

PROTECCION MIOCARDICA EN ANESTESIA CARDIOVASCULAR

*PASTOR LUNA

RESUMEN

En la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se hace necesario pinzar la aorta, lo que interrumpe el flujo de sangre por las arterias coronarias. Para evitar que el miocardio sufra durante este tiempo, se han desarrollado las técnicas de protección miocárdica. En los últimos años se han logrado grandes avances en el uso de las soluciones cardioplégicas, y a ésto se atribuyen en parte, los mejores resultados logrados en la actualidad en cirugía cardíaca.

En este artículo se revisa la historia de la solución cardioplégica, el mecanismo de la producción de isquemia y los principios de protección miocárdica; se habla de la importancia de la hipotermia, de los métodos actuales para producir hipotermia cardíaca y su efecto sobre el metabolismo miocárdico, de la conservación del paro cardíaco en diástole por medio de las dosis múltiples de cardioplegia, de la cardioplegia oxigenada, del uso de los bloqueadores de calcio en estas soluciones y de los aumentos de los depósitos energéticos en el miocardio. Al final se describe el método de perfusión retrógrada del seno coronario con la solución cardioplégica.

Palabras claves: Anestesia cardiovascular: Protección Miocárdica, Solución cardioplégica.

SUMMARY

During cardiac surgery with extracorporeal circulation, the surgeon intentionally cross-clamp the aorta and severely compromise myocardial perfusion. Aortic cross-clamping results in almost complete cessation of coronary blood flow and oxygen delivery. These deleterious effects must be controlled by using myocardial protection, with the use of cardioplegic solutions and to this in a great measure its attribute the best results obtain at the present in cardiac surgery.

This report review the history of cardioplegic solution, the mechanism and manifestation of myocardial ischemia, the corrective interventions: the value of topical hypothermia, the use of multidoses of cardioplegia, the oxygenated cardioplegia solutions and the use of the calcium channel blocker. At the end we described the method of retrograde infusion of cardioplegic solution.

Key words: Cardiac anesthesia: myocardial protection, Cardioplegic solution.

En la mayoría de los procedimientos de cirugía a corazón abierto, que se llevan a cabo hoy en día, se pinza la aorta, por lo que se interrumpe el abastecimiento de sangre al miocardio viable. Para evitar que el miocardio sufra un daño isquémico durante este periodo se han desarrollado varios procedimientos y técnicas que se conocen como técnicas de protección miocárdica. En la última década, éstas han sido las responsables de los mejores resultados obtenidos en la cirugía cardíaca.

El objetivo principal de toda cirugía cardíaca es operar en un campo inmóvil, incruento y sin producir

necrosis miocárdica, ésto se ha logrado gracias a los avances recientes en el diseño y administración de soluciones cardioplégicas y por las modificaciones que se están haciendo en los sistemas de circulación extracorpórea, como el flujo pulsátil.

HISTORIA DE LA CARDIOPLEGIA

La cardioplegia clínica fue introducida por Melrose en 1955.¹ Para producir el paro cardíaco el autor empleó una solución hipertónica, hiperpotasémica, fría. Sin embargo, sus resultados no fueron muy satisfactorios, por lo que el concepto de paro cardioplégico fue

*Jefe del Departamento

Trabajo recibido del Departamento de Anestesia Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Recibido: 12 de enero de 1988. Aceptado para publicación: 25 de enero de 1988.

Sobretiros: Pastor Luna. Depto. de Anestesia. INC. "Ignacio Chávez". Juan Badiano No. 1, Tlalpan. México 14080, D.F.

abandonado temporalmente. Veinte años más tarde, Tiers demostró que el problema con la solución de Melrose no se debía a un error en el concepto de paro diastólico, sino en la concentración excesiva de uno de sus constituyentes, el citrato de potasio, el cual resultaba dañino.² En la década de 1960, dos cirujanos europeos estudiaron soluciones cardioplégicas cristaloïdes sin potasio, obteniendo mejores resultados. Bretschneider empleó una solución baja en sodio, baja en calcio y estabilizada con procaína³ y Kirsele empleó una solución combinada de procaína, magnesio y aspartato.⁴

El concepto de cardioplegia fue introducido en Estados Unidos por Gay y Ebert en 1973.⁵ Estos autores usaban cloruro de potasio con un control cuidadoso de la osmolaridad y de la concentración de potasio, para obtener buenos resultados. Con ésto, empezó a usarse ampliamente la cardioplegia hipotérmica cristaloïde, con potasio para protección del miocardio. En 1978 Buckberg y cols., describieron el empleo de la cardioplegia con sangre fría y potasio,⁶ que según ellos permitiría el corazón isquémico satisfacer sus requerimientos energéticos mayores durante el tiempo de paro.

MECANISMOS DE ISQUEMIA

La isquemia global produce trastornos bioquímicos y estructurales que disminuyen la función del ventrículo izquierdo. En condiciones normales, la energía del miocardio se obtiene por metabolismo aeróbico. En presencia de isquemia, el corazón debe transformar su metabolismo en anaeróbico, con una disminución de 36 molas a dos molas de adenosintrifosfato (ATP) por mola de glucosa metabolizada. Al progresar la isquemia, disminuyen los depósitos de fosfatos de alta energía, se produce acidosis intracelular y se inhiben algunas enzimas esenciales para el metabolismo. Esto causa alteraciones en metabolitos fundamentales y en vías energéticas importantes del metabolismo oxidativo.⁷ Como resultado de estos trastornos bioquímicos, la membrana celular que depende de la energía se vuelve insuficiente y se produce un edema intracelular.⁸

El calcio pasa al interior de la célula elevando la tensión de la pared y produciendo contractura.⁹ En este momento, al microscopio electrónico se observa edema celular y depósitos de calcio en las mitocondrias.¹⁰ Estos cambios bioquímicos y estructurales aumentan durante el periodo de reperfusión. Existe edema intersticial intracelular, disminuyen las concentraciones de compuestos intermedios y fundamentales del ciclo de Krebs y la acidosis intracelular junto con la disfunción de la mitocondria contribuyen a los bajos niveles de fosfatos de alta energía. Estos cambios bioquímicos y anatómicos producen disminución de la distensibilidad y de la función sistólica, así como incapacidad de enfrentar las demandas energéticas mayores cuando aumenta el

trabajo miocárdico. (Cuadro I).

PRINCIPIOS DE PROTECCION MIOCARDICA

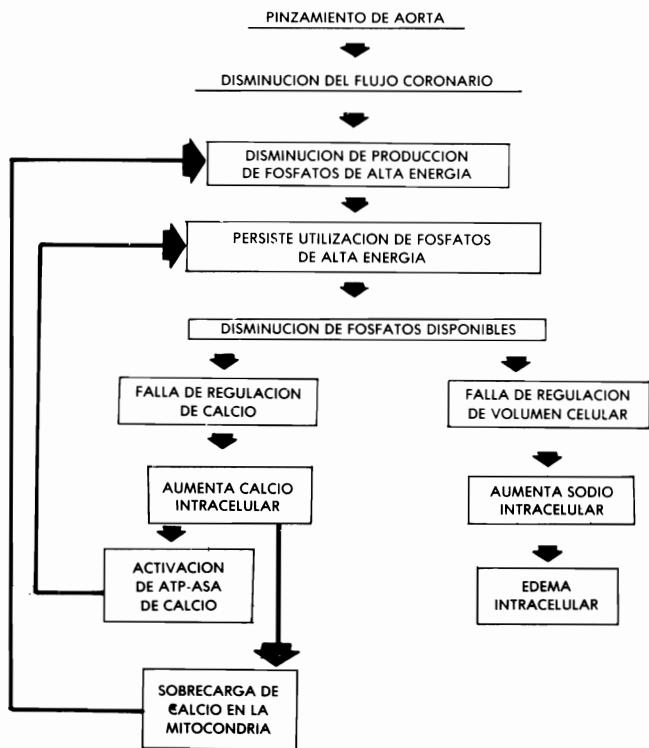
En los últimos años, muchos investigadores han tratado de mejorar las soluciones cardioplégicas. Se han propuesto diferentes ingredientes, métodos de administración y variaciones de volumen y temperatura, para producir cardioplegia clínica. Los resultados han sido confusos y contradictorios, dado lo difícil que es emplear datos obtenidos en las preparaciones experimentales y aplicarlas luego en situaciones clínicas. Si bien todavía no disponemos de la solución cardioplégica ideal, sus objetivos son bien conocidos: disminuir los requerimientos energéticos, reducir al mínimo las secuelas de la pérdida de energía durante el paro y aportar fuentes de energía durante la isquemia.

Los requerimientos energéticos se pueden disminuir con un paro diastólico inmediato y un enfriamiento miocárdico uniforme. La pérdida de energía puede reducirse al mínimo mediante estabilización de la membrana, oxigenación de las soluciones cardioplégicas, amortiguación e hiperosmolaridad. El aporte de energía se obtiene agregando sustratos importantes y fosfatos de alta energía, que están disminuidos, durante el paro isquémico.

DISMINUCION DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGETICOS

Hipotermia:

La hipotermia miocárdica disminuye en grado signifi-



Cuadro I.

ficativo el metabolismo cardíaco y es un factor esencial para la protección miocárdica. Los métodos actuales para producir hipotermia cardíaca incluyen enfriamiento del cuerpo, durante la circulación extracorpórea, infusión de soluciones frías por la raíz de la aorta, irrigación tópica, irrigación intracavitaria y aplicación de frío al miocardio. Todavía se desconoce cuál es la mejor temperatura para obtener la mejor protección miocárdica. Balderman, estudiando la preservación de adenosin trifosfato (ATP), la función del ventrículo izquierdo y la función de las mitocondrias, concluyó que una temperatura de entre 14 y 18° era la mejor para la recuperación del miocardio.

Si bien, la importancia de la hipotermia ha sido ampliamente reconocida, la presencia de estenosis críticas en las arterias coronarias, de flujo colateral extracoronario y de hipertrofia ventricular hacen muy difícil la obtención de un enfriamiento uniforme del miocardio. Por ello, se han desarrollado varias técnicas para lograr una hipotermia cardíaca adecuada. Si bien, el método más usado para enfriar el miocardio es la infusión directa de una solución cardioplégica fría en la raíz de la aorta; Lashinger ha demostrado experimentalmente que cuando existen estenosis críticas en las arterias coronarias, el método por sí solo puede no ser completamente satisfactorio para obtener un enfriamiento uniforme del miocardio.

En sus estudios, el autor ha demostrado que al agregar hipotermia tópica se obtiene un enfriamiento miocárdico más uniforme.

El método actual para producir hipotermia consiste en disminuir la temperatura corporal entre 25 y 32°C, empleando un intercambiador calórico en el aparato de circulación extracorpórea. De manera intermitente cada veinte minutos se aplica una solución cardioplégica fría a 4°C a través de la raíz de la aorta, con bolsa de presión y se suplementa con aplicaciones tópicas frías, tratando de conservar la temperatura del miocardio debajo de los 15°C y el empleo de un electródo con termistor colocado sobre el miocardio lo cual es útil para conservar la temperatura uniforme.

CONSERVACION DEL PARO DIASTOLICO

La producción de un paro diastólico inmediato y sostenido tiene las ventajas de disminuir las demandas energéticas y evitar la deplección energética por un trabajo electromecánico isquémico. El anestesiólogo logra este objetivo mediante dosis múltiples de cardioplegia y agregar ciertos agentes que alteran las características de las membranas de las fibras miocárdicas. Se ha demostrado que con dosis múltiples de cardioplegia se obtiene una mejor protección que mediante una sola dosis (cuadro III). El paro diastólico se puede lograr agregando potasio, procaína o magnesio a la solución cardioplégica.

CUADRO II SOLUCION CARDIOPLEGICA I.N.C.

Solución Hartman	1000 ml.
Flebocortid	125 mg.
Manitol al 20%	20 ml.
KCL	20 meq.
Bicarbonato de sodio	8.9 meq.

ca; el cloruro de potasio es el fármaco que más se usa. Al aumentar la concentración extracelular de potasio, la membrana de las fibras se despolariza, produciendo asistolia. La concentración adecuada de potasio para las soluciones cardioplégicas es la cantidad que causa asistolia de manera confiable en un cierto margen de temperatura.

Roseau observó que la mejor preservación del contenido de Adenosin-trifosfato ocurría cuando las concentraciones de potasio variaban entre 15 y 35 MEq/l.¹¹

En un estudio clínico, Ellis encontró que la frecuencia de arritmias disminuía al administrar inicialmente una infusión de 20 MEq, seguida de infusiones de 5 MEq en cada dosis sucesiva.¹²

Jacob no encontró ninguna diferencia en la función del ventrículo izquierdo, producción de lactato, o aparición postoperatoria de arritmias al emplear soluciones frías de cristaloides a 4°C, con o sin potasio. Wilson, por su parte, demostró que el potasio no tenía mayores efectos en la preservación miocárdica a temperaturas inferiores a 17°.

En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", seguimos agregando potasio a la solución cardioplégica clínica, porque pensamos que el potasio produce un paro diastólico más rápido y completo, sobre todo en presencia de estenosis múltiples de arterias coronarias. La cardioplegia producida por magnesio y procaína se emplea con menos frecuencia, un aumento del magnesio produce cardioplegia al bloquear la entrada de calcio en la célula. Sin embargo, Engleman ha demostrado que la cardioplegia por magnesio no produce una mejor protección miocárdica que la cardioplegia con potasio, durante dos horas de pinzamiento de aorta.¹³

La procaína es un anestésico local que produce asistolia al estabilizar la membrana. Buckberg ha observado clínicamente que al agregar procaína a una solución cardioplégica con cristaloides, se produce un periodo de 20 a 30 minutos de asistolia, después de despinzar la aorta.¹⁴ Wakabyashi ha demostrado experimentalmente que ésto se puede evitar empleando concentraciones menores de procaína (0.03%). No se ha demostrado un efecto protector mejor con la procaína que con el potasio.¹⁵

REDUCCION DE LA PERDIDA ENERGETICA

Cardioplegia oxigenada:

En 1978, Buckberg y cols., introdujeron el concepto de cardioplegia con sangre fría, que emplearon clínica y experimentalmente, concluyendo que las soluciones oxigenadas ofrecían una mejor preservación miocárdica que las no oxigenadas.¹⁴

La cardioplegia con sangre ofrece varias ventajas teóricas: el corazón se detiene en un ambiente oxigenado, de suerte que no se pierden fosfatos de alta energía en el periodo precedente a la asistolia. Al administrar de manera intermitente esta solución, se ofrece oxígeno al miocardio isquémico, con lo cual se reduce al mínimo el metabolismo anaeróbico y se conserva la integridad de las células. La sangre entera autóloga también ofrece una presión oncótica que de otra manera habría que agregar proteínas, dextran o manitol.

El método también tiene ciertas desventajas, para lograr una cardioplegia con sangre hay que usar un sistema diferente de administración, a fin de mantener la hipotermia de la solución. Una hipotermia profunda puede causar coagulación sanguínea y obstruir porciones de la microcirculación y causar daño tisular. Además, una hipotermia profunda puede alterar la curva de disociación de la oxihemoglobina, por lo que el oxígeno aportado no es empleado por la célula. Se han llevado a cabo varios estudios clínicos y experimentales, a fin de valorar las ventajas y desventajas de la cardioplegia con sangre.

Feindel, en un modelo experimental, demostró que esta forma de cardioplegia ofrecía una mejor protección al miocardio sometido a un paro de 4.5 a 6 horas. Cuando la solución de sangre se enfriaba a 4°C, no observaron signos de formación de coágulos en biopsias al microscopio electrónico.

Clinicamente, Shapira no encontró ninguna diferencia entre cardioplegia con sangre y con cristaloides, al valorar la contractilidad del ventrículo izquierdo.¹⁶ Sin embargo, Cunningham¹⁷ y Singh¹⁸ han demostrado que los depósitos de adenosintrifosfato y la integridad de las mitocondrias se conservaban mejor con las cardioplegias con sangre. Estudios recientes también sugieren que la cardioplegia con sangre puede dar mejor protección a pacientes con una fracción de expulsión baja, antes de la operación (inferior al 40%) y con tiempos prolongados de pinzamiento de la aorta durante la cirugía, (más de 30 minutos).¹⁹

En la actualidad se prefiere un sistema cardioplégico con sangre fría en que se usa una bomba separada de rodillos y un circuito de recirculación, infundiendo la solución a 4°C con un hematocrito entre 10 y 15%.

El empleo de la cardioplegia con sangre sigue siendo motivo de muchas discusiones.

Además de la sangre oxigenada, la solución cardioplégica puede oxigenarse mediante un sistema de administración de oxígeno en la solución y agregando agentes que aumentan la capacidad de transporte del gas. En estudios experimentales se han empleado fluorocarbonos para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno y han demostrado que mejor protección con estas soluciones. En resumen, si bien persiste el debate entre las ventajas relativas de la cardioplegia con sangre y con cristaloides, hay mayores pruebas para sugerir que una solución oxigenada produce una mejor protección que una solución sin sangre.

ESTABILIZACION DE LA MEMBRANA E HIPEROSMOLARIDAD

La membrana celular es una de las estructuras más vulnerables, durante el periodo de isquemia. Por consiguiente, se han hecho esfuerzos para estabilizarla y corregir el edema miocárdico que puede relacionarse con la lesión isquémica. Procaína y esteroides son los fármacos que más se usan para estabilizar la membrana. Ninguno de ellos, se ha demostrado en definitiva, que aumente la protección del miocardio.

Dado que el edema miocárdico es una consecuencia del daño isquémico, probablemente convenga hacer las soluciones cardioplégicas ligeramente hiperosmóticas. La osmolaridad cardioplégica ideal no se ha definido, pero a fin de evitar el daño producido con la solución de Melrose, no debe superar los 400 mOsm. Nosotros agregamos sistemáticamente manitol a nuestra cardioplegia para mantener nuestra osmolaridad entre 350 y 380 mOsm. Sol. cardioplégica I.N.C. (cuadro II).

CUADRO III VENTAJAS DE LAS DOSIS MULTIPLES DE CARDIOPLEGIA

- 1) Mantiene el paro.
- 2) Mantiene la hipotermia.
- 3) Administra sustratos.
- 4) Mantiene el pH ideal.
- 5) Lava los metabolitos ácidos.
- 6) Previene el edema celular.

TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS

Durante periodos de paro isquémico, el pH intracelular disminuye; esta acidosis puede tener efectos profundos en el metabolismo oxidativo y los niveles de fosfatos de alta energía. Tait ha demostrado que mediante una solución cardioplégica amortiguada es posible evitar esta disminución del pH tisular.²⁰ El pH adecuado para las soluciones cardioplégicas ha sido objeto de estudios recientes.²¹ Muchos fisiólogos han demostrado que el pH arterial de animales de sangre fría aumenta al disminuir la temperatura. Este aumento del pH se relaciona con un aumento del pH de neutralidad del agua

al disminuir la temperatura. En consecuencia, el pH varía en proporción inversa a la temperatura. Durante periodos de hipotermia, ha sido práctica general conservar el pH en 7.40. Sin embargo, se ha demostrado que los primeros intentos de conservar el pH en 7.40 durante este periodo produce un mayor daño miocárdico que si se deja que el pH se vuelva alcalótico. Nosotros estamos de acuerdo con estas conclusiones y agregamos bicarbonato de sodio para conservar un pH de 7.60 a 7.80 a 4°C.

BLOQUEADORES DE CALCIO

Durante periodos de isquemia, el calcio penetra en el interior de las fibras miocárdicas, produciendo edema celular y lesiones anatómicas de las mitocondrias. En estudios recientes se ha tratado de bloquear la entrada de calcio, usando fármacos.²² Varios investigadores han demostrado que al agregar diltiazem, nifedipina, verapamil o lidoflazina a las soluciones cardioplégicas, se obtiene una mejor protección miocárdica. Guyton ha demostrado que mediante tratamiento previo con nifedipina y su adición a la solución cardioplégica aumentaba la recuperación de la isquemia en perros sometidos a tres horas de paro isquémico con oclusión de la arteria circunfleja.²³

En estudios clínicos, Clark ha observado una menor frecuencia del síndrome de bajo gasto cardíaco en pacientes sometidos a cardioplegia con nifedipina.²⁴ Sin embargo, después de despinzar la aorta, los corazones tratados con nifedipina necesitaban de periodos mayores para recuperar la actividad electromecánica.

AUMENTO DE DEPOSITOS ENERGETICOS

A pesar de una protección miocárdica adecuada, puede ocurrir daño isquémico. Aparte de reducir al mínimo las pérdidas energéticas y conservar el paro diastólico al agregar sustratos a la solución cardioplégica, se puede reducir el daño isquémico. El L-glutamato es un aminoácido conocido por sus efectos benéficos durante el periodo de reperfusión.²⁵ Con la infusión de Ribosa, antes y después de isquemia en el corazón aislado y funcionante de un modelo de rata, se ha obtenido un mejor contenido de adenosintrifosfato en el periodo postisquémico. En el mismo modelo, al agregar fosfato de creatina a una solución cardioplégica se observó una mejor protección miocárdica.²⁶ Sin embargo, con excepción del L-glutamato, ningún otro agente ha sido probado en la clínica.

APLICACIONES CLINICAS DE LA CARDIOPLEGIA

Con el desarrollo de catéteres con micromanómetros en la punta de la ventriculografía con radionúclidos, la espectrografía de masa y la ecocardiografía bidimensional,

nal, el cirujano y el anestesiólogo están en la posibilidad de valorar la función ventricular, durante y después de la cirugía, para conocer el grado de protección obtenido con las soluciones cardioplégicas. Se ha demostrado que mediante dosis múltiples de una solución cardioplégica cristaloide por un periodo de hasta 3 horas, se obtenía una excelente protección miocárdica. En la práctica clínica, se desconoce la duración inocua del paro cardioplégico producido por el potasio, pero probablemente sea muy variable. No obstante, sabemos que tiempos mayores de pinzamiento de aorta (más de 90 minutos) se acompañan de una frecuencia más elevada de disfunción del ventrículo izquierdo en el postoperatorio.

Los dos métodos más usados para administrar soluciones cardioplégicas son la bomba de rodillos y bolsas presurizadas. Grover, comparando estas dos técnicas, no encontró ninguna diferencia en cuanto a distribución miocárdica de la cardioplégica, metabolismo o función del ventrículo izquierdo.²⁷ Sin embargo, con la bomba de rodillos se observaron periodos menores de sístole y presiones mayores de perfusión aórtica. Johnson ha demostrado que una presión en la raíz de la aorta, superior a 150 torr puede aumentar el edema miocárdico y producir disfunción del ventrículo izquierdo. Molina observó que con presiones en la raíz de la aorta entre 80 y 105 torr, se obtiene una buena protección miocárdica.²⁸ A pesar de una administración adecuada de solución cardioplégica, al existir una estenosis coronaria crítica, se produce una mala distribución de la cardioplegia con mala protección del miocardio distal al sitio de la obstrucción coronaria. Se ha tratado de resolver este problema, agregando nitroglicerina a la cardioplegia, sin embargo, no se lograron buenos resultados. La infusión de cardioplegia a través de las anastomosis proximales también ha disminuido la frecuencia de mortalidad y de infarto del miocardio perioperatorio.

PERFUSION RETROGRADA DEL SENO CORONARIO

Un método diferente de cardioplegia anterógrada es la perfusión retrógrada del seno coronario. Lillehei fue el primero en usar la perfusión retrógrada hipotérmica del seno coronario para la protección miocárdica durante cirugía de la válvula aórtica en 1956.²⁹

La perfusión retrógrada parece mostrar varias ventajas. Se evita el traumatismo en la raíz de la aorta y en los orificios coronarios. Aunque esta misma muestra varias limitaciones. Es probable que el ventrículo derecho no quede bien protegido porque parte de su drenaje venoso no se verifica a través del seno coronario. También cabe la posibilidad de lesiones del seno coronario, que podrían producir arritmias supraventriculares, bloqueo cardíaco y otros trastornos de la conducción.

Recientemente Carpentier demostró que la perfusión retrógrada se puede administrar con oclusión de las dos venas cava y el pinzamiento de la aorta y de la arteria pulmonar, de manera que la cardioplegia se puede ad-

ministrar directamente en la aurícula derecha. Pero se necesitan estudios ulteriores para comparar la perfusión anterógrada y retrógrada antes de que esta técnica sea de uso normal.^{30, 31}

REFERENCIAS

1. MELROSE D G, DREXER B, NEUTRAL H H. *Elective cardiac arrest*. Lancet 2: 1955; 21-22.
2. TYERS G F, TOOD G J, NIEBAUER I M. *The Mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia*. Surgery 175; 78:45-47.
3. BRETSCHNEIDER H, HUGNER G, KNOLL D. *Myocardial resistance and tolerance to ischemia*. J Thorac Cardiovasc Surg 16: 1975; 241-260.
4. JIRSH V, RODEWALD G AND KALAMAR P. *Induced ischemic arrest. clinical experience with cardioplegia in open heart surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 63:121-130.
5. GAY W A Y EBERT P A. *Funtional metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia*. Surgery 173; 74:284-290.
6. BUCKBERG G D. *A proposed "solution" to the cardioplegia controversy*. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 77:803-806.
7. MUDGE G H, MILLS R M, TAEGETMEVER H. *Alterations of myocardial aminoacid metabolism in chronic ischemic heart disease*. J Clin Invest 1976; 58:1185-1192.
8. LEAF A. *Cell selling: A factor in ischemic tissue injury*. Circulation 1973; 48:455-457.
9. SHEN A C AND JENNINGS R B. *Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury*. Am J Pathol 1972; 67:417-433.
10. ROUSEAU J H, ENGLEMAN R M, DOBBS W A. *The optimal potassium concentration of cardioplegic solutions*. Ann Thorac Surg 1974; 32:75-79.
11. ROUSEAU J H, DOBBS W A, MEERAN M K. *The temperture dependence of recovery of metabolic function following hypothermic potassium cardioplegic arrest*. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 82: 117-121.
12. ELLIS R J, MAURODIS C, GARDNER C. *Relationships between atrioventricular arrhythmias and concentration of K ion in cardioplegic solutions*. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80:517-26.
13. ENGLEMAN R M, AURIL J, O'DONOGHUE M J. *Safety of prolonged ischemic arrest using hypothermic cardioplegia*. J Thoracic Cardiovasc Surg 1980; 79:705-12.
14. BUCKBERG G D, BRAZIER J R, NELSON R L. *Studies of effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during C.P.B.* J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 77:87-94.
15. NISHI T, GUILMETTE J E Y WAKABYASHI A. *Experimental evaluation of myocardial preservation technique*. Ann Thorac Surg 1980; 30:349-355.
16. SHAPIRA N, KIRSH M M, JOCHIM Y COL. *Comparison of the effects of blood cardioplegia to cristalloid cardioplegia on myocardial contractility in man*. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80:647-655.
17. CUNNINGAM J N, ADAMS P X, KNOPP E A. *Protection of ATP ultrastucture and ventricular function after aortic cross-clamping and reperfusion*. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78:708-720.
18. SINGH A K, FARRUGIA R, TEPLITZ C Y COL. *Electrolytes versus blood cardioplegia*. Ann Thorac Surg 1987; 33:218-237.
19. ROBERTS A J, MORAN J M, SANDERS J H Y COLS. *Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia*. Ann Thorac Surg 1982; 33:421-433.
20. TAIT G A, BOOKER P D AND WILSON G J. *Effects of multidose cardioplegia solution buffering on myocardial tissue acidosis*. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83:824-29.
21. SWAIN J A, WHITE F N, PETER R M Y COLS. *The effects of pH on the hypotermic ventricular fibrillation threshold*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:445%451.
22. FUMIO Y, MANNING A S, BRAIMBRIDGE M V Y COLS. *Cardioplegia and slow-channel blockers*. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:252-261.
23. GUYTON R A, DORSEY L M, COLGANT Y COLS. *Calcium-channel blockade as an adjunct to heterogenous delivery of cardioplegia*. Ann Thorac Surg 1983; 35:626-632.
24. CLARK R E, MAGOVERN G S, CHRISTLIEB F Y Y COLS. *Nifedipine cardioplegia experience*. Ann Thorac Surg 1983; 36:654-68.
25. LAZAR H L, BUCKBERG G D, MANGANARO A M Y COLS. *Reversal of ischemic damage with aminoacid substrate enhancement during reperfusion*. Surgery 1980; 88:702-710.
26. ROBINSON L A, BRAIMBRIDGE M V AND HEARSE D J. *Creatine phosphate: An additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:190-200.
27. GROVER F L, FEWELL J G, GHIDON J J Y COL. *Comparison of roller pump versus pressurized bag administration of potassium cardioplegic solution*. Ann Thorac Surg 1982; 34:278-286.
28. MOLINA J, GANIK S, VOSS D M. *How should clear cardioplegia be administered*. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 84:762-772.
29. LILLEHEI C W, DWALL R A, GOTTL V L Y COL. *The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion*. Dis Cheat 1956; 30: 123-128.
30. FABIANS J, CARPENTIER A F. *Comparative evaluation of retrograde cardioplegia through the coronary sinus and the right atrium*. Circulat 1983; 111:251
31. UCKBERG G D. *Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion*. J Thorac. Cardiovasc Surg 1987; 93:127-139.