

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 434**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 33/06** (2006.01)  
**A61K 33/14** (2006.01)  
**A61K 31/047** (2006.01)  
**A61K 31/133** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/RU2015/000353**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16007041**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15819585 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3167874**

54 Título: **Solución cardiopléjica universal (variantes)**

30 Prioridad:

**11.07.2014 RU 2014128455**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.05.2019**

73 Titular/es:

**LIMITED LIABILITY COMPANY (100.0%)  
ul. Rabochaya 2a/1 KhimkiMoskovskaya obl.  
Khimki 141401, RU**

72 Inventor/es:

**VOLGUSHEV, VALENTIN EVGENEVICH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 713 434 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Solución cardiopléjica universal (variantes)

Campo técnico

Este invento se relaciona con la medicina, más específicamente, con la cirugía cardíaca, y se puede utilizar para proteger el corazón de la isquemia cuando se administra cardioplejía.

Antecedentes de la invención

5 Las soluciones y los métodos cardiopléjicos disponibles para administrar la cardioplejía se describen en el artículo de D.Yu. Romanovsky "The Pathophysiological Evaluation of Methods for Myocardium Protection in Coronary Artery Bypass Surgery with Cardiopulmonary Bypass". Extended abstract of Cand. Sci. (Med.), St. Petersburg, 2004 [1]. El autor identifica las siguientes técnicas básicas de cardioplejía:

10 1. Cardioplejía cristaloides fría (CCC) y perfusiones hipotérmicas. En la realización de estudios comparativos, el autor utilizó la cardioplejía cristaloides fría (CCC) sugerida por B.A. Konstantinov en 1981 y basada en la aplicación consecutiva de dos formulaciones de solución: una de alto potasio para la parada cardíaca y otra de bajo potasio para las perfusiones posteriores. Entre los inconvenientes de este método están una necesidad de enfriar el corazón y todo el cuerpo y la utilización de una solución cardiopléjica como un sustituto de la sangre en el miocardio, creando de este modo un riesgo considerable de complicaciones quirúrgicas.

15 2. Cardioplejía potásica intermitente de sangre caliente (IWBPC) y perfusiones normotérmicas. El autor realizó sus estudios comparativos basados en un procedimiento de administración de cardioplejía descrito anteriormente por A.M. Calafiore y coautores > CalafioreAM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia. Ann Thorac Surg 1995 Feb; 59:398-402) que incluye la administración de una solución de cloruro de potasio puro al 30% en la línea de cardioplejía sanguínea. Por lo tanto, dicho método no requiere una solución cardiopléjica especial. La mezcla cardiopléjica es una combinación de sangre y cloruro de potasio. La desventaja de este método es un alto riesgo de errores en la dosis y en el tiempo de administración del medicamento. Los niveles altos de potasio pueden dar como resultado un fallo para restaurar la función cardíaca, mientras que los niveles bajos de potasio pueden conducir a una reanudación repentina de los latidos cardíacos, agotamiento de los recursos energéticos y, como consecuencia, a una isquemia miocárdica. Otra desventaja de este método es que la mezcla cardiopléjica carece de agentes adicionales para proteger el miocardio. Esto puede tener consecuencias negativas, cuando durante la cirugía sea necesario interrumpir la administración de cardioplejía durante mucho tiempo para limpiar el sitio quirúrgico de sangre.

20 30 3. Cardioplejía potásica de sangre fría (CBPC) y perfusiones normotérmicas ("cuerpo caliente, corazón frío"). Este método implica la utilización de soluciones cardiopléjicas cristaloides mezcladas con sangre fría para la infusión en el corazón. Para realizar estudios comparativos, el autor "propuso e introdujo en la práctica clínica una solución sencilla y generalmente disponible para la administración de cardioplejía sanguínea. Dicha solución se prepara predominantemente a base de soluciones oficiales con mínimos componentes...". Entre los inconvenientes de este método hay que mencionar su incapacidad para evitar un impacto negativo de la hipotermia sobre el miocardio, ya que la sangre fría deja de mantener adecuadamente la base ácida y la homeostasis osmótica y es incapaz de penetrar en los capilares más pequeños debido a una mayor viscosidad y edema intersticial.

Además de lo anterior, cabe señalar lo siguiente.

40 El procedimiento CCC descrito en [1], que implica dos soluciones autopreparadas de formulaciones bastante complicadas -una de alto potasio para el paro cardíaco y otra de bajo potasio para perfusiones posteriores- rara vez se utiliza en la práctica. Las razones son la gran cantidad de mano de obra necesaria para preparar dichas soluciones y la necesidad de controlar la calidad de los medicamentos resultantes. En la mayoría de los casos, el paro cardíaco y el mantenimiento de la asistolia durante el procedimiento CCC se logran utilizando soluciones cardiopléjicas cristaloides disponibles en la industria, por ejemplo, Custodiol. Durante años de aplicación de este procedimiento, se han desarrollado docenas de otras formulaciones para la cardioplejía fría, pero el desafío de reducir las complicaciones quirúrgicas asociadas con el enfriamiento del miocardio y de todo el cuerpo y la utilización de sustitutos sanguíneos sigue pendiente.

50 Una alternativa a la cardioplejía cristaloides fría es la cardioplejía por sangre caliente, que emplea la sangre caliente del propio paciente para la protección miocárdica. Sin embargo, no hay soluciones técnicas generalmente establecidas o comúnmente obvias en este campo. Algunos autores optan por combinar procedimientos

cardiopléjicos de sangre fría y caliente. Por lo tanto, la utilización del procedimiento IWBPC (inyecciones de cloruro de potasio) [1] realizado sin enfriamiento debe evitar las complicaciones relacionadas. Sin embargo, en la invención RU 2195878 C2 titulada Method for Patient Protection in Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Oblast Clinical Hospital No 1, Sverdlovsk Oblast) [2], se sugiere proporcionar una protección adicional del miocardio mediante el enfriamiento del mismo mientras se mantiene la temperatura corporal normal del paciente: "La solución cardiopléjica se enfría a 6-8 °C y se infunde dentro del lecho coronario de forma intermitente a intervalos de 25 a 30 minutos, mientras que se proporciona un enfriamiento local adicional del miocardio colocando hielo estéril triturado dentro de la cavidad pericárdica." El procedimiento CBPC descrito en [1] se basa en la aplicación de una solución cristaloide para la cardioplejía por sangre fría, es decir, en la mezcla de sangre fría y una solución sustitutiva de la sangre. En la hipotermia, la sangre pierde su función de transporte, ya que su viscosidad y su afinidad al oxígeno de la hemoglobina aumentan, y eso, en el mejor de los casos, hace que su utilización para la protección cardiaca sea poco práctica o, en el peor de los casos, puede causar trombosis de pequeños capilares, desarrollo de infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular afectado por parálisis de la microvasculatura como resultado de acidosis láctica y edema cerebral intersticial hipoosmótico con insuficiencia orgánica múltiple.

En el artículo "Blood Cardioplegia" de Juergen Martin y Christoph Benk, Hospital Universitario de Friburgo, Departamento de Cirugía Cardiovascular, MMCTS (9 de octubre de 2006). doi:10,1510/mmcts. 2004. 000745 [3], los autores describen varios procedimientos para la administración de la cardioplejía sanguínea y proporcionan un esquema estándar de la misma que incluye la inducción en frío hasta que se logra el paro cardíaco completo, las reinfusiones de cardioplejía de sangre fría durante 1 minuto repetidas a intervalos de 20 minutos, y la reperfusión terminal en caliente antes de liberar la pinza aórtica, es decir, cuando se completa la fase principal de la operación. En el artículo se menciona la "cardioplejía continua de sangre caliente", cuyo objetivo es prevenir cualquier lesión miocárdica reperfusiva antes de la liberación de la pinza aórtica. "Sin embargo, la mayoría de los cirujanos interrumpen el flujo cardiopléjico durante unos minutos durante la construcción de las anastomosis distales, lo que conduce a una isquemia miocárdica "involuntaria". Además, la sobredosis cardiopléjica es un problema potencial utilizando esta técnica". Esto especifica explícitamente que cuando se aplica cardioplejía continua con sangre caliente antes de la liberación de la pinza aórtica, los autores no tienen soluciones obvias para proteger el miocardio de la isquemia, el daño reperfusivo y la hiperpotasiemia, los principales problemas de este método. Un problema similar se señala en el libro de G.E. Morgan y M.S. Mikhail, Clinical Anesthesiology, Book 2 (traducido del inglés), M.-SPb: BRShOM-Nevsky Dialect Publ. 2000 [4], donde se menciona la utilización ocasional de cardioplejía continua de sangre caliente que puede ser superior a la cardioplejía hipotérmica intermitente con respecto a la protección miocárdica, pero la falta de disponibilidad de un campo incruento complica el procedimiento quirúrgico y, además, la cirugía cardiaca normotérmica se realiza en ausencia de protección hipotérmica, especialmente, con respecto al cerebro.

En consecuencia, en base a las fuentes antes mencionadas se puede concluir que hasta la fecha las técnicas de cardioplejía continua con sangre caliente no han sido adecuadamente elaboradas y las respectivas composiciones cardiopléjicas especiales no han sido suficientemente desarrolladas.

El análogo más cercano de esta invención es un medicamento reivindicado en la patente de RF 2145843 [5] y destinado a ser utilizado para la cardioplejía sanguínea continua. Dicha patente cubre dos tipos de soluciones NCS1 y NCS2 (en adelante en la presente memoria NCS significa solución cardiopléjica normotérmica) que comprenden cloruro de potasio, sulfato de magnesio, tris-(hidroximetil)-aminometano (trometamol), y manitol. Las soluciones difieren considerablemente en el contenido de cloruro de potasio: en NCS1 (solución de alto contenido de potasio), la concentración de cloruro de potasio es de 7,0-8,0 g/L; sulfato de magnesio, 2,17-2,27 g/L; trometamol, 0,06-0,08 g/L; y manitol, 28,84-34,09 g/L; mientras que en NCS2 (solución de bajo contenido de potasio), la concentración de cloruro de potasio es 1,91-2,08 g/L; sulfato de magnesio, 2,17-2,27 g/L; trometamol, 0,04-0,06 g/L; y manitol, 44,57-49,83 g/L. De acuerdo con dicha patente, el NCS1 se utiliza para el paro cardíaco y el NCS2, para mantener la asistolia. El procedimiento descrito en [5] es el siguiente: "El NCS se mezcla continuamente con la sangre del oxigenador en una proporción de 1:4. Después del pinzamiento cruzado aórtico, se infunde NCS en el corazón durante 6 minutos. Se infunde una mezcla de NCS1 y sangre a una tasa de 250-300 ml/min. Para mantener la asistolia, se infunde una mezcla de NCS2 y sangre a una tasa de 100-150 ml/min en la misma proporción de 1:4. Al terminar la fase intracardiaca de la operación, la infusión de NCS se detiene".

Se sabe a partir de artículos que la desventaja de la NCS1 es el riesgo de complicaciones durante el paro cardíaco, mientras que la desventaja de la NCS2 es el riesgo de reiniciar las actividades ventriculares (en aproximadamente el 2,5% de los pacientes) y auriculares (en aproximadamente el 5% de los pacientes) durante la operación (L.A. Bokeriya, V.E. Volgushev, R.R. Movsesyan, R. Aibazov, I.I. Berishvili e I.Yu. Sigaev. Utilización de una solución cardiopléjica normotérmica en la revascularización miocárdica (en ruso), Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Thoracic and Cardiovascular Surgery), No.4, 2006, p.5). Además, el inconveniente de la NCS1 y la NCS2 es una necesidad de hacer una pausa para cambiar el tipo de solución, lo que puede conducir a la reanudación de la actividad cardíaca y puede tener un impacto adverso en la protección miocárdica. Cabe señalar que una necesidad de cambiar a la otra solución puede surgir no sólo en la fase inicial de la cardioplejía cuando se trata de mantener la

asistolia, sino también durante la operación en caso de reanudación espontánea de la actividad cardíaca. Si la actividad bioeléctrica del corazón se reanuda durante la operación, es necesario reinfundir NCS1 y a continuación NCS2 (L.A. Bokeriya, V.A. Lishchuk, I.Yu. Sigaev, M.V. Zatevakhina, D.Sh. Gazizova, L.V. Sadykina, V.E. Volgushev, R.S. Ovchinnikov, A.V. Bulatov, y S.G. Khachatryan. Cirugía cardíaca normotérmica. Análisis comparativo de la hemodinámica en las operaciones de revascularización miocárdica bajo hipoglucemia y normotermia (en ruso). Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Fisiología Clínica de la Circulación), 2006, No.3, p.63).

Las desventajas de los dos tipos de solución son las siguientes:

- 10 • Crear un riesgo de lesión miocárdica debido a una posible perturbación errónea de la secuencia de soluciones aplicadas;
- Reducir la eficacia del tratamiento de la cardioplejía, que es especialmente importante en las operaciones cardíacas pediátricas, así como en las cirugías de los recién nacidos y de los bebés de bajo peso en el pecho;
- Incrementar los gastos logísticos en la adquisición y almacenamiento de dos tipos de medicamentos.

15 La búsqueda de soluciones cardiopléjicas de alta potencia que permitan una mejor protección miocárdica, la expansión de las indicaciones quirúrgicas y la reducción de la mortalidad operatoria cardíaca con baipás cardiopulmonar utilizando cardioplejía sanguínea, y que posean características tales como la versatilidad, la simplicidad de preparación y utilización y la disponibilidad comercial, es una de las áreas centrales en el diseño de nuevas soluciones cardiopléjicas.

Resumen de la invención

20 Los inventores se esforzaron por seguir desarrollando el enfoque de la cardioplejía sanguínea descrito en [5], incluidos los que tienen como objetivo utilizar una solución cardiopléjica tanto para lograr como para mantener la asistolia.

Los inventores analizaron las composiciones de las soluciones cardiopléjicas descritas en [1-5] así como las opciones de terapia de infusión aplicadas en cirugía cardíaca con baipás cardiopulmonar.

25 La mayoría de las composiciones cardiopléjicas contienen cloruro de potasio y, en muchos casos, sulfato de magnesio. Son precisamente los iones de potasio y magnesio los responsables de la parada cardíaca. Al mismo tiempo, en la terapia de infusión a menudo se emplean soluciones especiales para ajustar los niveles de pH, aumentar la osmolaridad, regular la composición iónica de la sangre, compensar la pérdida de sangre y llenar el volumen de la máquina cardiopulmonar. Dichas soluciones también pueden contener varias sales de potasio y magnesio. Para calcular correctamente el volumen de solución cardiopléjica que se debe administrar en la sangre de un paciente, es deseable expresar los contenidos de potasio y magnesio en términos del número de iones de potasio y magnesio más que en términos del volumen de las sales respectivas. Esto simplifica el cálculo del número de iones en la sangre del paciente cuando se lleva a cabo la terapia de infusión concomitante.

30 Se preparó una solución de NCS1 de alto contenido en potasio de acuerdo con [5] con una concentración de cloruro de potasio igual a 7,45 g/L; sulfato de magnesio, 2,2 g/L; trometamol, 0,08 g/L; y manitol, 30 g/L. Después de la esterilización, el nivel de pH era de 7,7. Dicha solución se utilizó para la administración de cardioplejía sanguínea en la cirugía de baipás coronario y para el control de la vida útil de la solución. En [5] se reivindicó que la vida útil a temperatura ambiente era de hasta 12 meses.

35 Dicha solución fue utilizada en 18 operaciones. En las primeras 9 operaciones, para lograr la asistolia, la solución se infundió primero en una proporción de 1:4 con sangre a una tasa de 250-300 ml/min durante 6 minutos. Siete pacientes experimentaron asistolia en un lapso de 1 a 2 minutos y dos pacientes en un lapso de 3 a 6 minutos. Siempre que los otros nueve pacientes no experimentaron asistolia en 3 minutos, la proporción de la solución en la sangre se cambió a 1:2. Esto se hizo para cuatro pacientes, y todos ellos experimentaron asistolia en un lapso de un minuto después de cambiar la proporción de la solución en la sangre, es decir, en un lapso de 3 a 4 minutos después de comenzar la infusión. Después de la aparición de la asistolia en los primeros 9 pacientes, la solución se infundió a una tasa de 100-150 ml/min y en una proporción de 1:8 con la sangre. Dos pacientes experimentaron la reanudación de la actividad electromecánica ventricular y tres pacientes la actividad auricular. En todos estos casos, la proporción de la solución en la sangre se cambió a 1:2 en un lapso de un minuto, lo que siempre condujo a la reaparición de la asistolia. A los otros 9 pacientes en asistolia también se les administró la solución a una tasa de 100-150 ml/min, pero esta vez la proporción de la solución en la sangre fue de 1:6. En este caso, la actividad ventricular se observó sólo en un paciente. Aquí, de nuevo, la proporción de la solución en la sangre se cambió a 1:2 en un lapso de un minuto seguido de la reanudación completa de la asistolia. En dichos 9 pacientes, antes de

detener el flujo cardiopléjico para limpiar el sitio quirúrgico antes de realizar la anastomosis distal, se cambió la proporción de la solución en la sangre en 1 minuto a 1:2. Dichos 9 pacientes no experimentaron la reanudación de la actividad cardiaca electromecánica ni durante ni después de la realización de las anastomosis distales.

5 Se encontró que después de 3 meses de almacenamiento, el nivel de pH de la solución de NCS1 preparada de acuerdo con [5] comenzó a disminuir por debajo del límite establecido de 7,7. El mantenimiento de un pH ligeramente alcalino dentro de unos límites definidos es necesario para prevenir la acidosis láctica en caso de paro cardíaco. Por lo tanto, el volumen requerido de trometamol dentro de 0,06-0,08 g/L es insuficiente para permitir el nivel inicialmente establecido de pH en almacenamiento prolongado. Este es un obstáculo importante para la producción comercial de este medicamento. Para eliminar dicho obstáculo, los inventores aumentaron el volumen de trometamol a 0,06-1,0 g/L con el objetivo de mejorar el tampón de pH y compensar de este modo el aumento de la acidez de la solución en el almacenamiento a largo plazo. Sin embargo, un mayor contenido de trometamol aumenta el pH de la solución. Para mantener el nivel de pH, se propuso utilizar cualquier ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Utilizar, a este efecto, un ácido inorgánico, tal como sulfúrico o clorhídrico, requiere una precisión más alta de dosificación del mismo. Los ácidos orgánicos, tales como el cítrico o el acético, son más débiles, lo que facilita el ajuste de la dosificación. Sin embargo, el volumen absoluto requerido para los ácidos orgánicos sería entonces de dos a tres veces mayor. Una manera posible es utilizar dos tipos de ácidos, cuando, por ejemplo, el nivel de pH requerido de la solución se alcanza aproximadamente por medio de ácido clorhídrico y luego se ajusta el valor exacto por medio de ácido acético.

20 El trometamol utilizado en esta composición es una base química y se puede reemplazar por cualquier otra base aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, si un paciente tiene insuficiencia renal, hepática o respiratoria, es deseable sustituir el trometamol por bicarbonato de sodio.

25 Para un paciente con una insuficiencia renal aparente e indicación de cirugía de injerto de baipás coronario, se preparó una solución cardiopléjica sin trometamol, en la que la concentración de cloruro de potasio era de 7,45 g/L; sulfato de magnesio, 2,2 g/L; bicarbonato de sodio, 2 g/L; y manitol, 30 g/L. Después de la esterilización, el pH era de 7,7. La operación cardíaca tuvo éxito y no se produjo ningún deterioro de la función renal.

30 Una operación cardíaca con baipás cardiopulmonar implica un grave riesgo de desarrollo de edema miocárdico o cerebral. Es por eso que las soluciones cardiopléjicas generalmente se convierten en hiperosmolares. En [5], se utilizó manitol para mantener la osmolaridad entre 407-425 mOsmol/kg. En algunos casos, sin embargo, la utilización de manitol puede conducir a reacciones de hipersensibilidad expresadas como choque anafiláctico. En este caso, es razonable utilizar otros diuréticos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, los iones de sodio, glucosa, dextrosa, sorbitol, coloide o una combinación de estas sustancias.

35 Para mantener la osmolaridad a un nivel requerido de 425 mOsmol/kg en un paciente con hipersensibilidad al manitol y una indicación para la cirugía de injerto de baipás coronario, se preparó una solución cardiopléjica en donde el manitol se sustituyó por glucosa. La concentración de cloruro de potasio fue de 7,45 g/L; sulfato de magnesio, 2,2 g/L; trometamol, 0,08 g/L; y glucosa, 25 g/L. La operación cardíaca tuvo éxito y no se observaron reacciones alérgicas.

40 En la cirugía cardíaca, no se recomienda administrar diuréticos si la osmolalidad inicial del plasma sanguíneo de un paciente es superior a 320 mOsmol/kg. Dichos valores de osmolaridad pueden ser comunes en pacientes con insuficiencia renal crónica, diabetes descompensada. En estos casos, no es razonable incluir diuréticos en la solución cardiopléjica. Cuando se realiza una operación cardíaca en dichos pacientes, la osmolaridad del plasma sanguíneo se controla mediante técnicas especiales, por ejemplo, la hemodiálisis, independientemente de la utilización de una solución cardiopléjica. En nuestra práctica, para un paciente en hemodiálisis que sufría de insuficiencia renal crónica y con un aumento de la osmolaridad sanguínea y que se enfrentaba a una cirugía de injerto de baipás coronario, se preparó una solución cardiopléjica que no contenía diuréticos, en donde la concentración de cloruro de potasio era de 7,45 g/L; sulfato de magnesio, 2,2 g/L; y trometamol, 0,08 g/L. La operación cardíaca tuvo éxito y no se produjo ningún deterioro de la condición del paciente.

45 Un paciente con hipersensibilidad al sulfato de magnesio fue remitido para una cirugía de injerto de baipás de la arteria coronaria. Se preparó una solución cardiopléjica sin sulfato de magnesio, pero con un mayor contenido de cloruro de potasio. La concentración de cloruro de potasio fue de 10 g/L; trometamol, 0,08 g/L; y manitol, 30 g/L. La operación cardíaca tuvo éxito y no se observaron reacciones alérgicas. En otro caso, el paciente sufrió un infarto de miocardio y corría el riesgo de sufrir un edema cerebral. Se le asignó una terapia que incluía, entre otras cosas, inyecciones intravenosas de una solución de sulfato de magnesio al 25% con una tasa de 20 ml dos veces al día. Para la cirugía de injerto de baipás de la arteria coronaria, se preparó una solución cardiopléjica con un menor contenido de sulfato de magnesio-4 mmol/L. La concentración de cloruro de potasio fue de 7,45 g/L; sulfato de magnesio, 1 g/L; trometamol, 0,08 g/L; y manitol, 30 g/L. La operación cardíaca tuvo éxito sin que se detectara edema cerebral o miocárdico.

Para mayor investigación, se preparó una solución modificada con un mayor contenido de cloruro de potasio y trometamol, a la que se le agregó ácido clorhídrico. La concentración de cloruro de potasio fue de 8,38 g/L; sulfato de magnesio, 2,34 g/L; trometamol, 0,5 g/L; manitol, 35,9 g/L; y ácido clorhídrico, 3,2 ml/L. El nivel de pH después de la esterilización fue de 7,8. Dicha solución se empleó para la administración de cardioplejía sanguínea en la cirugía de baipás de la arteria coronaria (17 operaciones), así como para el control de la vida útil de la solución. En dichas operaciones, la solución se infundió inicialmente en una proporción de 1:4 con sangre a una tasa de 250-300 ml/min. Catorce pacientes experimentaron asistolia en un lapso de 1 a 2 minutos y uno, en el cuarto minuto. Cuando un paciente no experimentó asistolia en un lapso de 4 minutos, la proporción de la solución en la sangre se cambió a 1:2, y la asistolia ocurrió en un lapso de 1 minuto. Después de la aparición de la asistolia, la solución se infundió a una tasa de 100-150 ml/min y en una proporción con sangre de 1:8. Sólo un paciente experimentó la reanudación de la actividad electromecánica cardíaca, por lo que la proporción de la solución en la sangre se cambió en un lapso de un minuto a 1:2, y la asistolia reapareció. No se observó actividad auricular.

A continuación, se preparó una solución de cloruro de potasio bajo en la que la concentración de cloruro de potasio era de 3,0 g/L; sulfato de magnesio, 2,1 g/L; trometamol, 0,2 g/L; y manitol, 30 g/L. Se eligió el ácido acético con pH = 7,2 como ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Después de la esterilización, el pH era de 7,1. La solución preparada de este modo se empleó para administrar cardioplejía sanguínea en la cirugía de baipás de la arteria coronaria, así como para el control de la vida útil de la solución. Dicha solución se utilizó en 7 operaciones. La solución se infundió inicialmente en una proporción de 1:1 con sangre a una tasa de 250-300 ml/min. Los 7 pacientes experimentaron asistolia en un lapso de 1 a 2 minutos. Después de la aparición de la asistolia, la solución se infundió a una tasa de 100-150 ml/min y en la proporción con sangre de 1:4. Sólo un paciente mostró actividad auricular; por lo tanto, la proporción de la solución en la sangre se cambió a 1:2 en un lapso de un minuto y la actividad se detuvo.

Finalmente, se preparó una solución con un contenido muy alto de cloruro de potasio y un contenido aumentado de trometamol. La concentración de cloruro de potasio fue de 15 g/L; sulfato de magnesio, 2,5 g/L; trometamol, 1 g/L; y manitol, 40 g/L. El ácido cítrico con un pH de hasta 9,0 se tomó como un ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Después de la esterilización, el nivel de pH era de 8,9. La solución preparada de este modo se empleó para administrar cardioplejía sanguínea en la cirugía de baipás de la arteria coronaria, así como para el control de la vida útil de la solución. Dicha solución se utilizó en 10 operaciones. Durante toda la operación, la solución se infundió a una tasa de 100-150 ml/min. Para lograr la asistolia, la proporción de la solución en la sangre se hizo 1:4. Los 10 pacientes experimentaron asistolia en un lapso de 1 a 2 minutos. Después de la aparición de la asistolia, la proporción de la solución en la sangre se hizo 1:10. No se observó la reanudación de la actividad ventricular o auricular.

La técnica de variar el contenido de cloruro de potasio en la solución cardiopléjica durante la cirugía se probó en cinco pacientes. Para ello, preparamos una solución cardiopléjica con un bajo contenido en cloruro de potasio. La concentración de cloruro de potasio fue de 3,0 g/L; sulfato de magnesio, 2,1 g/L; trometamol, 0,2 g/L; manitol, 30 g/L; y ácido acético, 5,2 ml/L. Además, se empleó un dispensador de jeringa programable lleno de una solución de cloruro de potasio al 30%. La solución de cloruro de potasio se infundió desde el dispensador de jeringa dentro de la línea cardiopléjica, en donde se mezcló con la solución preparada antes de infundirla dentro del lecho coronario. En el dispensador de jeringa, se proporcionaron dos modos de infusión: uno para lograr y otro para mantener la asistolia. Las concentraciones estimadas de cloruro de potasio en la línea cardiopléjica fueron 8,38 g/L y 3,0 g/L, respectivamente.

La mezcla cardiopléjica fue alimentada a una tasa constante de 250 ml/min con una proporción de la solución en la sangre de 1:4. Para monitorizar los parámetros de la mezcla de solución cardiopléjica de propósito general y sangre a la entrada del lecho coronario B, así como los parámetros sanguíneos en el sistema de baipás cardiopulmonar, utilizamos los monitores de parámetros sanguíneos CDI™ 500 (Terumo Cardiovascular Systems Corporation) que permiten monitorizar el contenido de iones potasio en tiempo real. En el primer modo (logro de asistolia), los 5 pacientes experimentaron asistolia en un lapso de 1 a 3 minutos. Después de la aparición de la asistolia, el dispensador de jeringa pasó al modo de mantenimiento de la asistolia. Durante la limpieza del sitio quirúrgico, el flujo cardiopléjico y las bombas de infusión se interrumpieron, pero no hubo signos de reanudación de las actividades auriculares o ventriculares.

Las pruebas sobre el almacenamiento a largo plazo de nuestras soluciones con un alto contenido de trometamol (hasta 1 mg/L) y que comprenden un ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico mostraron que la vida útil de dichas soluciones a temperatura ambiente sería de al menos dos años con el mantenimiento del nivel de pH deseado en el rango de 7,1-8,9. Esto permite comercializar dichas soluciones, lo cual es de gran importancia. Con la producción farmacéutica de dichos medicamentos, inmediatamente antes de utilizarlos, se puede añadir una cantidad mínima de ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, 0,1 ml y trometamol, por ejemplo, 0,06 g/L para obtener el pH deseado teniendo en cuenta la proporción de la solución en la sangre.

Eventualmente, se ha obtenido un rango muy amplio de variación en las relaciones de componentes permitidas para la solución cardiopléjica. Dentro de este rango, dichas variantes de solución tienen sus características individuales que las hacen preferibles bajo determinadas condiciones. Por lo tanto, una tasa de infusión cardiopléjica dentro de 250-300 ml/min proporciona un flujo sanguíneo suficiente al corazón y una buena protección contra la isquemia incluso en la hipertrofia miocárdica. Para dicha tasa, una solución preferible sería una que contenga cloruro de potasio en el rango de 3 a 9 g/l. Sin embargo, dicha tasa de flujo puede ser inaceptable en algunas patologías o en la cirugía cardíaca pediátrica, ya que puede conducir a una lesión miocárdica. Una alta tasa de infusión también puede causar hemodilución, la cual puede no ser deseable bajo ciertas condiciones. Para bajas tasas de infusión (de 20 a 150 ml/min), una solución preferible sería una con un alto contenido de cloruro de potasio (de 9 a 15 g/l). La proporción de componentes de la solución se ve afectada significativamente por la proporción de la solución en la sangre. Normalmente, dicha proporción es de 1:4, ya que proporciona suficiente sangre para la protección miocárdica y, al mismo tiempo, asegura un volumen suficiente de solución cardiopléjica. Dicha proporción permite realizar una cardioplejía a largo plazo y proporcionar una protección miocárdica adecuada. Sin embargo, es posible reducir de forma segura esta proporción en el rango de 1:4 a 1:1 durante un corto periodo de tiempo, con el fin de acelerar la asistolia o saturar el miocardio con componentes de solución antes de interrumpir el flujo cardiopléjico para limpiar el sitio quirúrgico. También recomendamos una reducción temporal de dicha proporción a 1:1 en caso de reanudación espontánea de la función cardíaca o de aparición de actividad auricular hasta que se logre la reanudación completa de la asistolia. Es necesario aumentar la proporción de la solución en la sangre de 1:4 a 1:10 cuando se utiliza la misma solución para mantener la asistolia. En algunas patologías de vasos cardíacos o en la cirugía cardíaca pediátrica, es preferible tener una tasa baja y continua de administración de la mezcla de sangre y solución cardiopléjica. En este caso, un enfoque eficiente será utilizar una solución de propósito general baja en potasio y un dispensador de jeringa con una solución de cloruro de potasio para cambiar la concentración de cloruro de potasio en la mezcla de sangre y solución cardiopléjica que se está administrando.

El método descrito en la presente memoria de utilizar una solución cardiopléjica puede ser especialmente efectivo en condiciones normotérmicas, cuando la propia solución y el corazón y el cuerpo del paciente no están enfriados. La utilización de la solución cardiopléjica de propósito general ofrece la posibilidad de realizar cardioplejía durante un período ilimitado de tiempo debido a la ausencia de lesiones por isquemia y reperfusión durante y después de la infusión de la misma. Esta característica permite reducir las complicaciones quirúrgicas y amplía la gama de indicaciones para la cirugía con baipás cardiopulmonar que cubre a aquellos pacientes para los que la cirugía cardíaca en la hipotermia está contraindicada.

Dicha solución cardiopléjica también se puede utilizar en condiciones hipotérmicas en aquellos casos en que la hipotermia sea una práctica tradicional u obligatoria en una clínica cardiológica determinada, o cuando se presenten situaciones emergentes durante la cirugía y sea necesario interrumpir el flujo cardiopléjico durante un tiempo prolongado. En estos casos, se recomienda emplear hipotermia superficial (31-35 °C) o moderada (25-30 °C), ya que un enfriamiento más profundo de la solución cardiopléjica puede perjudicar las propiedades protectoras de la sangre.

El resultado técnico de la invención es mejorar la protección miocárdica, ampliar la gama de indicaciones para la cirugía y reducir la mortalidad en la cirugía cardíaca con baipás cardiopulmonar utilizando cardioplejía sanguínea. Otro resultado técnico es la generalidad de la solución cardiopléjica.

La solución cardiopléjica novedosa propuesta por los inventores en la presente memoria se llama de propósito general, ya que le permite a uno

- Utilizar un solo medicamento tanto para lograr la asistolia como para mantener la asistolia lograda, lo que hace que su aplicación sea conveniente, facilita la cirugía, mitiga el riesgo de errores en la utilización de soluciones y reduce los costos de la cirugía;
- Disponer comercialmente de dicho medicamento, en cuyo caso la vida útil del mismo es de al menos dos años manteniendo el nivel de pH requerido, preparar el medicamento inmediatamente antes de la operación y preparar el medicamento directamente en el curso de la cirugía variando sus parámetros;
- Administrar cardioplejía de acuerdo con un esquema típico o específico del paciente;
- Aplicar directamente durante la cirugía varias técnicas para cambiar los parámetros de la mezcla cardiopléjica, tales como la proporción de la solución cardiopléjica en la sangre o la concentración de cloruro de potasio en la solución cardiopléjica;
- Utilizar dicha solución cardiopléjica para la cirugía tanto en la normotermia como en la hipotermia.

Además, la solución cardiopléjica de propósito general propuesta le permite a uno

- Proporcionar un flujo continuo de solución cardiopléjica mientras se pasa del modo de parada cardiaca al modo de mantenimiento de asistolia, garantizando de este modo una protección miocárdica continua;
  - Reducir el intervalo de tiempo desde el inicio de la infusión de la mezcla cardiopléjica hasta la aparición de la asistolia;
- 5
- Mitigar los riesgos asociados con un paro cardíaco de larga duración en asistolia, la aparición de actividad cardíaca y fibrilación antes de la aparición de la asistolia, y la reanudación del latido cardíaco mientras se mantiene la asistolia;
  - Variar los parámetros de la mezcla cardiopléjica directamente durante la cirugía en función de la actividad miocárdica del paciente y de los parámetros sanguíneos bioquímicos, asistidos por ordenador o no.
- 10
- El tema de la presente invención se relaciona con una solución cardiopléjica de propósito general novedosa para su utilización en cirugía para lograr la asistolia y mantener la asistolia lograda que contiene los siguientes componentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico:
- Iones de potasio: 40,2 - 200,1 mmol/l;
- Iones de magnesio: 0 - 24,3 mmol/l;
- 15
- Base y ácido para obtener el pH de la solución de 7,1-8,9;
- Agua destilada: hasta 1000 ml.
- La base utilizada en dicho medicamento puede ser cualquier base aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, trometamol o bicarbonato de sodio.
- 20
- El ácido utilizado en dicho medicamento es uno o más ácidos aceptables desde el punto de vista farmacéutico seleccionados del grupo de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético.
- El tema de la presente invención se relaciona con una solución cardiopléjica de propósito general novedosa para su utilización en cirugía para lograr la asistolia y mantener la asistolia lograda que comprende los siguientes componentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico:
- 25
- Iones de potasio: 40,2-200,1 mmol/l;
- Iones de magnesio: 0-24,3 mmol/l;
- Base y ácido para alcanzar el pH de la solución dentro de 7,1-8,9;
- Un diurético aceptable desde el punto de vista farmacéutico para asegurar la osmolalidad entre 275-460 mOsmol/kg;
- Agua destilada: hasta 1000 ml.
- 30
- El diurético utilizado en dicho medicamento se puede seleccionar a partir de diuréticos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, manitol, glucosa, dextrosa, sorbitol.
- La composición preferida de la solución cardiopléjica de propósito general contiene los siguientes componentes:
- Cloruro de potasio: 7,45 g;
- Sulfato de magnesio: 2,34 g;
- 35
- Trometamol: 0,5 g;
- Ácido clorhídrico: 1M para alcanzar un pH de 7,6-8,0;
- Manitol: 35,9 g;
- Agua destilada: hasta 1000 ml.
- 40
- Además, la composición preferida de la solución cardiopléjica de propósito general contiene los siguientes componentes:
- Cloruro de potasio: 8,38 g;

Sulfato de magnesio: 2,34 g;

Trometamol: 0,5 g;

Ácido clorhídrico: 1M para alcanzar un pH de 7,6-8,0;

Manitol: 35,9 g;

5 Agua destilada: hasta 1000 ml.

Las dos composiciones más preferibles (para la producción industrial de una solución cardiopléjica de propósito general) son:

A. Conteniendo los siguientes componentes:

Cloruro de potasio: 7,45 g;

10 Sulfato de magnesio: 2,34 g;

Trometamol: 0,5 g;

Ácido clorhídrico: 1M para alcanzar un pH de 7,6-8,0;

Manitol: 35,9 g;

Agua destilada: hasta 1000 ml;

15 B. Conteniendo los siguientes componentes:

Cloruro de potasio: 8,38 g;

Sulfato de magnesio: 2,34 g;

Trometamol: 0,5 g;

Ácido clorhídrico 1M para alcanzar un pH de 7,6-8,0

20 Manitol: 35,9 g;

Agua destilada: hasta 1000 ml.

La solución B, a diferencia de la solución A, tiene una mayor concentración de cloruro de potasio, lo que significa que, con volúmenes de administración iguales, la mezcla cardiopléjica en este caso proporciona un inicio más rápido de la asistolia, pero exige un control más rígido del volumen de la solución infundida para evitar la hiperpotasiemia.

25 La utilización de la Solución A reduce el riesgo de hiperpotasiemia, pero aumenta el riesgo de un paro cardíaco más prolongado y el desarrollo de fibrilación.

Se ha encontrado que al administrar cardioplejía sanguínea, un mayor volumen de cloruro de potasio en la sangre reduce el tiempo hasta el inicio de la asistolia y mitiga los riesgos asociados con la fibrilación ventricular y la actividad cardíaca en el paro cardíaco.

30 Se ha encontrado que es más eficiente mantener la asistolia lograda no reemplazando una solución por otra (una de alto contenido de potasio por otra de bajo contenido de potasio), sino variando el volumen de administración de una sola solución cardiopléjica de propósito general o cambiando la proporción de los componentes activos y sangre de la solución. Al hacerlo, es posible variar el volumen de cloruro de potasio contenido en la solución cardiopléjica utilizando las siguientes técnicas:

- 35
- Cambiar el caudal de la solución en relación con el caudal sanguíneo;
  - Cambiar la concentración de cloruro de potasio en la solución mientras se mantienen constantes los caudales de solución y sangre;
  - Cambiar simultáneamente los caudales de solución y sangre;
  - Combinar las tres técnicas mencionadas anteriormente.

La elección de una técnica específica para cambiar el nivel de potasio en la mezcla cardioplejica depende de la fase de cardioplejía, de la experiencia del equipo quirúrgico y de la disponibilidad del equipo necesario para la perfusión y para mezclar los componentes de la solución.

Los siguientes procesos se entienden como fases de cardioplejía:

- 5           • El logro de asistolia inicial. Por regla general, cuando se utiliza una solución con un nivel medio de potasio (7,45-8,38 g/l) y una proporción de solución cardiopléjica y sangre igual a 1:4, la asistolia se logra en un lapso de 1 a 3 minutos y se produce sin fibrilación ventricular ni actividad auricular. Sin embargo, algunos pacientes comienzan a experimentar asistolia sólo después de más de 4 minutos y puede ocurrir después de la fibrilación, afectando por lo tanto adversamente la seguridad miocárdica. En dichos casos, recomendamos, antes de que se produzca la asistolia, aumentar el contenido de cloruro de potasio en la solución hasta 15 g/L o cambiar la proporción de la solución en la sangre de 1:4 a 1:2 o 1:1 hasta que se produzca la asistolia. Para asegurar el logro de la asistolia con la utilización de una solución con un nivel bajo de potasio (3,0-7,44 g/L), la proporción de la solución cardiopléjica en la sangre se debe cambiar de 1:1 a 1:4. Cuando se utiliza una solución con un alto nivel de potasio (8,39-15 g/L), la proporción de la solución cardiopléjica en la sangre se debe cambiar de 1:4 a 1:10;
- 10
- 15           • El logro de asistolia secundaria (en caso de que el corazón reanude repentinamente su actividad electromecánica). En este caso, para lograr una asistolia secundaria, recomendamos aumentar el contenido de cloruro de potasio en la solución hasta 15 g/l o disminuir la proporción de la solución en la sangre;
- 20           • Mantener la asistolia lograda. En este caso, recomendamos disminuir el contenido de cloruro de potasio en la solución hasta 3,0 g/L o cambiar la proporción de la solución en la sangre de 1:4 a 1:10. Si la actividad cardíaca se reanuda repentinamente mientras el paciente está en asistolia, entonces al lograr una asistolia secundaria, es necesario mantener ya sea un nivel más alto de potasio en la solución o una proporción más alta de la solución en la sangre;
- 25           • La preparación para la interrupción temporal del flujo cardiopléjico durante el tiempo de limpieza del sitio quirúrgico. La administración de la mezcla cardiopléjica se puede interrumpir durante 10-30 minutos. Se recomienda, un minuto antes del cese de la administración por cardioplejía, aumentar ya sea el contenido de cloruro de potasio en la solución (a 15 g/l) o la proporción de la solución en la sangre;
- 30           • La preparación para la terminación de la cardioplejía y la reanudación de la función cardíaca. Se recomienda que 10 minutos antes de la terminación de la cardioplejía el contenido de cloruro de potasio en la solución se reduzca a 3,0 g/L y la proporción de la solución en la sangre se cambie a 1:10.

35           Dichos componentes de la solución en concentraciones de gramos por litro permiten resolver eficientemente los problemas de cardioplejía y proporcionan funciones protectoras que incluyen la preservación de la función de bombeo del corazón, la eliminación de la acidosis, el mantenimiento del nivel de pH y la prevención del edema miocárdico y cerebral. Se tiene que señalar que la sangre también desempeña otras funciones de protección miocárdica, tales como la administración de oxígeno y nutrientes, la eliminación de productos oxidantes y proporcionar protección contra la contaminación bacteriana y viral. Es la utilización de la sangre lo que realmente elimina las limitaciones de la duración de una operación, en la que se aplica una solución cardiopléjica de uso general.

40           La proporción de componentes de solución y de sangre en la mezcla cardiopléjica puede variar de 1:1 a 1:10. Dicha proporción depende de la concentración de potasio en la solución madre y del objetivo a alcanzar en una determinada fase de la administración por cardioplejía. Como regla general, la cardioplejía se inicia con una proporción de la solución en la de sangre de 1:4. Posteriormente, siempre que surja la necesidad de interrumpir la administración de la mezcla cardiopléjica, dicha proporción se puede incrementar hasta un máximo de 1:1. Después de la aparición de la asistolia o antes de la terminación de la cardioplejía, dicha proporción se puede disminuir hasta un máximo de 1:10.

La invención se ilustra mediante los siguientes dibujos.

Figura 1

Esquema para la aplicación de una solución cardiopléjica de propósito general utilizando una bomba de rodillo de una máquina cardiopulmonar (HLM).

- 50           1 - bomba arterial HLM; 2 - conector del oxigenador para perfusión arterial; 3 - oxigenador; 4 - conector del oxigenador para perfusión coronaria; 5 - línea de tubos para perfusión sanguínea coronaria; 6 - bomba para

perfusión sanguínea coronaria; 7 - unión en T para solución madre y sangre; 8 - vial con solución madre; 9 - bomba HLM para alimentar solución madre; 10 - línea de tubos para perfusión coronaria de solución madre.

Figura 2

5 Esquema para la aplicación de una solución cardiopléjica de propósito general, en donde el contenido de cloruro de potasio se cambia durante la cirugía utilizando un dispensador de jeringa. 1 - bomba arterial HLM; 2 - conector del oxigenador para perfusión arterial; 3 - oxigenador; 4 - conector del oxigenador para perfusión coronaria; 5 - línea de tubos para perfusión sanguínea coronaria; 6 - bomba para perfusión sanguínea coronaria; 7 - unión en T para solución madre y sangre; 8 - vial con solución madre; 9 - bomba HLM para alimentación de solución madre; 10 - línea de tubos para perfusión coronaria de solución madre; 11 - dispensador de jeringa con solución de cloruro potásico.

Figura 3

10 Esquema para la aplicación de una solución cardiopléjica de uso general utilizando un dispensador de jeringa.

1 - oxigenador; 2 - dispensador de jeringa con solución madre; 3 - conector del oxigenador para perfusión arterial; 4 - conector del oxigenador para perfusión coronaria; 5 - bomba arterial HLM; 6 - bomba HLM para perfusión coronaria; 7 - línea de tubos para perfusión sanguínea coronaria.

Los ejemplos a continuación ilustran, pero no limitan esta invención.

### Ejemplo 1

15 Administración de solución cardiopléjica de propósito general (GPCS) utilizando una bomba de rodillos HLM (Fig. 1). Este es el esquema más universal. Aquí, los componentes de la GPCS son los siguientes:

Cloruro de potasio: 8,38 g;

Sulfato de magnesio: 2,34 g;

Trometamol: 0,5 g;

20 Manitol: 35,9 g;

Ácido clorhídrico: 1M para alcanzar el pH = 7,9;

Agua destilada: hasta 1000 ml.

La osmolalidad es de 440 mOsmol/kg.

25 Después del comienzo de la cirugía y la conexión del paciente a una máquina cardiopulmonar, la perfusión se realiza a una temperatura corporal y cardíaca mantenida entre 25-37°C (la temperatura óptima es de 36-37°C). Después de perforar la aorta con una cánula cardiopléjica, la solución madre se mezcla continuamente con sangre automática del oxigenador en una proporción de 1:4. Para realizar un paro cardíaco, la GPCS se infunde dentro de la raíz aórtica o directamente dentro la ostia coronaria, mientras se mantiene la presión de infusión en la raíz aórtica a un máximo de 100 mm Hg. Después del pinzamiento cruzado aórtico, la GPCS se infunde dentro del corazón durante 5 minutos para alcanzar un paro cardíaco estable. La tasa de infusión de GPCS varía de 200 a 350 ml/min. Para mantener la asistolia, la GPCS se infunde en la raíz aórtica o directamente dentro de la ostia coronaria, mientras se mantiene la presión de infusión en la raíz aórtica a un máximo de 100 mm Hg, o dentro del seno coronario, mientras se mantiene la presión de infusión de la GPCS a un máximo de 50 mm Hg. Para mantener la asistolia (, la tasa de administración de la GPCS se ralentiza a 50-150 ml/min en una proporción de la solución en la sangre de 1:8. Los parámetros del tiempo de infusión y del caudal volumétrico de la GPCS, así como las proporciones de la solución madre y la sangre automática del oxigenador, están determinados por la concentración preoperatoria de potasio en la sangre del paciente y el tamaño y la masa de su corazón. Al pasar a través del corazón, la GPCS entra en la circulación general. Después de que se completa la fase intracardiaca de la cirugía, se detiene la administración de la GPCS.

### Ejemplo 2

40 Administración de GPCS utilizando una bomba de rodillos HLM, en donde el contenido de cloruro de potasio se cambia durante la cirugía utilizando un dispensador de jeringa (Fig. 2). Este esquema es más preferible en patologías cardiovasculares, cuando se desea mantener la tasa de perfusión de mezcla cardiopléjica a un nivel constante. Aquí, los componentes de la GPCS son los siguientes:

Cloruro de potasio: 3,0 g;

Sulfato de magnesio: 2,1 g;

Trometamol: 0,2 g;

Manitol: 30,0 g;

5 Ácido acético: 1M para alcanzar el pH = 7,1;

Agua destilada: hasta 1000 ml.

El dispensador de jeringa se llena con una solución de cloruro de potasio al 30%.

Después del comienzo de la cirugía y la conexión del paciente a una máquina cardiopulmonar, la perfusión se realiza manteniendo las temperaturas del cuerpo y del corazón dentro de los 25-37°C (la temperatura óptima es de 36-37°C). Después de perforar la aorta con una cánula cardiopléjica, la solución madre se mezcla continuamente con sangre automática del oxigenador en una proporción de 1:5. La GPCS se infunde dentro de la raíz aórtica o directamente dentro de la ostia coronaria, mientras se mantiene la presión de infusión en la raíz aórtica a un máximo de 100 mm Hg. El caudal de cloruro de potasio del dispensador de jeringa se ajusta de tal manera que la concentración en la línea cardiopléjica sea de 8,0 g/L. Al lograr la asistolia, junto con la infusión de la GPCS, se alimenta la solución del dispensador de jeringa durante 5 minutos para alcanzar un paro cardíaco estable. Al mantener la asistolia, la administración de la solución desde el dispensador de jeringa se detiene mientras continúa la de la GPCS. La administración de la GPCS se puede interrumpir para limpiar el sitio quirúrgico durante 20 minutos. Si la actividad cardíaca se reanuda repentinamente, junto con la infusión de GPCS, la solución de cloruro de potasio se alimenta desde el dispensador de jeringa hasta que se alcanza un paro cardíaco completo. Al pasar a través del corazón, la GPCS entra en la circulación general. Después de que se completa la fase intracardiaca de la cirugía, se detiene la administración de la GPCS.

### Ejemplo 3

Infusión de la GPCS utilizando un dispensador de jeringa (Fig. 3). Este esquema es más preferible en cirugía pediátrica y patologías hemodinámicas significativas de vasculatura miocárdica o cuando la hemodilución sea no deseable. Aquí, los componentes de la GPCS son los siguientes:

25 Cloruro de potasio: 15,0 g;

Sulfato de magnesio: 2,5 g;

Trometamol: 1,0 g;

Manitol: 40,0 g;

Ácido cítrico: 1M para alcanzar un pH = 8,9;

30 Agua destilada: hasta 1000 ml.

Después del comienzo de la cirugía y la conexión del paciente a una máquina cardiopulmonar, la perfusión GPCS se realiza manteniendo las temperaturas del cuerpo y del corazón dentro de los 25-37°C (la temperatura óptima es de 36-37°C). Después de perforar la aorta con una cánula cardiopléjica, la GPCS alimentada mediante un dispensador electrónico de jeringa y la sangre automática oxigenada alimentada mediante una bomba de rodillos HLM se mezclan en una proporción de 1:4. Para realizar un paro cardíaco, la GPCS se infunde dentro de la raíz aórtica o directamente dentro de la ostia coronaria, mientras que la presión de infusión en la raíz aórtica se mantiene a un máximo de 100 mm Hg. La infusión inicial de la GPCS se realiza en un lapso de 3 a 4 minutos después del pinzamiento cruzado aórtico y a continuación durante otro minuto después de un paro cardíaco para asegurar una asistolia estable. Dependiendo de la concentración preoperatoria de potasio en la sangre del paciente y del tamaño y la masa de su corazón, la tasa volumétrica del flujo de solución madre desde el dispensador de jeringa varía de 40 a 70 ml/min y el caudal de sangre automática desde el oxigenador HLM varía de 160 a 280 ml/min. Al lograr una asistolia estable, el caudal volumétrico de la GPCS disminuye. El objetivo de esta fase es mantener la asistolia en un estado estable. Con este fin, la tasa volumétrica de administración de solución madre desde el dispensador de jeringa dosificadora se reduce a 6-17 ml/min, mientras que el caudal volumétrico de sangre automática oxigenada alimentada desde la bomba de rodillos HLM en una proporción de 1:8 a 1:10 se reduce simultáneamente a 48-136 ml/min. Los parámetros del tiempo de infusión y del caudal volumétrico de la GPCS, así como las proporciones de la solución madre y la sangre automática del oxigenador, se determinan por la concentración preoperatoria de potasio en la sangre del paciente y el tamaño y la masa de su corazón. Para mantener la asistolia, la GPCS se infunde

## ES 2 713 434 T3

dentro de la raíz aórtica o directamente dentro de la ostia coronaria, con una presión de infusión en la raíz aórtica mantenida a un máximo de 100 mm Hg, o dentro del seno coronario, con la presión de infusión de la GPCS mantenida a un máximo de 50 mm Hg.

Aplicabilidad industrial

Esta invención se puede utilizar en medicina humana y veterinaria.

**REIVINDICACIONES**

1. Una solución cardiopléjica universal que contiene los siguientes componentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico:
- Iones de potasio: 40,2-200,1 mmol/L;
- 5 Iones de magnesio: 0-24,3 mmol/L;
- Base y ácido para alcanzar el pH de la solución dentro de 7,1-8,9;
- Agua destilada: hasta 1000 ml,
- para su utilización en cirugía para lograr la asistolia y mantener la asistolia lograda.
2. Una solución cardiopléjica universal que contiene los siguientes componentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico:
- 10 Iones de potasio: 40,2-200,1 mmol/L;
- Iones de magnesio: 0-24,3 mmol/L;
- Base y ácido para alcanzar el pH de la solución dentro de 7,1-8,9;
- Diurético aceptable desde el punto de vista farmacéutico que proporciona osmolalidad entre 275-460 mOsmol/kg;
- 15 Agua destilada: hasta 1000 ml,
- para su utilización en cirugía para lograr la asistolia y mantener la asistolia lograda.
3. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde los componentes son los siguientes:
- Cloruro de potasio: 7.45 g;
- 20 Sulfato de magnesio: 2,34 g;
- Trometamol: 0,5 g;
- Ácido clorhídrico: 1M para alcanzar un pH de 7,6-8,0
- Manitol: 35,9 g;
- Agua destilada: hasta 1000 ml.
- 25 4. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con la reivindicación 2, donde los componentes son los siguientes:
- Cloruro de potasio: 8.38 g;
- Sulfato de magnesio, g - 2.34
- Trometamol: 0,5 g;
- 30 Ácido clorhídrico: 1M para alcanzar un pH de 7,6-8,0;
- Manitol: 35,9 g;
- Agua destilada: hasta 1000 ml.
5. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la solución tiene una vida útil de al menos dos años.
- 35 6. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la solución se emplea bajo condiciones normotérmicas e hipotérmicas.
7. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cirugía se realiza en condiciones normotérmicas.

8. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cirugía se realiza en condiciones hipotérmicas.

9. La solución cardiopléjica universal para utilizar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde para mantener la asistolia la proporción de la solución en la sangre se incrementa de 1:4 a 1:10.

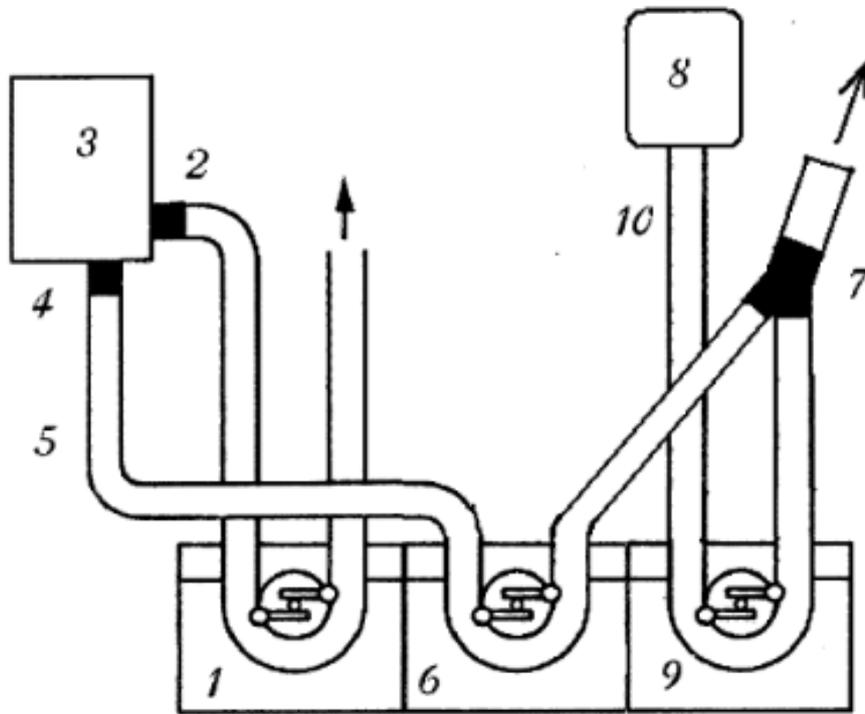


Fig. 1

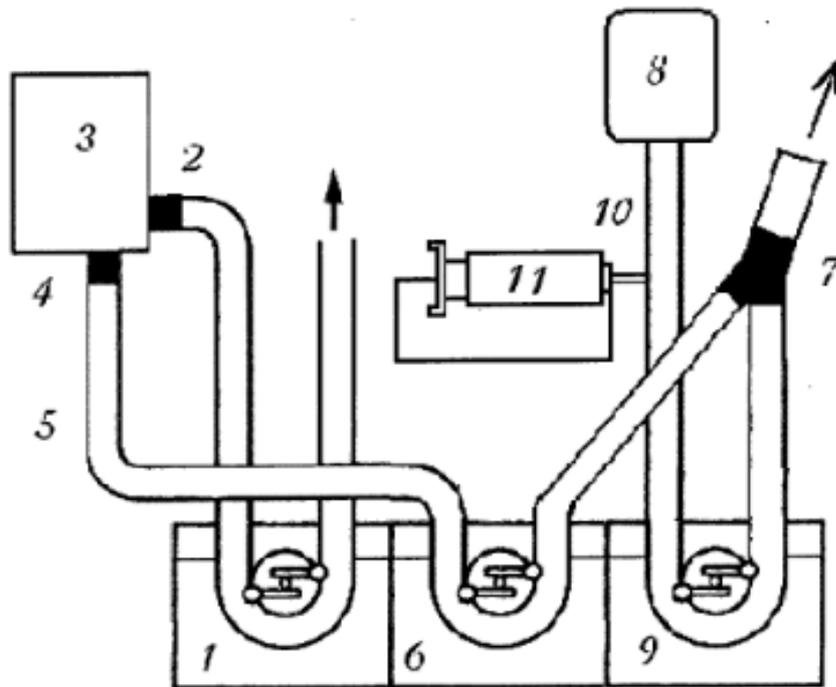


Fig. 2

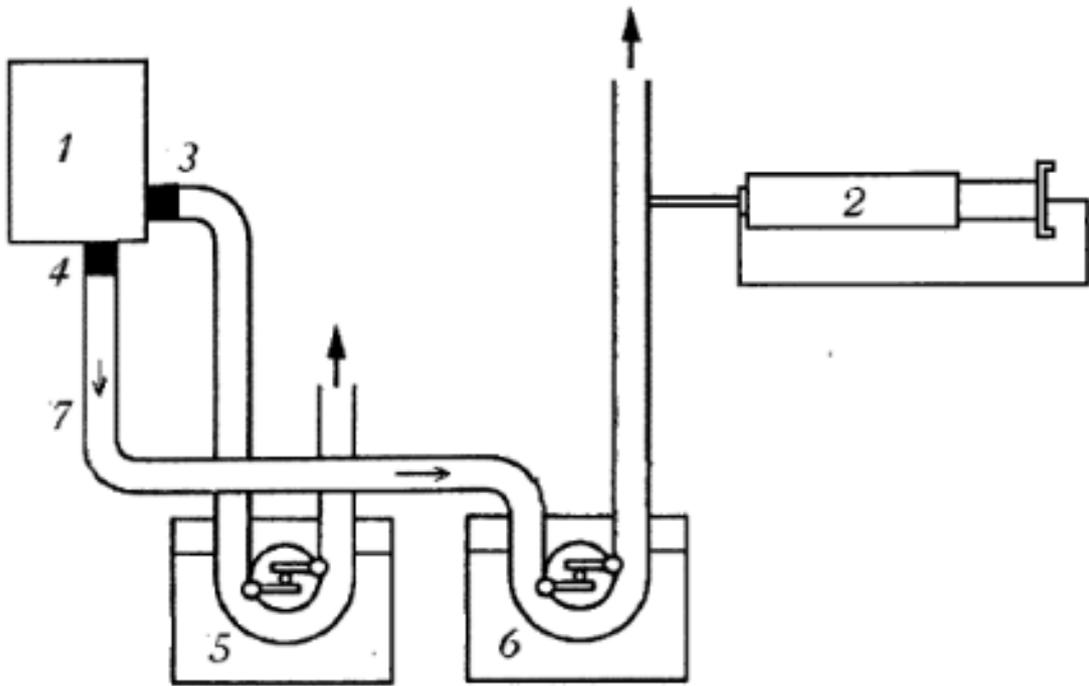


Fig. 3