los niveles de troponina T máxima alcanzados. Es decir, a mayor duración del pinzamiento aórtico, y por consiguiente, de la isquemia del corazón, mayores fueron los niveles de troponina máxima alcanzados.

- Esta correlación lineal se mantuvo de forma significativa en el grupo de la miniplejía. En el grupo de cardioplejía hemática, se mantuvo una correlación lineal, aunque no de forma estadísticamente significativa. Por lo tanto, y como ya era de esperar, es deseable que la fase de isquemia sea lo más corta posible para que la protección miocárdica sea lo más óptima posible.
3. El tercer objetivo secundario consistió en comparar los niveles de troponina T máxima alcanzados frente a un umbral que tomados como referencia. Este umbral se ha tomado de la literatura como punto de corte que nos permite evaluar si la protección miocárdica es adecuada. Aunque existen distintos puntos de corte propuestos por varios autores para la predicción de riesgos tras la cirugía cardíaca tomando como marcadores la troponina T o la troponina I, nosotros tomamos como valor de referencia para la troponina T máxima 1600 ng/L.

TABLA 28. EJEMPLOS DE VALORES DE CORTE ÓPTIMOS DE TROPONINA PARA PREDECIR RIESGOS TRAS LA CIRUGÍA CARDIACA.

Marcador	Valor de corte	Referencia
Troponina T	0,46 ng/mL	Lehrke, et al.
	0,8 ng/mL	Nesher, et al.
	1 ng/mL	Brown, et al.
	1,58 ng/mL	Januzzi, et al.
	1,6 ng/mL	Mohammed, et al.
Troponina I	8,49 ng/mL	Croal, et al.
	13 ng/mL	Lasocki, et al.
	13 ng/mL	Papparella, et al.
	14 ng/mL	Hashemzadeh et al.
	19 ng/mL	Benoit, et al.
	23,8 ng/mL	Fellahi, et al.
	25 ng/mL	Immer, et al.

Tabla tomada de: Januzzi JL, Jr. Troponin testing after cardiac surgery. HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia. 2009;1(3):22-32. Referencias de la tabla por orden de aparición: (96), (98), (101), (78), (80), (102), (103), (104), (105), (106), (107), (108).

En un estudio de cohorte prospectivo de pacientes que fueron sometidos a varios tipos de cirugía cardíaca, Januzzi, *et al.* establecieron que el punto de corte óptimo de troponina T fue de 1,58 ng/mL (78). Este punto de corte es más de diez veces superior al umbral superior sugerido por consenso para la cirugía cardíaca para hablar de infarto de miocardio (109-111). En un estudio con más de 800 pacientes sometidos a cirugía coronaria se validó este punto de corte de 1,6 ng/mL, con un valor predictivo negativo del 99% y un fallo de clasificación del paciente del 28%, frente al valor del consenso establecido en 0,15 ng/mL y que tiene un valor predictivo del 100% pero clasifica erróneamente al 96% de los pacientes (80).

Tomando como referencia este punto de 1600 ng/L, encontramos que tanto el grupo total como ambos grupos de intervención, se encontraban de forma significativa por debajo de dicho umbral. Los límites superiores del intervalo de confianza al 95% de la media de la troponina T máxima fueron de 794,2 ng/L, y de 740 ng/L para el grupo CH y 942 ng/L para el grupo MP. Podemos considerar que ambos grupos se encontraban por debajo de dicho umbral.

4. El cuarto objetivo secundario consistió en comparar los hematocritos pre-CEC y post-CEC, así como la diferencia entre los valores pre-CEC y post-CEC, entre ambos grupos. No se encontraron diferencias en los mismos, con lo que no podemos concluir que el uso de la miniplejía sea significativamente distinto en este aspecto al uso de cardioplejía hemática. Pese a que una de las ventajas que se proponen para el uso de miniplejía es que limita la sobrecarga de fluidos, nosotros no hemos encontrado que mejore la ya de por sí baja hemodilución que proporciona la cardioplejía hemática.
5. El quinto objetivo secundario consistió en comparar la necesidad de fármacos inotrópicos y vasoconstrictores en el postoperatorio, así como la necesidad del uso de balón de contrapulsación. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en ninguna de las comparaciones realizadas. Este resultado es coherente con el hecho de que ambas estrategias de protección sean consideradas en términos de equivalencia como no-inferior una a la otra. La no-inferioridad desde el punto de vista del biomarcador troponina T máxima,

se traduce en una ausencia de diferencias en las necesidades postoperatorias de soporte hemodinámico.

6. El sexto objetivo secundario, también un objetivo clínico fue comparar la estancia media en la UCI de los pacientes. Tampoco en este caso se encontraron diferencias entre ambos grupos. Estos resultados son de nuevo coherentes con el hecho de que las estrategias de protección sean equivalentes.
7. El séptimo objetivo secundario estuvo en relación con el comportamiento eléctrico del corazón en el intraoperatorio y el postoperatorio. Las arritmias de reperfusión se observan con frecuencia después de la parada cardiaca cardiopléjica en cirugía cardiaca y son una manifestación de la lesión por isquemia-reperfusión (112, 113). El retorno rápido al ritmo sinusal después de la parada cardiaca cardiopléjica ha sido considerado un indicador de protección miocárdica adecuada. Esta variable ha sido empleada en estudio experimentales de laboratorio y en estudios clínicos que comparan diferentes métodos de protección miocárdica durante la parada cardiaca cardiopléjica (112, 114). En nuestro estudio encontramos que en el grupo en el que se administró MP latía de forma significativa con mayor frecuencia en ritmo sinusal (54,6% de las ocasiones tras el desplazamiento aórtico) frente al grupo de cardioplejía hemática que salía en FV/TV (60,6% de las ocasiones). En relación a esta observación, también se encontró que el grupo de CH precisaba con más frecuencia de desfibrilación (63,6% frente a 27,3%), y precisaba de más energía y de número de choques para ser desfibrilado de forma eficaz a ritmo sinusal. Pese a que existió una correlación entre el número de intentos de desfibrilación y los niveles de troponina T máxima, no fueron estadísticamente significativas.

Aunque el objetivo primario del presente estudio era demostrar la no-inferioridad de la miniplejía usando una variable de laboratorio para hacer la comparación estadística, la observación de que existe un retorno del grupo de miniplejía de forma preferencial a ritmo sinusal tras la parada cardiaca cardiopléjica podría indicar una protección miocárdica más óptima. Se necesitaría un estudio diseñado para responder a dicha pregunta para poder aceptar dicha conclusión como válida. Para tal fin, se debería reformular el contraste de

hipótesis, y de forma consecuente, el cálculo del tamaño muestral para responder a la pregunta de si el grupo de MP retorna a ritmo sinusal de forma más frecuente que el grupo de CH.

8. El último objetivo secundario fue la comparación de un resultado clínico tan importante como es la mortalidad intrahospitalaria o a 30 días, pese a que está influenciada por multitud de factores distintos a la variable de estudio. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas. Es importante que este objetivo se cumpla, ya que pese a que se haya demostrado una no-inferioridad en los términos establecidos en el objetivo primario (un objetivo basado en un biomarcador), no deben de haber diferencias en un objetivo como la mortalidad.

Podríamos, a modo de resumen, concluir que los objetivos secundarios del trabajo, algunos de ellos de tipo clínico, son consistentes con el resultado del objetivo primario al no encontrarse diferencia en los mismos entre ambos tipos de estrategias y ser coherentes con lo que se esperaba con el uso de este tipo de protección miocárdica. Esta ausencia de diferencias vendría a apoyar la observación de que la miniplejía podrían ser considerada como no inferior a la estrategia estándar, y por ende, su uso podría ser tan válido como el uso de la cardioplejía normotérmica intermitente hemática con solución de Buckberg en las condiciones de inclusión del presente ensayo.

Implicaciones clínicas del presente trabajo.

De forma teórica, una vez conocidos los resultados de nuestro estudio, podríamos encontrarnos con tres situaciones clínicas, que se resumen en la Tabla 29 en varios supuestos y que son consecuencia de la aplicación de dichos resultados (84).

TABLA 29. ESCENARIOS CLÍNICOS POSIBLES EN NUESTRO ESTUDIO DE NO-INFERIORIDAD SEGÚN EL RESULTADO DEL MISMO.

ESCENARIOS CLÍNICOS POSIBLES EN NUESTRO ESTUDIO DE NO-INFERIORIDAD		
RESULTADO	CONCLUSIÓN	RECOMENDACIÓN CLÍNICA
No se ha demostrado no inferioridad	La miniplejía es inferior a la cardioplejía hemática 4:1 con solución de Buckberg para el umbral definido.	No sería recomendable utilizar la miniplejía como protección miocárdica en este grupo de pacientes.
Se ha demostrado no inferioridad	La miniplejía es no inferior a la cardioplejía hemática 4:1 con solución de Buckberg para el umbral definido.	Sería recomendable utilizar la miniplejía como protección miocárdica en este grupo de pacientes, ya que proporciona beneficios adicionales (es más barata, es más fácil de utilizar, y produce menos hemodilución).
Se ha demostrado superioridad	La miniplejía es superior a la cardioplejía hemática 4:1 con solución de Buckberg para el umbral definido.	Sería recomendable utilizar la miniplejía como protección miocárdica en este grupo de pacientes, ya que proporciona mejor protección miocárdica , además de los beneficios adicionales (es más barata, es más fácil de utilizar, y produce menos hemodilución).

Recomendaciones clínicas que se pueden extraer de nuestro estudio de no-inferioridad, en función de los resultados obtenidos y la conclusión obtenida. Se debe tener en cuenta que en un ensayo de no-inferioridad se puede demostrar la no-inferioridad o la no no-inferioridad, sin embargo, para afirmar la superioridad de una intervención frente a la otra habría que diseñar un nuevo ensayo orientado a tal fin.

Según los resultados obtenidos, estaríamos en el segundo supuesto. Desde el punto de vista de la práctica clínica, sería recomendable utilizar la miniplejía como protección miocárdica en este grupo de pacientes, ya que es no-inferior a la cardioplejía hemática, y nos ofrece una serie de beneficios adicionales que justificarían su uso. Estos beneficios adicionales, que ya fueron enunciados en la justificación del estudio y recogidos en la literatura (3), incluyen los siguientes:

1. Un mejor coste-efectividad. En un entorno con recursos limitados debemos optimizar al máximo los mismos, empleando aquellas alternativas que tengan los mejores resultados con los menores costes.
2. Mayor facilidad de uso por parte del perfusionista. El empleo de técnicas más sencillas contribuye a que se disminuya la complejidad del procedimiento de administración de la cardioplejía.
3. Mejor control de la infusión de potasio. La miniplejía facilita el control de la cantidad de potasio que se administra al paciente, con lo que es más fácil evitar las situaciones de hiperpotasemia.
4. Limitación de la sobrecarga de fluidos y vasodilatación sistémica. Al administrar un menor volumen de solución y una menor cantidad de aditivos añadidos a la sangre del paciente, se consigue limitar los efectos colaterales que estos tienen a nivel sistémico.
5. Menor edema miocárdico tras la reperfusión.

Discusión acerca del tamaño de la muestra.

Para la determinación del umbral de no-inferioridad, se buscó un equilibrio entre la significación clínica de dicho umbral y el tamaño muestral necesario para conseguir responder el objetivo primario. Cuando se pretenden demostrar diferencias cada vez más pequeñas, el tamaño muestral aumenta de forma inversa. El tamaño de la muestra a su vez está relacionado con el tiempo que

precisamos para completar el estudio. Con tamaños de muestra más grandes se precisa más tiempo para reclutar a los sujetos que participarán en el estudio.

Con este contraste de hipótesis, si no hubiese diferencia real entre el grupo de referencia (CH) y el grupo experimental (MP), se precisarían un total de 66 pacientes (33 por grupo), para estar un 90% seguro que el límite superior de un intervalo de confianza al 95% de una cola de la distribución de la diferencia entre la media del grupo experimental y la media del grupo de referencia estaría por debajo del límite establecido para la no-inferioridad, Δ . La máxima diferencia de medias que admitiríamos como no-inferior correspondería a un +15% sobre μ_R .

Tomando en consideración estas premisas, se asumió que encontrar una diferencia como máximo de un 15% por encima de los niveles de la troponina T pico en el grupo experimental no supondría desde el punto de vista clínico una desventaja importante, y nos permitiría realizar el estudio en un intervalo de tiempo adecuado para alcanzar el tamaño muestral necesario. Con este planteamiento metodológico, nos asegurábamos que si demostrábamos la no-inferioridad del grupo experimental, como máximo nos alejaríamos hasta un 15% en los niveles de troponina T máxima del grupo control, y estaríamos dentro de un rango que estimábamos como clínicamente relevante. Reducir dicho umbral de no-inferioridad, manteniendo los errores sistemático y aleatorio dentro de esos niveles de exigencia ($1-\beta=90\%$ y error $\alpha=0.05$), nos aumentaba el tamaño muestral de forma importante haciendo inviable la comparación. Pensamos que al aumentar la potencia del estudio al 90%, reducíamos la posibilidad de incurrir en un error sistemático, y de afirmar que no existen diferencias cuando realmente sí que las hay. De este modo, aumentábamos la confianza de que un resultado de no-inferioridad no fuese debido a un error tipo II.

Discusión acerca de la obtención de datos y la calidad de los mismos.

En nuestro trabajo no se incluyeron pacientes con historia conocida de enfermedad coronaria o intervenciones coronarias

previas. Tomamos esta decisión con la intención de asegurar una distribución óptima y homogénea de las soluciones cardiopléjicas a través de los territorios miocárdicos durante la parada cardíaca. Con esta decisión, pretendíamos eliminar un posible sesgo que pudiera influenciar los resultados.

Una única persona (el investigador principal), se encargó de todas las actividades relacionadas con el diseño del presente estudio. También realizó de forma personal todo el proceso de inclusión de pacientes (se les facilitó la información mediante entrevista personal y una hoja de información del paciente, y se obtuvo en todos los casos un consentimiento informado), la recogida de datos y el análisis e interpretación de los mismos.

Los pacientes incluidos fueron tratados por sus facultativos responsables en cada momento de su estancia hospitalaria (cardiólogo, cirujano cardíaco, anestesiólogo, médico intensivista), sin interferencia alguna por parte del investigador principal, salvo en los casos en los que concurría que el investigador principal era el cirujano responsable de la asistencia del paciente. Participaron en el ensayo clínico un total de 5 cirujanos y 3 perfusionistas.

Limitaciones previsibles del estudio.

Aunque el estudio es un ensayo clínico con asignación aleatoria de los pacientes, con recogida de datos de forma prospectiva, y con medios de enmascaramiento en las intervenciones para evitar sesgos de intervención, al tratarse de un trabajo realizado en un único centro existen unas limitaciones en la aplicabilidad de los resultados que pueden derivarse de este hecho. Los estudios unicéntricos son más simples de llevar a cabo, pero pueden hacer menos representativos de la población general a los sujetos participantes. Además, pueden ser motivo de que la duración del ensayo clínico sea superior a los estudios multicéntricos, en los cuales la captación de pacientes es más rápida.

Relacionado con el propio diseño del trabajo, con unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, la aplicabilidad de las conclusiones obtenidas deberían estar limitadas a aquellos subgrupos de pacientes que cumplen con esos criterios de

selección. Sólo aquellos pacientes adultos sometidos a una sustitución valvular aórtica electiva por vía de una esternotomía media con un diagnóstico preoperatorio de estenosis aórtica grave con una insuficiencia aórtica como máximo moderada, y en los que no se realiza otro procedimiento concomitante (salvo una ampliación de la raíz aórtica) deben ser los que puedan ser el objeto de aplicación de nuestras conclusiones. Esto en realidad, supone un pequeño grupo de pacientes dentro de la gran variedad de pacientes que se interviene en los Servicios de Cirugía Cardiovascular.

Aunque existía la posibilidad teórica de que existiese un sesgo de selección temporal si el periodo de inclusión se alargaba excesivamente, pensamos que el período de inclusión y de cierre del estudio no se prolongó más de lo previsto en el proyecto de investigación (en torno a los 18 meses), por lo que no pensamos que existan sesgos significativos por este motivo.

Del mismo modo, dado que el diseño del estudio se basaba en una comparación de equivalencia en términos de no-inferioridad, no podemos afirmar nada más que esta. A la vista de los resultados, no podemos afirmar que la estrategia experimental sea mejor que la estrategia estándar, aunque los beneficios adicionales de la misma derivados de uso menor coste y facilidad de uso deban ser tenidos en cuenta. La cardioplejía normotérmica intermitente hemática con solución de Buckberg continua siendo, en nuestra experiencia, una excelente estrategia de protección miocárdica en cirugía de sustitución valvular aórtica electiva.

Perspectivas de futuro.

La miniplejía es una estrategia de protección miocárdica cuya facilidad de uso la hace atractiva para otros tipos de cirugía en los que se prevén unos tiempos de CEC y pinzamiento aórtico por debajo los 60 minutos. Es posible que se pueda evaluar su uso en otras cirugías como la cirugía de sustitución valvular aórtica con prótesis valvulares aórticas de tipo “sin sutura”, o cirugía valvular aórtica por mini-incisión, en los que el empleo de esta protección miocárdica puede ser factible.

No se considera justificado un estudio comparativo entre ambas

estrategias en términos de superioridad, ya que las diferencias entre ambas se consideran tan pequeñas que se precisaría de un volumen muy grande de pacientes para detectarlas, y estas diferencias serían tan pequeñas que se estima que serían de escasa significación clínica.





CONCLUSIONES.

- En pacientes sometidos a cirugía valvular aórtica de forma electiva, mediante esternotomía media, sin procedimientos asociados, el uso de miniplejía fue no-inferior al uso de cardioplejía hemática 4:1 normotérmica intermitente en relación a la protección miocárdica.
- No se encontraron diferencias significativas en la curva temporal de troponina T postoperatoria en los pacientes que recibieron miniplejía frente a los que recibieron cardioplejía hemática 4:1 normotérmica intermitente.
- Ambos métodos de protección miocárdica permitían obtener niveles de troponina T máxima en el postoperatorio de este tipo de pacientes, inferiores a los niveles establecidos en la literatura como factor pronóstico independiente.
- El tiempo de pinzamiento aórtico se correlacionó de forma lineal con los niveles de troponina T máxima. La correlación fue significativa en el grupo de MP, no así en el grupo CH. Los niveles de troponina T máxima alcanzados en el grupo MP son más dependientes del tiempo de pinzamiento que en el grupo de CH.
- No se encontraron diferencias significativas en los niveles de hematocrito pre-CEC y post-CEC entre ambos tipos de estrategias de protección miocárdica.
- El uso de miniplejía en estos pacientes no se asoció a distinto uso de inotrópicos (dopamina, dobutamina), vasoconstrictores (noradrenalina), uso de balón de contrapulsación intra-aórtico, duración de la estancia postoperatoria, ni mortalidad intrahospitalaria o a 30 días, frente al uso de cardioplejía hemática 4:1 normotérmica intermitente.
- El uso de miniplejía en estos pacientes parece asociarse a distinta actividad eléctrica en la reperfusión tras el despinzamiento aórtico, frente al uso de cardioplejía hemática 4:1 normotérmica intermitente. El uso de miniplejía se asoció a mayor frecuencia de ritmo sinusal en la reperfusión y menor necesidad de desfibrilación tras el despinzamiento aórtico.

frente a mayor frecuencia de fibrilación/taquicardia ventricular en el grupo de cardioplejía hemática 4:1 normotérmica intermitente.

- El uso de miniplejía en estos pacientes parece asociarse a distinta distribución de arritmias en el postoperatorio inmediato, frente al uso de cardioplejía hemática 4:1 normotérmica intermitente. En el grupo miniplejía la arritmia más frecuente fue la fibrilación auricular transitoria (26,7%), frente al bloqueo aurículo-ventricular transitorio (18,9%) en el grupo de cardioplejía hemática. En ambos casos, lo más frecuente fue la ausencia de arritmias (62,5% en el grupo de miniplejía, y 64% en el grupo de cardioplejía hemática intermitente).



RESUMEN EN ESPAÑOL.

RESUMEN.

OBJETIVOS.

La cardioplejia hemática anterógrada con solución de Buckberg se ha empleado ampliamente en cirugía de sustitución valvular aórtica electiva. El uso de miniplejia podría simplificar la protección miocárdica en este grupo de pacientes. Nuestro objetivo fue comparar ambas estrategias en términos de no-inferioridad.

MÉTODOS.

Se realizó un ensayo clínico piloto controlado. El objetivo primario fue demostrar la no-inferioridad de la miniplejia frente a la cardioplejia hemática en la cirugía de sustitución valvular aórtica electiva. Para el cálculo del tamaño muestral, un incremento máximo del 15% en los niveles medios de troponina T máxima en el postoperatorio se consideró como no-inferior. La potencia del estudio fue del 90% y se consideró un error $\alpha < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los objetivos secundarios fueron la diferencia en la curva de troponina, el ritmo en la reperfusión y postoperatorio, hematocrito, uso de inotrópicos y vasoconstrictores, duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, y la mortalidad postoperatoria.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio y se aleatorizaron un total de 66 pacientes. No hubieron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas y preoperatorias. La troponina T máxima en el grupo de la miniplejia fue no-inferior a la del grupo de cardioplejia hemática ($p=0.036$). Los pacientes en el grupo de miniplejia mostraron una incidencia superior de salida en ritmo sinusal tras la isquemia miocárdica (18/33, 54.5% frente a 8/33, 24.2%, $p=0.005$) y menos pacientes precisaron de desfibrilación por arritmias de reperfusión (9/33, 27.7% frente a 21/33, 63.6%, $p=0.03$). No se encontraron diferencias en la liberación de troponina T, soporte isotópico o vasoconstrictor, duración de la estancia en UCI y mortalidad postoperatoria.

CONCLUSIONES.

La miniplejía empleada como protección miocárdica en cirugía de sustitución valvular aórtica electiva es no-inferior a la cardioplejía hemática. El retorno preferente a ritmo sinusal y una menor incidencia de arritmias de reperfusión en el grupo de miniplejía podría reflejar una mejor protección miocárdica durante la parada cardiopléjica.

PALABRAS CLAVE.

Válvula aórtica, Sustitución, Protección miocárdica/cardioplejía, Estadística.

INTRODUCCIÓN.

La protección miocárdica comprende una amplia variedad de técnicas. Estas incluyen el uso de soluciones cardiopléjicas que se administran durante el pinzamiento aórtico para promover la parada diastólica del corazón que facilita un campo quirúrgico en reposo y sin sangre, y minimiza la lesión por isquemia-reperfusión. El uso de la cardioplejía ha sido revisado de forma extensa en la literatura. La cardioplejía hemática intermitente por vía anterógrada ha sido ampliamente empleada en cirugía valvular aórtica electiva desde su introducción en los años 80. Durante mucho tiempo ha sido nuestra técnica de elección, empleándola en normotermia y en una relación 4:1 en la mayoría de escenarios quirúrgicos.

A principio de los años 1990, Menasche y colaboradores sugirieron que el suplemento de determinados aditivos cristaloides (potasio y magnesio) a la sangre no diluida, podría mantener las ventajas de la cardioplejía hemática, evitando al mismo tiempo las desventajas de la hemodilución. Este tipo de cardioplejía fue denominada miniplejía. Se han propuesto varios protocolos de administración, manteniendo como principios básicos la administración intermitente cada 15-20 minutos y la temperatura templada (30°C) o caliente en normotermia (37°C). Su empleo con éxito ha sido comunicado principalmente en cirugía coronaria. Desde 2006, la miniplejía ha sido nuestra estrategia de protección miocárdica en cirugía coronaria.

Dada nuestra familiaridad con la técnica y la observación empírica del retorno de forma preferente de los pacientes a ritmo sinusal tras el desplazamiento aórtico con el uso de miniplejía en cirugía coronaria, pensamos que el uso de miniplejía podría simplificar la protección miocárdica en nuestra cirugía de sustitución valvular aórtica electiva. La miniplejía es muy fácil de administrar por el equipo de perfusionistas, y sus costes directos con muy bajos comparados con la solución de Buckberg. Nuestro objetivo fue evaluar ambas estrategias en términos de no-inferioridad de la miniplejía frente a la cardioplejía hemática en la cirugía de sustitución valvular aórtica electiva, empleando la troponina T máxima como medida indirecta de la protección miocárdica.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio piloto controlado entre Junio de 2012 y Marzo de 2014 en nuestro Servicio. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria de forma 1:1, en dos grupos paralelos. Los números para la asignación aleatoria se guardaron en sobres cerrados numerados. Los pacientes se asignaron a cada grupo al abrir cada sobre consecutivo inmediatamente antes de la intervención quirúrgica por el perfusionista. Los pacientes, los profesionales sanitarios que los atendían y el investigador desconocían la intervención. Sólo el perfusionista implicado en ese caso conocía que estrategia se había adoptado.

El objetivo primario fue demostrar la no-inferioridad de la miniplejía frente a la cardioplejía hemática intermitente en la cirugía de sustitución valvular aórtica electiva. Para el cálculo del tamaño muestral, se hizo un estudio con una cohorte de pacientes que hubieran sido seleccionables para el nuestro estudio, de los que recibieron cardioplejía hemática en 2011, y se midió la troponina T máxima media (754.96 ng/L, IC95% 587.9 - 922.87 ng/L). Se consideró como no-inferior hasta un incremento máximo del +15% en la troponina T máxima postoperatoria (con esta asunción se estableció un umbral de no inferioridad de +474,24 ng/L. Para una potencia del estudio del 90% y un error $\alpha < 0.05$, se precisaban 33 pacientes en cada brazo para demostrar la no-inferioridad. Los objetivos secundarios fueron las diferencias en la curva de troponina T, arritmias de reperfusión y ritmo en el postoperatorio, hematocrito, potasio en suero, uso de fármacos inotrópicos y vasoconstrictores, duración de la estancia en la Unidad de

Cuidados Intensivos, y mortalidad postoperatoria. Previo al inicio, en Comité Ético de Investigación Clínica local aprobó el proyecto de investigación, y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

De forma consecutiva, todos los pacientes mayores de 18 años que fueron sometidos a sustitución valvular aórtica por esternotomía media fueron incluidos y asignados al azar. Los criterios de exclusión fueron: reoperación, antecedente de infarto de miocardio, otra cirugía concomitante, enfermedad coronaria significativa en la coronariografía, acceso por miniesternotomía o minitoracotomía, enfermedad renal con necesidad de hemodiálisis, disfunción hepática con Child B o C, negativa a participar.

Se infundió la cardioplejía hemática caliente 4:1 con solución de Burckberg (CardiBraun M®, B. Braun Medical S.A., Barcelona, España) a través de un catéter por la raíz de aorta, y posteriormente cada 20 minutos directamente en los ostia coronarios. La miniplejía se administró de forma similar según un protocolo publicado con anterioridad.

Se recogieron los datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios de forma prospectiva. Las concentraciones de troponina T se midieron (Elecsys Troponin T hs STAT, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) en puntos temporales fijos (preoperatorio, intraoperatorio tras el despinzamiento de la aorta, y a las 2h, 6h, 24h y 48h del periodo postoperatorio. Para cuantificar el soporte inotrópico y vasoconstrictor, se registró la cantidad total de dopamina, dobutamina y noradrenalina en cada paciente, y se expresó en mg/kg/m² de superficie corporal. También se consideró el uso del balón de contrapulsación intra-aórtico.

Análisis Estadístico.

El cálculo del tamaño muestral, la descripción del grupo y los análisis fueron realizados con MiniTab 17 para Windows. Las variables continuas se expresaron como la media y desviación estándar de la media. Se analizó el objetivo primario mediante una prueba de no-inferioridad, asumiendo que el límite superior del intervalo de confianza al 95% de una cola para la diferencia de las

medias de la troponina T máxima entre el grupo de referencia y el grupo experimental está por debajo de un límite delta predefinido. Las características basales y los resultados postoperatorios fueron comparados usando una prueba de Chi cuadrado (o test exacto de Fischer cuando era apropiado) para las variables categóricas y una prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas según su distribución paramétrica.

RESULTADOS.

Se incluyeron y se asignaron al azar un total de 66 pacientes. Todos los pacientes se incluyeron en el análisis estadísticos ya que no se perdieron pacientes a lo largo del periodo de estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables basales y preoperatorias. La diferencias de las medias entre la troponina T máxima del grupo de miniplejía y el grupo de cardioplejía hemática fue no-inferior ($p=0,036$). Los pacientes en el grupo de miniplejía mostraron una mayor incidencia de retorno a ritmo sinusal de forma espontánea tras la isquemia miocárdica (50,4% frente 17,2%, $p=0,005$). De forma significativa, una pequeña proporción de los pacientes precisaron de desfibrilación por arritmias ventriculares de reperfusión en el grupo de miniplejía (33,7% frente a 65,7%, $p=0,03$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la troponina T máxima, curva de troponina T, hematocrito pre-CEC y post-CEC, niveles séricos de potasio, uso de soporte farmacológico con inotrópicos o vasoconstrictores y duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Hubo un éxitus en el grupo de miniplejía de causa no cardíaca. La mortalidad no fue diferente de forma significativa entre ambos grupos. No se precisó del uso de balón de contrapulsación intra-aórtico en ningún caso.

DISCUSIÓN.

Desde su introducción por Menasche y colaboradores, la miniplejía ha sido empleada con éxito en cirugía coronaria. Además, ha sido comparada con la cardioplejía hemática fría en un ensayo clínico de Calafiore y colaboradores. Hasta la fecha, no se ha comparado el uso de miniplejía frente a la cardioplejía hemática en la cirugía de sustitución valvular aórtica. Nuestra intención era probar la seguridad del uso la miniplejía en este ámbito, dado que nuestra experiencia con la cardioplejía

hemática intermitente era ya satisfactoria. Los beneficios de la minipleja serían económicos, dado que es una solución de “bajo coste”, y en el procedimiento, ya que se usa de forma rutinaria por nuestro equipo de perfusionistas en cirugía coronaria y es fácil de administrar.

Está bien documentado que la elevación de la troponinas es un fenómeno casi universal después de los procedimientos de cirugía cardíaca. Se han propuesto múltiples mecanismos como causa de la elevación de la troponina T en el periodo postoperatorio: elevación preoperatoria de troponinas, lesión intraoperatoria relacionada con la manipulación del corazón, inadecuada protección miocárdica o inestabilidad hemodinámica aguda post-CEC. Dada la clara asociación entre la concentración de troponinas y la cardioprotección, este biomarcador puede ser considerado como un resultado sustituto para valorar un nuevo agente cardiopléjico, así como otras formas de protección miocárdica intraoperatoria. Se han propuesto varios valores de corte para la concentración de la troponina T para predecir el riesgo tras cirugía cardíaca. En nuestro trabajo, la troponina T máxima fue la variable empleada para la comparación entre las dos estrategias, asumiendo que nuestro método cardiopléjico estándar era satisfactorio.

No incluimos pacientes con historia conocida de enfermedad coronaria o intervenciones coronarias previas. Tomamos esta decisión para asegurar una distribución óptima de la solución cardiopléjica por todos los territorios miocárdicos durante la parada cardíaca. Al hacer esto, intentamos eliminar un posible sesgo de selección que podría haber influenciado los resultados.

Las arritmias de repercusión se observan con frecuencia tras la parada cardiopléjica y son una de las manifestaciones de la lesión por isquemia-reperusión. Un rápido retorno a ritmo sinusal después de la parada cardiopléjica ha sido considerado como un indicador de adecuada protección miocárdica. Esta variable ha sido empleada en estudios de laboratorio y clínicos que comparaban distintos métodos de protección miocárdica durante la parada cardiopléjica. Aunque el objetivo primario fue demostrar la no-inferioridad de la minipleja usando un biomarcador, el retorno de forma preferencial a ritmo sinusal con esta estrategia podría reflejar una mejor protección miocárdica.

Limitaciones.

A pesar de la aleatorización de los pacientes y el enmascaramiento de los pacientes y los datos recogidos, se trata de un ensayo clínico de ámbito local, realizado en un centro de mediano volumen, por lo que podría haber un sesgo de selección. Los resultados no pueden ser extrapolados a otras situaciones diferentes de las recogidas por los criterios de inclusión y exclusión, por lo que la aplicabilidad de los resultados y conclusiones es limitada. Podemos concluir la no-inferioridad en los términos especificados, pero no podemos concluir que la miniplejía es mejor que la cardioplejía hemática. La cardioplejía hemática intermitente continua siendo una excelente estrategia de protección miocárdica cuando se realiza una cirugía de sustitución valvular aórtica.

Conclusiones.

El uso de miniplejía en cirugía valvular aórtica electiva por esternotomía media sin procedimientos asociados es no-inferior a la cardioplejía hemática intermitente con solución de Buckberg en relación a los niveles de troponina T máxima. De forma adicional, la miniplejía no es diferente a la cardioplejía hemática en la curva de troponina T postoperatoria, uso de isotópicos o vasoconstrictores, duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos o mortalidad intrahospitalaria. El uso de miniplejía tiene una mayor probabilidad de recuperar el ritmo sinusal tras el desplazamiento aórtico y la necesidad de desfibrilación es significativamente inferior en este grupo.

El uso de miniplejía en otras situaciones como la sustitución valvular aórtica por acceso con mini-esternotomía o por mini-toracotomía podría suponer una ventaja dada su facilidad de uso en la administración, bajo coste y retorno preferencial a ritmo sinusal durante la reperfusión. Esto podría ser evaluado en estudios futuros.

FINANCIACIÓN.

Ninguna.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a nuestra Sección de Anestesiología de Cirugía Cardíaca por su trabajo diario, y especialmente a nuestro equipo de perfusionistas por su entrega al cuidado de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERES.

No se declara conflicto de interés alguno.



RESUMEN EN INGLÉS.

ABSTRACT

OBJECTIVES

Antegrade blood cardioplegia with Buckberg solution is widely used in elective aortic valve replacement. Use of miniplejia could simplify myocardial protection in this setting. Our objective was to compare both strategies in terms of non-inferiority.

METHODS

A controlled pilot study was conducted. Primary end-point was demonstrating non-inferiority of miniplejia versus blood cardioplegia in elective aortic valve replacement. For sample size calculation, a maximum increase +15% in mean peak postoperative troponin T was considered non-inferior. Study power was 90%, and $\alpha < 0.05$ was statistically significant. Secondary end-points were differences in troponin curve, reperfusion and postoperative rhythm, haematocrit, use of inotropic and vasopressor drug support, Intensive Care Unite length of stay, and postoperative mortality.

RESULTS

66 patients were enrolled and randomized. There were no significant differences in baseline and preoperative variables. Peak troponin T in miniplejia group was non-inferior to blood cardioplegia group ($p=0.036$). Patients in the miniplejia group showed a higher incidence of spontaneous sinus rhythm after myocardial ischemia (18/33, 54.5% versus 8/33, 24.2%, $p=0.005$) and fewer patients required defibrillation (9/33, 27.7% versus 21/33, 63.6%, $p=0.03$) for ventricular reperfusion arrhythmias. There were no differences in troponin T release, inotropic and vasopressor drug support, ICU stay, and postoperative mortality.

CONCLUSIONS

Miniplejia used as myocardial protection in elective aortic valve replacement is non-inferior to blood cardioplegia. Preferential return to sinus rhythm and lower incidence of reperfusion

arrhythmias in the miniplejía group could reflect a better myocardial protection during cardioplegic arrest.

KEYWORDS:

Aortic valve, Replacement, Myocardial protection/cardioplegia, Statistics

INTRODUCTION.

Myocardial protection comprises a wide range of techniques. These include the use of cardioplegic solutions, which are administered during aortic cross clamping to promote the diastolic arrest of the heart that facilitates a motionless and bloodless surgical field, and minimizes the ischemia reperfusion injury. Use of cardioplegia has been extensively reviewed in the literature. Antegrade intermittent blood cardioplegia with Buckberg solution has been widely used in elective aortic valve replacement since its introduction in the 80s. For a long time, it has been our standard cardioplegic technique in a 4:1 blood normothermic fashion for the most common surgical scenarios.

In the early 90s, Menasche and coworkers suggested that the supplement of some crystalloid additives (potassium and magnesium) to non-diluted blood, could maintain the advantages of blood cardioplegia while avoiding the disadvantages of haemodilution. This type of cardioplegia was termed as miniplejía. Some protocols have been proposed, keeping intermittent administration every 15-20 minutes and either tepid (30°C) or warm (37°C) temperature as basic principles. Its successful use has been reported mainly in coronary artery bypass grafting surgery. Since 2006, it has been our myocardial protection strategy in coronary surgery.

Due to our positive familiarity with the technique and empirical observation of preferential return to sinus rhythm with the use of miniplejía in coronary surgery, we thought the use of miniplejía could simplify myocardial protection in our elective aortic valve replacement surgery. Miniplejía is very easy to administer by the perfusion team, and direct costs are very low when compared to Buckberg solution. Our objective was to evaluate both strategies in terms of non-inferiority of miniplejía versus blood cardioplegia in

elective aortic valve surgery, using peak troponin T as a surrogate of myocardial protection.

MATERIALS AND METHODS.

A controlled pilot study was conducted between June 2012 and March 2014 in our department. Patients were randomly allocated into two 1:1 ratio parallel groups. Randomization codes were concealed in numbered sealed envelopes. Patients were assigned to a group by opening the next envelope before the operation by the perfusionist. Patients, caregivers and investigators were blinded to intervention. Only the attending perfusionist knew in each case which strategy was adopted.

Primary end-point was demonstrating non-inferiority of miniplejía versus intermittent blood cardioplegia in elective aortic valve replacement. For sample size calculation, a cohort of eligible patients that received blood cardioplegia in 2011 in our center was retrospectively studied, and mean peak troponin T measured (754.96ng/L, 95%CI 587.9 - 922.87ng/L). Up to a maximum increase of +15% in mean peak postoperative troponin T was considered non-inferior (this assumption established a delta limit for non-inferiority to +474.24 ng/L). For a study power set to 90% and $\alpha < 0.05$, 33 patients in each arm were necessary for demonstrating non-inferiority. Secondary end-points were differences in troponin T curve, reperfusion and postoperative rhythm, haematocrit, serum potassium, use of inotropic and vasopressor drug support, Intensive Care Unit length of stay, and postoperative mortality. Local Ethics Committee approved study protocol, and all patients signed informed consent.

All consecutive patients older than 18 years, undergoing elective aortic valve replacement for aortic valve stenosis via full median sternotomy were randomized. Redo surgery, previously reported myocardial infarction, concomitant surgery, significant coronary artery disease in angiogram, mini-sternotomy or mini-thoracotomy, renal disease with hemodialysis support, Child B-C hepatic dysfunction, or negative to participate, were exclusion criteria.

Intermittent 4:1 warm blood cardioplegia with Buckberg solution (CardiBraun M®, B.Braun Medical S.A., Barcelona, Spain) was infused via root catheter, and thereafter directly to coronary ostia

every 20 minutes. Miniplejia was administered the same manner in a previously reported protocol.

Preoperative, intraoperative and postoperative clinical data were prospectively collected. Troponin T concentrations were measured (Elecsys Troponin T hs STAT, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) at fixed times (preoperative, intraoperative after unclamping the aorta, and at 2h, 6h, 24h and 48h thereafter). In order to quantify inotropic and vasoconstrictor support, total amount of dopamine, dobutamine and noradrenaline was recorded in each patient, and expressed in mg/kg/m². Need for intra-aortic balloon pump was also considered.

Statistical Analysis.

Sample size calculation, group description and analyses were performed using MiniTab 17 for Windows. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation. Primary end point was analyzed with non-inferiority test, assuming that the upper bound of one-tailed 95% confidence interval for the difference in peak troponin T between reference and experimental groups is under the predefined delta limit. The baseline characteristics and postoperative outcomes were compared using Chi-square test (Fisher's exact test where appropriate) for categorical variables and t-Student test or U Mann-Whitney test in continuous variables.

RESULTS.

66 patients were enrolled and randomized. All patients were included in the statistical analysis as no patients were lost along the study period. There were no significant differences in baseline and preoperative variables. Difference in means in peak troponin T between miniplejia group and blood cardioplegia group was non-inferior ($p=0.036$). Patients in the miniplejia group showed a higher incidence of spontaneous sinus rhythm after myocardial ischemia (50.4% versus 17.2%, $p=0.005$). A significant small proportion of patients required defibrillation for ventricular reperfusion arrhythmias in the miniplejia group (33.7% versus 65.7%, $p=0.03$). There were no differences between groups in peak troponin T, troponin T curve (figure 2), pre-CPB and post-CPB haematocrit, serum potassium levels, use of inotropic and vasopressor drug support and Intensive Care Unit length of stay (table 2). There was

one in-hospital death in the miniplejia group from non-cardiac origin. Mortality was not statistically different between groups. Intra-aortic balloon pump was not needed in any case.

DISCUSSION.

Since its introduction by Menasche *et al*, miniplejia has been successfully used in coronary surgery [11, 12]. Additionally, it has been compared to cold blood cardioplegia in a clinical trial by Calafiore *et al*. So far, no one has compared miniplejia to blood cardioplegia in aortic valve replacement surgery. Our intention was to prove safety of miniplejia in this setting, as our experience with intermittent blood cardioplegia was already satisfactory. Benefits of miniplejia would be economical, as it is a “low-cost” solution, and procedural, as it is routinely used for our perfusionist team in coronary surgeries and it is very easy to be administered.

It is well documented that troponin elevation is nearly universal after cardiac surgery procedures. Multiple mechanisms have been supported as a cause of troponin T elevation in the postoperative setting: preoperative elevation of troponin, intraoperative injury related to cardiac manipulation, inadequate myocardial protection or acute post-bypass hemodynamic instability. Given the clear association between troponin concentrations and cardioprotection, this marker may be considered as a surrogate endpoint for the value of novel cardioplegia agent, as well as other forms of intraoperative myocardial protection strategies. Several troponin T concentration cut-points for prediction of risk following cardiac surgery have been proposed. In our study, peak troponin T was the variable employed for comparison between the two strategies, assuming that our standard cardioplegic method was satisfactory.

We did not include patients with known history of ischemic heart disease or previous coronary interventions. We decided this in order to assure an optimal and homogeneous delivery of cardioplegic solutions through all myocardial territories during arrest. By doing this, we tried to eliminate a possible bias that could have influenced the results.

Reperfusion arrhythmias are commonly seen after cardioplegic arrest and are one manifestation of ischemia-reperfusion injury. Quick return to sinus rhythm after cardioplegic arrest has been

considered an indicator of adequate myocardial protection. This variable has been used in laboratory and clinical studies comparing different methods of myocardial protection during cardioplegic arrest. Although primary end-point was demonstrating non-inferiority of miniplejía using a biomarker, preferential return to sinus rhythm with this strategy could reflect a finest myocardial protection.

Limitations.

Though randomization of the patients and blind management of both the patients and collected data, it is a local clinical trial held in a small sized department, so there could be a selection bias. Results cannot be extrapolated to other conditions different from the stated in the inclusion-exclusion criteria, so applicability is limited. We can conclude non-inferiority in the terms specified; we cannot claim that miniplejía is better than blood cardioplegia. Intermittent blood cardioplegia remains an excellent strategy in myocardial protection when performing an aortic valve replacement surgery.

Conclusions.

The use of miniplejía in elective aortic valve surgery via full median sternotomy with no associated procedures is non-inferior to intermittent blood cardioplegia with Buckberg solution in terms of peak troponin T. Additionally, miniplejía is not different to blood cardioplegia in postoperative troponin T curve, use of inotropes or vasopressors, Intensive Care Unit length of stay or in-hospital mortality. Use of miniplejía has a significant higher probability of sinus rhythm after unclamping the aorta, and need for defibrillation is significantly lower in this group.

Use of miniplejía in other situations such as minimal invasive aortic valve replacement via mini-sternotomy or mini-thoracotomy could represent an advantage due to its ease of administration, low-cost and preferential return to sinus rhythm during reperfusion. These should be explored in future trials.

FUNDING.

None.

ACKNOWLEDGMENTS.

We acknowledge our Cardiac Surgery Section of Anesthesiology Department for their daily collaboration, and specially our Perfusion team for their commitment to patients.

CONFLICT OF INTEREST.

None declared.





COMUNICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO.

- Este ensayo clínico fue presentado como un póster en el “51st Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons”, celebrado en San Diego (California), Estados Unidos, el pasado 24-28 de enero de 2015.
- Así mismo, fue presentado como comunicación oral en el “25th Anniversary Congress of the World Society of Cardiothoracic Surgeons”, celebrado en Edimburgo (Escocia), Reino Unido, el pasado 19-22 de septiembre de 2015.
- Y ha sido publicado con la siguiente referencia (115):

Bernabeu E, Garcia-Valentin A, Meseguer J, Hurle A, Llamas P. Miniplejía versus blood cardioplegia in elective aortic valve replacement: a prospective randomised, non-inferiority controlled trial. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2015;10 Suppl 1:A60.



POSTER ABSTRACTS

P46

Miniplejía vs Blood Cardioplegia With Buckberg Solution in Elective Aortic Valve Replacement: A Prospective, Randomized, Non-Inferiority Controlled Trial*E. Bernabeu¹, A. Garcia-Valentin², J. Meseguer¹, A. Hurlé¹, P. Llamas¹**¹Hospital General Universitario Alicante, Spain, ²Hospital Clínico, Valencia, Spain*

Purpose: Antegrade intermittent blood cardioplegia with Buckberg solution is widely used in elective aortic valve replacement. Use of miniplejía could simplify myocardial protection in this setting. Our objective was to compare both strategies in terms of non-inferiority.

Methods: A prospective, randomized, controlled trial was performed. Primary endpoint was demonstrating non-inferiority of miniplejía vs intermittent blood cardioplegia in elective aortic valve replacement. For sample size calculation, a maximum increase +15% in mean peak postoperative troponin T of a previously studied cohort of patients receiving 4:1 blood cardioplegia was considered non-inferior ($D=+474.24$ ng/L). Study power was 90%, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Secondary endpoints were differences in troponin curve, reperfusion and postoperative rhythm, hematocrit, use of inotropic and vasopressor drug support, intensive care unit (ICU) length of stay, and postoperative mortality.

Results: Sixty-six patients were enrolled and randomized. There were no significant differences in baseline, preoperative, and intraoperative variables. Peak troponin T in the miniplejía group was non-inferior to 4:1 blood cardioplegia with Buckberg solution group ($p = 0.036$). Patients in the miniplejía group showed a higher incidence of spontaneous sinus rhythm after myocardial ischemia (18/33, 54.5% vs 8/33, 24.2%, $p = 0.005$) and fewer patients required defibrillation (9/33, 27.7% vs 21/33, 63.6%, $p = 0.03$) for ventricular reperfusion arrhythmias. Postoperatively, there were no differences in troponin T release, inotropic and vasopressor drug support, ICU stay, and postoperative mortality.

Conclusions: Miniplejía used as myocardial protection in elective aortic valve replacement is non-inferior to blood cardioplegia. Preferential return to sinus rhythm and lower incidence of reperfusion arrhythmias in the miniplejía group could reflect a better myocardial protection during cardioplegic arrest. Ease of administration and inexpensive use of miniplejía are additional benefits.



ALICANTE HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENT DE SALUT
Hospital General de Alicante
Hospital General Universitario de Alicante

Miniplejía Versus Blood Cardioplegia With Buckberg Solution In Elective Aortic Valve Replacement: A Prospective, Randomised, Non-Inferiority Controlled Trial

Eduardo Bernabeu (eduardobernabeu@uva.es), Antonio Garcia-Valentin¹(antonio.garciavalentin@uva.es), Juan Meseguer¹(meseguer_jua@uva.es), Aquilino Hurle¹(hurle_aqu@uva.es), Patricio Llamas¹(llamas_pat@uva.es)
¹ Hospital General Universitario Alicante, Dept. Cardiac Surgery - Hospital Clínico Universitario Valencia, Dept. Cardiovascular Surgery



THE SOCIETY OF THORACIC SURGEONS

INTRODUCTION
Antegrade intermittent blood cardioplegia with Buckberg solution is widely used in elective aortic valve replacement. Use of miniplejía could simplify myocardial protection in this setting.

OBJECTIVES
1.Primary end-point was demonstrating non-inferiority of miniplejía versus intermittent blood cardioplegia in elective aortic valve replacement.
2.Secondary end-points were differences in troponin T, reperfusion and postoperative rhythm, use of inotropic and vasopressor drug support, intensive Care Unit length of stay and postoperative mortality.

METHODS
A prospective, randomised, controlled trial was performed.

Sample size calculation:

- Maximum increase of +15% in mean peak postoperative troponin T of a pilot cohort of patients receiving blood cardioplegia was considered non-inferior (0-47.424 mg/L).
- Study power: 30% (p<0.1), $\alpha=0.05$ for one tailed non-inferiority equivalence testing.

1.Group BC
Normothermic intermittent blood cardioplegia 4:1 with Buckberg's solution (Cardi-Braun Menimedintop® B-Braun-Medical S.A.).

2.Group MP
Normothermic intermittent blood with KCl addition (Miniplejía administered in a structured protocol).

RESULTS

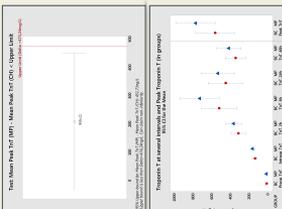
- 66 patients enrolled and randomised.
- No differences in baseline, preoperative, intraoperative variables.
- Peak troponin T in miniplejía group was non-inferior to blood cardioplegia group.
- Miniplejía group showed higher proportion of spontaneous sinus rhythm after myocardial ischemia, and less need for defibrillation for ventricular reperfusion arrhythmias.
- There were no differences in troponin release, inotropic and vasopressor drug support, ICU length of stay, and postoperative mortality.

CONCLUSIONS

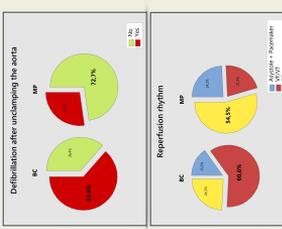
- Miniplejía used as myocardial protection in elective aortic valve replacement is non-inferior to blood cardioplegia.
- Prefereential return to sinus rhythm and lower incidence of reperfusion arrhythmias in the miniplejía group could reflect a better myocardial protection during cardioplegic arrest.
- Ease of administration and inexpensive use of miniplejía are additional benefits.

NOTHING TO DISCLOSE

STS 51st Annual Meeting and STS/AATS Tech-Con 2015, January 24-28, 2015, San Diego, California



Flowchart showing patient flow through the trial, including randomisation, completion, and analysis.



Two pie charts comparing reperfusion rhythm and defibrillation after uncoupling the aorta between BC and MP groups.



Line graph showing troponin T levels at several intervals and peak troponin T for BC and MP groups.

Bernabeu et al. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2015, **10**(Suppl 1):A60
<http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/10/S1/A60>



MEETING ABSTRACT

Open Access

Miniplejía versus blood cardioplejía in elective aortic valve replacement: a prospective randomised, non - inferiority controlled trial

Eduardo Bernabeu^{*}, Antonio García-Valentín, Juan Meseguer, Aquilino Hurlé, Patricio Llamas

From World Society of Cardiothoracic Surgeons 25th Anniversary Congress, Edinburgh
 Edinburgh, UK. 19-22 September 2015

Background/Introduction

Antegrade intermittent 4:1 blood cardioplejía with Buckberg solution is widely used in elective aortic valve replacement. Use of miniplejía could simplify myocardial protection in this setting.

Aims/Objectives

Our objective was to compare both strategies in terms of non-inferiority.

Method

A prospective, randomised controlled trial was performed. Primary end-point was demonstrating non-inferiority of miniplejía versus intermittent 4:1 blood cardioplejía in elective aortic valve replacement. For sample size calculation, a maximum increase +15% in mean peak postoperative troponin T was considered non-inferior ($\Delta = +474.24$ ng/L). Power was 0.9, and $\alpha < 0.05$ was considered statistically significant. Secondary end-points were differences in troponin curve, reperfusion and postoperative rhythm, haematocrit, use of inotropic and vasopressor drug support, ICU stay, and postoperative evolution.

Results

66 patients were enrolled and randomised. There were no significant differences in baseline and preoperative variables. Peak troponin T in miniplejía group was non-inferior to blood cardioplejía group ($p = 0.036$). Patients in the miniplejía group showed a higher incidence of spontaneous sinus rhythm after myocardial ischemia (18/33, 54.5% versus 8/33, 24.2%, $p = 0.005$) and fewer

patients required defibrillation (9/33, 27.7% versus 21/33, 63.6%, $p = 0.03$) for ventricular reperfusion arrhythmias. Postoperatively, there were no differences in troponin T release, inotropic and vasopressor drug support, ICU stay, and postoperative mortality.

Discussion/Conclusion

Miniplejía used as myocardial protection in elective aortic replacement is non-inferior to blood cardioplejía. Preferential return to sinus rhythm and lower incidence of reperfusion arrhythmias in the miniplejía group could reflect a better myocardial protection during cardioplegic arrest. Ease of administration and inexpensive use of miniplejía are additional benefits.

Published: 16 December 2015

doi:10.1186/1749-8090-10-S1-A60

Cite this article as: Bernabeu et al.: Miniplejía versus blood cardioplejía in elective aortic valve replacement: a prospective randomised, non - inferiority controlled trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2015 **10**(Suppl 1):A60.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

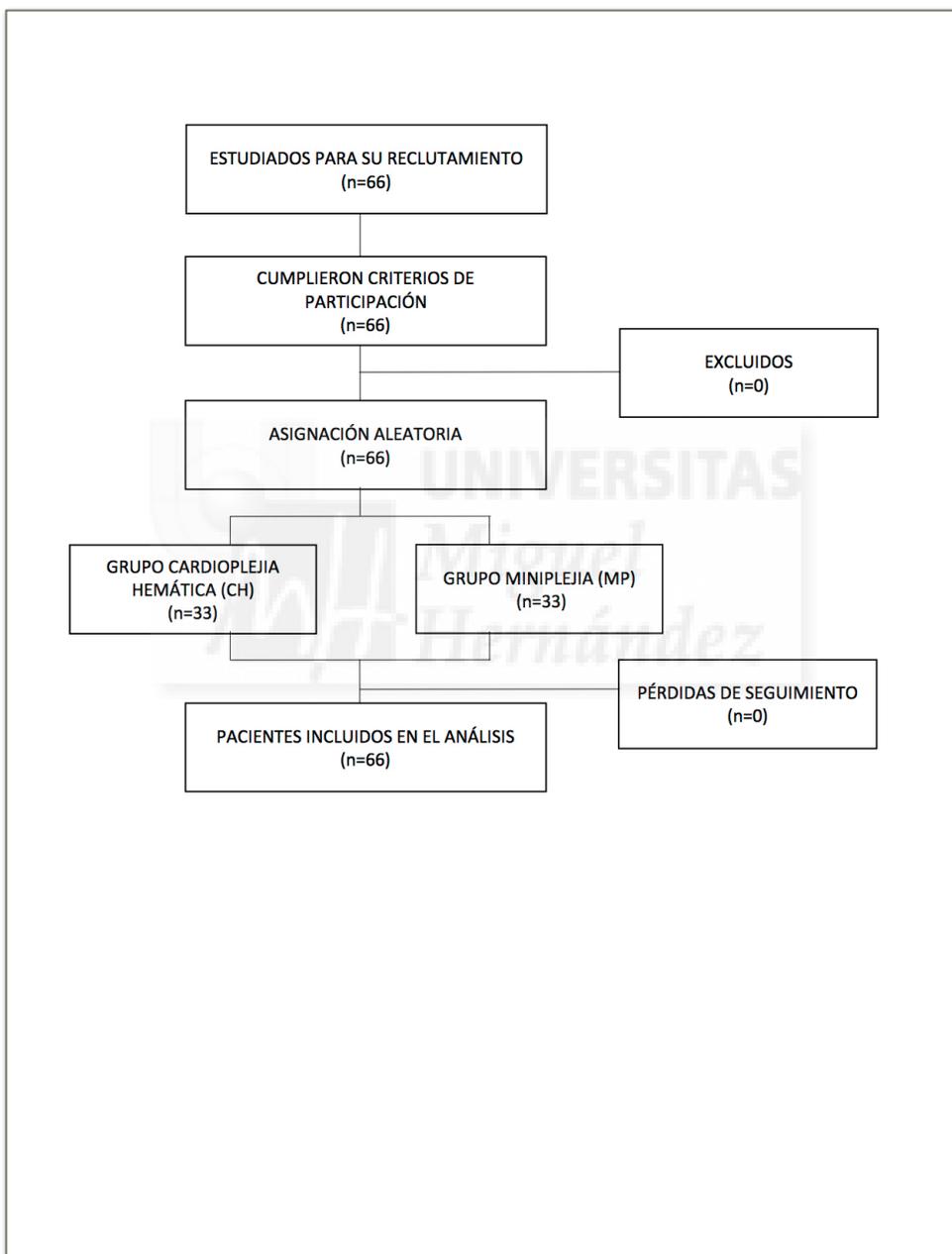


Dept. Cardiac Surgery, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, E-03010, Spain



© 2015 Bernabeu et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJOS CONSORT DEL ENSAYO CLÍNICO.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.





1. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet*. 1955;269(6879):21-2.
2. Bretschneider HJ, Hubner 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(3):241-60.
3. Panos AL (2008). The history of myocardial protection. En Salerno TA, Ricci M, Myocardial Protection (1-12). Nueva York: Wiley-Blackwell.
4. Salerno TA, Ricci M (2008). Myocardial Protection. Nueva York: Wiley-Blackwell.
5. Roberts AJ (1987). Myocardial protection in cardiac surgery. Hartford: Marcel Dekker.
6. Chitwood WR (1988). Myocardial preservation: clinical applications. Nueva York: Hanley & Belfus Inc.
7. Engelman RM, Levitsky S (1992). A textbook of cardioplegia for difficult clinical problems. Filadelfia: Futura Publ Comp.
8. Chiu RCJ (1993). Cardioplegia: current concepts and controversies. Austin, Texas: R.G. Landes.
9. Salerno TA (1995). Warm heart surgery. Londres: Edward Arnold.
10. Krukenkamp IB, Levitsky S. Myocardial protection: modern studies. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1581-2.
11. Krukenkamp IB, Levitsky S. Physiological and cellular mechanisms of myocardial protection. *Am J Surg*. 1996;172(1):79-84.
12. Williams JF, Jr., Morrow AG, Braunwald E. The incidence and management of "medical" complications following cardiac operations. *Circulation*. 1965;32(4):608-19.

13. Rosky LP, Rodman T. Medical aspects of open-heart surgery. *The New England journal of medicine*. 1966;274(16):886-93 concl.
14. Gross RE. Surgical Management of the Patent Ductus Arteriosus: With Summary of Four Surgically Treated Cases. *Ann Surg*. 1939;110(3):321-56.
15. Blalock A. Physiopathology and surgical treatment of congenital cardiovascular defects. *Harvey Lect*. 1945;41:90-116.
16. Beck CS, Stanton E, et al. Revascularization of heart by graft of systemic artery into coronary sinus. *J Am Med Assoc*. 1948;137(5):436-42.
17. Souttar HS. The Surgical Treatment of Mitral Stenosis. *Br Med J*. 1925;2(3379):603-6.
18. Harken DE, Dexter L, Ellis LB, Farrand RE, Dickson JF, 3rd. The surgery of mitral stenosis. III. Finger-fracture valvuloplasty. *Ann Surg*. 1951;134(4):722-42.
19. Brock RC. Pulmonary valvulotomy for the relief of congenital pulmonary stenosis; report of three cases. *Br Med J*. 1948;1(4562):1121-6.
20. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*. 1950;132(5):849-66.
21. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg*. 1950;132(3):531-9.
22. Bigelow WG, Lindsay WK, et al. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am J Physiol*. 1950;160(1):125-37.

23. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171-85; passim.
24. Gibbon JH, Jr., Miller BJ, Dobell AR, Engell HC, Voigt GB. The closure of interventricular septal defects in dogs during open cardiectomy with the maintenance of the cardiorespiratory functions by a pump-oxygenator. *J Thorac Surg.* 1954;28(3):235-40.
25. MacFarland J, Thomas L, Gilbert J, Morrow A. Myocardial necrosis following elective cardiac arrest induced with potassium citrate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40:200-8.
26. Kirsch U. [Studies on the beginning of rigor mortis in the ischemic guinea pig heart under normothermia. Effect of procaine, potassium and magnesium]. *Arzneimittel-Forschung.* 1970;20(8):1071-4.
27. Sondergaard T, Senn A. [109. Clinical experience with cardioplegia according to Bretschneider]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie.* 1967;319:661-5.
28. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;63(1):121-30.
29. Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: "stone heart". *Am J Cardiol.* 1972;29(4):575-7.
30. Kolos G, Williams JF, Hickie JB, Cooley DA. Stone heart. *Am J Cardiol.* 1972;30(8):921.
31. Wukasch DC, Reul GJ, Milam JD, Hallman GL, Cooley DA. The "stone heart" syndrome. *Surgery.* 1972;72(6):1071-80.
32. Tyers GF, Todd GJ, Niebauer IM, Manley NJ, Waldhausen JA. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery.* 1975;78(1):45-53.
33. Gay WA, Jr., Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia.

- Surgery. 1973;74(2):284-90.
34. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res.* 1975;36(4):481-9.
 35. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. The additive effects of potassium ions and hypothermia for the induction of elective cardiac arrest. *Biochem Soc Trans.* 1975;3(3): 417-20.
 36. Ledingham SJ, Braimbridge MV, Hearse DJ. The St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(2): 240-6.
 37. Robinson LA, Braimbridge MV, Hearse DJ. Enhanced myocardial protection with high-energy phosphates in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Synergism of adenosine triphosphate and creatine phosphate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(3):415-27.
 38. Guyton RA, Dorsey LM, Craver JM, Bone DK, Jones EL, Murphy DA, et al. Improved myocardial recovery after cardioplegic arrest with an oxygenated crystalloid solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(6):877-87.
 39. Guyton RA. Oxygenated crystalloid cardioplegia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;5(2):114-21.
 40. Stefaniszyn HJ, Novick RJ, Michel RP, Salerno TA. Reaction of subcutaneous tissues to injection of Fluosol-DA, 20%. *Can J Surg.* 1984;27(2):176-8.
 41. Novick RJ, Stefaniszyn HJ, Michel RP, Burdon FD, Salerno TA. Protection of the hypertrophied pig myocardium. A comparison of crystalloid, blood, and Fluosol-DA cardioplegia during prolonged aortic clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(4):547-66.
 42. Stefaniszyn HJ, Wynands JE, Salerno TA. Initial Canadian experience with artificial blood (Fluosol-DA-20%) in severely

- anemic patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1985;26(4):337-42.
43. Follette D, Mulder D, Maloney J, Buckberg G. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76:604-19.
44. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84(5):667-77.
45. Rosenkranz ER, Buckberg GD, Laks H, Mulder DG. Warm induction of cardioplegia with glutamate-enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are dependent on inotropic drugs and intra-aortic balloon support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(4):507-18.
46. Follette DM, Steed DL, Foglia RP, Fey KH, Buckberg GD. Reduction of postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. *Surg Forum*. 1977;28:281-3.
47. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73(1):87-94.
48. Cuenca JJ (2003). Protección miocárdica en el adulto. En AEP, Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea (465-78). Barcelona: Asociación Española de Perfusionistas.
49. Ali IS, al-Nowaiser O, Deslauriers R, Panos AL, Barrozo CA, Khan SJ, et al. Continuous normothermic blood cardioplegia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;5(2):141-50.
50. Tian G, Xiang B, Butler KW, Calafiore AM, Mezzetti A, Salerno TA, et al. A 31P-nuclear magnetic resonance study

- of intermittent warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(6):1155-63.
51. Ali IM, Kinley CE. The safety of intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(10):554-6.
52. Menasche P, Fleury JP, Veyssie L, Le Dref O, Touchot B, Piwnica AH, et al. Limitation of vasodilation associated with warm heart operation by a "mini-cardioplegia" delivery technique. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(5):1148-53.
53. Menasche P, Touchot B, Pradier F, Bloch G, Piwnica A. Simplified method for delivering normothermic blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(1):177-8.
54. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):398-402.
55. Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, El Khoury GA, Matta AJ, Goenen MJ, et al. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(2):471-7.
56. O'Neill MJ, Jr., Francalancia N, Wolf PD, Parr GV, Waldhausen JA. Resistance differences between blood and crystalloid cardioplegic solutions with myocardial cooling. *J Surg Res.* 1981;30(4):354-60.
57. Sakai A, Miya J, Sohara Y, Maeta H, Ohshima N, Hori M. Role of red blood cells in the coronary microcirculation during cold blood cardioplegia. *Cardiovasc Res.* 1988;22(1):62-6.
58. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK (2013). Chapter 3: Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. En *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition Philadelphia: Saunders.*
59. Buckberg GD, Olinger GN, Mulder DG, Maloney JV, Jr. Depressed postoperative cardiac performance. Prevention by adequate myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70(6):974-94.

60. Ebert PA, Greenfield LJ, Austen WG, Morrow AG. Experimental comparison of methods for protecting the heart during aortic occlusion. *Ann Surg.* 1962;155:25-32.
61. Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Maloney JV, Jr., Buckberg GD. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. V. Profound topical hypothermia during ischemia in arrested hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(2):201-7.
62. Akins CW. Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88(2):174-81.
63. Raco L, Mills E, Millner RJ. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: experience with 800 cases. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1436-9; discussion 9-40.
64. Scarci M, Fallouh HB, Young CP, Chambers DJ. Does intermittent cross-clamp fibrillation provide equivalent myocardial protection compared to cardioplegia in patients undergoing bypass graft revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(5):872-8.
65. Sapsford RN, Blackstone EH, Kirklin JW, Karp RB, Kouchoukos NT, Pacifico AD, et al. Coronary perfusion versus cold ischemic arrest during aortic valve surgery. A randomized study. *Circulation.* 1974;49(6):1190-9.
66. Kirklin JW, Conti VR, Blackstone EH. Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *The New England journal of medicine.* 1979;301(3):135-41.
67. Conti VR, Bertranou EG, Blackstone EH, Kirklin JW, Digerness SB. Cold cardioplegia versus hypothermia for myocardial protection. Randomized clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(5):577-89.
68. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Current*

- opinion in pharmacology. 2009;9(2):220-6.
69. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;127(1):41-52.
 70. Fallouh HB, Chambers DJ. Is blood versus crystalloid cardioplegia relevant? Significantly improved protection may require new cardioplegic concepts! *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(6):1162-3.
 71. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(3):491-8.
 72. Karthik S, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM. A survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2004;86(6):413-5.
 73. Barner HB. Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1991;52(6):1354-67.
 74. Velez DA, Morris CD, Budde JM, Muraki S, Otto RN, Guyton RA, et al. All-blood (miniplejía) versus dilute cardioplegia in experimental surgical revascularization of evolving infarction. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I296-302.
 75. Franke UF, Korsch S, Wittwer T, Albes JM, Wippermann J, Kaluza M, et al. Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery--do we have to change? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(3):341-6.
 76. Albacker TB, Chaturvedi R, Al Kindi AH, Al-Habib H, Al-Atassi T, de Varennes B, et al. The effect of using microplejía on perioperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(1):56-60.

77. Straus SE (2011). Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Edimburgo: Churchill Livingstone/Elsevier.
78. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1518-23.
79. Januzzi JL, Jr. Troponin testing after cardiac surgery. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia.* 2009;1(3):22-32.
80. Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RR, Martinez-Rumayor A, Green SM, Quiroz R, et al. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2009;120(10):843-50.
81. D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med.* 2003;22(2):169-86.
82. Laster LL, Johnson MF. Non-inferiority trials: the 'at least as good as' criterion. *Stat Med.* 2003;22(2):187-200.
83. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martinez E, Gutierrez-Castrellon P, Angeles-Llerenas A, Hernandez-Garduno A, Viramontes JL. Randomized clinical trials: variants, randomization methods, analysis, ethical issues and regulations. *Salud Publica Mex.* 2004;46(6):559-84.
84. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Jama.* 2006;295(10):1152-60.
85. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *Journal of hepatology.* 2007;46(5):947-54.
86. Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials.

- Bulletin of the NYU hospital for joint diseases. 2008;66(2): 150-4.
87. Gonzalez CD, Bolanos R, de Sereday M. Editorial on hypothesis and objectives in clinical trials: superiority, equivalence and non-inferiority. *Thrombosis journal*. 2009;7:3.
 88. Frampton C. Randomized controlled trials: why choose a superiority non-inferiority or equivalence study design? A priori form of study comparison: superiority, non-inferiority, or equivalence. *Eur Heart J*. 2013;34(32):2495-6.
 89. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regular los ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo.
 90. 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(1):9-13.
 91. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
 92. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012.
 93. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartana R, Pomar JL, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):281-5.
 94. Garcia-Valentin A, Mestres CA, Bernabeu E, Bahamonde JA, Martin I, Rueda C, et al. Validation and quality measurements for EuroSCORE and EuroSCORE II in the Spanish cardiac surgical population: a prospective, multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):399-405.

95. Franke U, Wahlers T, Cohnert TU, Koenig J, Rath NF, Wirsing M, et al. Retrograde versus antegrade crystalloid cardioplegia in coronary surgery: value of troponin-I measurement. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):249-53.
96. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Muller-Bardorff M, et al. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem.* 2004;50(9):1560-7.
97. Pereda D, Castella M, Pomar JL, Cartana R, Josa M, Barriuso C, et al. Elective cardiac surgery using Celsior or St. Thomas No. 2 solution: a prospective, single-center, randomized pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(3):501-6.
98. Nesher N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1348-54.
99. Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow M, Bolliger D, Seeberger M, Filipovic M. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery - a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(2):399-406.
100. Nicks R, Cartmill T, Bernstein L. Hypoplasia of the aortic root. The problem of aortic valve replacement. *Thorax.* 1970;25(3):339-46.
101. Brown JR, Hernandez F, Jr., Klemperer JD, Clough RA, DiPierro FV, Hofmaster PA, et al. Long-term survival and cardiac troponin T elevation in on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum.* 2008;11(3):E163-8.
102. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(14):1468-75.
103. Lasocki S, Provenchere S, Benessiano J, Vicaut E, Lecharny

- JB, Desmots JM, et al. Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(2):405-11.
104. Paparella D, Cappabianca G, Malvindi P, Paramythiotis A, Galeone A, Veneziani N, et al. Myocardial injury after off-pump coronary artery bypass grafting operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(3):481-7.
105. Hashemzadeh K, Dehdilani M. Postoperative cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(3):403-9.
106. Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2001;29(10):1880-6.
107. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2003;99(2):270-4.
108. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter JP, Bachmann D, Printzen G, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1719-23.
109. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFftRoMI. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
110. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFftRoMI. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-95.
111. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFftRoMI, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.

112. Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol.* 1984;16(6): 497-518.
113. Holman WL, Spruell RD, Vicente WV, Pacifico AD. Electrophysiological mechanisms for postcardioplegia reperfusion ventricular fibrillation. *Circulation.* 1994;90(5 Pt 2):II293-8.
114. Gorlach G, Podzuweit T, Borsutzky B, Lohmann E, Dapper F. Factors determining ventricular fibrillation after induced cardiac arrest. *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* 1991;39(3):140-2.
115. Bernabeu E, Garcia-Valentin A, Meseguer J, Hurle A, Llamas P. Miniplejía versus blood cardioplegia in elective aortic valve replacement: a prospective randomised, non - inferiority controlled trial. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2015;10 Suppl 1:A60.

