

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Cardio-Nefro-Toraciche

Ciclo 32°

Settore Concorsuale: 06/E1 Chirurgia Cardio-Toraco-Vascolare

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 Chirurgia Cardiaca

Miocardioprotezione cristalloide: efficacia e sicurezza nel
paziente pediatrico con peso inferiore a 15 Kg.

Presentata da: Dott. Francesco Dimitri Petridis

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Chiar.mo Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Esame finale anno 2020

Abstract

Obiettivo dello studio

L'obiettivo del presente studio è quello di verificare la sicurezza e l'efficacia della protezione miocardica ottenuta con la soluzione cardioplegica istidina-triptofano-chetoglutarato (HTK) (Custodiol®) in pazienti con peso inferiore a 15 Kg, sottoposti a chiusura isolata di difetto interventricolare

Materiali e Metodi

In questo studio retrospettivo sono stati valutati 360 pazienti consecutivi sottoposti a chiusura isolata di difetto interventricolare con peso inferiore a 15 Kg.

Sono stati valutati una serie di fattori preoperatori, operatori e postoperatori per valutare l'efficacia della protezione miocardica.

E' stata eseguita una analisi statistica univariata e multivariata per correlare i vari fattori tra di loro ed in rapporto con il tempo di ischemia miocardica e di circolazione extracorporea.

I livelli di troponina e creatina chinasi-MB, la funzione ventricolare sinistra e l'attività elettrofisiologica del miocardio sono stati monitorizzati nel periodo postoperatorio.

Risultati

Non sono stati registrati decessi correlati alla cardioplegia utilizzata nel periodo perioperatori e nel follow-up e non sono emersi eventi avversi correlati con l'utilizzo della Custodiol. In nessun caso è stato necessario ripetere l'infusione di soluzione cardioplegica.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i valori di ematocrito ($p=0.09$), lattati ($p=0.5$) e pH ($p=0.49$) nel periodo pre, intra e post operatorio.

E' stata evidenziata una differenza significativa tra i valori di potassio ($p=0.05$), troponina ($p=0.039$) e CPK-MB ($p=0.049$) nel periodo pre e post operatorio.

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra FE ventricolo sinistro ($p=0.6$) pre e post intervento.

Nessun paziente ha presentato all'ECG segni di ischemia miocardica acuta o cronica sia nel periodo perioperatorio che nel follow-up.

Conclusione

L'utilizzo della soluzione cardioplegica intracellulare cristalloide Custodiol HTK nei pazienti sotto i 15 Kg di peso corporeo, risulta essere sicura ed efficace nel proteggere il miocardio immaturo o in via di transizione anche negli interventi che richiedono tempi di ischemia miocardica non particolarmente prolungati.

Parole chiave: cardiopatia congenita, bypass cardiopolmonare; protezione miocardica; cardioplegia; ischemia miocardica.

INDICE GENERALE

INTRODUZIONE	p. 5
ENDPOINT DELLO STUDIO	p. 16
MATERIALI E METODI	p. 17
RISULTATI	p. 27
DISCUSSIONE	p. 45
CONCLUSIONI	p. 50
LIMITI DELLO STUDIO	p. 51
BIBLIOGRAFIA	p. 52

Introduzione

Una delle differenze fondamentali più importanti tra la chirurgia delle cardiopatie congenite e la chirurgia delle cardiopatie acquisite è il fatto che sia il miocardio che l'albero arterioso coronarico sono normali nella stragrande maggioranza dei pazienti con cardiopatia congenita, in particolare nei neonati e lattanti.

Il cardiocirurgo congenito di norma non si trova di fronte a problemi legati alla vascolarizzazione del miocardio e pertanto all'efficace distribuzione della soluzione di cardioplegia nel tessuto muscolare o alla grave compromissione globale della funzione ventricolare.

Il problema principale che il cardiocirurgo congenito deve affrontare quando si occupa della protezione del miocardio durante le procedure di cardiocirurgia è la maturità del tessuto miocardico che evolve col passare del tempo; vi sono infatti importanti differenze fisiologiche tra il miocardio immaturo e quello maturo.

E' molto probabile che queste differenze fisiologiche a livello funzionale, abbiano un impatto sulla suscettibilità del miocardio all'ischemia globale causata dal periodo del cross-clamp aortico.

La maggior parte degli studi disponibili al momento, indicano che il miocardio immaturo è considerevolmente più resistente all'ischemia rispetto al miocardio maturo.

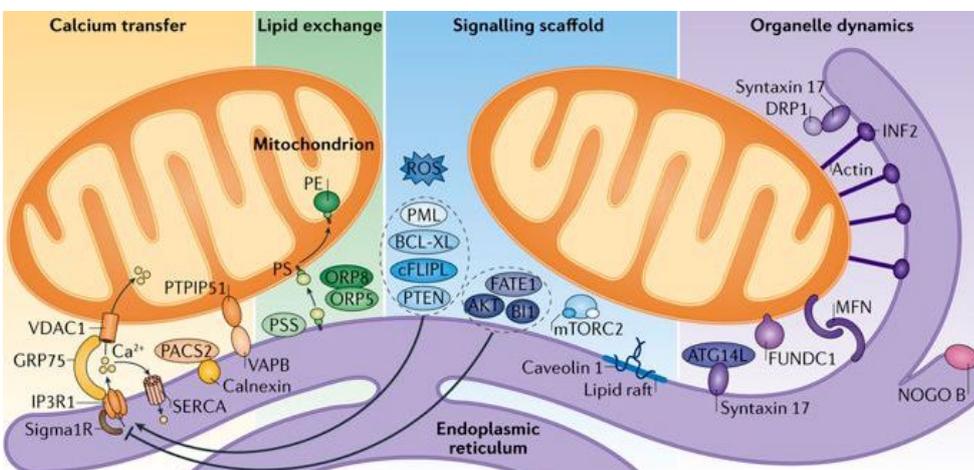
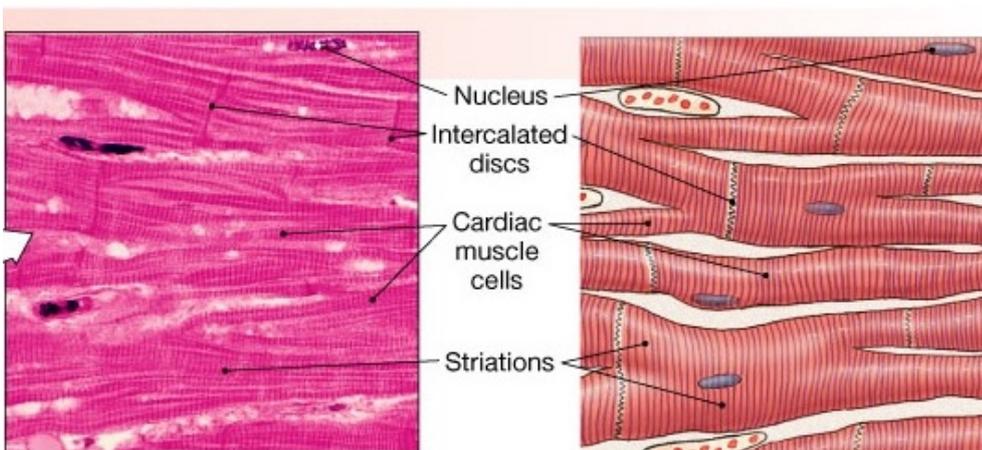
Il punto di transizione tra miocardio immaturo e miocardio maturo rimane tuttavia molto poco definito, sebbene quasi certamente si verifichi nel primo anno di vita.

Le tecniche di protezione miocardica dunque devono essere personalizzate in base all'età del paziente in questione.

Differenze tra miocardio immaturo e miocardio maturo

Differenze strutturali

Indipendentemente dall'età, le cellule miocitiche diventano più grandi e lunghe con il passare del tempo, le miofibrille diventano più ampie e più orientate longitudinalmente, i mitocondri, fondamentali per il metabolismo cellulare, aumentano di numero e il reticolo sarcoplasmatico diventa più esteso con aumentate capacità di metabolismo del calcio ionico.(1-2)



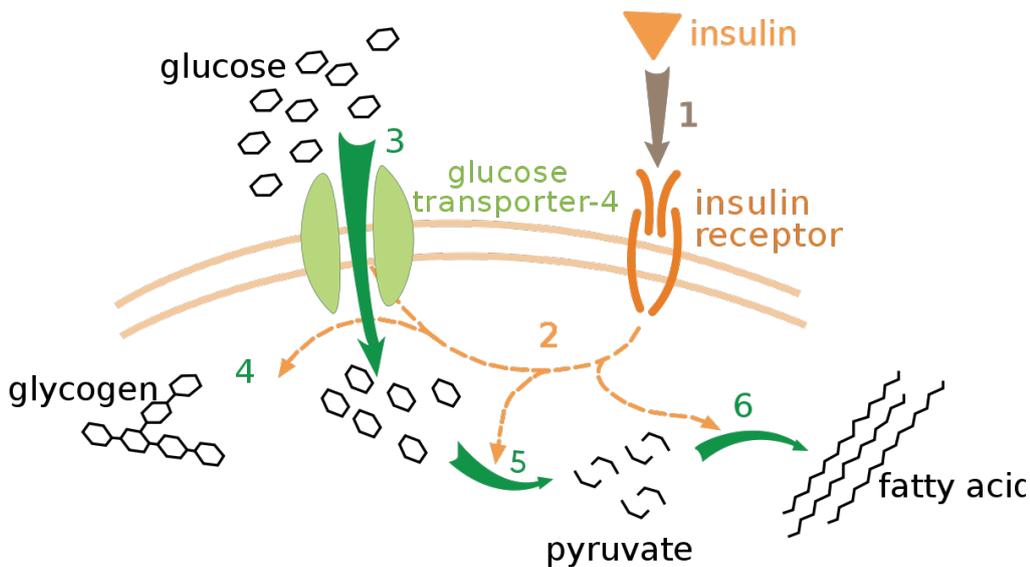
Metabolismo del miocardio

Nel cuore maturo, fino al 90% della produzione di ATP deriva dall'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga.

Al contrario, il miocardio immaturo metabolizza acidi grassi, chetoni e aminoacidi e utilizza il glucosio come substrato principale.

Ciò nonostante la sensibilità del cuore neonatale all'insulina è ridotta.

Ad esempio, il trasportatore di glucosio insulino-sensibile (GLUT4) è molto meno espresso nel cuore immaturo rispetto al cuore dell'adulto, mentre il trasportatore di glucosio non insulino-sensibile (GLUT1) è espresso in misura maggiore.



In generale, è evidente che il cuore immaturo ha una maggiore capacità di utilizzare il metabolismo anaerobico rispetto a quello aerobico.

Il miocardio immaturo è molto più sensibile ai livelli di ioni calcio extracellulare rispetto al miocardio maturo.

Nei cuori maturi, la maggior parte del calcio necessario per la contrazione del miocardio è fornita dal reticolo sarcoplasmatico.

Tuttavia, il reticolo sarcoplasmatico è sottosviluppato nel cuore immaturo e ha una capacità di conservazione del calcio molto ridotta.(3)

Anche l'attività del ATPasi calcio sarcoplasmatica (SERCA), l'enzima responsabile del ricupero di calcio nel reticolo sarcoplasmatico, è ridotta rispetto al miocardio maturo. Pertanto, la capacità del cuore immaturo di rilasciare calcio sulla stimolazione dei recettori della rianodina è significativamente inferiore rispetto ai cuori maturi e il recupero all'interno del reticolo sarcoplasmatico è ridotta.

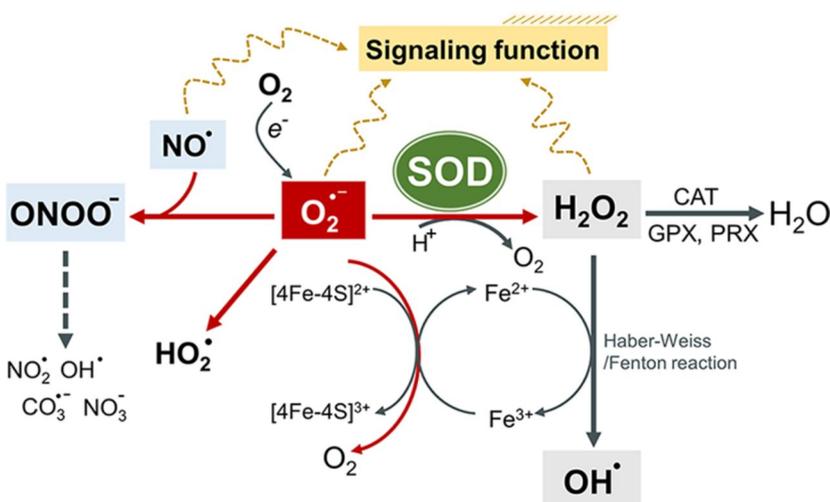
Pertanto, i miociti immaturi sono molto più sensibili ai bloccanti dei canali dello ione calcio rispetto ai miociti maturi.

Numerosi studi hanno descritto effetti dannosi delle soluzioni cardioplegiche contenenti concentrazioni di calcio normali o elevate e pertanto si raccomanda l'uso di soluzioni contenenti livelli subfisiologici di calcio.(4-6)

Molti sistemi enzimatici sono meno attivi nel miocardio immaturo rispetto al miocardio maturo.

Ad esempio, gli scavenger di radicali liberi dell'ossigeno come il superossido dismutasi, la catalasi e il glutazione reduttasi sono meno attivi nel miocardio immaturo.

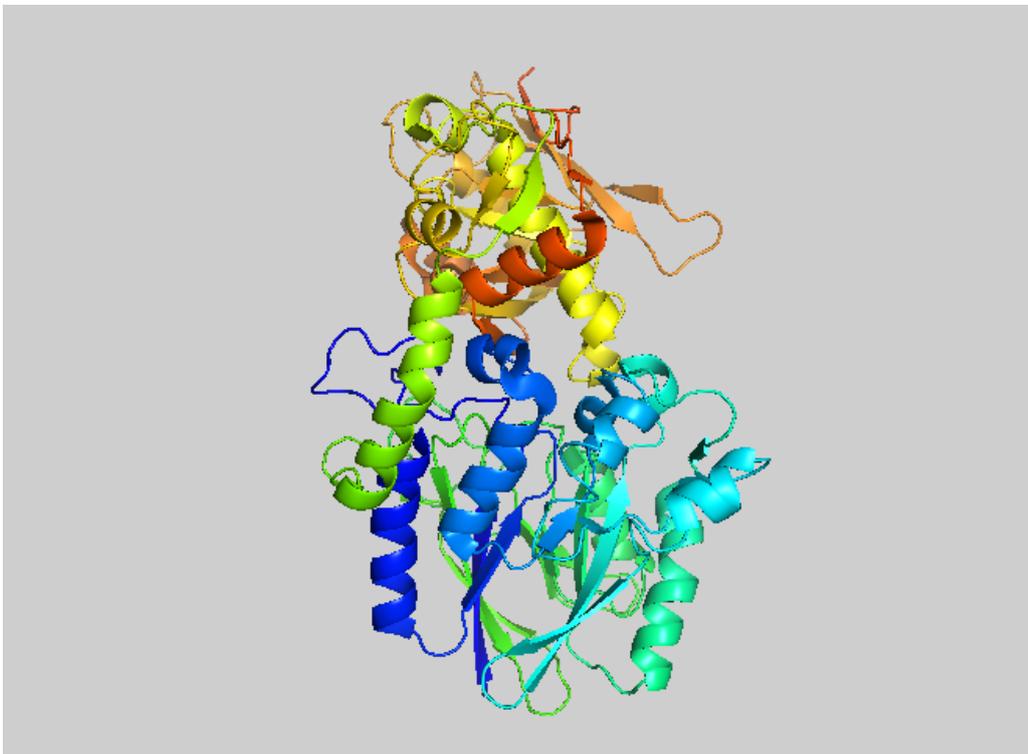
Questo dato è importante poichè aumenta la suscettibilità ai radicali liberi generati durante la riperfusione dopo ischemia miocardica.



Studi clinici hanno dimostrato che nei bambini con tetralogia di Fallot, l'attività del glutatione reduttasi è significativamente ridotta.(7-8)

Per ridurre l'attività dei radicali liberi, è stato introdotto l'uso di sangue privo di leucociti e di filtri leucocitari come parte del circuito per la circolazione extracorporea.

Un altro enzima che è meno attivo nel miocardio immaturo è la 5'-nucleotidasi (5'NT).



Visione tridimensionale enzima di conversione

Questo enzima catalizza la conversione di ATP in adenosina.

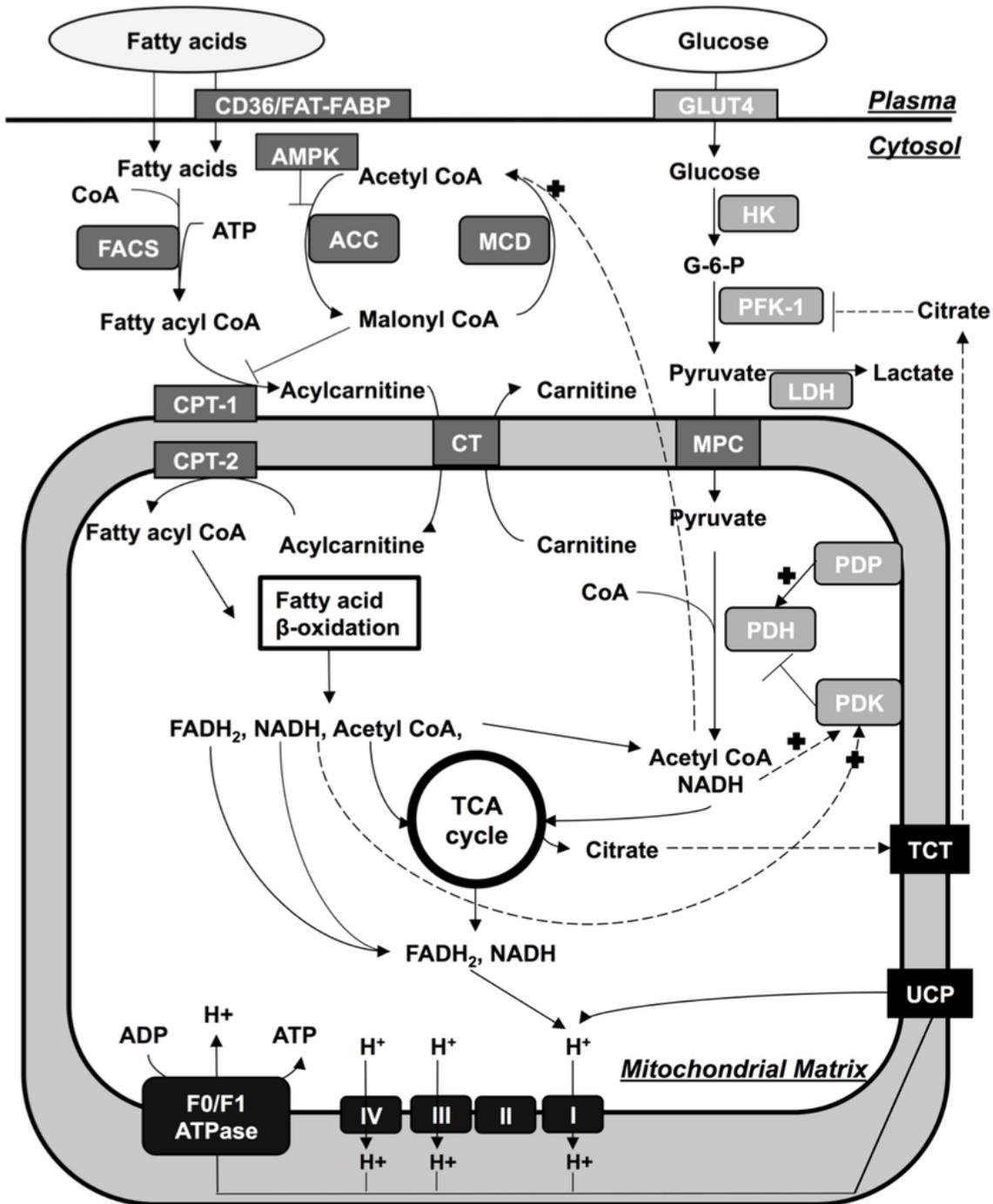
Sebbene l'AMP non possa passare prontamente dalla cellula allo spazio extracellulare, l'adenosina al contrario si perde facilmente nello spazio extracellulare attraverso la membrana plasmatica dove risiede l'enzima 5'NT.

La perdita del 50% dell'adenosina dal miocardio maturo durante l'ischemia a un livello, inibirà il pieno recupero della funzione contrattile.

Il fatto che il cuore maturo sia meno in grado di convertire AMP in adenosina riduce il rischio di esaurimento eccessivo del pool di nucleotidi di adenina e può essere una spiegazione del perché il miocardio immaturo è più tollerante all'ischemia.(9)

Infine il miocardio neonatale ha un sistema immaturo della catena di trasporto dell'elettrone mitocondriale, come evidenziato dalla minore attività della citocromo ossidasi.

Un marcato aumento dei livelli di attività della citocromo ossidasi si osserva a circa 5 mesi di età, in coincidenza della probabile transizione dal miocardio neonatale a quello maturo.(10)



Ciclo metabolico intracellulare

SENSIBILITA' CATECOLAMINE

Il miocardio immaturo è meno sensibile alle catecolamine rispetto al miocardio maturo. Studi in vitro suggeriscono che un ridotto accoppiamento dei recettori β -adrenergici miocardici con l'adenilato-ciclastasi alla nascita è responsabile di questo fenomeno.(11)
Al contrario, la cinetica dell'idrolisi ciclica dell'AMP e il potenziale inibitorio degli inibitori della fosfodiesterasi (ad es. il Milrinone) non sono influenzati dall'età e dall'immatùrità del miocardio.

PRECONDIZIONAMENTO ISCHEMICO

Vi è una marcata differenza nell'effetto del pre-condizionamento ischemico sul cuore maturo rispetto al cuore immaturo .(12)

È stato ipotizzato che il cuore adulto impieghi il pre-condizionamento ischemico come meccanismo per aumentare la tolleranza all'ischemia durante i periodi di stress.

La mancanza di un effetto di pre-condizionamento nel cuore del neonato può essere dovuta al fatto che i meccanismi attivi nel pre-condizionamento sono già presenti ed attivi e in parte spiegano l'aumento della tolleranza del neonato all'ischemia.

D'altra parte, l'ipossia cronica osservata con cardiopatia cianotica aumenta la suscettibilità al danno da ischemia-riperfusion e porta a un maggiore decadimento metabolico dopo il cross-clamping aortico. (13-14)

Tecniche di protezione miocardica

IPOTERMIA

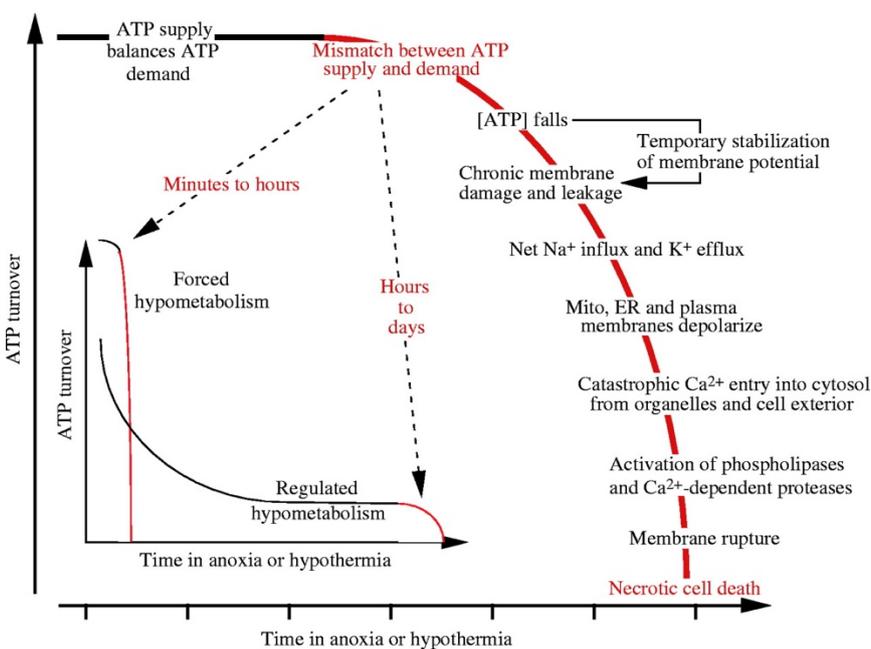
L'ipotermia da sola può fornire un grado impressionante di protezione miocardica in particolare nei neonati.

In effetti, un numero considerevole di studi suggerisce che l'ipotermia da sola fornisce una protezione uguale o addirittura migliore dell'ipotermia associata alla cardioplegia.(15-17)

È importante notare, tuttavia, che questi studi sono stati condotti a una temperatura sistemica di 15 ° C o addirittura inferiore.

Studi più recenti, che sono stati condotti a temperature sistemiche più elevate, mostrano costantemente un beneficio per la soluzione di cardioplegia. (18-19)

Inoltre il tasso di riscaldamento del miocardio è fortemente associato alla temperatura di perfusione ed alcuni autori hanno dimostrato che si è verificato un rapido riscaldamento del miocardio dopo infusione di cardioplegia a 4 ° C quando è stata selezionata una temperatura di perfusione sistemica di 28 ° C. (20)



CARDIOPLEGIA

Come notato sopra, il beneficio della cardioplegia nel cuore immaturo è strettamente correlato alla temperatura miocardica.

Inoltre non è chiaro quale tipologia di cardioplegia sia superiore nella protezione del miocardio specialmente quello immaturo.

La mancanza di dati precisi in merito alla soluzione cardioplegica ottimale da utilizzare, si riflette nel fatto che sono utilizzate clinicamente più di 150 soluzioni cardioplegiche diverse negli Stati Uniti.(21)

La prima grande divisione riguarda la tipologia di liquido plegico: cristalloide o ematico. Se in via del tutto teorica quello ematico dovrebbe essere quello più fisiologico, nell'atto pratico quello cristalloide assicura dei tempi di protezione maggiori ed evita la ripetizione della cardioplegia durante interventi che richiedono lunghi tempi di clampaggio aortico. In uno studio randomizzato sulla variazione dell'ematocrito con due diverse soluzioni cardioplegiche, sono emersi interessanti risultati; nel limite di un gruppo di pazienti eterogeneo, (neonati e bambini) nessuna differenza è stata rilevata tra l'utilizzo di una soluzione cardioplegica cristalloide (Plegisol) ed una soluzione cardioplegica personalizzata con sangue.

Ma una più fine analisi dei dati di sottogruppi di questa popolazione, ha rivelato un maggiore indice cardiaco postoperatoria, tempi di ventilazione più brevi e durata più breve della degenza in terapia intensiva, con l'utilizzo di una cardioplegia cristalloide fredda nei pazienti entro i trenta giorni di vita. (22)

Nei pazienti più grandi invece, non sono state trovate differenze statisticamente significative tra le due strategie di protezione miocardica.

In uno studio, Fujiwara e colleghi, 74 non hanno riscontrato alcun beneficio tra l'uso di una cardioplegia con sangue rispetto ad una cardioplegia cristalloide o alla sola ipotermia in un cuore animale neonatale.(23)

Tuttavia, Corno e colleghi hanno documentato che l'utilizzo di soluzioni cardioplegiche contenenti sangue è stato associato ad un miglior recupero della funzione ventricolare rispetto alla cardioplegia cristalloide. (24)

L'unico potenziale studio randomizzato controllato tra cardioplegia con sangue contro la cardioplegia cristalloide usando l'indice cardiaco come endpoint primario, ha rivelato un indice cardiaco più elevato ed una migliore conservazione del metabolismo miocardico con cardioplegia ematica.(25)

Recenti studi controllati randomizzati hanno usato endpoint biochimici piuttosto che l'indice cardiaco come parametro di valutazione e non sono riusciti a dimostrare alcun vantaggio della cardioplegia ematica nella popolazione pediatrica.(26)

ENDPOINT DELLO STUDIO

Il presente studio vuole verificare una serie di endpoint sull'uso di una specifica soluzione cardioplegica cristalloide nei pazienti pediatrici sotto i 15 Kg di peso e con una cardiopatia congenita ben definita dal punto di vista funzionale e chirurgico.

Tali criteri di selezione rendono omogenee alcune variabili che potrebbero influire sui risultati di efficacia della protezione miocardica.

Gli endpoint primari dello studio sono i seguenti:

- Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK risulta essere efficace nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg: arresto del cuore efficace e duraturo.
- Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK risulta essere efficace nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg: danno miocardico ischemico riconducibile ad una non ottimale protezione da parte del liquido cardioplegico.
- Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK risulta essere sicura nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg: mortalità perioperatoria e al follow-up.

Gli endpoint secondari dello studio sono i seguenti:

- Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg ha un impatto sul decorso postoperatorio: morbilità correlata alla miocardioprotezione.

- Valutare se vi siano differenze sostanziali tra le varie tecniche di protezione miocardica nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg.

MATERIALI E METODI

- Popolazione e criteri di inclusione

Questo studio retrospettivo ha esaminato una serie consecutiva di 360 pazienti pediatrici ricoverati presso l'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna per la chiusura chirurgica di difetti interventricolari tra giugno 2000 e marzo 2018.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a miocardioprotezione con soluzione cristalloide fredda intracellulare a base di istidina, triptofano e chetoglutarato Custodiol (Custodiol; Dr Franz Kohler Chemie GmbH, Bensheim, Germany).

I pazienti con un peso all'intervento superiore ai 15 kg sono stati esclusi

I pazienti con difetti interatriali, pervietà del forame ovale o del dotto di Botallo concomitanti sono stati inclusi nello studio.

I pazienti con altre anomalie congenite cardiache sono stati, invece, esclusi.

Insufficienze di qualsiasi grado della mitrale, della tricuspide e della valvola polmonare non hanno comportato l'esclusione dei pazienti dallo studio, a condizione che l'entità del rigurgito non richiedesse un gesto chirurgico.

I pazienti con un'insufficienza aortica più che lieve, al contrario, sono stati esclusi.

I pazienti precedentemente sottoposti a bendaggio dell'arteria polmonare sono stati inclusi nello studio.

Prima dell'intervento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ecocardiogramma transtoracico e ad un ECG oltre agli esami preoperatori di routine.

Sono state valutate le caratteristiche preoperatorie come sesso, età gestazionale, peso neonatale, peso, superficie e altezza all'intervento, durata dell'ospedalizzazione prima

dell'operazione, tipo e calibro del DIV, indicazioni all'intervento, fattori di rischio materni e gestazionali, condizioni genetiche sottostanti, comorbidità non cardiache.

I dati operatori, incluso il tempo di clampaggio aortico, il tempo di bypass cardio-polmonare, la tecnica chirurgica e la temperatura minima corporea sono stati altresì valutati. Sono stati considerati alcuni parametri intraoperatori come variazione dell'ematocrito dei lattati, del pH e del potassio, sono state rilevate eventuali aritmie al momento della somministrazione della cardioplegia o al momento della ri-perfusione coronarica.

È stato valutato il tipo di ritmo cardiaco al momento del declampaggio e la necessità di eventuale defibrillazione elettrica.

Per valutare l'efficacia della protezione miocardica sono stati presi in considerazione una serie di parametri funzionali e di laboratorio postoperatori: frazione di eiezione, insufficienza della valvola mitralica, valore delle troponine cardiache, necessità farmaci inotropi ed eventuali aritmie; tutti questi parametri sono stati monitorati durante tutto il periodo di degenza post operatoria, seguendo i protocolli in essere presso il centro.

Altri fattori presi in considerazione sono stati la durata dell'ospedalizzazione e del tempo in terapia intensiva cardiologica, le complicanze a breve termine e a lungo termine.

Durante il periodo post operatorio sono stati eseguiti esami ecocardiografici seriati e quotidianamente ECG.

L'outcome dei pazienti è stato valutato attraverso le visite ambulatoriali cardiologiche e cardiocirurgiche programmate secondo un protocollo prestabilito.

Al follow-up è stata eseguita una visita cardiologica completa con ECG ed ecocardiogramma.

-Tecnica operatoria

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a sternotomia mediana.

Il bypass cardiopolmonare e la cardioplegia sono stati utilizzati per tutti i pazienti.

La circolazione extracardiaca è stata eseguita mediante pompa roller con circuiti pretrattati (Sorin-Livanova); sono state posizionate due cannule venose (cannulazione bicavale) per il drenaggio venoso ed una cannula arteriosa in aorta ascendente di dimensioni adeguate alla portata del paziente.

La costruzione specifica e dedicata del circuito ha consentito di ottenere i seguenti benefici:

- Basso volume di priming
- Bassa superficie di contatto con l'aria
- Alta biocompatibilità



Sistema di circolazione extracorporea e ossigenatori pediatrici

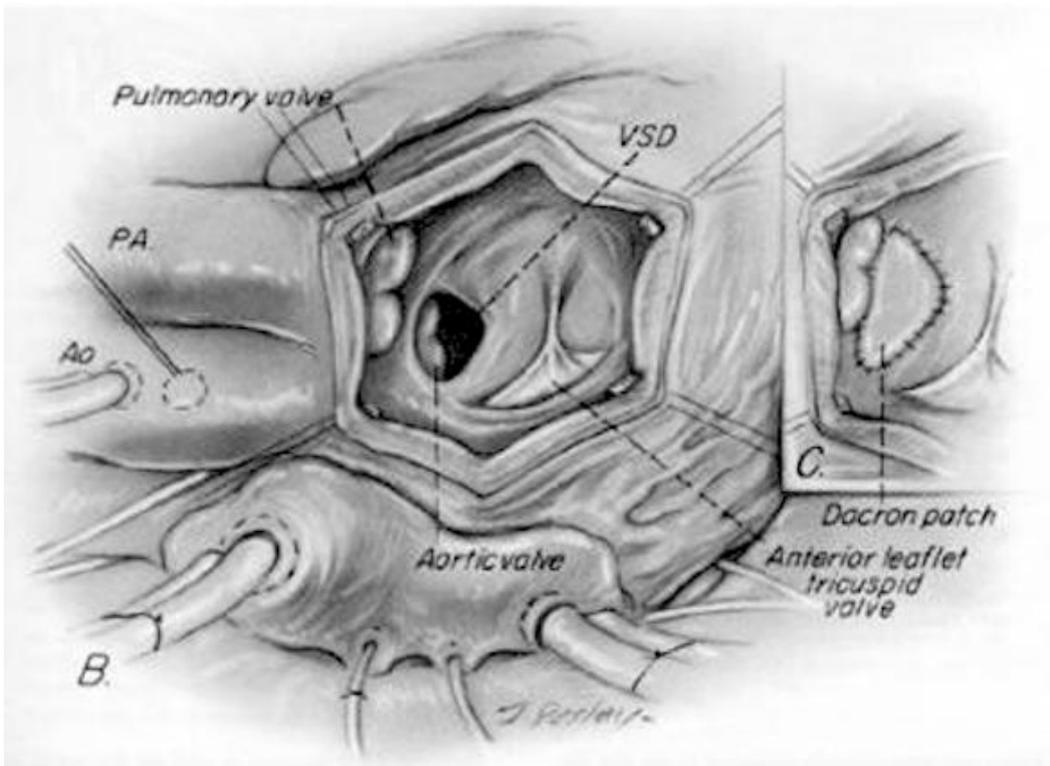
Sul circuito venoso inoltre è stato montato un emoconcentratore (Getinge, Hemoconcentrators BC) per eliminare la componente cristalloide in eccesso. Questo ha permesso di gestire in maniera ottimale i valori di ematocrito dei pazienti.



Emoconcentratori

Le tecniche di chiusura diretta o con patch in pericardio eterologo sono state impiegate a discrezione dei chirurghi, in base alle dimensioni del difetto.

L'accesso al difetto è stato garantito da un'atriotomia destra o un'arteriotomia polmonare, in dipendenza della localizzazione del difetto.



Accesso chirurgico del difetto interventricolare

Quando indicato, nel corso dello stesso intervento, sono state realizzate resezioni medioventricolari, correzioni di difetti interatriali e forame ovale pervio, e legature del dotto di Botallo.

In tutti i pazienti è stata eseguita una atriotomia con il recupero fuori dal campo operatorio del perfusato in uscita dal seno venoso coronarico.

- **Tecnica di miocardioprotezione**

Tutta la popolazione presa in esame è stata sottoposta alla stessa procedura di protezione miocardica.

--*Soluzione cardioplegica*

La soluzione cristalloide utilizzata, (Custodiol) è una soluzione cardioplegica intracellulare derivata dalla soluzione progettata da Bretschneider negli anni '70.



Soluzione cardioplegica

Contiene istidina (180 mMol / L), un eccellente tampone in condizioni ipotermiche; chetoglutarato (1 mMol / L), intermedio del ciclo di Krebs e precursore del dinucleotide fosfato di nicotinammide; triptofano (2 mMol / L) uno stabilizzatore di membrana; mannitolo (30 mMol / L) come antiedemigeno e scavenger di radicali liberi.

Contiene anche magnesio cloruro (4 mMol / L), sodio cloruro (15 mMol / L) e una concentrazione di calcio bassa (0,015 mMol / L).

Table 1 Custodiol ingredients [adapted from Viana <i>et al.</i> (5)]	
Formulation ingredient	Value
Na ⁺	15 mmol/L
K ⁺	9 mmol/l
Mg ²⁺	4 mmol/L
Ca ²⁺	0.015 mmol/L
Histidine	198 mmol/L
Tryptophan	2 mmol/L
Ketoglutarate	1 mmol/L
Mannitol	30 mmol/L
pH	7.02-1.20

Tabella contenuto soluzione cardioplegica

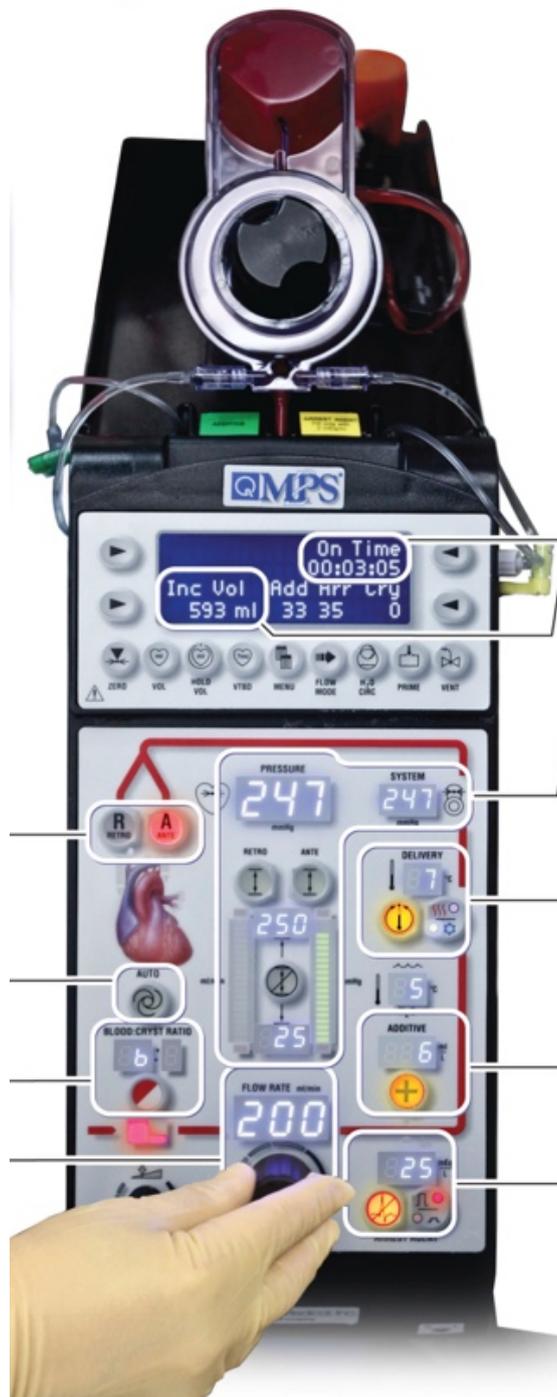
--Via di somministrazione

In tutti i pazienti la cardioplegia è stata somministrata attraverso l'uso di un circuito ed una pompa dedicati.

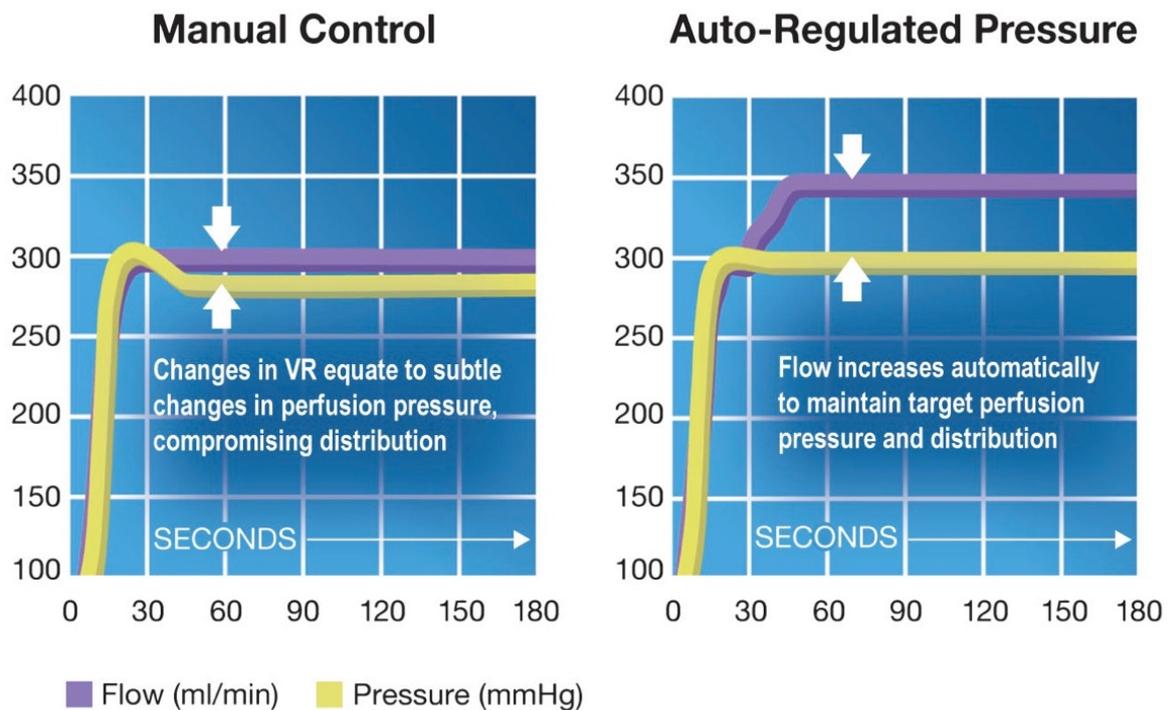
Il circuito è composto da un condotto trasparente in PVC sterile non trattato connesso ad una pompa specifica. La pompa di infusione è una pompa MPS (Quest Medical.).

L'utilizzo di tale pompa permette il contemporaneo monitoraggio di una serie di parametri:

- 1) temperatura costante della soluzione cardioplegica infusa
- 2) controllo della pressione di infusione
- 3) variazione della velocità di infusione
- 4) adattamento automatico del flusso per mantenere una pressione costante di infusione della cardioplegia.



Pompa per somministrazione controllata della soluzione cardioplegica cristalloide



Grafici comparativi sulla flusso/pressione della perfusione coronarica della cardioplegia

La soluzione è stata somministrata nel bulbo aortico attraverso il posizionamento di una agocannula al dosaggio di 50 ml/Kg di peso corporeo e con una temperatura di 4°C. La velocità di infusione è stata tarata per raggiungere un tempo di infusione di 6 minuti complessivi. Contemporaneamente è stato eseguito un raffreddamento topico del cuore con soluzione fisiologia a 4°C.

-Analisi statistica

I dati sono stati elaborati con IBM SPSS Statistics 25. Per quanto riguarda la statistica descrittiva, sono state calcolate frequenze, medie e deviazioni standard. Per quanto riguarda invece la statistica inferenziale, sono stati utilizzati il test T di Student per il confronto tra medie, opportunamente preceduto dal test dell'uguaglianza delle varianze di Levene. Sono stati considerati significativi valori del $p\text{-value} < 0.05$. Per la comparazione di variabili di tipo nominale e ordinale sono stati utilizzati per determinare la significatività rispettivamente il test del chi-quadrato ed il tau di Kendall. Le correlazioni bivariate sono state validate con il test di Pearson; alcune variabili di carattere ordinale sono state trattate come tali. Le variabili continue sono state confrontate mediante ANOVA.

RISULTATI

- Descrizione della popolazione

-- Dati preoperatori

Abbiamo analizzato le caratteristiche dei 360 pazienti inclusi nello studio.

Il 52.5% era di sesso maschile ed il 47.5% di sesso femminile.

Il 14.2% dei pazienti presentava una sindrome genetica documentata; la sindrome più comune era quella di Down (9.5%), seguita dalla sindrome di DiGeorge (1.1%). In alcuni casi l'aspetto sindromico non era ancora stato associato ad un difetto genetico definito (0.8%). Anomalie genetiche meno frequenti erano la trisomia 18 o sindrome di Edwards (0.8%), la sindrome di Holt-Oram (0.8%), la sindrome della tripla X (0.8%), la trisomia 13 associata a monosomia 5 (0.8%), la sindrome da delezione 1p36 (0.8%), la sindrome di Goldenhar (0.8%), la sindrome di Jacobsen o da delezione 11q (0.8%).

L'età media all'intervento era di 0.8 anni (range 0.04-7.0 anni).

Il peso medio all'intervento era di 6.8 kg (range 1.0 - 15.0 kg).

Al momento dell'intervento, l'altezza media era di 67.5 cm (range 45.0 - 116.0 cm), mentre la superficie media era di 0.34 m² (range 0.11 - 0.71 m²).

Il 5.3% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza al bendaggio dell'arteria polmonare.

Il 68.3% dei pazienti assumeva una terapia farmacologica preoperatoria, principalmente a base di diuretici (66.9%).

La terapia con ACE-inibitori è stata sospesa 24 ore prima dell'intervento per non influire con la circolazione extracorporea.

Caratteristiche di base dei pazienti	
Sesso	
Maschio (%)	189 (52.5)
Femmina (%)	171 (47.5)
Situs	
Solitus (%)	359 (99.7)
Inversus (%)	1 (0.3)
Posizione cardiaca	
Levocardia (%)	358 (99.4)
Destrocardia (%)	2 (0.6)
Arco aortico	
Levoposto (%)	357 (99.2)
Destroposto (%)	3 (0.8)
Genetica	
Non sindromico (%)	309 (85.8)
Sindromico (%)	51 (14.2)
Trisomia 21 - Sindrome di Down (%)	34 (9.5)
Del22q11 - Sindrome di DiGeorge (%)	4 (1.1)
Altre (non Down, non DiGeorge) (%)	13 (3.6)
Età all'intervento (aa, media con min-max)	0.8 (0.04-7.0)
Peso all'intervento (kg, media con min-max)	6.786 (1.0-15.0)
Altezza media all'intervento (cm, media con min-max)	67.48 (45.0-116.0)
Superficie all'intervento (m ² , media con min-max)	0.34 (0.11-0.71)
Precedente banding (%)	19 (5.3)
Terapia preoperatoria	
Nessuna (%)	114 (31.7)
Farmaci	246 (68.3)
Diuretici (%)	241 (66.9)
Digitalici (%)	60 (16.7)
ACE-inibitori (%)	61 (16.9)
Altri (%)	24 (0.7)

La familiarità per cardiopatie congenite era presente nel 5.9% dei pazienti.

Il peso neonatale medio era di 2.8 kg, con un range di 0.7 - 4.7 kg.

Il 9.4% delle comorbilità era a carico del tratto gastrointestinale, il 5% delle comorbilità coinvolgeva l'apparato urogenitale; meno frequentemente le comorbilità coinvolgevano il sistema nervoso (4.2%), l'apparato locomotore (2.8%) e l'apparato respiratorio (1.9%).

Il 4.4% dei pazienti era stato sottoposto ad un intervento non cardiocirurgico in precedenza.

Familiarità, fattori materni e gestazionali, comorbidità extra-cardiache, precedenti interventi non cardiocirurgici	
Familiarità (%)	5.9
Fattori materni e gestazionali	
Assunzione farmaci (%)	3.1
Diabete (%)	2.7
Fumo (%)	0.4
Farmaci + fumo (%)	0.4
Farmaci + fumo + diabete (%)	0.4
Nascita pretermine (%)	16.1
Peso neonatale (kg, media con min-max)	2.88 (0.7-4.7)
Comorbidità	
Apparato gastrointestinale (%)	9.4
Apparato urogenitale (%)	5.0
Sistema nervoso (%)	4.2
Apparato locomotore (%)	2.8
Apparato respiratorio (%)	1.9
Pregressi interventi non cardiocirurgici (%)	4.4

Il 99.7% dei pazienti presentava un ritmo sinusale, con un singolo caso di ritmo atriale ectopico.

All'ECG si registrava un'ipertrofia biventricolare nel 28.9% dei casi, ventricolare destra nel 10.3% dei casi e ventricolare sinistra nel 6.9% dei casi.

Nessun paziente presentava segni di ischemia miocardica acuta (alterazioni del tratto ST) o cronica con presenza di onde Q patologiche.

L'8% dei pazienti presentava un blocco di branca destra incompleto, il 2.8% completo.

La funzionalità cardiaca del ventricolo sinistro presentava un FE del $68 \pm 3.7\%$ ed il ventricolo destro presentava una FE del $65.1 \pm 4.8\%$; nessuna discinesia segmentaria dei ventricoli veniva rilevata.

Il 3.9% delle valvole aortiche era bicuspidi, il 4.4% mostrava un rigurgito lieve.

L'insufficienza mitralica lieve era presente nel 3.6% dei pazienti, quella moderata nel 2.5% e quella severa nello 0.3%.

La tricuspide aveva un grado di insufficienza lieve nel 7.2% dei casi, moderato nel 3.1% e severo nello 0.3%.

Per quanto riguarda invece la valvola polmonare, questa mostrava un'insufficienza lieve nell'1.9% dei casi e moderata nello 0.6%.

Caratteristiche ECG ed ecocardiografiche preoperatorie	
Ritmo	
Sinusale (%)	359 (99.7)
Atriale ectopico (%)	1 (0.3)
Ipertrofia (ECG)	
Assente (%)	194 (53.9)
Biventricolare (%)	104 (28.9)
Ventricolo destro (%)	37 (10.3)
Ventricolo sinistro (%)	25 (6.9)
Blocco di branca destra	
Incompleto (%)	29 (8.0)
Completo (%)	10 (2.8)
Bicuspidia aortica (%)	14 (3.9)
Insufficienza aortica	
Assente (%)	344 (95.6)
Lieve (%)	16 (4.4)

Insufficienza mitralica	
Assente (%)	337 (93.6)
Lieve (%)	13 (3.6)
Moderata (%)	9 (2.5)
Severa (%)	1 (0.3)
Insufficienza tricuspide	
Assente (%)	322 (89.4)
Lieve (%)	26 (7.2)
Moderata (%)	11 (3.1)
Severa (%)	1 (0.3)
Insufficienza polmonare	
Assente (%)	351 (97.5)
Lieve (%)	7 (1.9)
Moderata (%)	2 (0.6)

I difetti erano singoli nel 96.7% dei casi, multipli nel 3.3%.

Nel 6.4% dei casi erano presenti DIV accessori; nel 4.2% dei casi si avevano DIV accessori apicali, nell'1.4% trabecolari, nello 0.8% trabecolo-apicali.

I difetti erano di tipo perimembranoso nell'88.1% dei casi, di tipo muscolare nel 10% dei casi e nell'1.9% dei casi si aveva la compresenza di difetti perimembranosi e muscolari.

Il calibro del difetto era ampio nel 59.2% dei pazienti, medio nel 38.6%, piccolo nel 2.2%.

Nell'85% dei pazienti il difetto era subaortico, nel 5% doubly-committed, nel 4.2% a livello dell'inlet, nel 3.9% a livello del setto trabecolare o trabecolare-apicale, nell'1.4% dei casi il paziente presentava sia un difetto subaortico sia un difetto a livello medioventricolare-apicale, nello 0.5% dei pazienti erano compresenti un difetto subaortico e uno dell'inlet.

Il 2.8% dei pazienti aveva una stenosi medioventricolare, il 21.4% tessuto accessorio della tricuspide.

Caratteristiche dei difetti cardiaci	
Difetto/i	
Singolo (%)	348 (96.7)
Multipli (%)	12 (3.3)
DIV accessori (%)	23 (6.4)
Apicali (%)	15 (4.2)
Trabecolari (%)	5 (1.4)
Trabecolo-apicali (%)	3 (0.8)
Tipo	
Perimembranoso (%)	317 (88.1)
Muscolare (%)	36 (10.0)
Perimembranoso + muscolare (%)	7 (1.9)
Localizzazione	
Subaortico (%)	306 (85.0)
Doubly-committed (%)	18 (5.0)
Inlet (%)	15 (4.2)
Setto trabecolare/trabecolo-apicale (%)	14 (3.9)
Subaortico + medioventricolare-apicale (%)	5 (1.4)
Subaortico + inlet (%)	2 (0.5)
Stenosi medioventricolare (%)	10 (2.8)
Tessuto accessorio della tricuspide (%)	77 (21.4)
Estensione posteriore (%)	49 (13.6)
Valvola aortica impegnata nel difetto (%)	11 (3%)

-Dati operatori

Il tempo medio di bypass cardiopolmonare è stato di 70.5 ± 23.3 minuti (range 35-127 minuti).

Il tempo medio di clampaggio aortico è stato di 45.7 ± 18.9 minuti (range 16-100 minuti).

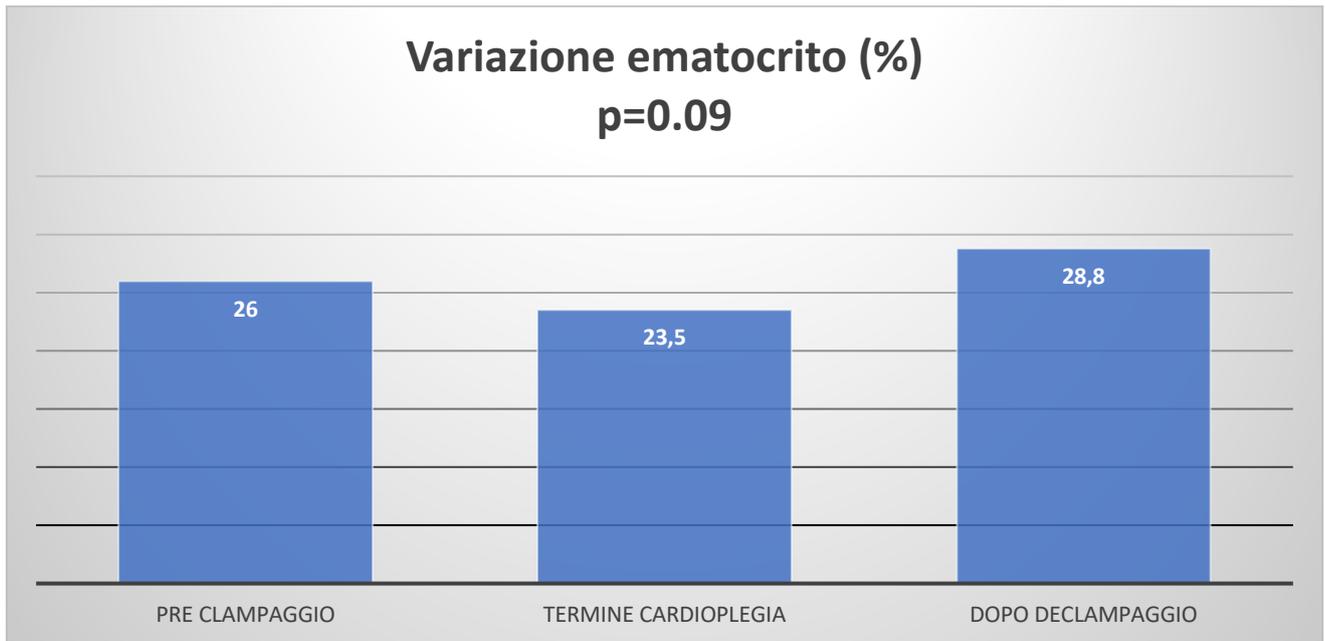
La temperatura media durante l'intervento è stata di $33 \pm 1,1$ °C, con una minima di 28°C e una massima di 35°C.

Nel 98.9% dei casi la correzione è avvenuta mediante patch, nell'1.1% dei casi per sutura diretta.

Nel corso dello stesso intervento, nel 43.3% dei casi è stato corretto un forame ovale pervio, nel 18.8% dei casi un DIA (tramite patch nel 14.4%, per sutura diretta nel 4.4%), nel 10.3% dei casi è stata realizzata la legatura del dotto di Botallo, nell'1.4% dei casi sono stati applicati dei punti su DIV accessori.

Nel 2.8% degli interventi è stata corretta una stenosi medioventricolare mediante resezione.

Durante la circolazione extracorporea è stato monitorato il valore medio dell'ematocrito in tre fasi precise: prima del clampaggio $26 \pm 2,1$, al termine della cardioplegia $23,5 \pm 4$, e subito dopo il declampaggio $28,8 \pm 4,6$ senza una variazione statisticamente significativa tra i gruppi ($p=0.09$).



Nel 98,2% dei casi l'attività elettrica cardiaca si è interrotta entro il primo minuto di cardioplegia e nel 98,7% non ha evidenziato segni di fibrillazione ventricolare all'ECG.

Durante il tempo di clampaggio aortico si è proceduto all'utilizzo di un emoconcentratore (74.5% dei pazienti) posizionato sulla linea venosa della circolazione extracorporea per permettere di mantenere un valore di ematocrito superiore a 24%; per questo motivo non è stato imposto un volume di sottrazione univoco per tutta la popolazione.

La quantità media di ultrafiltrazione è stata di 193 ± 145 ml.

L' 95.4% dei pazienti ha mantenuto una diuresi spontanea durante il tempo di circolazione extracorporea mentre nei pazienti sottoposti ad emoconcentrazione il 69,4% ha mantenuto una diuresi spontanea.

Caratteristiche operatorie	
Bypass time (min, media \pm deviazione standard, con min-max)	70.5 \pm 23.3 (35-127)
Aortic cross-clamp time (min, media \pm deviazione standard, con min-max)	45.7 \pm 18.9 (16-100)
Temperatura ($^{\circ}$ C, media con min-max)	33 \pm 1,1 $^{\circ}$ C (28-35)
Tipo di correzione	
Patch (%)	356 (98.9)
Sutura diretta (%)	4 (1.1)
Correzione di difetti cardiaci associati	
Forame ovale pervio (%)	156 (43.3)
Difetto interatriale (%)	68 (18.8)
Sutura diretta (%)	52 (14.4)
Patch (%)	16 (4.4)
Dotto di Botallo pervio (%)	37 (10.3)
DIV accessori (%)	5 (1.4)
Resezione medioventricolare (%)	10 (2.8)

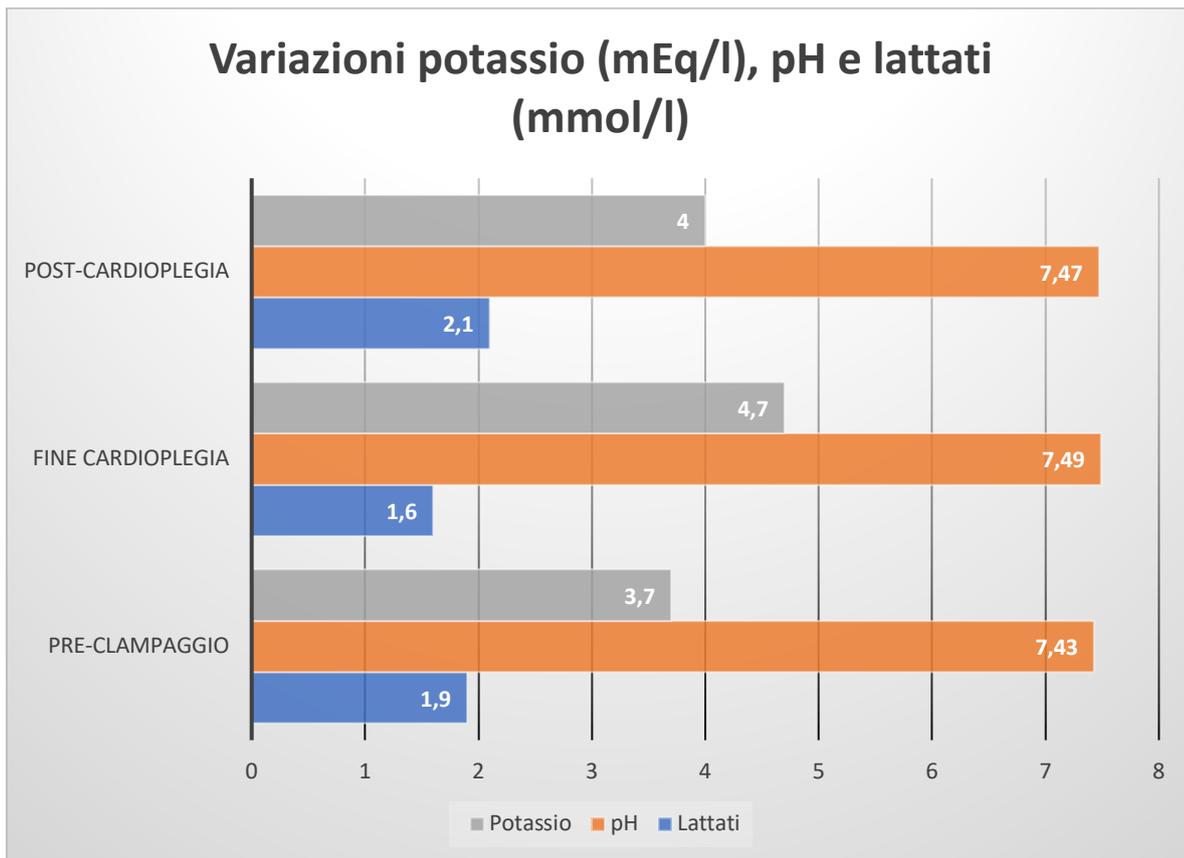
I valori medi di lattati, ph e potassio documentati alla gasanalisi sono riportati nella tabella sottostante.

Le rilevazioni sono state eseguite, mediante gasanalisi arteriosa, prima del clampaggio aortico, subito dopo la somministrazione della cardioplegia e subito dopo il declampaggio.

Variation of the trend of gas analysis parameters			
Lattati	Preclampaggio	1.9±0.4	
	Fine cardioplegia	1.6±0.7	p=0.5
	Postclampaggio	2.1±0.6	
pH	Preclampaggio	7.43±0.2	
	Fine cardioplegia.	7.49±0.3.	p=0.49
	Postclampaggio.	7.47±0.2	
potassio	Preclampaggio	3.7±0.4	
	Fine cardioplegia.	4.7±0.7.	p=0.05
	Postclampaggio.	4.0±0.6	

A statistical level the only significant difference was between the mean potassium preclampage and that post cardioplegia (p=0.05).

Non sono risultati significative (p=0,7) le variazioni di lattati, pH e potassio, correlate con la durata del clampaggio aortico o la durata della circolazione extracorporea.



In nessun paziente è stato necessario ripetere la somministrazione di cardioplegia poiché non è mai stata rilevata ripresa di attività elettrica prima del declampaggio.

Al declampaggio aortico nel 76,8% dei casi, si è assistito ad una ripresa spontanea dell'attività elettrica del cuore con un ritmo sinusale mentre nel 23,2% il ritmo è stato ripristinato previa defibrillazione elettrica.

Nel 44,8% dei casi, dopo ripresa di una attività elettrica cardiaca, è stato necessario stimolare temporaneamente il cuore con un Pace-Maker per aumentarne la frequenza e migliorare la portata cardiaca.

Nel 12,2% dei casi si è assistito alla comparsa di un innalzamento del tratto ST temporaneo, probabilmente legato a microembolia gassosa capillare, che si è risolta spontaneamente.

In nessun caso sono stati evidenziati segni di ischemia miocardica cronica.

Il 37,6% dei pazienti ha necessitato di un supporto farmacologico per una migliore performance emodinamica; è stata utilizzata dopamina con un dosaggio medio di 4.3 ± 1.1 gamma/Kg/min.

In nessun paziente è stato necessario l'utilizzo, anche temporaneo, di una assistenza cardiocircolatoria extracorporea a seguito dell'intervento cardiocirurgico.

- Dati postoperatori

Il tempo medio in TIC è stato 24.3 ± 19.7 ore (range 17-161 ore).

Il tempo medio di intubazione è stato di 7.9 ± 6.1 ore.

Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 7.3 ± 4.1 giorni.

Caratteristiche postoperatorie	
Ospedalizzazione (gg, media \pm deviazione standard)	7.3 ± 4.1
Permanenza in TIC (h, media \pm deviazione standard, con min-max)	24.3 ± 19.7 (17.0-161.0)

Nel postoperatorio solo lo 0.8% dei pazienti aveva un ritmo non sinusale.

All'ECG, il 12.8% dei pazienti mostrava un'ipertrofia biventricolare, l'8.3% a carico del ventricolo destro, il 2.2% del sinistro.

Il 18.9% dei pazienti presentava un blocco di branca destra completo, mentre il 14.4% incompleto.

Non sono stati mai segnalati ECG che presentavano una alterazione del tratto ST suggestivo di sofferenza miocardica acuta post operatoria o onde Q patologiche.

La funzionalità cardiaca del ventricolo sinistro presentava un FE del $64 \pm 2.8\%$ ed il ventricolo destro presentava una FE del $66.1 \pm 3.9\%$; nessuna discinesia segmentaria dei ventricoli veniva rilevata.

All'ecocardiogramma, è stata osservata un'insufficienza aortica lieve nel 4.2% dei casi. La mitrale ha mostrato un'insufficienza lieve nel 7.5% dei casi e moderata nel 2.2%.

Si è inoltre dimostrata la presenza di un rigurgito della tricuspide di grado lieve nel 13.9% dei pazienti e moderato nel 4.7%.

Per quanto riguarda la valvola polmonare, non sono stati riscontrati casi di insufficienza valvolare severa.

Caratteristiche ECG ed ecocardiografiche postoperatorie	
Ritmo	
Sinusale (%)	357 (99.2)
Non sinusale (%)	3 (0.8)
Ipertrofia (ECG)	
Assente (%)	276 (76.7)
Biventricolare (%)	46 (12.8)
Ventricolo destro (%)	30 (8.3)
Ventricolo sinistro (%)	8 (2.2)
Blocco di branca destra	
Completo (%)	68 (18.9)
Incompleto (%)	52 (14.4)
Insufficienza aortica	
Assente (%)	345 (95.8)
Lieve (%)	15 (4.2)
Insufficienza mitralica	
Assente (%)	325 (90.3)
Lieve (%)	27 (7.5)
Moderata (%)	8 (2.2)
Insufficienza tricuspide	
Assente (%)	293 (81.4)
Lieve (%)	50 (13.9)
Moderata (%)	17 (4.7)
Insufficienza polmonare	
Assente (%)	360 (100)

Il 5.2% dei pazienti è andato incontro ad una complicanza post operatoria come riportato nella tabella seguente.

Complicanze ed eventi avversi maggiori	
Turbe del ritmo (%)	10 (2.8)
Tachicardia giunzionale (%)	6 (1.7)
Tachicardia giunzionale alternata a BAV III (%)	3 (0.8)
Bradycardia alternata a ritmo giunzionale (%)	1 (0.3)
Sepsi (%)	8 (2.2)
Complicanze respiratorie (%)	2 (0.6)
Totale complicanze (%)	20 (5.2)

In nessun caso vi è stata una correlazione diretta tra la soluzione cardioplegica utilizzata e la complicanza rilevata.

Per quanto concerne le alterazioni del ritmo, nel 69.6% dei casi non hanno richiesto un trattamento farmacologico specifico e si sono spontaneamente risolte.

Nel 30.4% dei casi è stata intrapresa una specifica terapia farmacologica (beta-bloccante, cordarone, cortisone) con la risoluzione completa del problema aritmico.

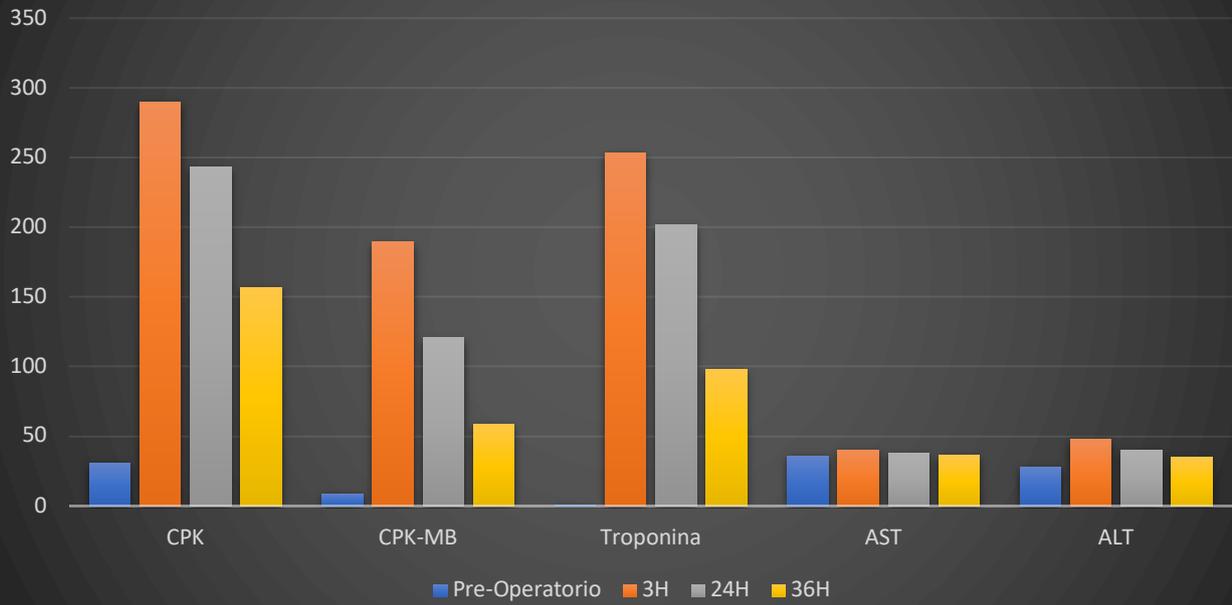
Sono stati rilevati gli andamenti dei seguenti markers biochimici prima dell'intervento, ed entro le 3 - 24 - 36 ore dal termine dell'intervento.

Markers biochimici	
CPK	Pre: 31.6±10.3 Post: 289.7±48.5 p=0.048 24 H: 234.1±39.0 36 H: 156.9±29.0
CPK-MB	Pre: 9.4±1.2 Post: 189.3±38.2 p=0.049 24 H: 120.8±33.5 36 H: 58.9±15.3
Troponina	Pre: 1.4±0.3 Post: 253.6±59.5 24 H: 201.4±50.2. p=0.039 36 H: 98.2±36.4
AST	Pre: 36.3±7.9 Post: 40.4±6.9 24 H: 38.2±3.5. p=0.89 36 H: 36.1±3.1
ALT	Pre: 28.5±2.1 Post: 48.4±2.0 24 H: 40.2±1.9. p=0.69 36 H: 35.2±2.9

Sono risultate statisticamente positive le differenze tra CPK, CPK-MB, e Troponina tra il preoperatorio ed il postoperatorio (p=0.048, p=0.049, p=0.039).

Non sono risultati statisticamente rilevanti invece le differenze tra AST e ALT nelle quattro rilevazioni seriate.

Markers biochimici



RISULTATI A DISTANZA

La durata media del follow-up è stata di 8.0 ± 6.1 anni.

Non è stato registrato nessun decesso nella popolazione studiata.

Il 99.6% dei pazienti si presentava con una classe NYHA I e lo 0.4% NYHA II. Tutti i pazienti erano asintomatici per sincopi, angor e dispnea.

Gli ECG effettuati in occasione delle visite ambulatoriali hanno mostrato che il 97.9% dei pazienti era in ritmo sinusale, il 33% presentava un blocco di branca destra, lo 0.4% un blocco di branca sinistra, un altro 0.4% un'ipertrofia biventricolare, un ulteriore 0.4% un'ipertrofia ventricolare destra e un ultimo 0.4% sinistra.

Nessun paziente presentava all'ECG alterazioni acute del tratto ST o onde Q patologiche per pregressi eventi ischemici cardiaci.

La funzionalità cardiaca del ventricolo sinistro presentava un FE del $66 \pm 4.8\%$ ed il ventricolo destro presentava una FE del $67.1 \pm 3.9\%$; nessuna discinesia segmentaria dei ventricoli veniva rilevata.

Per quanto riguarda le caratteristiche valvolari rilevate all'esame ecocardiografico, la valvola aortica ha mostrato un'insufficienza minima nell'8.7% dei casi e lieve nell'1.2%.

La mitrale ha mostrato un rigurgito di grado minimo nel 4.7%, lieve nel 23.6% e moderato nell'1.7%.

Si è valutata un'insufficienza della tricuspide minima nel 7.5% dei casi, lieve nel 9.1%, moderata nel 3.3%, severa nello 0.4%.

La valvola polmonare era minimamente insufficiente nello 0.8% dei casi e lievemente insufficiente nell'1.7%; essa mostrava invece una stenosi non più che moderata nell'1.2% dei pazienti.

Nessun paziente necessitava di una terapia farmacologica cardiologica cronica al follow-up.

Caratteristiche ECG ed ecocardiografiche al follow-up	
Ritmo sinusale (%)	99.9
Blocco di branca	
Destra (%)	33
Sinistra (%)	0.4
Ipertrofia (ECG)	
Biventricolare (%)	0.4
Destra (%)	0.4
Sinistra (%)	0.4
Insufficienza aortica	
Minima (%)	8.7
Lieve (%)	1.2
Insufficienza mitralica	
Minima (%)	5.1
Lieve (%)	23.6
Moderata (%)	1.7
Insufficienza tricuspide	
Minima (%)	7.9
Lieve (%)	9.1
Moderata (%)	3.3
Insufficienza polmonare	
Minima (%)	0.8%
Lieve (%)	1.7%

DISCUSSIONE

I dati che sono emersi dalla revisione retrospettiva di 360 pazienti con peso corporeo inferiore a 15 Kg e sottoposti a miocardioprotezione con soluzione cristalloide Custodiol HTK sono estremamente interessanti.

Se analizziamo i risultati in base agli endpoint prefissati come ipotesi dello studio possiamo affermare quanto segue.

Endpoint 1: Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK risulta essere efficace nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg: arresto del cuore efficace e duraturo.

In tutti casi analizzati si è assistito ad un arresto dell'attività elettrica del cuore entro il termine della somministrazione della soluzione cardioplegica presa in esame.

Nel 98,2% dei casi l'attività elettrica cardiaca si è interrotta entro il primo minuto di cardioplegia e nel 98,7% non ha evidenziato segni di fibrillazione ventricolare all'ECG.

Non abbiamo avuto casi refrattari e non è stato necessario ripetere la somministrazione di soluzione cardioplegica durante l'intervento chirurgico.

Alla riperfusione coronarica, nel 76,8% dei casi si è assistito ad una ripresa spontanea dell'attività elettrica del cuore con un ritmo sinusale spontaneo mentre nel 23,2% il ritmo è stato ripristinato previa defibrillazione elettrica.

Al riguardo in letteratura ci sono opinioni contrastanti; se infatti molti autori corroborano i nostri risultati (27- 35), alcuni autori ritengono che non sia sufficiente una sola dose di cardioplegia per la corretta protezione del miocardio (28). Una spiegazione plausibile può derivare dal fatto che nel lavoro citato l'età dei pazienti era significativamente inferiore a quella della nostra popolazione (6.1 giorni vs 290 giorni) e pertanto vi potrebbe essere una importante differenza di maturità del miocardio.

Inoltre vi è una importante differenza che riguarda la tipologia di pazienti inclusi nello studio. La maggior parte dei lavori pubblicati infatti hanno selezionato una popolazione di

pazienti affetti da trasposizione delle grosse arterie e sottoposta ad intervento di switch arterioso.

Nel nostro studio invece abbiamo selezionato solo pazienti sottoposti ad intervento di chiusura di DIV ed il risultato è un evidente minor tempo di clampaggio ed ischemia miocardica che può aver influenzato positivamente l'efficacia e la sicurezza della miocardioprotezione.

Endpoint 2: Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK risulta essere efficace nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg: danno miocardico ischemico riconducibile ad una non ottimale protezione da parte del liquido cardioplegico.

Nessun paziente ha evidenziato alterazioni all'ECG riconducibili ad un danno ischemico acuto o cronico del miocardio. Non vi stata evidenza di differenze statisticamente significative tra turbe del ritmo e durata dell'ischemia miocardica ($p=0.2$).

Nel 12.2% dei pazienti analizzati, si è osservata una alterazione transitoria del tratto ST dopo la ri-perfusione miocardica.

Questo dato, peraltro presente in letteratura (30) potrebbe spiegarsi con una momentanea microembolia gassosa del circolo coronarico che si risolve spontaneamente senza concrete sequele; infatti anche in questi pazienti, oltre a non evidenziarsi all'ECG segni di ischemia cronica, non sono state rilevate alterazioni della cinetica rilevabili all'ecocardiogramma.

Con relativa tranquillità si può pertanto escludere una correlazione tra ischemia transitoria e non ottimale protezione miocardica.

All'ecocardiogramma non è risultato evidente una differenza significativa tra la funzionalità del ventricolo sinistro e destro tra il pre il post operatorio e al follow-up ($68\pm 3.7\%$ e $65.1\pm 4.8\%$ vs $64\pm 2.8\%$ e $66.1\pm 3.9\%$ vs $66\pm 4.8\%$ e $67.1\pm 3.9\%$ $p=0.09$).

Nessun paziente ha richiesto l'impianto di una assistenza circolatoria extracorporea o la chiusura dello sterno ritardata; inoltre solo il 37.6% dei pazienti ha necessitato di un ausilio farmacologico (dopamina con dosaggio medio di 4.3 ± 1.1 gamma/Kg/min). Purtroppo, questa serie di dati sono difficili da comparare con risultati di altri autori poiché le popolazioni prese in esame sono molto differenti in termini di dati demografici e di intervento cardiocirurgico eseguito.

Dal punto di vista enzimatico, possiamo notare che vi è stato un incremento statisticamente significativo dei markers biochimici troponina, CPK-MB e CPK. Analizzando però l'andamento solamente dei primi due, poiché più specifici per danno miocardico, la differenza si nota tra i valori pre e immediatamente post operatori (troponina Pre 1.4 ± 0.3 vs Post 253.6 ± 59.5 $p=0.039$ - CPK-MB Pre 9.4 ± 1.2 vs Post 189.3 ± 38.2 $p=0.049$) mentre a distanza già di 24 ore si assiste ad un marcato calo dei valori.

Si potrebbe speculare in questo caso che il rilascio enzimatico non sia dovuto ad un danno ischemico da non corretta protezione ma eventualmente ad un danno meccanico sul tessuto muscolare cardiaco dato dal tipo di correzione chirurgica eseguita.

Peraltro, il rilascio enzimatico è un dato che si ritrova in molti studi che comparano la cardioplegia cristalloide con quella ematica (28-31).

Endpoint 3: Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK risulta essere sicura nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg: mortalità perioperatoria e al follow-up.

Nella serie esaminata (360 pazienti consecutivi sottoposti a chiusura del DIV) non abbiamo rilevato nessun decesso perioperatorio (entro 30 giorni dall'intervento) e nessun decesso tardivo o al follow-up direttamente o indirettamente correlato con la cardioplegia somministrata. Questo risultato è in linea con la letteratura recente (27-28-29-31) anche se bisogna notare come normalmente questi studi, poiché valutano fattori postoperatori ripetuti nel tempo, includono solamente pazienti non deceduti. Proprio per

voler verificare questo endpoint, in questo studio non sono stati esclusi pazienti deceduti o durante il ricovero per la chiusura del difetto interventricolare o nel follow-up.

Endpoint 4: Valutare se la miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare HTK nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg ha un impatto sul decorso postoperatorio: morbilità correlata alla miocardioprotezione.

Il tempo medio di intubazione è stato di 7.9 ± 6.1 ore mentre quello di permanenza in TI è stato di 24.3 ± 19.7 ore; il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 7.3 ± 4.1 giorni. Questi risultati sono in linea con la letteratura e dimostrano che non vi sono stati particolari eventi avversi nel periodo post operatorio. (31-32)

Il 5.2% dei pazienti ha riportato una complicazione post operatoria così categorizzata: 10 pazienti hanno presentato una aritmia che ha richiesto o una terapia farmacologica mirata oppure si sono risolte spontaneamente; comunque nessun paziente alla dimissione presentava turbe del ritmo residue.

Otto pazienti hanno riportato una sepsi con riscontro positivo alle emocolture e necessità della relativa terapia antibiotica specifica mentre 2 pazienti hanno riportato complicanze respiratorie che si sono risolte con la sola terapia medica specifica.

Nessuna di queste complicanze è stata correlata con l'utilizzo della cardioplegia cristalloide né in letteratura vengono riportate o segnalate tali possibili morbilità.

Un ulteriore dato interessante è l'andamento del valore di ematocrito pre e post cardioplegia.

Infatti non è risultata statisticamente significativa ($p=0.09$) la variazione dell'ematocrito tra la fase pre clampaggio aortico (26%), la fase post cardioplegia (23%) e la fase successiva al declampaggio aortico (28.8%). Peraltro, come si evince dai numeri riportati, si è assistito ad un graduale aumento dell'ematocrito; questo è stato possibile grazie ad una attenta gestione del recupero del perfusato attraverso il seno coronarico e alla emoconcentrazione attraverso il filtro posto sulla linea venosa.

Endpoint 5: Valutare se vi siano differenze sostanziali tra le varie tecniche di protezione miocardica nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 15 Kg.

Lo studio non è stato disegnato per permettere un confronto diretto con soluzioni cardioplegiche diverse. Si può però evidenziare come negli ultimi anni ci sia stata una particolare attenzione all'analisi comparativa tra la cardioplegia cristalloide Custodiol e la cardioplegia ematica soprattutto nella popolazione pediatrica.

Se prendiamo gli studi comparativi nella popolazione adulta, si constata che nessun autore riesce a far emergere differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra le due soluzioni cardioplegiche (31-32-33). Se invece si prendono in considerazione studi sulla popolazione neonatale che comparano la cardioplegia cristalloide a quella ematica, si apprezza invece una preferenza nei riguardi di quella ematica anche se mancano evidenze inconfutabili e monolitiche.(27-28-34) Una possibile spiegazione potrebbe essere che nel miocardio immaturo l'uso di un substrato fisiologico ed energetico come il sangue, assicura una protezione più efficace ma al contempo meno duratura e che richiede ripetute infusioni della cardioplegia stessa. Dai nostri risultati emerge che l'uso della cardioplegia cristalloide in una popolazione di pazienti non neonatali ma comunque ancora con un miocardio non perfettamente maturo (età media 0.9 anni), risulta essere sicuro ed efficace.

CONCLUSIONI

In questa serie di 360 pazienti consecutivi sottoposti ad intervento di chiusura di difetto interventricolare isolato e di peso inferiore a 15 Kg, l'utilizzo della miocardioprotezione con soluzione cristalloide intracellulare Custodiol HTK è risultato sicuro ed efficace.

Non sono stati registrati eventi avversi legati direttamente o indirettamente alla somministrazione della cardioplegia.

Anche al follow-up non sono emerse problematiche legate all'utilizzo di tale cardioplegia.

Si può affermare dunque, come peraltro corroborato dalla letteratura scientifica attuale, che tale soluzione cardioplegica può trovare un impiego sicuro anche in quei pazienti con miocardio immaturo o in via di transizione e che non richiedono lunghi tempi di clampaggio aortico.

Potrebbe essere interessante, in futuro, confrontare, a parità di popolazioni omogenee, questa cardioplegia cristalloide con la cardioplegia ematica per mettere in risalto eventuali differenze in termini di sicurezza ed efficacia.

LIMITI DELLO STUDIO

Il presente studio è basato sull'esperienza di un singolo centro; inoltre lo studio si è basato su una analisi retrospettiva dei dati della popolazione considerata.

Per una migliore valutazione dei benefici e della sicurezza sarebbe necessario disegnare uno studio prospettico calcolando la potenza necessaria del campione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. *Circ Res* 1980;46:503–12.
- 2) Scanning electron microscopy of fetal and neonatal lamb cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol* 1976;8:853–62.
- 3) Developmental changes in the composition and function of sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1974;249:612–23.
- 4) Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1193–2000.
- 5) Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2285–91.
- 6) Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1517–23.
- 7) Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of Fallot and aorta-coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:159–64.
- 8) Inadequate myocardial protection with cold cardioplegic arrest during repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:223–9.
- 9) Enhanced myocardial protection during global ischemia with 5'-nucleotidase inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:73–7.
- 10) Human cytochrome c oxidase during cardiac growth and development. *Pediatr Cardiol* 1989;10:212–15.
- 11) Inotropic responses change during postnatal maturation in rabbits. *Am J Physiol* 1988;255:H335–42.

- 12) Ischemic preconditioning in immature myocardium. *Circulation* 1998;98:11206–13.
- 13) Changes in myocardial free amino acids during pediatric cardiac surgery: a randomised controlled trial of three cardioplegic techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:41–8.
- 14) Myocardial metabolic changes during pediatric cardiac surgery: a randomized study of 3 cardioplegic techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:67–75.
- 15) Protection of the immature myocardium. An experimental evaluation of topical cooling, single-dose and multi-dose administration of St Thomas' cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:408–13.
- 16) Cardioplegia induced damage to ischemic immature myocardium is independent of oxygen availability. *Ann Thorac Surg* 1990;50:934–9.
- 17) Adverse effect of prearrest hypothermia in immature hearts: rate versus duration of cooling. *Ann Thorac Surg* 1992;53:464–71.
- 18) Protection of the neonatal myocardium during hypothermic ischemia. Effect of cardioplegia on left ventricular function in the rabbit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:115–23.
- 19) Protection of the myocardium during global ischemia. Is crystalloid cardioplegia effective in the immature myocardium? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:220–8.
- 20) Myocardial preservation in the neonate. Beneficial effects of cardioplegia and systemic hypothermia on piglets undergoing cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:414–22.
- 21) Organ preservation solutions in heart transplantation – patterns of usage and related survival. *Ann Thorac Surg* 1997;63:262–9.
- 22) Comparison of two cardioplegia solutions using thermodilution cardiac output in neonates and infants. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1613–19.

- 23) Myocardial preservation in neonatal lambs: comparison of hypothermia with crystalloid and blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:703–12.
- 24) Myocardial protection in the neonatal heart. A comparison of topical hypothermia and crystalloid and blood cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:163–72.
- 25) Myocardial metabolism is better preserved after blood cardioplegia in infants. *Ann Thorac Surg* 2006;82:172–8.
- 26) Cardiac and neurological assessment of normothermia/warm blood cardioplegia vs. hypothermia/cold crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: insight from a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1384–90.
- 27) Custodiol cardioplegia solution compared to cold blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery: a single-institution experience. *Perfusion*. 2019 Oct 4
- 28) Single-Shot Cold Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Cardioplegia for Long Aortic Cross-Clamping Durations in Neonates. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Aug 27. pii: S1053-0770(19)30906-1.
- 29) Comparative Analysis of Myocardial Protection with HTK Solution and Hypothermic Hyperkalemic Blood Solution in the Correction of Acyanogenic Congenital Cardiopathies - A Randomized Study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Jun 1;34(3):271-278.
- 30) Custodiol Solution and Cold Blood Cardioplegia in Arterial Switch Operation: Retrospective Analysis in a Single Center. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;64(1):53-8
- 31) Single-dose cardioplegia protects myocardium as well as traditional repetitive dosing: A noninferiority randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 May 11
- 32) One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Apr;141(4):995-1001

33) Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia. *Perfusion*. 2011 Sep;26(5):427-33.

34) Cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and repeated oxygenated warm blood cardioplegia in neonates with arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2013 Apr;95(4):1390-6

35) Minimally invasive mitral valve surgery using single dose antegrade Custodiol cardioplegia. *Heart Lung Circ*. 2014 Sep;23(9):863-8