

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"**  
**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
**DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE**  
**Dottorato di Ricerca**  
**in**  
**SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE**  
**Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo**  
**XXIX Ciclo**



**TESI DI DOTTORATO**  
**in**  
**Cardiochirurgia Pediatrica**

**“CARDIOPLEGIA CUSTODIOL NELL’INTERVENTO DI  
SWITCH ARTERIOSO: ANALISI DI BIOMARKERS  
PLASMATICI E CORRELAZIONE CON OUTCOMES  
CLINICI NELL’IMMEDIATO POSTOPERATORIO”**

**Tutor:**

**Chiar.mo**  
**Prof. Gaetano Palma**

**Candidato:**

**Dr. Giordano Raffaele**

**Anno Accademico 2015-2016**



## INDICE

<b>Sommario.....</b>	<b>Pag. 4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>Pag. 6</b>
<b>1. Introduzione.....</b>	<b>Pag. 8</b>
<b>2. Materiali e Metodi.....</b>	<b>Pag. 11</b>
2.1 Management Perioperatorio....	<b>Pag. 11</b>
2.2 Dati Variabili.....	<b>Pag. 13</b>
2.3 Analisi Statistica.....	<b>Pag. 15</b>
<b>3. Tecnica Chirurgica.....</b>	<b>Pag. 16</b>
<b>4. Risultati.....</b>	<b>Pag. 21</b>
4.1 Plasma Biomarkers.....	<b>Pag. 21</b>
<b>5. Discussione.....</b>	<b>Pag. 27</b>
<b>7. Conclusione.....</b>	<b>Pag. 31</b>
<b>8. Bibliografia.....</b>	<b>Pag. 32</b>

## SOMMARIO

**Stato dell'arte:** Lo scopo di questo studio è descrivere le concentrazioni e la cinetica plasmatica del Peptide Natriuretico Cerebrale (BNP), della Troponina I (TnI) e della Cistatina-C (Cys-C) nel periodo postoperatorio in neonati sottoposti ad intervento di “Switch Arterioso” (ASO) mediante cardioplegia Custodiol, inoltre testare le correlazioni tra questi biomarkers plasmatici e gli immediati outcomes clinici.

**Materiali e Metodi:** Sono stati prospetticamente arruolati 29 neonati sottoposti ad ASO. Tutti i neonati hanno ricevuto la cardioplegia Custodiol. Esami ematochimici sono stati effettuati preoperatoriamente (un giorno prima), all'arrivo in terapia intensiva e poi a 6, 12, 24, e 48 h dopo chirurgia.

**Risultati:** Il picco di TnI (valore medio  $17.23 \pm 7.0 \text{ ng/mL}$ ) è stato registrato tra l'arrivo in terapia intensiva e la sesta ora, poi si è avuto un costante decremento. La TnI ha avuto una buona correlazione con il tempo di supporto inotropo ( $r=0.560$ ,  $p=0.0015$ ) e con il tempo di permanenza in terapia intensiva ( $r=0.407$ ,  $p=0.028$ ), meno significativa con il tempo di ventilazione e di degenza ospedaliera totale ( $r=0.37$ ,  $p=0.0451$  e  $r=0.385$ ,  $p=0.0404$ ). Il picco di BNP (valore medio  $4773.79 \pm 2724.52 \text{ ng/L}$ ) è stato registrato nel periodo preoperatorio con un costante decremento dopo l'intervento e non ha mostrato significative correlazioni con gli outcomes clinici analizzati. La CyS-C ha presentato livelli elevati nel periodo

preoperatorio, un decremento durante la fase operatoria e successivamente un costante incremento dall'arrivo in terapia intensiva con un picco a 48h (valore medio  $1.76 \pm 0.35$  mg/L). Il picco di CyS-C, inoltre, ha mostrato una buona correlazione con il picco di creatinina plasmatica ( $r=0.579$ ,  $p=0.0009$ ), ma non con gli altri outcomes clinici esaminati.

**Conclusioni:** Il nostro studio ha dimostrato una correlazione significativa tra il picco di TnI e gli outcomes clinici analizzati nell'immediato postoperatorio di neonati sottoposti ad intervento di "Switch Arterioso". Gli altri biomarkers analizzati, BNP e CyS-C, non hanno dimostrato una correlazione diretta.

## **ABSTRACT**

**Background:** The aims of our study were to describe plasma brain natriuretic peptide (BNP), Troponin I (TnI) and Cystatin-C (Cys-C) concentrations kinetics in the postoperative period after arterial switch operation (ASO) in neonate, and to test the correlation between the plasma biomarkers and early clinical outcomes.

**Material and Methods:** We prospectively enrolled 29 neonates underwent to ASO. All patients received Custodiol cardioplegia. Blood samples were collected preoperatively (one day before) and in the ICU immediately after admission, and then 6, 12, 24, and 48 h after surgery.

**Results:** TnI peak (mean  $17.23 \pm 7.0$  ng/mL) occurred between the arrival in the ICU and the 6th hour, then we had a constant decrease. TnI had a good correlation with the inotropic support time ( $r=0.560$ ,  $p=0.0015$ ) and ICU time ( $r=0.407$ ,  $p=0.028$ ), less than with ventilation and Hospital stay ( $r=0.37$ ,  $p=0.0451$  and  $r=0.385$ ,  $p=0.0404$ ). BNP peak (mean  $4773.79 \pm 2724.52$  ng/L) was in the preoperative time with a constant decrease after the operation and it had no significant correlations with clinical outcomes. The CyS-C had highest preoperatively values, decreased during the operating phase and then a constant increase from the arrival in the ICU with a peak at 48h (mean  $1.76 \pm 0.35$  mg/L). CyS-C peak had a good correlation with a plasmatic creatinine peak ( $r=0.579$ ,  $p=0.0009$ ) but not with other clinical outcomes.

**Conclusion:** Our study demonstrated significant correlations between the Tnl peak and early clinical outcomes in neonates undergoing arterial switch operation. Other plasma biomarkers such as the BNP and CyS-C had not directly correlation.

## 1. INTRODUZIONE

L'intervento di "Switch Arterioso" (Arterial Switch Operation, ASO) oggi è divenuto il trattamento chirurgico di scelta nei neonati affetti da trasposizione dei grossi vasi, con buoni risultati a breve e lungo termine [1].

Dopo un intervento di "Switch Arterioso" ci sono molti fattori che influenzano la prognosi in termini di morbidità e mortalità, come rilevato dagli studi in letteratura: la prematurità, la presenza di altre anomalie cardiache congenite associate, un tempo di intervento e di circolazione extracorporea estremamente lungo, l'aumento eccessivo dei livelli plasmatici di lattati nel post-operatorio o la necessità di utilizzare un supporto emodinamico di farmaci inotropi a dosaggi elevati [2-4].

Tra i tanti biomarkers plasmatici, la Troponina I (TnI) si è mostrata specifica e sensibile come marker di danno cellulare miocardico dopo cardiocirurgia pediatrica ed è stato dimostrato che i livelli plasmatici assoluti nei neonati e nei bambini sono dipendenti dalla patologia. Inoltre, tali livelli, correllano molto bene con il danno miocardico perioperatorio, anticipando quello che può essere il decorso clinico post-operatorio [5,6].

La presenza del peptide natriuretico B-type (BNP) è stato descritto per la prima volta nel 1988 nel cervello del maiale [7]. Questo peptide è secreto da entrambi i ventricoli cardiaci in risposta all'aumento del volume e della

pressione nelle cavità [8]. Nei neonati, è stato già dimostrato che la concentrazione plasmatica di BNP, può predire un periodo post-operatorio complicato dopo intervento di ASO, con potenziali implicazioni cliniche [9].

La Cistatina-C plasmatica (Cys-C) è un inibitore delle proteasi prodotto e secreto da tutte le cellule nucleate del corpo, inoltre è un marker di filtrazione renale glomerulare non dipendente dalla massa muscolare [10].

La Cys-C può essere usata come marker di disfunzione renale associata ad instabilità emodinamica e gradualmente il suo utilizzo è stato introdotto nel management dei bambini sottoposti a correzione chirurgica per cardiopatie congenite [11].

La cardioplegia è uno dei presidi più importanti utilizzati per effettuare la protezione miocardica durante interventi cardiocirurgici e può essere di 2 tipi: ematica e cristalloide. Nell'ambito del secondo gruppo, la cardioplegia Custodiol con Istidina - Triptofano e Ketoglutarato (HTK-Custodiol; Koehler Chemi, Alsbach-Haenlien, Germany) è una di quelle che ha suscitato negli ultimi anni maggiore interesse tra chirurghi ed anestesisti, creando dibattito e sollevando quesiti [12]. La sua proprietà maggiormente acclamata è la capacità di realizzare un arresto cardiaco di circa 180 minuti con un'unica infusione coronarica.

Gli scopi di questo studio sono 1) descrivere la concentrazione e la cinetica plasmatica della TnI, del BNP e della Cys-C nel periodo postoperatorio in

neonati sottoposti ad ASO e che hanno ricevuto la cardioplegia Custodiol, e

2) dimostrare la correlazione tra i livelli dei biomarkers plasmatici e gli outcomes clinici più importanti nell'immediato postoperatorio.

## **2. MATERIALI E METODI**

Il consenso informato per il trattamento dei dati clinici è stato firmato da tutti i parenti/tutori legali dei pazienti, trattandosi di neonati.

I pazienti sono stati prospetticamente arruolati da Marzo 2014 a Marzo 2016 presso la Cardiocirurgia Pediatrica della Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio” di Pisa-Massa. Sono stati inclusi nello studio i neonati (nei primi 30 giorni di vita) con diagnosi di trasposizione dei grossi vasi sottoposti ad intervento di ASO mediante cardioplegia Custodiol.

### *2.1 Management Perioperatorio*

Durante il periodo di studio, gli stessi due chirurghi hanno effettuato gli interventi di ASO e tutti i parametri che potevano influenzare il management perioperatorio, in particolare l’anestesia e la conduzione della circolazione extracorporea (CPB), non sono stati modificati [13].

Gli anestesisti sono stati i responsabili del management intraoperatorio dei fluidi e dei farmaci inotropi. La monitorizzazione emodinamica è stata effettuata mediante una misurazione invasiva della pressione in arteria radiale o femorale; un catetere venoso centrale è stato inserito in vena giugulare e in aggiunta è stato posizionato il catetere vescicale. La pressione atriale sinistra o la pressione venosa centrale è stata mantenuta a 8–12 mmHg e la pressione arteriosa media doveva avere un target di almeno di 50 mmHg.

Eparina sodica (3mg/Kg) è stata somministrata per mantenere un activated clotting time (ACT) di almeno 450 secondi. L'Alpha-stat acid– base management è stato applicato durante il CPB, instaurato mediante incannulazione arteriosa dell'aorta ascendente e bicavale per il ritorno venoso. Il dotto arterioso pervio è stato legato all'inizio del CPB, condotto di routine (roller pump, ossigenatori a membrana, filtri arteriosi) in ipotermia moderata (28°C); la pressione arteriosa media è stata mantenuta tra 40 e 60 mmHg con un flusso di 140–180 mL/kg/min. L'ematocrito durante la CPB è stato mantenuto al 25%.

La protezione miocardica è stata effettuata con cardioplegia Custodiol anterograda in accordo al seguente protocollo: temperatura della soluzione a 5-8°C; 1ml di soluzione per il peso stimato in grammi del cuore al minuto (nel neonato circa 0.6% del peso corporeo); pressione di perfusione iniziale di circa 80-90mmhg, dopo l'arresto cardiaco di 30-40mmHg per 6 minuti. Durante la cardioplegia, la stessa veniva aspirata attraverso l'atrio destro, all'esterno del circuito di CPB, per evitare una emodiluzione.

L'ipoplasia dell'arco aortico è stata riparata attraverso un aortoplastica di allargamento con patch di pericardio autologo praticando un arresto di circolo ipotermico con perfusione cerebrale anterograda (40-50ml/Kg/min). Adrenalina e/o noradrenalina (0.03-0.20 mcg/kg/min) e milrinone (0.4-0.75mcg/kg/min) sono stati sistematicamente utilizzati per lo svezzamento

dal CPB. La fase di riscaldamento è iniziata durante la ricostruzione dell'arteria polmonare. Durante la fase di riscaldamento è iniziata anche l'Ultrafiltrazione per ridurre l'edema interstiziale indotto dalla circolazione extracorporea e per portare un ematocrito, alla fine della procedura, di almeno il 35%.

La gestione postoperatoria in terapia intensiva, è stata effettuata da un team di intensivisti e cardiologi pediatrici blindati allo studio.

Le decisioni riguardo al management dei farmaci inotropi e la gestione della ventilazione meccanica è stata eseguita secondo protocolli fissi di unità operativa, parametri emodinamici e condizione cliniche dei pazienti.

Infusione continua di furosemide è stata praticata quando dopo 24h dalla chirurgia la diuresi risultava insufficiente (meno di 1-2ml/Kg/h) e quando non vi era stata un'adeguata risposta al diuretico in bolo (1 mg/kg fino a 4 volte al giorno). Dopo 24 ore di infusione continua di furosemide, se non si era ottenuta una buona risposta, veniva praticata la dialisi peritoneale.

La gestione dei diuretici e della dialisi peritoneale è stata eseguita dagli intensivisti, blindati allo studio in atto ed ai risultati dei livelli di CyS-C.

## *2.2 Dati Variabili*

I dati demografici dei pazienti includevano età e peso al tempo della chirurgia, ed altre variabili anatomiche associate come le seguenti:

presenza o assenza di difetto interventricolare, pattern coronarico in accordo alla classificazione di Yacoub [14], ipoplasia dell'arco aortico.

Sono stati registrati i seguenti dati clinici: tempo di CPB, tempo di clampaggio aortico, tempo di intubazione, tempo di somministrazione inotropi ev, tempo di permanenza in terapia intensiva e di ospedalizzazione totale, mortalità a 30 giorni dall'intervento di ASO. La Sindrome da bassa gittata (Low cardiac output syndrome - LCOS) è stata definita utilizzando i criteri di Hoffman et al. [15,16]. Basandosi sui dati clinici a 24h dall'intervento, i pazienti sono stati divisi in 2 gruppi per l'analisi della funzionalità renale: il gruppo "renal failure" (RF), comprendeva i pazienti che avevano richiesto una infusione continua di furosemide o la dialisi peritoneale; il gruppo non-RF comprendeva i restanti pazienti.

Prelievi di sangue sono stati eseguiti e registrati preoperatoriamente (un giorno prima) e in terapia intensiva immediatamente all'arrivo; poi a 6, 12, 24, e 48 ore dopo chirurgia. L'analisi del BNP è stata realizzata utilizzando tecniche di immunofluorescenza (BNP Triage test, Biosite, California, USA), la concentrazione sierica della TnI utilizzando un ACCESS Immunoassay System (Beckman Instruments Inc., Minnesota) e la concentrazione sierica della Cys-C misurata utilizzando un latex-enhanced turbidimetric immunoassay (Iatro Cys-C; Mitsubishi Chemical Medience).

Le analisi cliniche sono state effettuate da biologi clinici blindati allo studio ed allo stato clinico dei pazienti. Tutti i dati clinici sono stati raccolti da un investigatore blindato ai risultati laboratoristici dei biomarkers plasmatici.

### *2.3 Analisi Statistica*

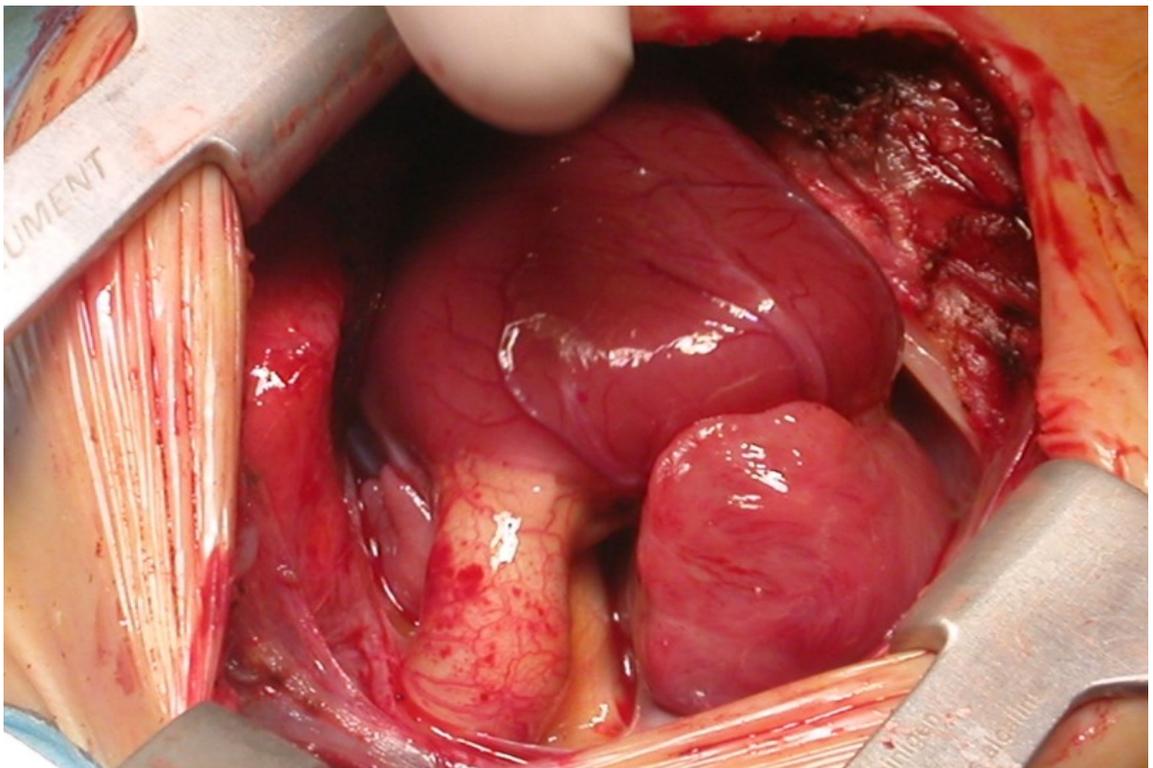
Le variabili continue sono state presentate come media  $\pm$  deviazione standard. Abbiamo comparato le variabili cliniche continue dei 2 gruppi mediante il test non-parametrico del “Mann-Whitney U test”. Il test di correlazione “Spearman’s rank” è stato utilizzato per mettere in correlazione i picchi dei biomarkers TnI, BNP, CyS-C e gli outcomes clinici investigati. Una p value minore di 0.05 è stata considerata statisticamente significativa. L’analisi statistica è stata effettuata mediante il software “Statistica 6.0” (StatSoft, Inc, Tulsa, OK).

### 3. TECNICA CHIRURGICA

#### Arterial Switch Operation (ASO)

L'intervento si esegue attraverso sternotomia mediana (Fig 1). Si pratica una timectomia e si apre il pericardio prelevando un patch di pericardio che viene fissato in glutaraldeide per 5 minuti. Si esegue l'isolamento del cuore e dei grossi vasi, prestando particolare attenzione ad ottenere una buona mobilizzazione dell'aorta e dei rami polmonari. Si effettua una incannulazione aortica e bicavale e si inizia un CPB ipotermico a 28°C. Si isola il dotto arterioso pervio che viene legato da ambo le estremita e sezionato.

*Figura 1. Visione anatomica della Trasposizione dei grossi vasi*



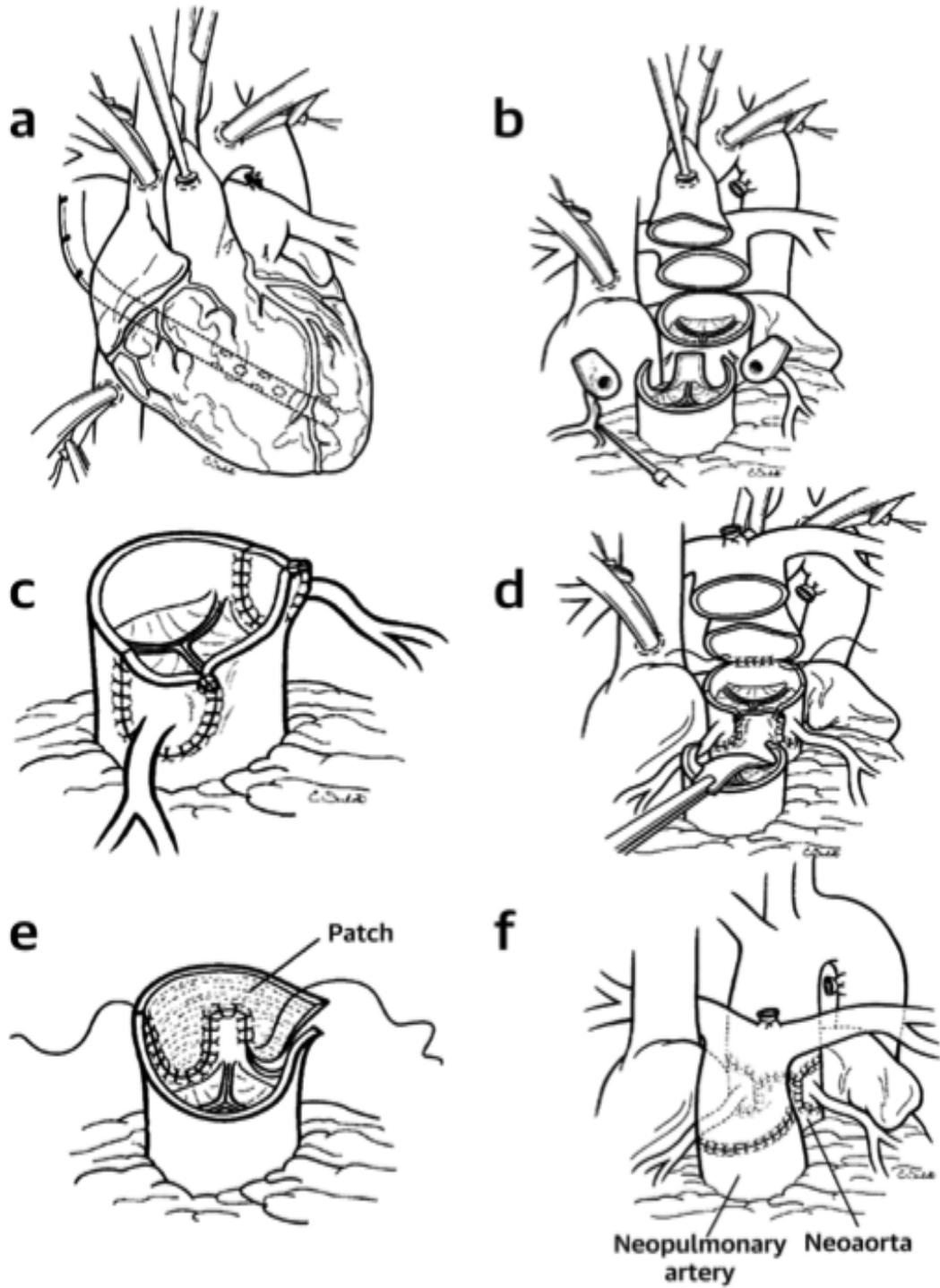
Si inserisce un'aspirazione sinistra attraverso la vena polmonare superiore destra (Fig. 2A). Si clampo l'aorta e si infonde la Cardioplegia anterograda Custodiol nella radice del vaso secondo il protocollo.

L'aorta (vaso anteriore) viene sezionato. Si ispezionano le coronarie. Si effettua una mobilizzazione totale tra aorta e polmonare. Il tronco polmonare è sezionato appena prossimale alla sua biforcazione (Fig 2B). Sul tronco dell'arteria polmonare (neoaorta) si creano 2 "finestre" pronte ad accogliere le rispettive coronarie, utilizzando un "punch" da 2.8mm (Fig 2C). Il bottone aortico intorno all'orifizio dell'arteria coronarica sinistra (Fig. 3) viene asportato dal suo seno e suturato in continua di prolene 8.0 nella finestra rivolta verso sinistra della neoaorta (originariamente il vaso posteriore, tronco polmonare). Il bottone aortico intorno all'orifizio della coronaria destra viene asportato e suturato in continua di prolene 8.0 nella finestra rivolta verso destra della neoaorta.

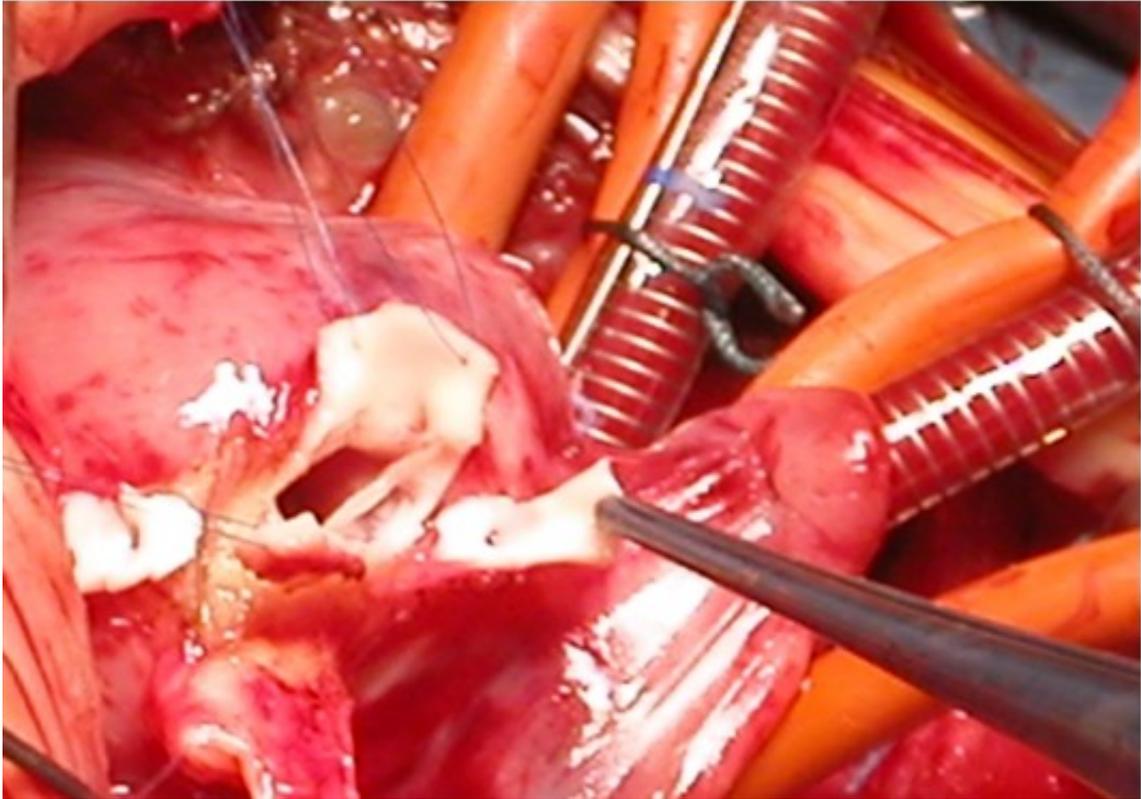
Dopo aver ristabilito la connessione delle coronarie, si effettua la manovra sec. Lecompte, che permette di spostare l'aorta distale posteriormente in maniera da essere anastomizzata in continua di prolene 7.0 con la neoaorta (Fig. 2D). Di contro, la biforcazione polmonare con i 2 rami laterali viene portata anteriormente. Prima di poter ristabilire la continuità dell'arteria polmonare, il tronco polmonare privato dei bottoni coronarici, viene ricostruito mediante il patch di pericardio autologo precedentemente

prelevato (Fig 2E). Il forame ovale o il difetto interatriale (post Rashkind) vengono chiusi attraverso un'incisione dell'atrio destro, di solito a punti staccati di prolene 6.0. Attraverso la valvola tricuspide si ispeziona il setto interventricolare e la presenza di un eventuale difetto interventricolare viene corretto mediante chiusura con patch di pericardio autologo o Dacron suturato in continua di prolene 6.0. La ricostruzione della neopolmonare può essere effettuata anche dopo declampaggio aortico e riperfusione miocardica. Lo switch arterioso è completato (Fig. 2F). Segue la fase di riscaldamento e di ultrafiltrazione con graduale svezzamento dal CPB. In base alle dimensioni del cuore ed alla stabilità emodinamica, i chirurghi collegialmente con gli anestesisti, possono decidere di rimandare la chiusura sternale in terapia intensiva dopo 24-48 ore di osservazione.

Figura 2. Fasi principali dell'intervento di "Arterial Switch"



*Figura 3. Preparazione dei “bottoni” coronarici*



## 4. RISULTATI

Sono stati arruolati 29 neonati consecutivamente. L'età media è stata di  $8.1 \pm 3.5$  giorni, peso medio di  $3.38 \pm 0.4$  Kg; 25 erano maschi e 4 femmine. Non sono stati registrati casi di mortalità ospedaliera o complicanze maggiori. L'anatomia coronarica è stata classificata come A in 25, B in 1, C in 1 ed E in 2 pazienti. Inoltre, preoperatoriamente 16 pazienti sono stati sottoposti a procedura di Rashkind, 25 hanno ricevuto la somministrazione di prostaglandine (PGE1) e la saturazione media prima dell'intervento era  $78.2 \pm 6.8\%$ . Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di ASO, in 13 pazienti associato alla chiusura di un difetto interventricolare ed in 1 paziente ad allargamento dell'arco aortico.

Il tempo medio di bypass cardiopolmonare è stato di  $165.0 \pm 32.3$  min e quello di clampaggio aortico di  $99.4 \pm 21.8$  min. La chiusura sternale posticipata in terapia intensiva è stata eseguita in 13 pazienti. Il tempo medio di ventilazione meccanica è stato di  $132.1 \pm 57.2$  ore, il tempo medio di infusione di farmaci inotropi è stato di  $8 \pm 2.4$  giorni, il tempo medio di terapia intensiva è stato di  $8.7 \pm 4.1$  giorni e quello di ospedalizzazione di  $22.2 \pm 5.5$  giorni.

### *4.1 Plasma Biomarkers e Correlazioni cliniche*

Il picco di TnI (media  $17.2 \pm 7.0$  ng/mL) si è avuto tra l'arrivo in terapia intensiva e dopo 6 ore, poi un costante decremento (Fig. 4A). Il picco di

TnI ha avuto una buona correlazione con il tempo di infusione inotropi ( $r=0.560$ ,  $p=0.001$ ) e di permanenza in terapia intensiva ( $r=0.407$ ,  $p=0.028$ ), meno con il tempo di ventilazione meccanica e con il tempo totale di ospedalizzazione ( $r=0.37$ ,  $p=0.045$  and  $r=0.385$ ,  $p=0.040$ ) (Fig. 5).

Il picco di BNP (media  $4773.7 \pm 2724.5$  ng/L) si è avuto nel periodo preoperatorio con un costante decremento dopo l'intervento. (Fig. 4B). Il picco di BNP non ha avuto correlazioni significative con gli outcomes clinici esaminati (Fig. 6).

La CyS-C ha avuto valori più elevati nel preoperatorio, un decremento durante la fase operatoria e successivamente un incremento costante dopo l'arrivo in terapia intensiva con un picco a 48h (media  $1.76 \pm 0.35$  mg/L) (Fig. 4C). Il picco di CyS-C ha avuto una buona correlazione con il picco plasmatico di creatinina ( $r=0.579$ ,  $p=0.0009$ ) ma non con gli altri outcomes clinici esaminati (Fig. 7). Inoltre, sono risultati 22 pazienti nel gruppo RF e 7 nel gruppo non-RF, ma comparando i 2 gruppi non abbiamo riportato differenze sui valori medi dei picchi di CyS-C ( $1.77 \pm 0.35$  vs  $1.73 \pm 0.37$ ,  $p=0.796$ ) e creatinina plasmatica ( $1.0 \pm 0.48$  vs  $1.14 \pm 0.63$ ,  $p=0.537$ ).

Infine, ci sono stati 13 pazienti con LCOS e 16 pazienti non-LCOS; comparando i 2 gruppi non ci sono state differenze nei picchi medi di TnI, BNP and CyS-C ( $15.8 \pm 7.2$  vs  $19.0 \pm 6.7$  ng/mL,  $p=0.22$ ;  $5278.6 \pm 2286.2$  vs  $5445.5 \pm 2972.1$  ng/L,  $p=0.86$ ;  $1.70 \pm 0.28$  vs  $1.83 \pm 0.45$  mg/L,  $p=0.34$ ; rispettivamente)

Figura 4. Concentrazioni plasmatiche di TnI (A), BNP (B) e CyS-C (C) nelle prime 48 ore dopo chirurgia. Pre-op = Preoperative; ICU = Intensive care unit

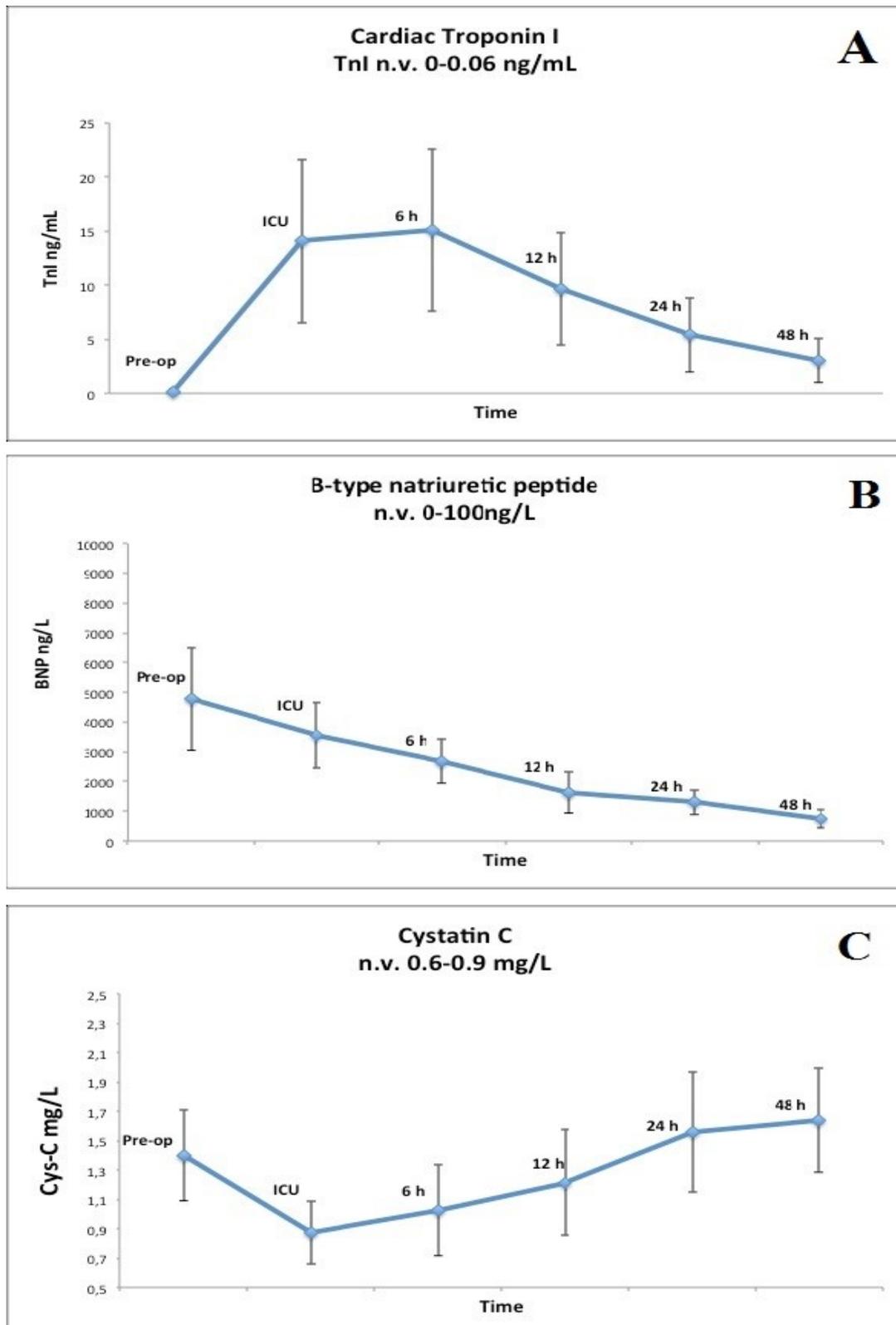


Figura 5. Correlazione tra il picco di TnI e gli outcomes clinici nell'immediato post-operatorio.

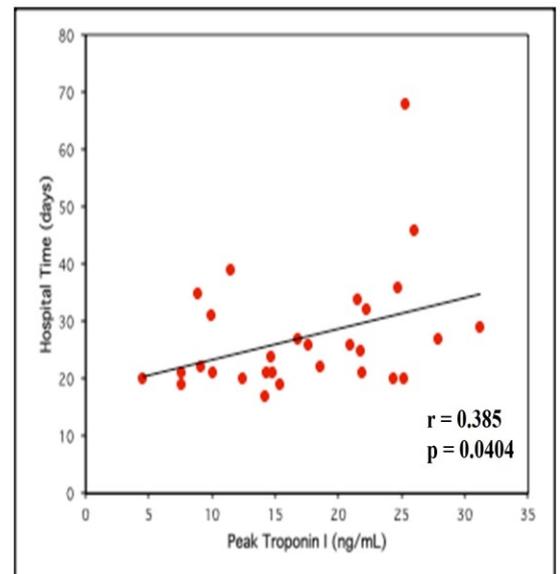
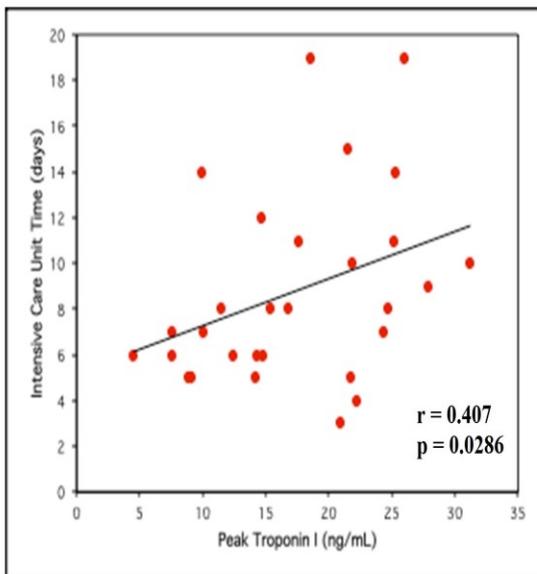
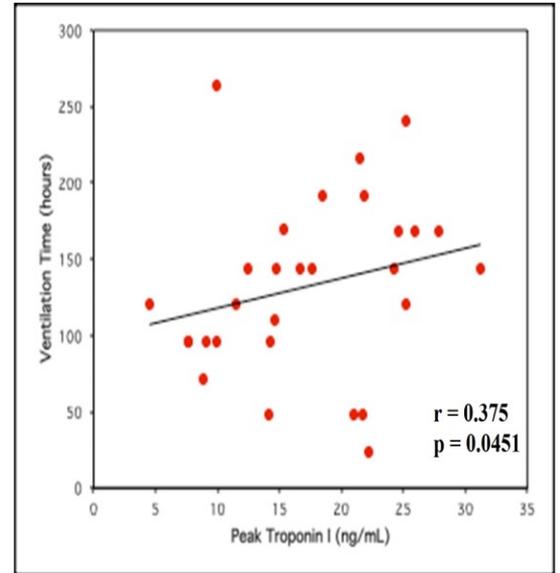
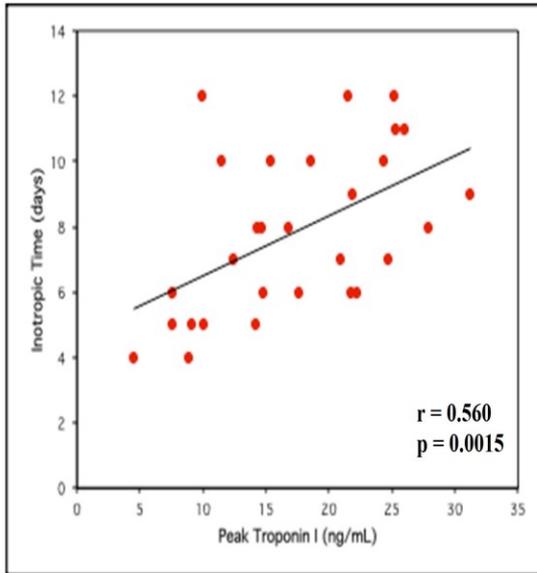


Figura 6. Correlazione tra il picco di BNP e gli outcomes clinici nell'immediato post-operatorio.

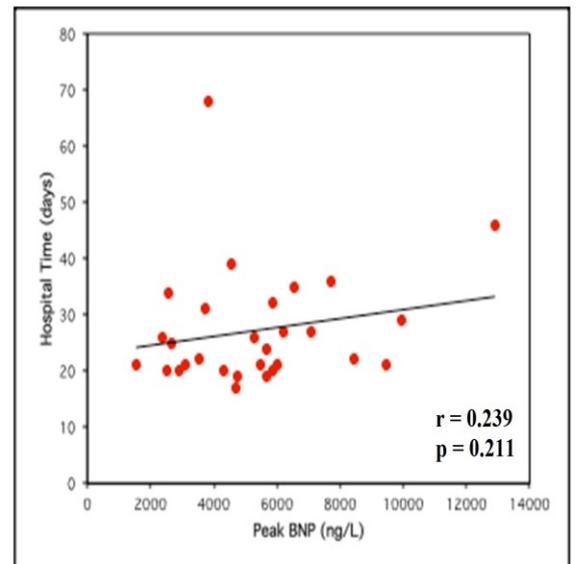
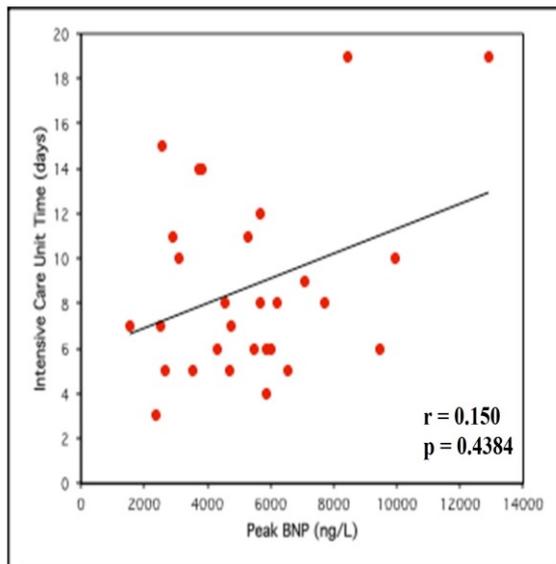
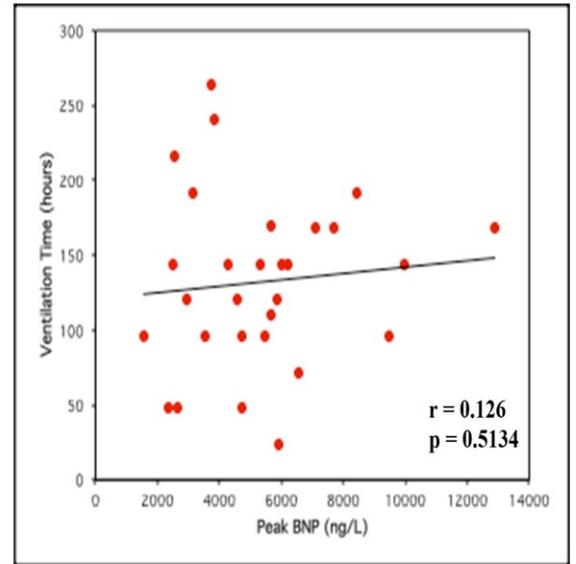
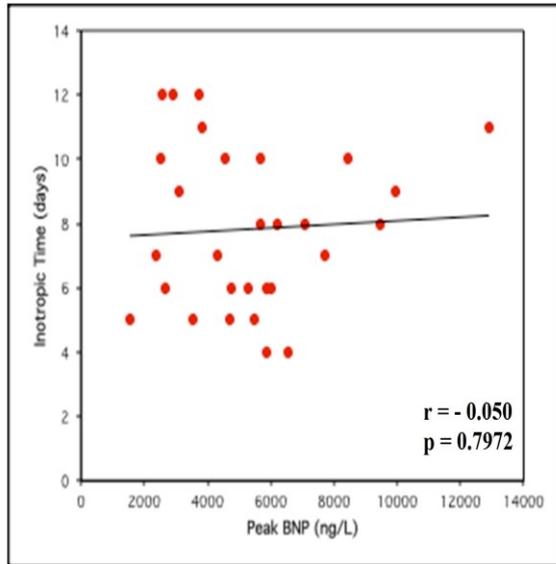
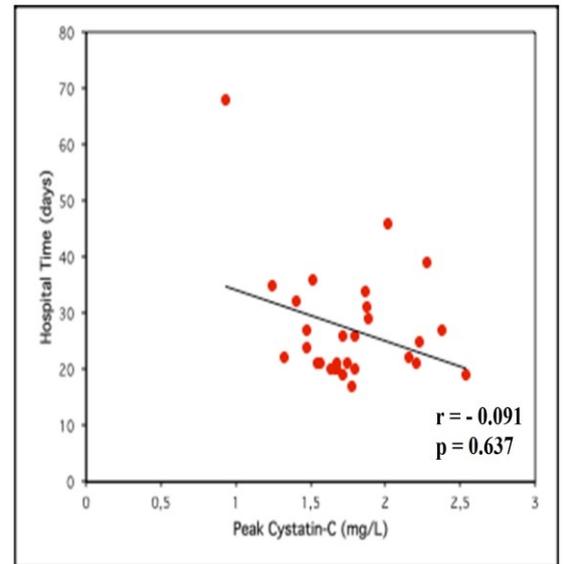
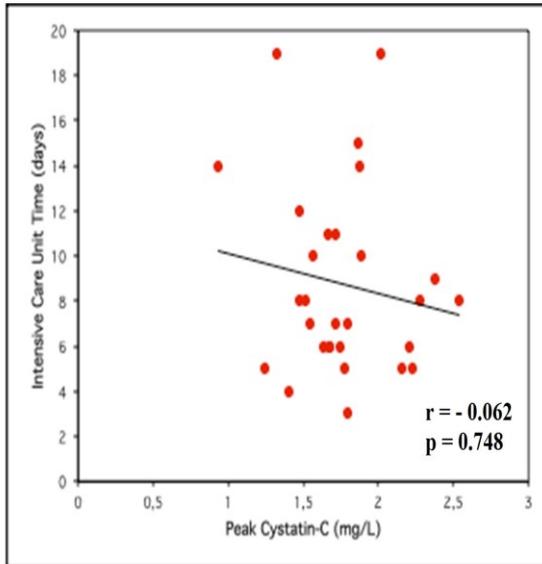
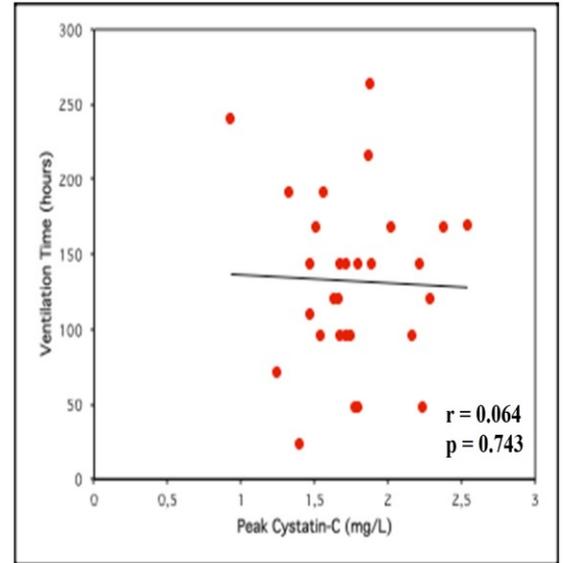
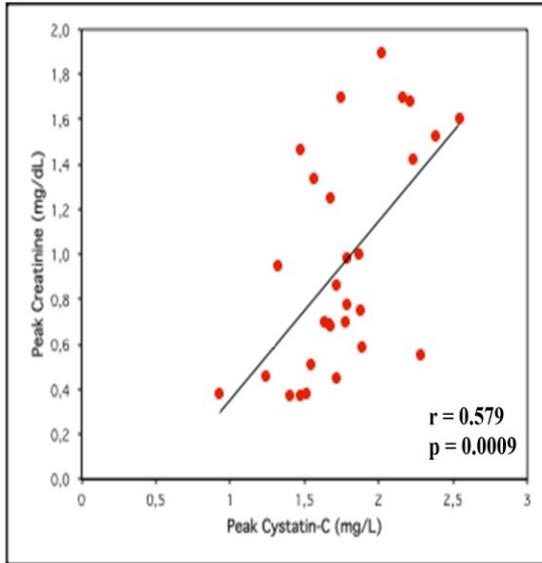


Figura 7. Correlazione tra il picco di CyS-C e gli outcomes clinici nell'immediato post-operatorio.



## 5. DISCUSSIONE

In una nostra precedente esperienza, con tutte le limitazioni dello studio, la cardioplegia Custodiol utilizzata nell'intervento di "Switch Arterioso", con una singola infusione coronarica è apparsa essere sicura ed efficace per tutto il tempo di arresto, evitando i rischi di una cannulazione coronarica selettiva con infusioni multiple, così da essere confortevole anche per il chirurgo [13]. Premesso l'utilizzo della Custodiol nella correzione della TGA, nello studio attuale invece, abbiamo posto la nostra attenzione sull'analisi di alcuni biomarkers plasmatici, quali la TnI, il BNP e la Cys-C, poichè dalla letteratura è emerso che sono quelli maggiormente utilizzati nella pratica clinica, ma con risultati spesso contrastanti o da essere validati.

Alcuni risultati del 2015 [17] hanno suggerito che lo score di inotropi vasoattivi nel preoperatorio (VIS) e il BNP potevano predire un tempo prolungato di ventilazione meccanica dopo correzione di trasposizione congenita dei grossi vasi. Inoltre, il VIS preoperatorio poteva essere utilizzato come un semplice ed affidabile predittore di mortalità precoce [17]. Anche Cannesson e coll. [9], precedentemente nel 2007, hanno mostrato che la concentrazione di BNP plasmatica incrementa significativamente dopo intervento di ASO nei neonati, nonostante un'ampia gamma di valori assoluti. Inoltre hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di BNP a H6 e H12 potevano essere correlate

ad outcomes clinici come tempo di intubazione, tempo di infusione inotropi e tempo di permanenza in terapia intensiva [9]. Oltretutto, una concentrazione di BNP plasmatica a H6 più di 160 ng/L poteva predire evoluzioni postoperatorie complicate con una sensibilità del 93% e una specificità del 67%. Alcuni autori hanno anche affermato che le concentrazioni postoperatorie di BNP plasmatico sono meglio predittive rispetto alle concentrazioni di TnI [9]. Invece, Imura e coll. [18] già nel 2002, focalizzavano la loro attenzione sulla TnI dimostrando correlazioni statisticamente significative tra il picco di TnI e la durata del supporto con farmaci inotropi, la durata della ventilazione meccanica e la permanenza in terapia intensiva in neonati sottoposti ad intervento di ASO. Successivamente altri autori [19-20] hanno suggerito che il rilascio di TnI è “lesione - specifica” ed è un affidabile predittore di outcome clinico dopo correzione di cardiopatie congenite, come il difetto interventricolare e la Tetralogia di Fallot. Se consideriamo un intervento di ASO, non si verifica un danno miocardico diretto da gesto chirurgico, conseguentemente, se il reimpianto coronarico è effettuato adeguatamente ed in presenza di una protezione miocardica sufficiente, il danno miocardico dovrebbe essere minimo così come il rilascio di TnI. Inoltre Hirsch e coll. [20] hanno dimostrato che, durante una correzione chirurgica, una soglia di danno miocardico e quindi di rilascio di TnI, può aversi prima di un reale danno funzionale. Questo può manifestarsi successivamente con una maggiore

richiesta di farmaci inotropi, una lunga durata di ventilazione meccanica, e come risultante un'aumentata degenza in terapia intensiva [20].

I nostri risultati, in contrasto con alcune esperienze riportate, hanno mostrato una correlazione tra il picco di TnI e gli outcomes clinici studiati, mentre il picco di BNP nelle prime 48 ore non ha riportato correlazioni significative. Probabilmente il ristabilire correttamente la normale sequenza anatomica tra i grandi vasi e le arterie coronariche, determina una risoluzione dello scompenso cardiaco preoperatorio tale da ridurre la secrezione del BNP già nell'immediato postoperatorio.

Yana e coll. [11] recentemente hanno dichiarato che la Cys-C può essere utilizzata come marker di disfunzione renale associata ad instabilità emodinamica, nonostante non ci sia un consenso unanime sulla superiorità della stessa rispetto alla convenzionale Creatinina plasmatica [11]. Nella nostra esperienza la CyS-C e la Creatinina plasmatica hanno avuto una buona correlazione, ma per entrambe, i picchi non hanno correlato con gli outcomes clinici esaminati. Anche in questo caso abbiamo ipotizzato che, la circolazione extracorporea e la ultrafiltrazione eseguita durante il periodo chirurgico, hanno probabilmente influenzato i livelli plasmatici di CyS-C che, nelle nostre misurazioni, mostravano una riduzione nell'immediato post-operatorio, per poi avere un graduale incremento nelle successive 48 ore.

La sostanziale limitazione di questo studio è il numero relativamente piccolo del campione di pazienti esaminato. In aggiunta, nonostante abbiamo applicato uno stretto protocollo di gestione perioperatoria, non possono essere esclusi bias dei singoli specialisti, perchè alcune variabili, come il tempo di utilizzo dei farmaci inotropi o della ventilazione meccanica, sono stati discrezionali in base al management intensivistico del paziente. Altro limite dello studio, soprattutto se si considera l'analisi dell'andamento della Cys-C, è aver ristretto l'analisi ematochimica solamente alle prime 48h dopo l'intervento.

## **6. CONCLUSIONE**

Il nostro studio ha dimostrato correlazioni significative tra il picco di TnI ed alcuni outcomes clinici analizzati nell'immediato post-operatorio di neonati sottoposti ad intervento di ASO mediante cardioplegia Custodiol. Altri Biomarkers plasmatici come il BNP e la CyS-C non hanno mostrato una diretta correlazione.

Altri studi, con maggior numero di pazienti, multicentrici e randomizzati all'utilizzo di altri tipi di cardioplegie, sono necessari per validare i nostri risultati.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. von Bernuth G. 25 years after the first arterial switch procedure: mid-term results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:228 –32.
2. Blume ED, Altmann K, Mayer JE, Colan SD, Gauvreau K, Geva T (1999) Evolution of risk factors influencing early mortality of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol* 33:1702–1709
3. Gottlieb D, Schwartz ML, Bischoff K, Gauvreau K, Mayer JE Jr (2008) Predictors of outcome of arterial switch operation for complex D-transposition. *Ann Thorac Surg* 85:1698–1702 discussion 1702–1693
4. Pretre R, Tamisier D, Bonhoeffer P, Mauriat P, Pouard P, Sidi D, Vouhe P (2001) Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries. *Lancet* 357:1826–1830
5. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1719 –23.
6. Immer FF, Stocker FP, Seiler AM, Pfammatter JP, Printzen G, Carrel TP. Comparison of troponin-I and troponin-T after pediatric cardiovascular operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2073–7.
7. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78 – 81.

8. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757–8.
9. Cannesson M, Bionda C, Gostoli B, Raisky O, di Filippo S, Bompard D, Védrinne C, Rousson R, Ninet J, Neidecker J, Lehot JJ. Time course and prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide concentration in neonates undergoing the arterial switch operation. *Anesth Analg*. 2007 May;104(5):1059-65
10. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 929 – 941.
11. Yana A, Masutani S, Kojima T, Saiki H, Taketazu M, Tamura M, Senzaki H. Usefulness of cystatin C in the postoperative management of pediatric patients with congenital heart disease. *Yana A, Masutani S, Kojima Circ J*. 2013;77(3):667-72.
12. Jinping L, Zhengyi F, Ju Z, Bo L, Cun L. The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery. *ASAIO Journal* 2008;54:470-3.
13. Giordano R, Arcieri L, Cantinotti M, Pak V, Poli V, Maizza A, Melo M, Assanta N, Moschetti R, Murzi B. 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.

14. Yacoub MH, Radley-Smith R. Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical correction. *Thorax* 1978;33:418–24.

15. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003;107:996 –1002.

16. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. *Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics.* *Am Heart J* 2002;143:15–21.

17. Kim JW, Gwak M, Shin WJ, Kim HJ, Yu JJ, Park PH. Preoperative factors as a predictor for early postoperative outcomes after repair of congenital transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol.* 2015 Mar;36(3):537-42.

18. Imura H, Modi P, Pawade A, Parry AJ, Suleiman MS, Angelini GD, Caputo M. Cardiac troponin I in neonates undergoing the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2002 Dec;74(6):1998-2002.

19. Modi P, Imura H, Angelini GD, Pawade A, Parry AJ, Suleiman MS, Caputo M. Pathology-related troponin I release and clinical outcome after pediatric openheart surgery. *J Card Surg.* 2003 Jul-Aug;18(4):295-300.
20. Hirsch R, Dent CL, Wood MK, et al. Patterns and potential value of cardiac troponin I elevations after pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1394–9.