

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 36

Settore Concorsuale: 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA

L'IMPATTO DELLA CARDIOPLEGIA DEL NIDO SULLA IONEMIA
PERIOPERATORIA E SULL'INSORGENZA DI FIBRILLAZIONE ATRIALE
POSTOPERATORIA DOPO CARDIOCHIRURGIA NEI PAZIENTI CON RIDOTTA
FRAZIONE D'EIEZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO

Presentata da: Giuseppe Comentale

Coordinatore Dottorato

Niccolò Daddi

Supervisore

Davide Pacini

Esame finale anno 2024

INDICE

ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	6
- EPIDEMIOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE POSTOPERATORIA.....	6
- FISIOPATOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE POSTOPERATORIA.....	7
MATERIALI E METODI.....	10
- CRITERI D'INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	10
- METODOLOGIA STATISTICA	16
RISULTATI.....	18
DISCUSSIONE.....	24
CONCLUSIONI.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	34
TABELLE.....	41
FIGURE.....	45

ABSTRACT

Introduzione: La fibrillazione atriale postoperatoria (POAF) si presenta in una percentuale variabile tra il 20% ed il 40% dei pazienti che vengono sottoposti ad intervento cardiocirurgico e può complicarne il decorso postoperatorio, soprattutto nei pazienti con ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro. Si sviluppa solitamente come conseguenza del trauma chirurgico o delle fluttuazioni nella volemia o nelle concentrazioni sieriche dei principali elettroliti che si verificano nel periodo postoperatorio. Dal momento che le soluzioni cardioplegiche possono impattare in maniera significativa su questi ultimi fattori, lo scopo di questo lavoro è stato quello di indagare il ruolo della Cardioplegia Del Nido nell'insorgenza di fibrillazione atriale postoperatoria.

Materiali e Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo di singolo centro su 93 pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione

chirurgica del miocardio in circolazione extracorporea ed arresto cardioplegico, suddivisi poi in due gruppi in base al tipo di cardioplegia utilizzata (cardioplegia Del Nido vs cardioplegia ematica fredda) .

Risultati: L'incidenza di POAF nell'intera coorte di studio è stata del 21.5%.

I pazienti trattati con cardioplegia ematica fredda hanno mostrato un'incidenza circa 3 volte più alta di POAF rispetto al gruppo trattato con Cardioplegia Del Nido (OR: 3.44; 95% CI: 1.1 to 10.5; $p=0.029$).

Il gruppo cardioplegia ematica fredda ha mostrato livelli significativamente più alti di potassio sierico sia al declampaggio aortico ($p<0.001$), sia all'arrivo in terapia intensiva ($p=0.007$), sia durante i primi tre giorni di degenza postoperatoria ($p=0.009$). La frequenza di defibrillazioni al declampaggio aortico ($p=0.003$), il dosaggio di adrenalina nell'immediato postoperatorio ($p<0.001$), ed il picco di troponina I sierica postoperatoria ($p=0.01$), sono risultati più bassi nel gruppo Del Nido.

Conclusioni: Il Gruppo Cardioplegia Del Nido ha mostrato un tasso di POAF significativamente più basso, probabilmente attraverso una sua azione indiretta sul bilancio elettrolitico peri-operatorio, sulla protezione miocardica e sul bisogno di supporto inotropo postoperatorio.

INTRODUZIONE

Epidemiologia della Fibrillazione Atriale Postoperatoria. La fibrillazione atriale è il disturbo del ritmo più frequente durante i primi 30 giorni successivi ad un intervento cardiocirurgico [1,2]. L'incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria (POAF) varia tra il 20% ed il 40% [3-5], è aumentata dopo procedure combinate o dopo chirurgia valvolare [1] e raggiunge il suo picco durante le prime 48 ore dopo la procedura chirurgica [6]. Può compromettere in maniera significativa il decorso postoperatorio in quanto può prolungare i tempi di degenza ospedaliera e può determinare un aumento della morbidità e della mortalità fino a 10 anni dopo l'intervento chirurgico [5,7], soprattutto in quei pazienti con ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF).

L'incidenza di POAF sembra essere aumentata da alcuni fattori di rischio paziente-relati quali una età avanzata, il gruppo etnico, l'obesità,

l'ipertensione arteriosa ed altre comorbidità; dopo cardiocirurgia, comunque, un ruolo sicuramente non trascurabile è rappresentato dall'infiammazione secondaria al trauma chirurgico [6], dalla cosiddetta “*blood retained syndrome*” (sindrome da ritenzione ematica nel pericardio) [8,9], e dalle ampie fluttuazioni della volemia e delle ionemie nel periodo postoperatorio [10,11].

Fisiopatologia della fibrillazione atriale postoperatoria. I livelli sierici di potassio e magnesio, insieme alle ampie variazioni del volume intravascolare, rappresentano i fattori principali che possono triggerare la POAF [4]; tuttavia, un ruolo chiave sembra esser giocato anche dai livelli plasmatici preoperatori di aldosterone e galectina-3 dal momento che questi ultimi agiscono come agenti pro-fibrotici e pro-rimodellamento [12]. In aggiunta, la somministrazione di fluidi può modificare la tensione e lo stress

di parete dell'atrio sinistro ed attivare dei circuiti di rientro che possono non solo innescare la POAF, ma anche autosostenerla [10].

In cardiocirurgia, la POAF potrebbe essere collegata all'utilizzo della circolazione extracorporea ed anche alla diretta manipolazione dei tessuti cardiaci. In aggiunta, un ruolo importante potrebbe essere giocato dalle soluzioni cardioplegiche dal momento che, per esplicare la loro funzione, vanno a modificare quello che è l'assetto e la concentrazione ionica dei cardiomiociti e del loro ambiente extracellulare: queste soluzioni, inoltre, non essendo quasi mai recuperate dal circolo, raggiungono la circolazione sistemica e possono impattare e modificare significativamente anche le concentrazioni elettrolitiche plasmatiche [7,10].

Per le ragioni sopra descritte, una soluzione cardioplegica che sia in grado di assicurare una buona protezione miocardica senza impattare significativamente sui livelli sierici di sodio, potassio e magnesio e senza

sovraccaricare il paziente con alti volumi d'infusione, potrebbe contribuire a ridurre l'incidenza di POAF dopo cardiocirurgia.

Sulla base dei dati disponibili in letteratura, la cardioplegia Del Nido potrebbe probabilmente una soluzione cardioplegica che riflette queste caratteristiche; pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il suo ruolo come fattore protettivo nei confronti dell'insorgenza di POAF dopo intervento cardiocirurgico.

MATERIALI AND METODI

Tra l'Aprile del 2019 e Settembre 2022, l'archivio medico locale contenente le cartelle cliniche della Unità Operativa Complessa di Cardiocirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli è stato consultato, ed è stato condotto uno studio retrospettivo di singolo contro su 93 pazienti che sono stati sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione coronarica in circolazione extracorporea ed arresto cardioplegico. Tra tutti i pazienti sottoposti a questo tipo di procedura nell'arco temporale descritto, sono stati selezionati quelli con frazione d'eiezione ridotta ($LVEF \leq 50\%$) dal momento che questi pazienti sono quelli a più alto rischio di sviluppare POAF.

I criteri d'esclusione sono stati la presenza preoperatoria di fibrillazione atriale permanente, dilatazione atriale destra/sinistra, malattie autoimmuni o neoplastiche in fase attiva, pregressa cardiocirurgia e l'uso di una

cardioplegia diversa da quella ematica fredda o Del Nido (come la soluzione Bretshneider).

In base alla politica ed ai protocolli del centro, tutti gli interventi di bypass aorto-coronarico sono stati eseguiti alla temperatura corporea di 34°C (temperatura vescicale). Durante il resto dell'intervento chirurgico e della degenza di terapia intensive (ICU), la temperatura corporea è stata mantenuta stabile intorno ai 36-36,5°C utilizzando specifici riscaldatori esterni. Per questa ragione, per eliminare l'influenza della temperatura corporea perioperatoria sull'insorgenza di POAF, tutti i pazienti che non rispondevano a queste caratteristiche sono stati esclusi.

La popolazione di studio è stata dunque divisa in due gruppi a seconda del tipo di cardioplegia somministrata durante l'intervento cardiocirurgico (gruppo Cardioplegia Ematica Fredda vs gruppo Cardioplegia Del Nido). La cardioplegia Ematica Fredda (Gruppo CBC) è stata utilizzata presso il centro

cardiochirurgico in questione fino al Marzo 2022 e veniva preparata al momento dell'intervento chirurgico usando 250 ml di Ringer Lattato, 60 ml di Magnesio Solfato, 20 ml di Potassio Cloruro (40 mEq) and 500 ml di sangue autologo del paziente per la prima dose. La seconda dose, quando necessaria, veniva preparate utilizzando 500 ml di sangue autologo del paziente, 15 ml di Magnesio Solfato, e 4 ml di Potassio Cloruro (20 mEq).

La cardioplegia così ottenuta veniva somministrata ad una velocità di 200 ml/min, ad una temperatura di 34°C e ad una pressione di 80-100 mmHg, e consentiva di ottenere un periodo di protezione di 30 minuti, per poi essere ripetuta ogni 30 minuti.

La cardioplegia Del Nido, di contro, è stata utilizzata dall'Aprile 2022 ad oggi; la sua composizione ed il suo protocollo di somministrazione sono stati quelli forniti dal produttore (1000 ml di soluzione Plasma-Lyte A, 3,25 gr di Mannitolo Sodico, 2 gr di Solfato di Magnesio, 12,3 mEq di Bicarbonato di

Sodio, 29,3 mEq di Potassio Cloruro e 130 mg di Lidocaina al 2%). Tale cardioplegia veniva somministrata in 3-5 minuti, alla temperatura di 4-8°C, ad una pressione di 80-100 mmHg e consentiva un periodo di protezione dall'ischemia di 90 minuti. Così come riportato nel lavoro originale di Del Nido e coll., veniva somministrata una seconda dose se il tempo di clampaggio aortico eccedeva i 120 minuti o in presenza di attività elettrica al monitor [13]. Questo protocollo si è dimostrato efficace anche in caso di interventi complessi di chirurgia dell'arco aortico richiedenti l'arresto ipotermico [14].

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di comparare il tasso di insorgenza di POAF nei due gruppi mentre gli obiettivi secondari sono stati la comparazione dei livelli peri-operatori degli elettroliti sierici, del bisogno postoperatorio di inotropi e la mortalità a 30 giorni dopo l'intervento.

Il protocollo di studio è stato preparato in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki del 2013 ed il consenso informato/consenso preliminare per usare i dati medici per scopi di ricerca è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima della chirurgia.

Sono stati raccolti tutti i dati peri-operatori così come l'incidenza di POAF durante il corso della degenza ospedaliera; gli episodi di POAF sono stati acquisiti al monitor telemetrico e poi confermati da un cardiologo mediante registrazione di ECG 12 derivazioni. È stato definito e registrato come episodio di POAF ogni evento di POAF durato più di 1 minuto o che ha richiesto un trattamento medico. Al fine di comparare il bisogno di supporto inotropo peri-operatorio è stato calcolato il "Vasoactive Inotropic Score" (VIS) [15]; di contro, per ridurre l'impatto delle fisiologiche variazioni postoperatorie di emoglobina plasmatica, albumina, creatinina, e urea, è stato

calcolato il valore medio dei primi 3 giorni postoperatori e questo dato è stato utilizzato per le analisi statistiche.

Le trasfusioni di emazie concentrate sono state effettuate in presenza di emoglobina sierica <10 mg/dl mentre l'utilizzo di plasma fresco congelato è stato limitato solo ai casi di evidente sanguinamento postoperatorio, tempi prolungati di bypass cardiopolmonare (CPB), o pazienti urgenti sotto trattamento con farmaci antiaggreganti a lunga emivita (clopidogrel, ticagrelor). La tecnica di recupero-sangue (*cell-saver*) è stata utilizzata in tutti i pazienti; i farmaci antiaggreganti ed anticoagulanti sono stati gestiti nel periodo peri-operatorio secondo le più recenti linee-guida della Società Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS) [16]. I tubi di drenaggio toracici sono stati rimossi quando la velocità del drenato era inferiore a 5ml/h, almeno 24 ore dopo l'intervento chirurgico [8].

Analisi Statistica. Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software SPSS v.28 (IBM Software, USA). In caso di variabili numeriche, queste sono state riportate utilizzando media $\pm$ deviazione standard con range oppure, in caso di distribuzioni asimmetriche, mediana e range inter-quartile (IQR); di contro, in caso di variabili categoriche, queste sono state riportate come frequenze assolute e percentuali.

Le differenze tra i due gruppi sono state analizzate utilizzando sia il t-Test sia il test di Wilcoxon-Mann-Whitney in caso di variabili numeriche oppure il test del Chi-Quadrato o il Test esatto di Fisher in caso di variabili categoriche. L'associazione tra la POAF ed i suoi potenziali predittori è stata quantificata utilizzando le Odds Ratio (OR) con il corrispettivo Intervallo di Confidenza al 95% (95% CI). Nel caso di predittori numerici, l' OR esprime la variazione relativa nella probabilità di POAF per ogni incremento di una unità della variabile indipendente. Tutte le associazioni sono state stimate

utilizzando il modello di regressione logistica univariata se non diversamente specificato. L'analisi multivariata non è stata eseguita a causa della relativa esiguità nella numerosità campionaria. La significatività statistica è stata considerata per un valore cut-off di $\alpha < 0.05$.

RISULTATI

Quarantanove pazienti (52.7%) sono stati assegnati al Gruppo Cardioplegia ematica fredda, mentre 44 pazienti sono stati inclusi nel gruppo Cardioplegia Del Nido. Non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche demografiche, nelle variabili cliniche preoperatorie o nei fattori di rischio che avrebbero potuto influenzare i risultati dello studio, pertanto, un'analisi con il metodo del “*propensity match*” non è stata necessaria (Tabella 1). L'89.2% della popolazione di studio (83/93) è stato rappresentato da soggetti di sesso maschile, con un età media di 65.9 ± 9.3 anni e con un *body surface area* (BSA) medio di 1.86 ± 0.19 Kg/m², significativamente più alto nel gruppo Cardioplegia Del Nido (1.91 ± 0.2 Kg/m² vs 1.81 ± 0.16 Kg/m²; $p=0.006$). Il valore medio di LVEF è stato di $38.8 \pm 4.8\%$. Il 67% della popolazione di studio (59/93) è risultata essere in classe NYHA II, il 30.1% in classe NYHA class III ed il 6.5% in classe

NYHA class I. Il 64% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento cardiocirurgo urgente (entro 72 ore dall'insorgenza della sindrome coronarica acuta) e la procedura più eseguita è risultata essere il bypass di 2 arterie coronarie (53/93, 57%).

I dati intraoperatori sono stati riportati in Tabella 2. Il tempo mediano di CPB per l'intera coorte è stato di 95 minuti (77; 115; 40 to 201) mentre quello mediano di clampaggio aortico di 55 minuti (40.5; 64; 23 to 101), senza differenze significative tra i due gruppi. Il gruppo Cardioplegia Del Nido ha ricevuto un numero di dosi di cardioplegia più basso ($p < 0.001$) rispetto all'altro gruppo, anche se il volume totale di fluidi somministrato non è risultato essere significativamente diverso ($p = 0.781$).

Il gruppo Cardioplegia Ematica Fredda ha mostrato un tasso significativamente più alto di defibrillazioni elettriche al declampaggio aortico (36.7% vs 9.1%; OR: 0.17; IC 95%: 0.05 – 0.56; $p = 0.003$) ed un

dosaggio di adrenalina ($p<0.001$) e noradrenalina ($p<0.001$) intraoperatori significativamente più alti; il VIS score, infatti, si è dimostrato significativamente più basso nel gruppo Cardioplegia Del Nido [11 (7;14.5) vs 4 (2;5.75); $p<0.001$].

I due gruppi hanno mostrato differenze statisticamente significative anche nei livelli di elettroliti sierici allo svezzamento dal CPB: il potassio sierico (4.4 ± 0.6 mmol/l vs 5.2 ± 0.6 mmol/l; $p<0.001$) ed il calcio sierico ($p=0.004$), anche se comunque all'interno dei *ranges* di riferimento, son risultati essere più bassi nei pazienti trattati con cardioplegia Del Nido; di contro, i livelli di sodiemia, son stati più bassi nel gruppo Cardioplegia Ematica Fredda (133.9 ± 2.5 mmol/l vs 132.6 ± 3.7 mmol/l; $p=0.04$).

L'analisi dei dati postoperatori (Tabella 3) non ha evidenziato alcuna differenza tra i due gruppi per quel che riguarda le concentrazioni di lattati sierici, sia all'arrivo che durante la degenza in terapia intensiva. Il picco di

troponina I sierica (TnI), al contrario, è stato significativamente più basso nei pazienti trattati con cardioplegia Del Nido [1312 pg/dl (847.3;2090) vs 2181 pg/dl (1155.5;6945.5); $p=0.01$], così come il bisogno di supporto inotropo postoperatorio, sia in termini di dosaggio di adrenalina in I giornata postoperatoria ($p=0.005$) sia in termini di durata in giorni del supporto ($p<0.001$).

I pazienti appartenenti al gruppo Cardioplegia Ematica Fredda hanno confermato valori di potassio sierico significativamente più elevati sia all'arrivo in terapia intensiva ($p=0.007$) sia durante i primi 3 giorni di degenza postoperatoria ($p=0.009$); la sodiemia, al contrario, si è dimostrata sovrapponibile nei due gruppi all'arrivo in terapia intensiva ma significativamente più alta durante i primi tre giorni postoperatori nel gruppo trattato con Cardioplegia Ematica Fredda ($p=0.002$).

I pazienti appartenenti al gruppo cardioplegia Del Nido hanno avuto un tasso di POAF significativamente più basso (11.4 % vs 30.6 %; OR: 0.29; IC 95%: 0.09 – 0.88; $p=0.024$) rispetto all'altro gruppo, così come un volume inferiore di drenato dai tubi toracici [560 ml (427.5;750) vs 1150 ml (795; 1485); $p<0.001$], valori più elevati di emoglobina sierica nei primi tre giorni postoperatori ($p=0.002$), ed un bisogno minore di trasfusioni di emazie concentrate ($p<0.001$) e di plasma fresco congelato ($p<0.001$).

Il tempo di degenza mediano in terapia intensiva è stato di 3 giorni (da 2 a 11) senza differenze tra i due gruppi; la durata totale dell'ospedalizzazione, invece, è risultata essere inferiore nel gruppo Del Nido [7 days (6;8) vs 8 (7;12); $p<0.001$]. Non vi sono state differenze per quanto riguarda la mortalità in terapia intensiva o intraospedaliera .

L'analisi univariata dei fattori di rischio (Tabella 4) ha mostrato che la POAF è significativamente associata con il tipo di cardioplegia utilizzata durante

l'intervento chirurgico, ($p=0.029$), con elevati livelli di K^+ sierico al declampaggio ($p=0.047$), con un alto numero di trasfusioni di emazie concentrate ($p=0.036$) e con l'utilizzo di farmaci inotropi (sia in termini di elevato dosaggio $p<0.001$; sia in termini di necessità di supporto durante la prima giornata postoperatoria, $p=0.004$).

DISCUSSIONE

La fibrillazione atriale postoperatoria colpisce fino al 30% dei pazienti che vengono sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica [17] ed è molto più frequente nei pazienti con età superiore ai 65 anni, nei fumatori, nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa o insufficienza cardiaca cronica e dopo interventi urgenti [18]. Dopo cardiocirurgia, comunque, diversi autori suggeriscono che l'insorgenza di POAF deve essere ascritta principalmente ai disordini elettrolitici che questi pazienti hanno tipicamente durante il periodo postoperatorio [11, 19] o alla cosiddetta "*retained blood syndrome*" [8, 20, 21]. Nel primo caso, infatti, le rapide e intense variazioni nella sodiemia, nella potassiemia e nella magnesemia, estremamente comuni dopo cardiocirurgia in seguito all'emodiluizione secondaria alla circolazione extracorporea ed all'uso di diuretici, possono modificare profondamente il distretto intra- ed

extracellulare cardiaco e scatenare l'insorgenza di episodi di POAF. Questi eventi sono solitamente transitori e possono essere trattati agevolmente semplicemente correggendo gli elettroliti sierici e/o la volemia; talvolta, invece, possono essere molto pericolosi per alcune categorie molto fragili di pazienti, come quelli con bassa LVEF, dal momento che possono rendersi responsabili di prolungati periodi di ipotensione o di pericolose aritmie ventricolari [22-24].

In aggiunta, in una recente ed estremamente ampia metanalisi di Eikelboom e colleghi su 155,575 pazienti, gli autori hanno dimostrato che la POAF può aumentare la mortalità postoperatoria fino a 10 anni dopo la chirurgia rispetto ai pazienti che non hanno mostrato tali episodi (1 anno: 6% vs 4%; OR, 1.69; 95% CI, 1.1- 2.6; $p=0.02$, $I^2=96\%$; 5 anni: 15% vs 10%; OR, 1.6; 95% CI, 1.52-1.68; $p<.0001$, $I^2=76\%$; 10 anni: 29% vs 23%; OR, 1.51; 95% CI, 1.43- 1.60; $p<.0001$, $I^2=94\%$) [5].

In aggiunta, specialmente in quei pazienti in cui l'insorgenza di tale aritmia è tardiva (fino al 30° giorno postoperatorio), il sangue che rimane all'interno del pericardio posteriore e non adeguatamente drenato dai tubi di drenaggio toracici, può innescare e stimolare un'inflammazione dei tessuti atriali sinistri e può rendersi responsabile dell'insorgenza di POAF [8].

Per questi motivi, il presente studio ha avuto come obiettivo quello di analizzare il ruolo della cardioplegia, a cause del suo diretto coinvolgimento nel modificare la concentrazione ionica delle cellule cardiache, nell'influenzare i livelli postoperatori degli elettroliti sierici e il tasso di POAF.

Nella nostra coorte di studio, la POAF si è presentata nel 21.5% dei pazienti, una percentuale di poco più bassa di quella delle principali casistiche riportate in letteratura dove invece oscilla intorno al 30%; a tal proposito, comunque, i pazienti trattati con cardioplegia ematica fredda hanno mostrato

un'incidenza tre volte più alta di POAF rispetto a quelli del gruppo cardioplegia Del Nido (30.6 % vs 11.4%; OR: 0.29; 95% CI: 0.09 - 0.88; $p=0.024$); questo potrebbe essere spiegato da diversi meccanismi (Figura 1).

In prima istanza, il gruppo Cardioplegia Ematica Fredda ha mostrato livelli significativamente più alti di potassio sierico rispetto ai pazienti del Gruppo Del Nido sia al declampaggio (5.2 ± 0.6 mmol/l vs 4.4 ± 0.6 mmol/l; $p < 0,001$), sia all'arrivo in terapia intensiva [4.3 mmol/l (4;4.7) vs 3.95 mmol/l (3.7; 4.2); $p=0.007$] sia durante i primi 3 giorni della degenza postoperatoria [4.36 mmol/l (4.2;4.51) vs 4.2 mmol/l (4; 4.4); $p=0.009$] (Figura 2). Questi risultati sono in linea con quanto riportato da Lancaster e colleghi dall'analisi dei dati postoperatori di più di 1700 pazienti; gli autori hanno concluso che quei pazienti che mostravano un tasso più elevato di POAF avevano elevati livelli sierici di potassio e magnesio [25]. Il potassio sierico, infatti, potrebbe essere meno influenzato dalla cardioplegia Del Nido dal momento che questa

cardioplegia presenta una minore concentrazione di potassio (29.3 mEq/L) rispetto alla galenica cardioplegia ematica fredda convenzionale ($\cong$ 48 mEq/L).

Queste differenze nell'incidenza di POAF tra i due gruppi potrebbero essere spiegate anche dai livelli di sodiemia, un marker indiretto dello stato di emodiluizione, dal momento che la distensione atriale legata alle rapide variazioni della volemia è un noto fattore di rischio per l'insorgenza di POAF [26]. A tal proposito, i pazienti del gruppo Del Nido hanno mostrato livelli di sodio molto più stabili sia dopo il declampaggio sia durante i primi giorni di degenza in terapia intensiva. In particolare, in questi pazienti, i livelli di sodio al termine del CPB sono risultati significativamente più alti rispetto a quelli del gruppo cardioplegia ematica fredda (133.9 ± 2.5 mmol/l vs 132.6 ± 3.7 mmol/l; $p=0.04$), ad indicare che questi ultimi venivano svezzati dalla circolazione extracorporea molto più emodiluiti.

D'altro canto, i livelli più alti di sodiemia riportati durante i primi tre giorni postoperatori nel gruppo Cardioplegia Ematica Fredda [142 mmol/l (140.8;144) vs 140.8 mmol/l (138.8;142); $p=0.002$] suggeriscono che questi pazienti hanno necessitato di essere emoconcentrati attraverso l'uso di diuretici (Figura 2). Entrambi questi effetti, sulla volemia e sul bilancio elettrolitico, possono innescare l'insorgenza di POAF.

Un ruolo aggiuntivo potrebbe essere giocato anche dalle perdite ematiche postoperatorie e dalla cosiddetta “*retained blood syndrome*” [8,9]. Una riduzione del sanguinamento postoperatorio, inoltre, potrebbe proteggere il paziente da cambiamenti rapidi nella volemia, dall'instabilità emodinamica, e dal bisogno di emotrasfusioni. In quest'ottica, i pazienti trattati con cardioplegia Del Nido hanno mostrato una riduzione delle perdite totali dai drenaggi di più del 50% rispetto ai pazienti del gruppo di controllo [560 ml

(427.5;750) vs 1150 ml (795; 1485); $p<0.001$] ed un bisogno minore di trasfusioni di emazie concentrate ($p<0.001$).

La POAF potrebbe essere innescata anche dalla presenza di elevati livelli di catecolammine circolanti [4, 26]. I farmaci inotropi comunemente utilizzati durante il periodo postoperatorio dopo cardiocirurgia (adrenalina, noradrenalina, dobutamina e dopamina), infatti, hanno un riconosciuto effetto pro-aritmico che può aumentare il rischio di POAF [24]. L'utilizzo della cardioplegia Del Nido sembrerebbe essere associato non solo ad un dosaggio più basso di farmaci inotropi e vasopressori al termine dell'intervento [VIS score: 11 (7;14.5) vs 4 (2;5.75); $p<0.001$] (Figura 3) e durante i primi giorni di degenza postoperatoria [VIS score: 5 (2;7.5) vs 2 (0;4); $p<0.001$] (Figura 4), ma anche con una più breve durata del supporto [2 giorni (1;3) vs 0 giorni (0;1); $p<0.001$].

L'analisi dei fattori di rischio ha confermato il ruolo multifattoriale della cardioplegia Del Nido sull'insorgenza della POAF (Tabella 4). Ha infatti dimostrato non solo che la cardioplegia Del Nido, rispetto alla cardioplegia ematica fredda, sembra aumentare il rischio di POAF di 3.44 volte durante il decorso postoperatorio ma addirittura che, anche in presenza di una differenza significativa nelle variazioni idro-elettrolitiche peri-operatorie tra i due gruppi, tra queste l'unica variabile che ha dimostrato essere un fattore di rischio per POAF è stata un elevato livello di potassio sierico al declampaggio (OR: 2.05; 95% CI: 1.02 to 4.16; $p=0.047$). In aggiunta, anche un elevato numero di trasfusioni ed un alto supporto inotropo durante la prima giornata postoperatoria hanno confermato il loro ruolo nell'aumentare il rischio di POAF a causa del loro effetto pro-aritmogeno e pro-infiammatorio. Questi risultati hanno confermato che la POAF dopo cardiocirurgia è innescata da molteplici meccanismi ma ha anche

evidenziato che la cardioplegia Del Nido, ed in generale le soluzioni cardioplegiche, possono avere un ruolo non trascurabile. L'impatto di queste ultime sull'insorgenza della POAF, infatti, è stato sempre sottostimato e quasi mai considerato nella letteratura corrente dal momento che la maggior parte dei report che hanno studiato le soluzioni cardioplegiche si focalizzano esclusivamente sulla protezione miocardica; così come la fibrillazione ventricolare al declampaggio, infatti, anche la POAF potrebbe essere un segno tardivo di una protezione miocardica sub-ottimale.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha dimostrato che l'uso della cardioplegia Del Nido sembrerebbe ridurre significativamente l'incidenza di POAF dopo cardiocirurgia agendo su differenti meccanismi. Anche se questi risultati devono essere confermati da studi con casistiche più ampie o con studi

randomizzati, la riduzione dell'incidenza di POAF dopo cardiocirurgia potrebbe contribuire ad un miglioramento di tutti gli *outcomes* precoci e tardivi, compreso la mortalità. L'analisi istologica del tessuto atriale prelevato durante chirurgia potrebbe probabilmente chiarire i meccanismi con i quali la cardioplegia Del Nido potrebbe ridurre l'incidenza di POAF; questo potrebbe essere da spunto per investigare meglio il ruolo e le implicazioni di un uso estensivo di questa cardioplegia in tutti gli altri pazienti cardiocirurgici.

Limitazioni dello studio. Le principali limitazioni dello studio sono la bassa numerosità campionaria e la natura retrospettiva dello studio, pertanto, anche se i risultati preliminari sono incoraggianti, sono necessarie ulteriori indagini per confermare questi dati.

BIBLIOGRAFIA

1. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Feb;20(1):19-49.
2. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 2014 Aug;98(2):527-33; discussion 533.
3. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):15-23.
4. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. *Heart Fail Clin*. 2016 Apr;12(2):299-308.

5. Eikelboom R, Sanjanwala R, Le ML, Yamashita MH, Arora RC. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021 Feb;111(2):544-554.
6. Melby SJ, George JF, Picone DJ, et al. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Mar;149(3):886-92.
7. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Oct 1;52(4):665-672.
8. Comentale G, Parisi V, Manzo R, Conte M, Bruzzese D, Pilato E. Impact of posterior pericardial drain and risk factors on late pericardial effusion after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2022 Nov 1;23(11):715-721.

9. Boyle EM Jr, Gillinov AM, Cohn WE, Ley SJ, Fischlein T, Perrault LP.

Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery: A New Look at an

Old Problem. *Innovations (Phila)*. 2015 Sep-Oct;10(5):296-303.
10. Qureshi M, Ahmed A, Massie V, Marshall E, Harky A. Determinants

of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Cardiovasc Med*. 2021

Jun 30;22(2):329-341.
11. Howitt SH, Grant SW, Campbell NG, Malagon I, McCollum C. Are

Serum Potassium and Magnesium Levels Associated with Atrial

Fibrillation After Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020

May;34(5):1152-1159.
12. Chequel M, Ollitrault P, Saloux E, et al. Preoperative Plasma

Aldosterone Levels and Postoperative Atrial Fibrillation Occurrence

Following Cardiac Surgery: A Review of Literature and Design of the

ALDO-POAF Study (ALDOsterone for Prediction of Post-Operative Atrial Fibrillation). *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(3):150-158.

13. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol*. 2012 Sep;44(3):98-103. Erratum in: *J Extra Corpor Technol*. 2013 Dec;45(4):262.
14. Comentale G, Pilato E. Safety of del Nido cardioplegia during frozen elephant trunk procedure: A case report of first experience in complex aortic surgery. *Perfusion*. 2023 Feb 14:2676591231157202.
15. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019 Apr;122(4):428-436.

16. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):5-33.
17. Tran DT, Perry JJ, Dupuis JY, Elmestekawy E, Wells GA. Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Oct;29(5):1117-26.
18. Arakawa M, Miyata H, Uchida N, et al. Postoperative atrial fibrillation after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan;99(1):103-8.
19. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:69-77.
20. Bjessmo S, Hylander S, Vedin J, Mohlkert D, Ivert T. Comparison of three different chest drainages after coronary artery bypass surgery--a

randomised trial in 150 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Mar;31(3):372-5.

21. Conti VR. Choice of second pericardial drainage tube for posterior placement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Aug;154(2):512.
22. Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM. Atrial fibrillation postcardiac surgery: a common but a morbid complication. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011 May;12(5):772-7.
23. Todorov H, Janssen I, Honndorf S, et al. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery - a retrospective data analysis. BMC Anesthesiol. 2017 Dec 2;17(1):163.
24. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JG, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, Gutsche JT. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical

update on mechanisms and prophylactic strategies. J Cardiothorac Vasc

Anesth. 2015;29(3):806-16.

25. Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, et al. Potassium and

Magnesium Supplementation Do Not Protect Against Atrial Fibrillation

After Cardiac Operation: A Time-Matched Analysis. Ann Thorac Surg.

2016 Oct;102(4):1181-8.

26. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ et al. Pathophysiology and

prevention of atrial fibrillation. Circulation. 2001 Feb 6;103(5):769-77.

TABELLE

Tabella 1. Dati clinici e sociodemografici al baseline.

Variables	Overall (n=93)	Cold Blood Cardioplegia (n=49, 52.7%)	Del Nido Cardioplegia (n=44, 47.3%)	P-value
Age, years	65.9±9.3 (44 to 82)	67.3±9.7 (46 to 82)	64.5±8.7 (44 to 81)	0.149
Gender, male (n, %)	83 (89.2)	44 (89.8)	39 (88.6)	0.857
Weight, kg	78.8±14.2 (40 to 123)	75.7±12.1 (50 to 105)	82.1±15.8 (40 to 123)	0.029
BSA, m ²	1.86±0.19 (1.3 to 2.39)	1.81±0.16 (1.33 to 2.09)	1.91±0.2 (1.3 to 2.39)	0.006
NYHA Class, n (%)				0.182
I	6 (6.5)	1 (2)	5 (11.4)	
II	59 (63.4)	32 (65.3)	27 (61.4)	
III	28 (30.1)	16 (32.7)	12 (27.2)	
IV	0	0	0	
Preoperative LVEF, %	38.8±4.8 (25 to 50)	38±3.7 (30 to 45)	39.6±5.7 (25 to 50)	0.116
Urgent operation, n (%)	60 (64.5)	31 (63.3)	29 (65.9)	0.79
Arterial Hypertension, n (%)	70 (75.3)	30 (61.2)	40 (90.9)	<0.001
Smoke Addiction, n (%)	54 (58.1)	30 (61.2)	24 (54.5)	0.51
COPD, n (%)	32 (34.4)	20 (40.8)	12 (27.3)	0.17
Type II DM, n (%)	51 (54.8)	30 (61.2)	21 (47.7)	0.192
Dyslipidaemia, n (%)	56 (60.2)	29 (59.2)	27 (61.4)	0.83
Peripheral artery disease, n (%)	18 (19.4)	10 (20.4)	8 (18.2)	0.786
pSHb, g/dL	12.7±1.6 (8.9 to 17)	12.9±1.5 (8.9 to 17)	12.5±1.6 (8.9 to 16.3)	0.240
pSAlb, g/dL	3.8±0.4 (2.7 to 4.8)	3.8±0.5 (2.7 to 4.7)	3.9±0.4 (3.2 to 4.8)	0.243
pSCrea, mg/dL	0.95 [0.78; 1.1] (0.47 to 9.1)	0.9 [0.77; 1.03] (0.47 to 1.6)	1 [0.78; 1.2] (0.6 to 9.1)	0.103
pSGFR, ml/min	80 [64.5; 93] (4 to 120)	81 [67.9; 92.5] (45 to 120)	77.5 [63.2; 93] (4 to 110)	0.39
pSUrea, mg/dL	40 [34.5; 52.5] (31 to 177)	42 [33.5; 63] (31 to 94)	38 [35 to 48.7] (17 to 177)	0.523
pSTnI, pg/dL	20 [6.5; 222.5] (0.42 to 24565)	25 [5.5; 328] (0.42 to 24565)	17.5 [7 to 147.5] (2 to 6704)	0.718
pSK ⁺ , mmol/L	4.1 [3.65; 4.3] (3.1 to 5)	4.1 [3.85; 4.3] (3.2 to 5)	4 [3.6; 4.4] (3.1 to 5)	0.568
pSNa ⁺ , mmol/L	140 [138; 141] (133 to 145)	140 [139; 141] (135 to 143)	140 [137; 141] (133 to 145)	0.138
Preoperative Inotropes, n (%)	6 (6.5)	5 (10.2)	1 (2.3)	0.207

BSA: Body Surface Area; **LVEF:** Left ventricle ejection fraction; **COPD:** Chronic obstructive pulmonary disease; **DM:** Diabetes mellitus; **pSHb:** preoperative serum Haemoglobin; **pSAlb:** preoperative serum albumin; **pSCrea:** preoperative serum creatinine; **pSGFR:** preoperative estimated glomerular filtration rate; **pSUrea:** preoperative serum urea; **pSTnI:** preoperative serum Troponin I; **pSK⁺:** preoperative serum K⁺; **pSNa⁺:** preoperative serum Na⁺. Data are reported as mean ± standard deviation (min to max), median [25th ; 75th percentile] (min to max) or as absolute frequencies (percentages). Bold p-values are statistically significant.

Tabella 2. Dati intraoperatori.

Variables	Overall (n=93)	Cold Blood Cardioplegia (n=49, 52.7%)	Del Nido Cardioplegia (n=44, 47.3%)	P-value
CPB length, min	95 [77; 115] (40 to 201)	94 [70; 113] (40 to 150)	95 [84.5; 115.75] (40 to 201)	0.15
Xclamp length, min	55 [40.5; 64] (23 to 101)	52 [38.63; 5] (23 to 101)	55 [46.65] (23 to 97)	0.182
Cardioplegia doses, n	1 [1; 2] (1 to 3)	2 [1; 2] (1 to 3)	1 [1; 1] (1 to 2)	<0.001
Cardioplegia volumes, ml	1000 [900; 1200] (800 to 1500)	1200 [800; 1200] (800 to 1500)	1000 [1000; 1000] (1000 to 1500)	0.781
Number of Bypass, n (%)				0.184
1	13 (14)	9 (18.4)	4 (9.1)	
2	53 (57)	28 (57.1)	25 (56.8)	
3	25 (26.9)	10 (20.4)	15 (34.1)	
4 or more	2 (2.2)	2 (4.1)	0	
Defibrillation at reperfusion, n (%)	22 (23.7)	18 (36.7)	4 (9.1)	0.003
Postoperative Epinephrine, $\mu\text{g/kg/min}$	0.02 [0; 0.05] (0 to 0.1)	0.05 [0; 0.08] (0 to 0.1)	0 [0; 0.02] (0 to 0.05)	<0.001
Postoperative Norepinephrine, $\mu\text{g/kg/min}$	0.04 [0.02; 0.06] (0 to 0.1)	0.05 [0.035; 0.07] (0 to 0.1)	0.02 [0; 0.04] (0 to 0.06)	<0.001
Postoperative VIS score, n	6 [4; 11] (0 to 25)	11 [7; 14.5] (2 to 25)	4 [2; 5.75] (0 to 8)	<0.001
IABP need, n (%)	2 (2.2)	1 (2)	1 (2.3)	0.939
Serum K ⁺ at Xclamp removal, mmol/l	4.8±0.8 (3.5 to 6.8)	5.2±0.6 (3.8 to 6.8)	4.4±0.6 (3.5 to 6.2)	0.009
Serum Na ⁺ at Xclamp removal, mmol/l	133.2±3.3 (124 to 143)	132.6±3.7 (124 to 143)	133.9±2.5 (128 to 139)	<0.001
Serum Ca ⁺⁺ at Xclamp removal, mmol/l	4.8 [4.6; 5] (4 to 8.3)	4.9 [4.75; 5] (4.3 to 8.3)	4.6 [4.5; 5] (4 to 5.3)	0.004

CPB: Cardiopulmonary bypass **XClamp:** cross-clamp; **VIS:** vasoactive inotropic score; **IABP:** intra-aortic balloon pump. Data are reported as mean ± standard deviation (min to max), median [25th, 75th percentile] (min to max) or as absolute frequencies (percentages). Bold p-values are statistically significant.

Tabella 3. Dati postoperatori.

Variables	Overall (n=93)	Cold Blood Cardioplegia (n=49, 52.7%)	Del Nido Cardioplegia (n=44, 47.3%)	P-value
Serum lactate at ICU admission, mmol/l	1.4 [1.09; 2] (0.4 to 5.5)	1.7 [1.02; 2.4] (0.6 to 4.6)	1.3 [1.1; 1.68] (0.4 to 5.5)	0.134
sNa ⁺ at ICU admission, mmol/l	136.6 [135; 138.3] (130 to 147.5)	136 [135; 138] (130 to 144)	135 [137; 138.9] (130 to 147.5)	0.158
sK ⁺ at ICU admission, mmol/l	4.06 [3.8; 4.5] (2.9 to 5.3)	4.3 [4; 4.7] (2.9 to 5.3)	3.95 [3.7; 4.2] (3.2 to 4.8)	0.007
sGlucose at ICU admission, mg/dl	162 [125; 196] (87 to 277)	180 [148.5; 217.5] (90 to 277)	135.5 [115; 174.2] (87 to 273)	<0.001
pp3SHb, g/dL	9.6 [9.1; 10.1] (8 to 12.9)	9.3 [8.8; 9.4] (8 to 10.6)	9.7 [9.5; 10.4] (8.1 to 12.9)	0.002
pp3SCrea, mg/dL	0.92 [0.77; 1.21] (0.44 to 4.8)	0.9 [0.75; 1.2] (0.54 to 2.03)	0.96 [0.8; 1.37] (0.44 to 4.8)	0.281
pp3SUA, g/dL	46.7 [39.5; 59] (24.3 to 154.2)	49.6 [43.1; 61.8] (26.6 to 93)	42.6 [36.9; 54.9] (24.3 to 154.2)	0.013
pp3SNa ⁺ , mmol/l	3.1 [2.9; 3.3] (2 to 3.7)	3.06 [2.85; 3.2] (2 to 3.63)	3.2 [2.9; 3.4] (2.2 to 3.7)	0.01
pp3SK ⁺ , mmol/l	141.5 [139.4; 143] (128.6 to 152)	142 [140.8; 144] (136 to 152)	140.8 [138.8; 142] (128.6 to 146.7)	0.002
Postoperative sLactate peak, mmol/l	4.3 [4.1; 4.5] (3.1 to 5.4)	4.36 [4.2; 4.51] (4 to 5.3)	4.2 [4; 4.4] (3.2 to 5.4)	0.009
Postoperative sTroponin I peak, mmol/l	3.1 [2.9; 5.1] (0.9 to 12.6)	3.4 [1.77; 5.29] (0.9 to 9.8)	2.5 [1.7; 4.8] (1.09 to 12.6)	0.46
Postoperative sTroponin I peak, mmol/l	1708 [1104; 3176] (140 to 27560)	2181 [1155.5; 6945.5] (500 to 27560)	1312 [847.3; 2090] (140 to 16494)	0.01
POAF, n (%)	20 (21.5)	15 (30.6)	5 (11.4)	0.024
Drain length, hours	43 [40; 64] (39 to 144)	40 [40; 64] (40 to 144)	43.5 [40; 72] (39 to 72)	0.069
Total drain loss, ml	820 [545; 1250] (130 to 7000)	1150 [795; 1485] (455 to 7000)	560 [427.5; 750] (130 to 2600)	<0.001
ICU Packed RC, n (%)	3 [2; 3] (0 to 8)	3 [2; 3] (0 to 8)	2 [1; 3] (0 to 5)	0.002
ICU FFP, n (%)	0 [0; 3] (0 to 10)	3 [0; 3] (0 to 10)	0 [0; 0] (0 to 4)	<0.001
Reexploration for bleeding, n (%)	4 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.5)	0.912
1 st POD Epinephrine need, n (%)	61 (65.6)	37 (75.5)	24 (54.5)	0.034
1 st POD Epinephrine dose, □g/Kg/min	0.02 [0; 0.04] (0 to 0.1)	0.04 [0; 0.05] (0 to 0.1)	0 [0; 0.02] (0 to 0.06)	0.005
1 st POD VIS score, n	3 [0; 6] (0 to 16)	5 [2; 7.5] (0 to 16)	2 [0; 4] (0 to 12)	<0.001
Inotropic drugs length, days	1 [0; 2] (0 to 9)	2 [1; 3] (0 to 9)	0 [0; 1] (0 to 2)	<0.001
ICU death, n (%)	1 (1.1)	0	1 (2.3)	0.47
ICU stay, n (%)	3 [3; 4] (0 to 11)	3 [3; 4] (2 to 22)	3 [3; 4] (2 to 6)	0.190
Total Packed RC, n (%)	3 [3; 4] (2 to 22)	3 [2; 5] (0 to 11)	2.5 [1; 3] (0 to 7)	<0.001
Total Hospital stay, n (%)	8 [7; 9] (4 to 42)	8 [7; 12] (6 to 42)	7 [6; 8] (4 to 12)	<0.001
In-Hospital Death, n (%)	1 (1.1)	0	1 (2.3)	0.47

ICU: Intensive care unit; sNa⁺: serum Na⁺; sK⁺: serum K⁺; sGlucose: serum glucose; tidine-Triprophane-Ketogluarate; COPD: pp3SHb: mean of the first 3 postoperative days - serum Haemoglobin; pp3SCrea: mean of the first 3 postoperative days - serum creatinine; pp3SUA: mean of the first 3 postoperative days - serum urea; pp3SAlb: mean of the first 3 postoperative days - serum albumin; pp3SNa⁺: mean of the first 3 postoperative days - serum Na⁺; pp3SK⁺: mean of the first 3 postoperative days - serum K⁺; sLactate: serum Lactate; sTroponin: serum Troponin; POAF: postoperative atrial fibrillation; I: serum glomerular filtration rate; Packed RC: packed red cells; FFP: fresh frozen plasma; POD: postoperative day. Data are reported as mean ± standard deviation (min to max), median [25th ; 75th percentile] (min to max) or as absolute frequencies (percentages). Bold p-values are statistically significant.

Tabella 4. Analisi univariata dei fattori di rischio.

Variables	With POAF (n=20, 11.5)	Without POAF (n=73, 78.5%)	Univariate Analysis OR (95% CI)	P-value
Age, years	68.8±7 (56 to 82)	65.2±9.7 (44 to 82)	1.05 (0.99 to 1.11)	0.124
Male sex, n (%)	18 (90)	65 (89)	0.9 (0.18 to 4.63)	0.902
Weight, kg	76.5±12.8 (50 to 101)	79.4±14.7 (40 to 123)	0.98 (0.95 to 1.02)	0.422
Urgent Operation, n (%)	10 (50)	50 (68.5)	2.17 (0.79 to 5.94)	0.13
Preoperative LVEF, %	37.6±5.3 (25 to 48)	39.1±4.6 (28 to 50)	0.93 (0.84 to 1.04)	0.2
Arterial Hypertension, n (%)	15 (75)	55 (75.3)	1.02 (0.32 to 3.19)	0.975
COPD, n (%)	9 (45)	23 (31.5)	0.56 (0.2 to 1.5)	0.264
Type II DM, n (%)	10 (50)	41 (56.2)	1.28 (0.48 to 3.45)	0.624
pSHb, g/dL	12.6±1.9 (8.9 to 17)	12.7±1.5 (8.9 to 16.3)	0.97 (0.71 to 1.32)	0.827
pSAlb, g/dL	3.79±0.48 (2.7 to 4.7)	3.86±0.41 (3 to 4.8)	0.67 (0.21 to 2.18)	0.514
Preoperative sNa ⁺ , mmol/l	141 [138.25; 141.87] (133 to 143)	140 [138; 141] (134 to 145)	1.05 (0.84 to 1.31)	0.659
Preoperative sK ⁺ , mmol/l	4.1 [3.77; 4.4] (3.2 to 4.6)	4.1 [3.6; 4.3] (3.1 to 5)	1.42 (0.4 to 4.7)	0.561
CPB length, min	94.5 [78.75; 109.25] (40 to 144)	95 [77; 115.5] (40 to 201)	0.99 (0.98 to 1.01)	0.667
Xclamp length, min	53 [41.5; 60] (23 to 101)	55 [40; 64.5] (23 to 100)	0.99 (0.97 to 1.02)	0.698
Del Nido Cardioplegia, n (%)	5 (25)	39 (53.4)	3.44 (1.1 to 10.5)	0.029
Defibrillation at reperfusion, n (%)	5 (25)	17 (23.3)	0.91 (0.29 to 2.87)	0.873
Postoperative VIS score, n	8.5 [5.25; 14] (0 to 25)	5 [3; 11] (0 to 22)	1.09 (0.99 to 1.18)	0.052
Serum K ⁺ at Xclamp removal, mmol/l	5.14±0.69 (3.9 to 6.1)	4.76±0.72 (3.5 to 6.9)	2.05 (1.02 to 4.16)	0.047
Serum Na ⁺ at Xclamp removal, mmol/l	132.05±3.23 (128 to 139)	133.57±3.25 (124 to 143)	0.85 (0.75 to 1.01)	0.071
sNa ⁺ at ICU admission, mmol/l	137 [134.25; 138] (132 to 141)	136.5 [135; 138.6] (130 to 147.5)	0.97 (0.81 to 1.15)	0.692
sK ⁺ at ICU admission, mmol/l	4.1 [3.92; 4.57] (3.4 to 5.1)	4 [3.79; 4.41] (2.9 to 5.3)	1.58 (0.58 to 4.34)	0.369
sGlucose at ICU admission, mg/dl	185 [131.5; 200.7] (100 to 261)	151 [125; 189.5] (87 to 277)	1.01 (0.99 to 1.02)	0.189
pp3SHb, g/dL	9.7 [9.3; 10.5] (8.7 to 12.1)	9.5 [8.9; 10] (8 to 12.9)	1.61 (0.89 to 2.92)	0.114
pp3SCrea, mg/dL	0.91 [0.73; 1.31] (0.67 to 2.7)	0.92 [0.78; 1.2] (0.44 to 4.8)	0.98 (0.47 to 2.05)	0.97
pp3SAlb, g/dL	3.01 [2.65; 1.19] (2 to 3.7)	3.1 [2.9; 3.3] (2.2 to 3.7)	0.21 (0.04 to 1.01)	0.052
pp3SNa ⁺ , mmol/l	142.5 [141; 144] (128.6 to 149.3)	141.2 [139.3; 143] (136 to 142)	1.1 (0.9 to 1.3)	0.245
pp3SK ⁺ , mmol/l	4.3 [4.2; 4.5] (3.57 to 4.7)	4.3 [4.1; 4.5] (3.1 to 5.4)	0.87 (0.47 to 1.64)	0.681
Postoperative sLactate peak, mmol/l	3.53 [1.87; 6] (1 to 12.6)	2.7 [1.7; 5.1] (0.9 to 1.8)	1.1 (0.9 to 1.3)	0.341
Drain length, hours	45.5 [40; 70] (40 to 144)	42 [40; 64] (39 to 72)	1.02 (0.99 to 1.05)	0.128
ICU Packed RC, n (%)	3 [2; 3.75] (1 to 8)	2 [1.5; 3] (0 to 8)	1.35 (1.02 to 1.79)	0.036

FIGURE

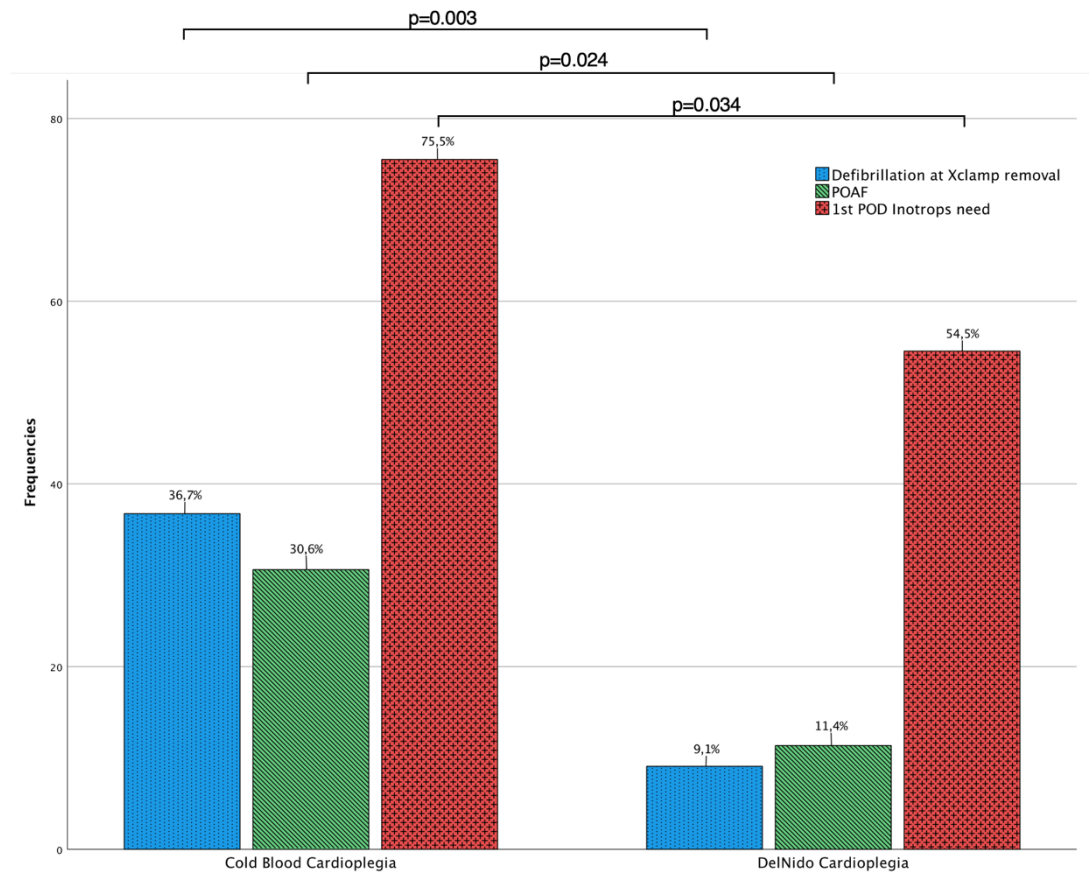


Figura 1. Confronto del bisogno di defibrillazione al declampaggio (Xclamp), dell'incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria (POAF), e del bisogno di supporto inotropo durante la prima giornata postoperatoria (POD) tra i due gruppi di studio.

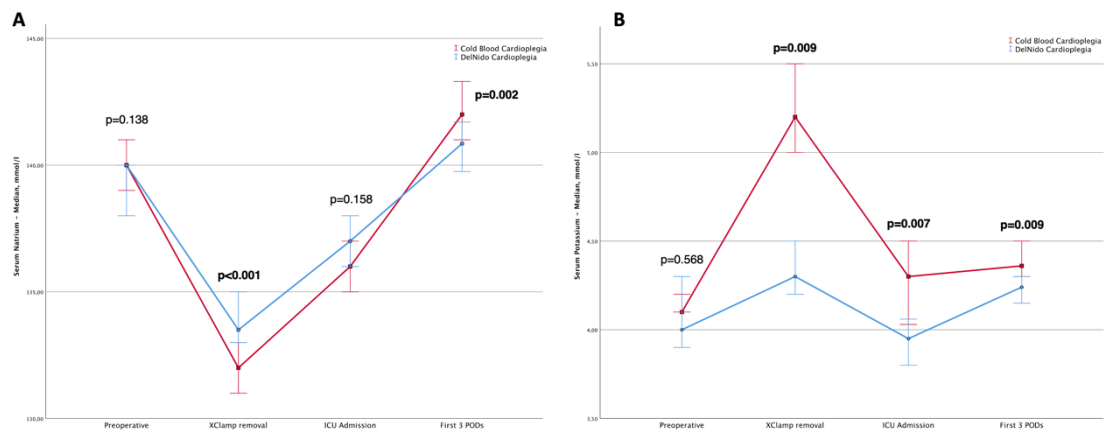


Figura 2. Trend perioperatorio dei livelli di Sodiemia (A) e Potassiemia (B) tra i due gruppi. Xclamp: declampaggio; ICU: unità di terapia intensiva; PODs: giorni di degenza postoperatoria.

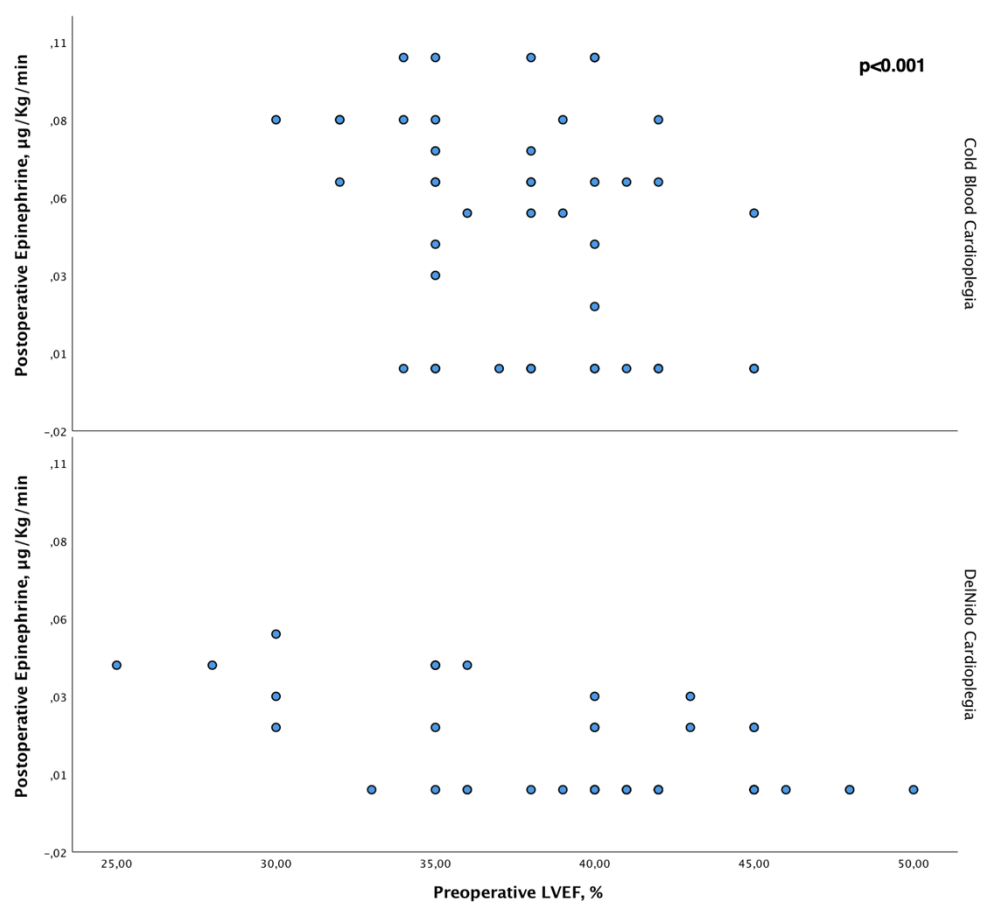


Figura 3. Relazione tra il dosaggio postoperatorio di adrenalina e la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro preoperatoria (LVEF) tra i pazienti trattati con Cardioplegia Ematica Fredda e quelli trattati con Cardioplegia Del Nido.

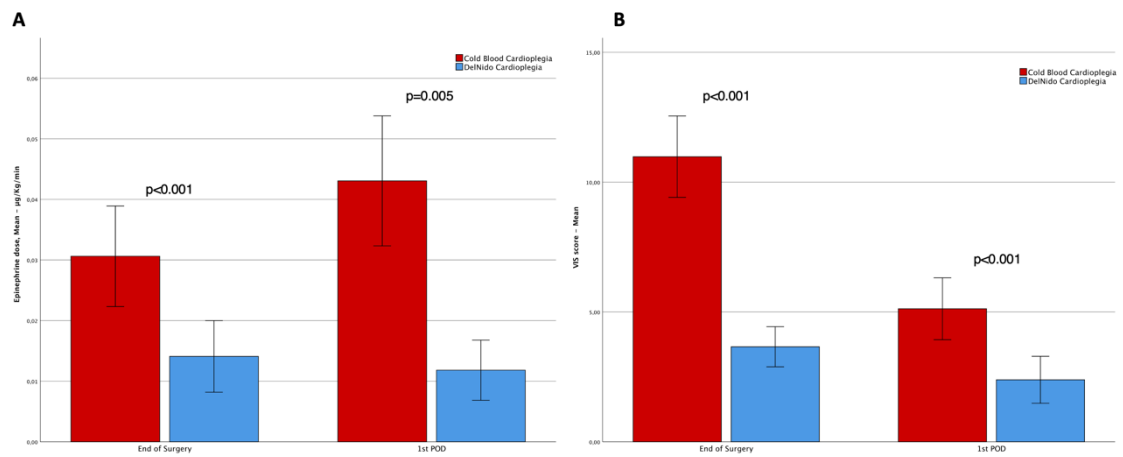


Figura 4. Dosaggio di Adrenalina (A) e VIS score (B) al termine della procedura chirurgica e durante la prima giornata postoperatoria (POD).