

LINEE GUIDA

Linee guida per la valutazione preoperatoria del rischio cardiaco e la gestione perioperatoria del paziente cardiopatico nella chirurgia non cardiaca

Task Force per la Valutazione Preoperatoria del Rischio Cardiaco e la Gestione Perioperatoria del Paziente Cardiopatico nella Chirurgia Non Cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC) e approvate dalla Società Europea di Anestesiologia (ESA)

Autori/Membri della Task Force

Don Poldermans (Chairperson) (Olanda), Jeroen J. Bax (Olanda), Eric Boersma (Olanda), Stefan De Hert (Olanda), Erik Eeckhout (Svizzera), Gerry Fowkes (UK), Bulent Gorenek (Turchia), Michael G. Hennerici (Germania), Bernard Lung (Francia), Malte Kelm (Germania), Keld Per Kjeldsen (Danimarca), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Jose Lopez-Sendon (Spagna), Paolo Pelosi (Italia), François Philippe (Francia), Luc Pierard (Belgio), Piotr Ponikowski (Polonia), Jean-Paul Schmid (Svizzera), Olav F.M. Sellevold (Norvegia), Rosa Sicari (Italia), Greet Van den Berghe (Belgio), Frank Vermassen (Belgio)

Altri collaboratori

Sanne E. Hoeks (Olanda), Ilse Vanhorebeek (Belgio)

Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia

Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), Angelo Auricchio (Svizzera), Jeroen J. Bax (Olanda), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (Francia), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca)

Revisori del Documento

Raffaele De Caterina (Coordinatore CPG) (Italia), Stefan Agewall (Norvegia), Nawwar Al Attar (Francia), Felicita Andreotti (Italia), Stefan D. Anker (Germania), Gonzalo Baron-Esquivias (Spagna), Guy Berkenboom (Belgio), Laurent Chapoutot (Francia), Renata Cifkova (Repubblica Ceca), Pompilio Faggiano (Italia), Simon Gibbs (UK), Henrik Steen Hansen (Danimarca), Laurence Iserin (Francia), Carsten W. Israel (Germania), Ran Kornowski (Israele), Nekane Murga Eizagahevarria (Spagna), Mauro Pepi (Italia), Massimo Piepoli (Italia), Hans Joachim Priebe (Germania), Martin Scherer (Germania), Janina Stepinska (Polonia), David Taggart (UK), Marco Tubaro (Italia)

© 2009 ESC

Tradotto da Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-Cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anesthesiology (ESA). Eur Heart J 2009; 30: 2769-812.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 2): e136-e181)

Parole chiave:

Chirurgia non cardiaca; Valutazione preoperatoria del rischio cardiovascolare; Test cardiovascolare preoperatorio; Rivascolarizzazione miocardica preoperatoria; Trattamento cardiovascolare perioperatorio; Nefropatia; Malattia polmonare; Malattia neurologica; Anestesiologia; Sorveglianza cardiovascolare postoperatoria.

Abbreviazioni ed acronimi	e137	DECREASE = Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo
Prefazione	e137	DIPOM = Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity
Introduzione.....	e138	DSE = eco-stress con dobutamina
Dimensioni del problema.....	e138	EBPM = eparina a basso peso molecolare
Impatto dell'invecchiamento della popolazione	e139	ECG = elettrocardiogramma
Scopo	e139	ENF = eparina non frazionata
Valutazione preoperatoria	e140	ESC = Società Europea di Cardiologia
Rischio di eventi cardiaci in relazione alla procedura		ETE = ecocardiografia transesofagea
chirurgica	e140	FA = fibrillazione atriale
Capacità funzionale.....	e141	FEV ₁ = volume espiratorio forzato in 1 s
Indici di rischio	e142	HR = hazard ratio
Biomarcatori	e143	IAP = ipertensione arteriosa polmonare
Esami non invasivi.....	e143	IC = intervallo di confidenza
Angiografia.....	e146	IM = infarto miocardico
Strategie di riduzione del rischio	e147	INR = international normalized ratio
Strategie farmacologiche.....	e147	LR = likelihood ratio
Rivascolarizzazione.....	e156	MaVS = Metoprolol after Vascular Surgery
Patologie specifiche.....	e158	MCV = malattia cardiovascolare
Scompenso cardiaco cronico	e159	MET = equivalente metabolico
Ipertensione arteriosa	e159	NICE-SUGAR = Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation
Valvulopatie	e160	NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP
Aritmie	e161	OR = odds ratio
Insufficienza renale	e162	PaCO ₂ = volume espirato misto di gas alveolare e dello spazio morto
Malattie cerebrovascolari.....	e163	PCI = procedura coronarica percutanea
Malattie polmonari	e164	PETCO ₂ = pressione di anidride carbonica a fine espirazione
Monitoraggio perioperatorio	e166	POBBLE = Perioperative Beta-Blockade
Elettrocardiogramma	e166	POISE = Perioperative Ischaemic Evaluation
Ecocardiografia transesofagea	e167	QUO VADIS = Quinapril on Vascular ACE and Determinants of ischemia
Cateterismo cardiaco destro	e168	RM = risonanza magnetica
Alterato metabolismo glucidico	e168	ROC = receiver operating characteristic
Anestesia	e170	SCA = sindrome coronarica acuta
Gestione anestesiológica intraoperatoria.....	e170	SPECT = tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
Tecniche neuroassiali.....	e170	SYNTAX = Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery
Gestione del dolore postoperatorio	e170	TC = tomografia computerizzata
Come mettere insieme il <i>puzzle</i>	e171	TCP = test da sforzo cardiopolmonare
Bibliografia.....	e174	TIA = attacco ischemico transitorio
		TSV = tachicardia sopraventricolare
		TV = tachicardia ventricolare
		UTI = unità di terapia intensiva
		VCO ₂ = produzione di anidride carbonica
		VE = ventilazione
		VO ₂ = consumo di ossigeno
		VS = ventricolare sinistra

Abbreviazioni ed acronimi

ACC	= American College of Cardiology
ACE	= enzima di conversione dell'angiotensina
AHA	= American Heart Association
ARB	= antagonisti recettoriali dell'angiotensina
AVK	= antagonisti della vitamina K
BNP	= peptide natriuretico cerebrale
BPCO	= broncopneumopatia cronica ostruttiva
CABG	= bypass aortocoronarico
CARP	= Coronary Artery Revascularization Prophylaxis
CI	= cardiopatia ischemica

Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di illustrare il trattamento e le raccomandazioni basate sulle evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza¹.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché queste risultassero chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC e dei documenti di consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC nella sezione dedicata alle linee guida (www.escardio.org).

Brevemente, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura disponibile, per una disamina critica delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie

raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove i dati siano disponibili, sono incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza della raccomandazione a favore o contro un particolare trattamento sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida devono fornire dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il report della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC, senza alcuna partecipazione dell'industria farmaceutica.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dalle Task Force e dai gruppi di esperti. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti. Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni. Il documento viene quindi revisionato e infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche, e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni pocket e scaricabili. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli opinion leader europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e tradotte in lingua madre. I pro-

grammi di attuazione sono necessari in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'outcome ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica².

Pertanto, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. Il procedimento di elaborazione delle linee guida e della loro attuazione nella pratica clinica può ritenersi concluso solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto dell'attuazione delle linee guida sull'outcome dei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di coadiuvare il medico e gli operatori sanitari nel loro quotidiano processo decisionale, anche se il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

Introduzione

Dimensioni del problema

Queste linee guida sono incentrate sulla gestione cardiologica dei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca, vale a dire quei pazienti nei quali la presenza di coronaropatia può rappresentare una potenziale causa di complicanze durante l'intervento. Il rischio di complicanze perioperatorie dipende dalle condizioni del paziente prima della chirurgia, dalle comorbilità e dalla natura e durata dell'intervento chirurgico³. Più specificamente, le complicanze cardiovascolari possono insorgere nei pazienti con cardiopatia ischemica (CI) nota o asintomatica, disfunzione ventricolare sinistra (VS) e valvulopatie sottoposti a procedure che comportano un prolungato stress emodinamico e cardiaco. Nel caso dell'ischemia miocardica perioperatoria, due meccanismi sono importanti: (a) lo squilibrio cronico tra l'apporto di ossigeno garantito dal circolo coronarico e la richiesta metabolica che si manifesta clinicamente come una CI stabile causata da un restringimento delle arterie di conduttanza; e (b) la rottura della placca coronarica dovuta a processi infiammatori vascolari che si manifesta clinicamente come una sindrome coronarica acuta (SCA). Di conseguenza, sebbene la disfunzione VS possa svilupparsi in età giovanile per una serie di meccanismi, la morbilità e la mortalità perioperatorie interessano prevalentemente la popolazione adulta sottoposta ad interventi di chirurgia maggiore non cardiaca.

Per una migliore comprensione dell'entità del problema a livello europeo occorre tenere in considerazione (a) le dimensioni della popolazione adulta sottoposta a chirurgia non cardiaca e (b) il rischio medio di complicanze cardiache nell'ambito di tale popolazione. Sfortunatamente, per l'Europa non esistono dati sistematici né sul numero annuo e sulla tipologia degli interventi né sull'outcome dei pazienti ed in molti paesi la raccolta delle informazioni avviene a livello nazionale, con enormi differenze nella definizione, quantità e qualità dei dati. In Olanda, su una popolazione di 16 milioni di abitanti, tra il 1991 e il 2005 sono state eseguite in media 250 000 procedure di chirurgia maggiore all'anno in pazienti di età >20 anni, pari a un tasso annuo dell'1.5%⁴. Quando queste cifre vengono riportate all'Europa con una popolazione complessiva di 490 milioni di abitanti, si ottiene una stima grezza di 7 milioni di interventi maggiori all'anno in pazienti a rischio cardiovascolare.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

I dati sull'outcome cardiovascolare possono essere desunti solo da un numero limitato di ampi studi clinici e registri, che sono stati condotti in pazienti candidati a chirurgia non cardiaca. Lee et al.⁵ hanno esaminato 4315 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva maggiore in un ospedale terziario di insegnamento nel periodo compreso tra il 1989 e il 1994, riportando complicanze cardiache maggiori in 92 pazienti (2.1%), fra cui morte cardiovascolare e infarto miocardico (IM). In una coorte di 108 593 pazienti consecutivi sottoposti ad intervento chirurgico tra il 1991 e il 2000 presso un ospedale universitario olandese, la mortalità perioperatoria è stata dell'1.7% (n = 1877), di cui lo 0.5% (n = 543) imputabile a cause cardiovascolari⁶. Gli studi DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo)-I, -II e -IV hanno arruolato 3893 pazienti chirurgici a rischio intermedio-alto tra il 1996 e il 2008, di cui 136 (3.5%) sono andati incontro a morte cardiovascolare o IM perioperatori⁷⁻⁹. Sempre in riferimento all'outcome clinico, ulteriori evidenze derivano dallo studio POISE (Perioperative Ischaemic Evaluation), condotto negli anni 2002-2007, che ha arruolato 8351 pazienti candidati a chirurgia non cardiaca¹⁰. La mortalità perioperatoria è stata del 2.7% (n = 226), di cui l'1.6% (n = 133) dovuto a cause cardiovascolari, mentre IM non fatale è stato osservato nel 4.4% dei casi (n = 367). Le differenze nei dati di incidenza fra i vari studi sono fondamentalmente legate alla selezione dei pazienti e alla definizione dell'endpoint IM – la chirurgia maggiore non cardiaca è associata ad un'incidenza di morte cardiovascolare tra 0.5-1.5% e di complicanze cardiache maggiori tra 2.0-3.5%. Quando questi dati vengono rapportati alla popolazione degli stati membri dell'Unione Europea, si ottengono 150 000-250 000 complicanze potenzialmente letali all'anno ascrivibili ad interventi di chirurgia non cardiaca.

Impatto dell'invecchiamento della popolazione

Nell'arco dei prossimi 20 anni, il progressivo aumento dell'età media della popolazione si tradurrà in un forte impatto sulla gestione perioperatoria dei pazienti. Si stima che la popolazione anziana necessiti di interventi chirurgici in misura 4 volte superiore rispetto al resto della popolazione¹¹ e, anche se non sono disponibili dati sul totale dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in Europa, si prevede che entro il 2020 il numero aumenterà del 25% e che durante tale periodo la popolazione anziana incrementerà di oltre il 50%. Il numero complessivo di procedure chirurgiche aumenterà ancora più velocemente in ragione della crescente frequenza di interventi correlati con l'età¹². I risultati della US National Hospital Discharge Survey evidenziano che, in generale, il numero di interventi chirurgici aumenterà praticamente in tutte le fasce di età, in particolar modo nei soggetti di mezza età ed anziani (Tabella 3).

Tabella 3. Numero di dimissioni per intervento chirurgico nei periodi 1994-1995 e 2004-2005 per fascia di età riportato dalla US National Hospital Discharge Survey (ospedali a breve degenza, non federali)¹⁵.

Età (anni)	N. procedure (migliaia)		Variazione %
	1994-1995	2004-2005	
18-44	7311	7326	+2.1
45-64	4111	5210	+26.7
65-74	3069	3036	-1.1
≥75	3479	4317	+24.1
≥18	17 969	19 889	+10.7

La demografia dei pazienti sottoposti a chirurgia mostra un trend verso un progressivo incremento del numero dei pazienti anziani e delle comorbilità¹³. Se da un lato si registra una diminuzione della mortalità cardiovascolare nella popolazione generale, dall'altro la prevalenza di CI, scompenso cardiaco e fattori di rischio cardiovascolare, soprattutto il diabete, è in continuo aumento. La comorbilità più frequente nell'anziano candidato ad intervento di chirurgia generale è rappresentata dalla malattia cardiovascolare (MCV). Sulla base dei dati provenienti dalla medicina generale, si stima che il 19% degli uomini e il 12% delle donne compresi nella fascia di età 75-84 anni siano affetti da una qualche forma di MCV¹⁴. Ciononostante, l'età di per sé sembra essere responsabile solo di un modesto incremento del rischio di complicanze, laddove questo sembra essere maggiormente associato all'urgenza della procedura e alle coesistenti malattie cardiache, polmonari e renali. Il numero dei soggetti colpiti è verosimilmente più alto nei paesi con elevata mortalità cardiovascolare, in particolare quelli dell'Europa centrale e dell'Est. Pertanto, queste condizioni incidono in maniera rilevante sulla valutazione del rischio più che il fattore età di per se stesso.

Scopo

Non essendovi attualmente delle linee guida ESC ufficiali sulla valutazione preoperatoria del rischio e sulla gestione del rischio cardiovascolare perioperatorio, l'obiettivo è quello di promuovere un approccio standardizzato e basato sull'evidenza. Le linee guida raccomandano di eseguire una valutazione pratica e sequenziale del paziente in funzione sia dei fattori di rischio clinici e dei risultati delle indagini strumentali sia dello stress indotto dall'atto chirurgico, così da ottenere una stima del rischio personalizzata e da poter selezionare la terapia medica, l'intervento coronarico o la tecnica chirurgica ed anestesiológica più idonei ad ottimizzare le condizioni del paziente in fase perioperatoria. Rispetto al settore non chirurgico, i dati derivanti dagli studi randomizzati, che costituiscono l'evidenza ideale su cui basare le linee guida, sono alquanto limitati e, di conseguenza, come sempre accade quando non siano disponibili studi su un determinato procedimento gestionale in chirurgia, ci si avvale dei dati provenienti dall'ambito non chirurgico, ponendo analoghe raccomandazioni accompagnate tuttavia da livelli di evidenza differenti. Particolare risalto viene dato al concetto di un uso selettivo della rivascolarizzazione coronarica a scopo profilattico, in quanto tale procedura raramente trova indicazione al solo fine di ridurre il rischio correlato alla chirurgia. La valutazione preoperatoria richiede un approccio multidisciplinare integrato tra anestesista, cardiologo, internista, pneumologo, geriatra e chirurgo. Generalmente l'intero processo viene coordinato dal medico anestesista in ragione della sua competenza nello stabilire i rischi specifici connessi a ciascuna procedura chirurgica programmata.

Uno studio osservazionale condotto in Olanda su 711 pazienti candidati a chirurgia vascolare ha evidenziato una scarsa aderenza alle linee guida¹⁶⁻¹⁸, sebbene la loro applicazione sia in grado di determinare un miglioramento dell'outcome postoperatorio. Su 185/711 pazienti (26%) che rientravano nei criteri definiti dalle linee guida ACC/AHA per essere sottoposti ad esami non invasivi preoperatori, solamente 38 (21%) hanno ricevuto indicazione ad eseguirli¹⁶. La terapia medica raccomandata dalle linee guida nella fase perioperatoria, e precisamente aspirina in associazione a statine in tutti i pazienti e betablocanti in quelli affetti da CI, è stata seguita solamente nel 41%

dei casi¹⁸. Da notare che l'utilizzo della terapia basata sull'evidenza nel periodo perioperatorio è risultato associato ad una riduzione della mortalità a 3 anni dopo aggiustamento per le caratteristiche cliniche [hazard ratio (HR) 0.65; intervallo di confidenza (IC) al 95% 0.45-0.94]. Questi dati indicano chiaramente come la qualità delle cure debba essere ancora ottimizzata in questa categoria di pazienti ad alto rischio.

Oltre a promuovere un miglioramento della gestione perioperatoria, le linee guida devono fornire delle indicazioni a lungo termine in previsione del fatto che il paziente potrà beneficiare nel tempo dei vantaggi dell'intervento chirurgico. Successivamente all'elaborazione e all'introduzione delle linee guida sulla gestione del rischio cardiovascolare nel perioperatorio, occorre monitorarne gli effetti sull'outcome, in quanto la valutazione obiettiva delle variazioni di outcome costituirà un elemento determinante per le successive revisioni di tali linee guida.

Valutazione preoperatoria

Rischio di eventi cardiaci in relazione alla procedura chirurgica

Le complicanze cardiache correlate alla chirurgia non cardiaca dipendono sia dagli specifici fattori di rischio sia dalla natura della procedura chirurgica e dalle circostanze in cui questa viene eseguita¹⁹. I fattori chirurgici che condizionano il rischio cardiovascolare sono legati all'urgenza, entità, natura e durata dell'intervento, così come alle variazioni della temperatura corporea, alle perdite ematiche e alla dislocazione di liquidi¹².

Qualsiasi tipo di intervento determina una risposta allo stress chirurgico, innescata dal danno tissutale e mediata da fattori neuroendocrini, che può indurre tachicardia o ipertensione. Le variazioni di liquidi nella fase perioperatoria contribuiscono ulteriormente ad accentuare lo stress chirurgico, sfociando in un'umentata richiesta miocardica di ossigeno. L'atto chirurgico può anche provocare alterazioni dell'equilibrio tra fattori protrombotici e fibrinolitici tali da favorire uno stato di ipercoagulabilità e possibile trombosi coronarica (elevazione del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione, aumentata attivazione ed aggregazione piastrinica, ridotta fibrinolisi). L'ordine di grandezza di tali variazioni è direttamente proporzionale all'entità e alla durata dell'intervento. Nei pazienti ad elevato rischio occorre valutare attentamente questi fattori, in quanto ciascuno di essi può causare ischemia miocardica o scompenso cardiaco, e quando necessario va ridefinito l'approccio chirurgico.

Anche se i fattori specifici del paziente rivestono un'importanza superiore a quelli strettamente connessi all'intervento nel predire il rischio cardiovascolare, non bisogna trascurare anche il tipo di procedura chirurgica non cardiaca al quale sottoporre il paziente^{6,20}. Sotto il profilo del rischio cardiovascolare, gli interventi chirurgici possono essere raggruppati in tre categorie, precisamente a basso, intermedio ed alto rischio, a cui corrisponde un'incidenza di eventi cardiaci a 30 giorni rispettivamente di <1, 1-5 e >5% (Tabella 4). Sebbene la stima risulti approssimativa, questa stratificazione del rischio fornisce una discreta indicazione riguardo all'opportunità di procedere a valutazione cardiologica, terapia farmacologica o quantificazione del rischio di eventi cardiaci.

La categoria ad alto rischio comprende gli interventi vascolari maggiori; in quella a rischio intermedio, il rischio è condizionato dall'entità, dalla durata, dalla sede, dalle perdite ematiche e dalla dislocazione di liquidi in funzione del tipo di intervento; infine, in quella a basso rischio, il rischio cardiovascolare è pressoché trascurabile a meno che il paziente non presenti specifici fattori di rischio.

La necessità, nonché l'importanza, di una valutazione cardiologica preoperatoria dipendono anche dall'urgenza della procedura. Nel caso di interventi chirurgici in emergenza, come quelli per rottura di aneurisma dell'aorta addominale, trauma maggiore o perforazione viscerale, la valutazione cardiologica, sebbene non influisca sul decorso e sul risultato della procedura, può condizionare la gestione della fase postoperatoria. Nel caso di patologie chirurgiche d'urgenza non trattate, ad esempio interventi di rivascularizzazione per ischemia acuta degli arti inferiori od operazioni per occlusione intestinale, la morbilità e mortalità associate al mancato trattamento delle condizioni sottostanti prevalgono sul potenziale rischio cardiovascolare correlato all'intervento. In queste circostanze, la valutazione cardiologica può influenzare le misure da adottare in fase perioperatoria per ridurre il rischio cardiovascolare, ma non potrà cambiare la decisione di eseguire l'intervento. Talvolta, il rischio cardiovascolare può anche influire sulla tipologia dell'intervento, orientando la scelta verso una procedura meno invasiva, ad esempio optando per l'angioplastica periferica al posto del bypass infrainguinale o per la ricostruzione extra-anatomica al posto di un intervento di chirurgia aortica, anche quando i benefici a lungo termine sono meno apprezzabili. Infine, in alcune situazioni, la valutazione cardiologica, in quanto consente di predire le complicanze cardiache perioperatorie in maniera attendibile e di stimare la successiva sopravvivenza, deve essere tenuta in debita considerazione anche nel ponderare l'op-

Tabella 4. Stima del rischio chirurgico^a (modificata da Boersma et al.⁶).

Basso rischio <1%	Rischio intermedio 1-5%	Alto rischio >5%
Chirurgia della mammella	Chirurgia addominale	Chirurgia dell'aorta ed altri interventi di chirurgia vascolare maggiore
Chirurgia odontoiatrica	Chirurgia carotidea	Chirurgia vascolare periferica
Chirurgia endocrina	Angioplastica periferica	
Chirurgia dell'occhio	Endoprotesi vascolare	
Chirurgia ginecologica	Chirurgia della testa e del collo	
Chirurgia ricostruttiva	Chirurgia neurologica/ortopedica maggiore (anca e colonna vertebrale)	
Chirurgia ortopedica minore (ginocchio)	Trapianto di polmone, rene/fegato	
Chirurgia urologica minore	Urologica maggiore	

^arischio di infarto miocardico e morte cardiaca entro 30 giorni dall'intervento di chirurgia.

portunità o meno di eseguire l'intervento in riferimento ad alcune procedure di chirurgia profilattica come il trattamento di piccoli aneurismi dell'aorta addominale o di stenosi carotidiche asintomatiche, in cui l'aspettativa di vita e il rischio chirurgico incidono significativamente sulla valutazione del potenziale beneficio della procedura.

La chirurgia vascolare assume carattere di particolare rilevanza non solo perché comporta il maggior rischio in assoluto di complicanze cardiache data l'elevata probabilità che anche le arterie coronarie siano colpite dal processo aterosclerotico, ma anche perché numerosi studi hanno dimostrato che l'adozione di adeguate misure preoperatorie può incidere sul rischio di questi pazienti. La chirurgia aortica convenzionale o con accesso infrainguinale è ritenuta una procedura ad elevato rischio⁶. La rivascularizzazione infrainguinale, per quanto meno complessa, implica un rischio cardiovascolare altrettanto, se non più, elevato della chirurgia aortica in ragione della maggiore incidenza di diabete, disfunzione renale, CI, età avanzata che caratterizza questa categoria di pazienti. Questo spiega come anche le procedure di angioplastica periferica, seppur mini-invasive, siano gravate da un rischio non del tutto trascurabile. Alcuni studi randomizzati e di comunità hanno dimostrato che il trattamento endovascolare dell'aneurisma aortico comporta un rischio cardiovascolare nettamente inferiore rispetto alla chirurgia aortica convenzionale²¹, come conseguenza probabilmente di un minor trauma dei tessuti e per l'assenza di clamping aortico e ileo postoperatorio. Tuttavia, la sopravvivenza a lungo termine non sembra subire variazioni in base al tipo di intervento, ma è invece subordinata alla patologia cardiaca sottostante²². L'endarterectomia carotidea è ritenuta una procedura a rischio intermedio, ma durante il processo decisionale occorre tenere in considerazione l'elevato rischio cardiovascolare e la sopravvivenza a lungo termine, che possono influire sulla scelta tra endarterectomia e stenting.

A differenza della chirurgia tradizionale a cielo aperto, gli interventi in laparoscopia presentano una serie di vantaggi, quali minor trauma dei tessuti, una più rapida ripresa funzionale dell'intestino, minor dolore nella sede delle incisioni cutanee e ridotta dislocazione di liquidi in relazione alla paralisi in-

testinale postoperatoria²³. Di contro, l'induzione del pneumoperitoneo che precede questo tipo di interventi comporta un innalzamento della pressione intra-addominale e una riduzione del ritorno venoso al cuore con conseguente diminuzione della gettata cardiaca ed aumento delle resistenze vascolari sistemiche. Rispetto alla chirurgia convenzionale, quindi, gli interventi in laparoscopia non riducono il rischio cardiovascolare dei pazienti con scompenso cardiaco, ma le due modalità chirurgiche devono essere valutate in maniera paritetica, specie nei pazienti da operare per obesità patologica^{24,25}.

Raccomandazione/enunciato sulla stima del rischio chirurgico

Raccomandazione/enunciato	Classe ^a	Livello ^b
L'intervento in laparoscopia comporta uno stress cardiovascolare pari a quello di chirurgia convenzionale a cielo aperto e si raccomanda di sottoporre i pazienti a relativo screening prima della procedura	I	A

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Capacità funzionale

La determinazione della capacità funzionale rappresenta uno step fondamentale nella valutazione preoperatoria del rischio cardiovascolare. Questa viene misurata in equivalenti metabolici (METs), dove 1 MET corrisponde al tasso metabolico basale. Il test da sforzo permette di ottenere una valutazione oggettiva della capacità funzionale, mentre in mancanza di tale test la riserva funzionale può essere definita sulla base della capacità a svolgere le abituali attività quotidiane. Tenuto conto che 1 MET corrisponde al metabolismo energetico in condizioni di riposo, salire due piani di scale richiede 4 METs, mentre un'attività sportiva strenua come il nuoto richiede oltre 10 METs (Figura 1).

La difficoltà di salire due piani di scale o percorrere una breve distanza di corsa (<4 METs) è indicativa di una scarsa capaci-

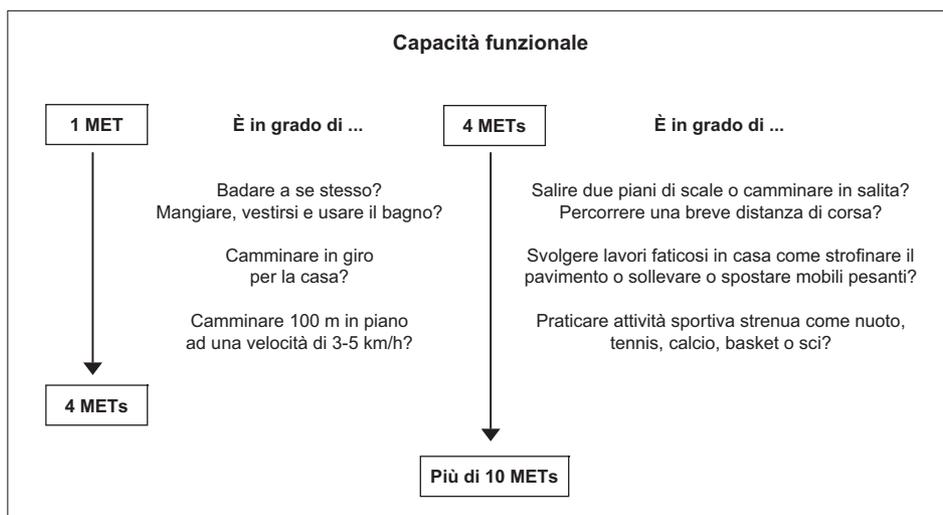


Figura 1. Stima del dispendio energetico durante varie attività. MET = equivalente metabolico. Da Hlatky et al.²⁶ e Fletcher et al.²⁷.

tà funzionale, associata ad un'aumentata incidenza di eventi cardiaci postoperatori. Una ridotta capacità funzionale è risultata associata ad un incremento della mortalità nella chirurgia toracica (rischio relativo 18.7, IC 95% 5.9-59) ma non in altri interventi di chirurgia non cardiaca (rischio relativo 0.47, IC 95% 0.09-2.5)²⁸, riflettendo verosimilmente l'importanza che riveste la funzione polmonare, strettamente correlata alla capacità funzionale, quale maggiore fattore predittivo della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia toracica. Questi risultati sono stati confermati da uno studio condotto su 5939 pazienti candidati a chirurgia non cardiaca, nei quali il potere prognostico della capacità funzionale è stato calcolato in METs²⁹. All'analisi delle curve ROC (*receiver operating characteristic*), la correlazione tra capacità funzionale ed eventi cardiaci o mortalità nel postoperatorio ha mostrato un'area sotto la curva ROC di appena lo 0.664 contro un valore di 0.814 per l'età. Se si considera l'associazione relativamente modesta tra capacità funzionale ed outcome cardiovascolare postoperatorio, che valore può essere attribuito alla determinazione della capacità funzionale nella valutazione preoperatoria del rischio cardiovascolare nella chirurgia non cardiaca? Quando la capacità funzionale è elevata, la prognosi è eccellente anche in presenza di CI stabile o di fattori di rischio³⁰, non comportando quasi mai la necessità di modificare la gestione perioperatoria e la programmazione dell'intervento. Alla determinazione preoperatoria della capacità funzionale, essere in grado di salire due piani di scale o di percorrere una breve distanza di corsa sta ad indicare una buona capacità funzionale. Al contrario, quando questa risulta ridotta o indeterminata, la stratificazione preoperatoria del rischio e la gestione perioperatoria dovranno essere definite sulla base dei fattori di rischio presenti in rapporto al rischio chirurgico.

Indici di rischio

Una strategia efficace volta a ridurre il rischio di complicanze cardiache perioperatorie deve prevedere una valutazione cardiologica basata sull'anamnesi da effettuarsi prima di ogni procedura. Questo è importante per due ordini di motivi. Primo, i pazienti che dopo attenta valutazione iniziale sono ritenuti a basso rischio possono essere avviati direttamente al chirurgo, in quanto difficilmente potrà essere conseguita un'ulteriore riduzione del rischio perioperatorio tramite appropriate strategie. Secondo, un trattamento farmacologico per la riduzione del rischio è maggiormente costo-efficace nei pazienti che presumibilmente sono esposti ad un aumentato rischio cardiovascolare. Ulteriori indagini non invasive mediante tecniche di imaging cardiaco possono essere eseguite nei pazienti a rischio più elevato, anche se limitatamente a quelli nei quali l'esito di questi esami può modificare l'approccio gestionale. Naturalmente, l'entità della valutazione cardiologica preoperatoria deve essere personalizzata in funzione delle condizioni cliniche del paziente e del livello d'urgenza dell'intervento. Nei casi di chirurgia in emergenza, la valutazione deve essere necessariamente circoscritta, anche se nella maggior parte delle situazioni cliniche può essere adottato un approccio maggiormente estensivo e sistematico con una valutazione del rischio cardiovascolare dapprima basata sulle caratteristiche cliniche e sul tipo di intervento e successivamente, quando indicato, comprensiva di elettrocardiogramma (ECG) a riposo, indagini laboratoristiche e stress test non invasivo.

Negli ultimi 30 anni sono stati elaborati diversi indici di rischio costruiti sull'analisi multivariata di dati osservazionali in base al rapporto tra le caratteristiche cliniche e la morbilità e

mortalità cardiovascolare perioperatoria, di cui i più noti sono quelli di Goldman (1977), Detsky (1986) e Lee (1999)^{5,31,32}. L'indice di Lee, che di fatto rappresenta una modifica di quello di Goldman, è considerato attualmente da buona parte dei medici e ricercatori il miglior indice predittivo di rischio cardiovascolare nella chirurgia non cardiaca. Questo indice è stato elaborato sulla base di dati prospettici relativi a 2893 pazienti non selezionati (e validato su ulteriori 1422 pazienti) sottoposti ad una vasta gamma di procedure e seguiti in maniera sistematica nella fase postoperatoria per la valutazione di una serie di outcome cardiaci di rilevanza clinica. L'indice di Lee comprende cinque determinanti cliniche indipendenti di eventi cardiaci maggiori perioperatori, e precisamente storia di CI, storia di vasculopatia cerebrale, scompenso cardiaco, diabete mellito insulino-dipendente e insufficienza renale, nonché un sesto fattore rappresentato dalla chirurgia ad alto rischio. Ognuno di questi fattori contribuisce in egual misura al calcolo dell'indice (1 punto ciascuno) e l'incidenza stimata di complicanze cardiache maggiori è pari a 0.4, 0.9, 7 e 11% nei pazienti con un indice rispettivamente pari a 0, 1, 2 e ≥ 3 punti. Nel dataset di validazione l'area sotto la curva ROC è risultata di 0.81, indicando un'elevata capacità di questo indice di discriminare i pazienti a rischio più elevato di eventi coronarici maggiori.

La popolazione esaminata da Lee et al., tuttavia, non può essere considerata esemplificativa di una comune coorte non selezionata di pazienti candidati a chirurgia non cardiaca, a causa della prevalenza di pazienti sottoposti a chirurgia toracica (12%), vascolare (21%) e ortopedica (35%). Inoltre, malgrado le dimensioni del campione arruolato, lo studio non aveva una potenza statistica sufficiente per rilevare un'ampia serie di determinanti dell'outcome cardiovascolare, giacché nella coorte di derivazione sono stati osservati solamente 56 eventi cardiaci. Alcuni studi di validazione esterna hanno evidenziato che l'indice di Lee risulta probabilmente subottimale nell'identificare i pazienti con fattori di rischio multipli⁶. Di fatto, il tipo di intervento chirurgico veniva suddiviso unicamente in due categorie: la prima, ad alto rischio, comprendeva le procedure intraperitoneali, intratoraciche e vascolari per via soprainguinale, mentre la seconda includeva tutte le restanti procedure eseguite con tecnica non laparoscopica, principalmente interventi di chirurgia ortopedica, addominale e vascolare di altro genere. Alcuni dati indicano che una classificazione più accurata, come quella del modello Erasmus, è in grado di fornire una migliore differenziazione del rischio⁶. In questo modello, una dettagliata descrizione del tipo di intervento e il fattore età hanno determinato un valore prognostico più elevato in relazione agli eventi cardiaci perioperatori (l'area sotto la curva ROC per la predittività della mortalità cardiovascolare è risultata aumentata da 0.63 a 0.85).

Raccomandazioni/enunciati sulla stratificazione del rischio cardiovascolare

Raccomandazioni/enunciati	Classe ^a	Livello ^b
Per la stratificazione del rischio postoperatorio, si raccomanda di utilizzare gli indici di rischio clinico	I	B
Per la stima del rischio cardiovascolare perioperatorio, si raccomanda di utilizzare l'indice di Lee con l'applicazione di sei differenti variabili	I	A

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Biomarcatori

Un marcatore biologico (biomarker) è una caratteristica oggettivamente misurabile e valutabile come indicatore di un anormale processo biologico o di un processo patogeno e di una risposta ad una terapia farmacologica. In ambito perioperatorio, i biomarker possono essere suddivisi in indicatori di ischemia miocardica o danno miocardico, di infiammazione e di funzione VS.

Le troponine cardiache T e I sono i marcatori di scelta per la diagnosi di IM, in quanto dotate di una sensibilità ed una specificità tessutale superiori a quelle di altri biomarker attualmente disponibili^{33,34}. Esse forniscono informazioni prognostiche indipendenti da e complementari a quelle di altri indicatori cardiaci di rischio importanti come lo slivellamento del tratto ST e la funzione VS. Il valore prognostico di un'elevazione anche minima della troponina è stato confermato sia in studi di comunità che in trial clinici (TACTICS-TIMI 18, FRISC II, OPUS-TIMI)^{35,36} in popolazioni tanto ad alto quanto a medio rischio. Il valore delle troponine nella valutazione del rischio in pazienti con SCA sembra essere invariato a prescindere dalla presenza o meno di insufficienza renale³³. La prognosi di mortalità per tutte le cause nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale con minime elevazioni della troponina T è 2-5 volte peggiore di quella dei pazienti con valori non misurabili. Alcune evidenze suggeriscono che un aumento anche lieve della troponina T nella fase perioperatoria è indicativo di un danno miocardico clinicamente rilevante con conseguente prognosi ed outcome sfavorevoli³⁷. Lo sviluppo di nuovi biomarker, incluse le troponine ad alta sensibilità, consentiranno di ottenere una più accurata valutazione del danno miocardico. Occorre tuttavia sottolineare che un'elevazione della troponina può essere riscontrata anche in molte altre condizioni. La diagnosi di IM senza soprallivellamento del tratto ST non deve mai essere posta esclusivamente sulla base dei biomarker.

I marker di infiammazione possono contribuire ad identificare preoperatoriamente quei pazienti con aumentato rischio di instabilità della placca. La proteina C-reattiva, una proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato, è espressa anche nelle cellule muscolari lisce di arterie colpite da aterosclerosi e risulta coinvolta in numerosi meccanismi aterogenetici e di vulnerabilità della placca, quali l'espressione delle molecole di adesione, l'induzione di ossido nitrico, l'alterata funzione del complemento e l'inibizione della via intrinseca della fibrinolisi³⁸. Ciononostante, allo stato attuale non vi sono dati sull'impiego della proteina C-reattiva quale marker per istituire strategie di riduzione del rischio in ambito chirurgico.

Il peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP) e la porzione N-terminale del proBNP (NT-proBNP) vengono rilasciati dai miociti cardiaci in risposta ad un aumento dello stress parietale miocardico in corso di scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza o meno di ischemia miocardica. In ambito non chirurgico, i livelli plasmatici di BNP e di NT-proBNP si sono dimostrati dei fattori prognostici importanti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, SCA e CI stabile³⁹⁻⁴¹, e la loro determinazione in fase preoperatoria fornisce un valore prognostico additivo per quanto riguarda la mortalità a lungo termine e gli eventi coronarici dopo interventi di chirurgia vascolare maggiore non cardiaca⁴²⁻⁴⁶.

I dati di studi controllati prospettici sull'utilizzo preoperatorio dei biomarker sono limitati e, sulla base dell'evidenza disponibile, nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca non può essere consigliata la valutazione routinaria dei livelli sierici dei biomarker quale indicatori di danno cellulare.

Raccomandazioni/enunciati sull'impiego dei biomarcatori

Raccomandazioni/enunciati	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti ad alto rischio, deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di BNP e NT-proBNP allo scopo di ottenere informazioni prognostiche indipendenti per eventi cardiaci perioperatori ed a lungo termine	IIa	B
Ai fini della prevenzione degli eventi cardiaci, non è raccomandata la determinazione routinaria dei biomarcatori	III	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
BNP = peptide natriuretico cerebrale; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP.

Esami non invasivi

Gli esami preoperatori di tipo non invasivo hanno lo scopo di fornire informazioni su tre marker di rischio cardiovascolare, e precisamente la disfunzione VS, l'ischemia miocardica e le anomalie valvolari, ciascuno dei quali è un determinante maggiore di outcome postoperatorio sfavorevole. La funzione VS viene valutata a riposo con diverse tecniche di imaging. Per la rilevazione di ischemia miocardica vengono utilizzati l'ECG da sforzo e tecniche non invasive di imaging. Il concetto generale è che l'algoritmo diagnostico per la stratificazione del rischio in base alla valutazione dell'ischemia miocardica e della funzione VS deve essere simile a quello applicato nei pazienti non chirurgici con CI nota o sospetta⁴⁷. Gli esami non invasivi devono essere presi in considerazione non solo nell'ottica di una rivascolarizzazione coronarica ma anche per definire l'attività di *counseling*, eventuali variazioni della gestione perioperatoria in funzione del tipo di intervento chirurgico, la scelta della tecnica anestesiológica e la prognosi a lungo termine. Per la valutazione di valvulopatie viene privilegiata l'eccardiografia (vedi sezione sulle patologie specifiche, paragrafo valvulopatie).

Esami non invasivi per la valutazione della malattia coronarica

Elettrocardiogramma

L'ECG a 12 derivazioni è di solito parte integrante della valutazione preoperatoria del rischio cardiovascolare nei pazienti da avviare a chirurgia non cardiaca. In particolare, in quelli con CI, l'ECG preoperatorio fornisce importanti informazioni prognostiche ed è predittivo dell'outcome a lungo termine indipendentemente dai rilievi clinici e dall'ischemia perioperatoria⁴⁸. Tuttavia, in alcuni pazienti con ischemia o infarto, il tracciato ECG può risultare nella norma o non specifico. L'esecuzione routinaria dell'ECG prima di ogni intervento chirurgico è sempre più controversa. Uno studio retrospettivo condotto su 23 036 pazienti candidati a 28 457 interventi chirurgici ha evidenziato una maggiore incidenza di mortalità cardiovascolare fra quelli con ECG alterato (1.8 vs 0.3%). Nei pazienti sottoposti a chirurgia a basso rischio o a rischio medio-basso, la differenza assoluta nell'incidenza di mortalità cardiovascolare tra i pazienti con o senza alterazioni all'ECG è stata solamente dello 0.5%⁴⁹.

Valutazione della funzione ventricolare sinistra

La funzione VS a riposo può essere valutata con pari accuratezza prima di ogni intervento di chirurgia non cardiaca mediante

Raccomandazioni per l'esecuzione dell'ECG		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ECG preoperatorio è raccomandato nei pazienti che presentano fattori di rischio e sono candidati ad intervento di chirurgia a rischio intermedio o medio-elevato	I	B
L'ECG preoperatorio deve essere preso in considerazione nei pazienti che presentano fattori di rischio e sono candidati ad intervento di chirurgia a basso rischio	IIa	B
L'ECG preoperatorio può essere preso in considerazione nei pazienti che non presentano fattori di rischio e sono candidati ad intervento di chirurgia a rischio intermedio	IIb	B
L'ECG preoperatorio non è raccomandato nei pazienti che non presentano fattori di rischio e sono candidati ad intervento di chirurgia a basso rischio	III	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
ECG = elettrocardiogramma.

la ventricolografia radionuclidica, la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), l'ecocardiografia, la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) multistrato⁵⁰. L'esecuzione routinaria dell'esame ecocardiografico non è raccomandata per la valutazione preoperatoria della funzione VS, ma può essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici che devono essere sottoposti a procedura chirurgica ad alto rischio. Una metanalisi dei dati disponibili ha dimostrato che una frazione di eiezione VS <35% ha una sensibilità del 50% ed una specificità del 91% nel predire il rischio di IM non fatale e mortalità cardiovascolare perioperatori⁵¹. Lo scarso potere predittivo della valutazione della funzione VS in relazione all'outcome perioperatorio può essere dovuto all'incapacità di individuare una severa CI sottostante. Le raccomandazioni per la valutazione preoperatoria dei pazienti (asintomatici) con rantoli cardiaci sono riportate nella sezione sulle valvulopatie.

Raccomandazioni per l'esecuzione dell'ecocardiografia a riposo		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ecocardiografia a riposo per la valutazione della funzione VS deve essere presa in considerazione nei pazienti candidati ad intervento di chirurgia ad alto rischio	IIa	C
L'ecocardiografia a riposo per la valutazione della funzione VS non è raccomandata nei pazienti asintomatici	III	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
VS = ventricolare sinistra.

Esami non invasivi per la valutazione della cardiopatia ischemica

Il test da sforzo al treadmill o al cicloergometro rappresenta la metodica di scelta per rilevare la presenza di ischemia. L'esercizio fisiologico fornisce una stima della capacità funzionale, determina una risposta della pressione arteriosa e della frequen-

za cardiaca ed identifica l'ischemia miocardica sulla base delle modificazioni del tratto ST. Nei vari studi l'accuratezza dell'ECG da sforzo è risultata estremamente variabile. Una metanalisi degli studi che hanno utilizzato il test al treadmill in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare ha riportato una sensibilità ed una specificità alquanto basse (rispettivamente 74%, IC 95% 60-88% e 69%, IC 95% 60-78%), paragonabili a quelle riscontrabili nella pratica clinica quotidiana⁵¹. Il valore predittivo positivo era solo del 10%, di contro il valore predittivo negativo era molto elevato (98%). Ciononostante, nei pazienti con limitata tolleranza allo sforzo, non è indicata la stratificazione del rischio sulla base dell'esercizio fisico per l'incapacità di questi soggetti di raggiungere la soglia ischemica. Inoltre, alterazioni preesistenti del tratto ST, soprattutto nelle derivazioni precordiali V₅ e V₆ a riposo, sono di ostacolo ad un'analisi attendibile del tratto ST. Un gradiente di severità nei risultati del test è correlato all'outcome perioperatorio: l'insorgenza di una risposta ischemica a bassi carichi di lavoro è associata ad un aumento significativo del rischio di eventi cardiaci perioperatori ed a lungo termine; viceversa, se l'ischemia si manifesta ad elevati carichi di lavoro è associata ad un rischio significativamente inferiore³⁰. La scintigrafia miocardica perfusionale o l'ecocardiografia con stress farmacologico sono maggiormente indicate nei pazienti che presentano una limitata capacità all'esercizio.

Il ruolo che riveste la scintigrafia miocardica nella stratificazione preoperatoria del rischio è ormai ampiamente riconosciuto. Nei pazienti con ridotta tolleranza allo sforzo, lo stress farmacologico (con dipiridamolo, adenosina o dobutamina) rappresenta una valida alternativa e la sua distribuzione nel miocardio viene visualizzata subito dopo l'infusione. Le immagini ottenute vengono analizzate sia durante lo stress sia a riposo allo scopo di determinare la presenza di difetti reversibili, suggestivi di aree di miocardio ischemico, o irreversibili, suggestivi di tessuto cicatriziale o non vitale.

Il significato prognostico dell'estensione dell'area ischemica valutata semiquantitativamente mediante scintigrafia perfusionale con dipiridamolo è stato analizzato in una metanalisi di studi condotti su pazienti sottoposti a chirurgia vascolare⁵², con endpoint rappresentato da mortalità cardiovascolare e IM perioperatori. Gli autori hanno incluso 9 studi per un totale di 1179 pazienti con un'incidenza di eventi a 30 giorni del 7%. In questa analisi, i pazienti con ischemia reversibile in meno del 20% dei segmenti miocardici hanno mostrato una probabilità di eventi coronarici perioperatori paragonabile a quella dei pazienti senza evidenza di ischemia. I pazienti con una maggiore estensione dei difetti reversibili sono risultati a rischio più elevato: reversibilità del 20-29% [Likelihood ratio (LR) 1.6, IC 95% 1.0-2.6], reversibilità del 30-39% (LR 2.9, IC 95% 1.6-5.1), reversibilità del 40-49% (LR 2.9, IC 95% 1.4-6.2) e reversibilità ≥50% (LR 11, IC 95% 5.8-20).

Una seconda metanalisi che ha valutato il potere prognostico di sei test diagnostici ha riportato per la scintigrafia miocardica una sensibilità dell'83% (IC 95% 77-92%) a fronte di una specificità molto più bassa pari al 47% (IC 95% 41-57%)⁵¹⁻⁵³, con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente dell'11% e 97%.

Una terza metanalisi ha incluso i risultati di 10 studi che hanno valutato la scintigrafia al tallio-201 con dipiridamolo in pazienti candidati a chirurgia vascolare nell'arco di un periodo di 9 anni (1985-1994)⁵³. L'incidenza di mortalità o IM non fatale a 30 giorni è risultata dell'1% nei pazienti con quadro scintigrafico normale, del 7% in quelli con difetti di perfusione fissi

e del 9% in quelli con difetti reversibili alla scintigrafia con tallo-201. Inoltre, 3 dei 10 studi hanno dimostrato mediante analisi semiquantitativa una più elevata incidenza di eventi coronarici nei pazienti con ≥ 2 difetti reversibili.

Complessivamente, negli ultimi anni il valore predittivo positivo per morte e IM perioperatori dei difetti reversibili è andato diminuendo, probabilmente come conseguenza di una diversa gestione perioperatoria e di un rinnovato approccio chirurgico che hanno portato ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiaci nei pazienti con ischemia miocardica documentata al test da sforzo preoperatorio. Grazie all'elevata sensibilità delle metodiche scintigrafiche nell'identificare la presenza di CI, i pazienti con immagini di perfusione normali hanno comunque una prognosi eccellente. La scintigrafia miocardica perfusionale con dobutamina ha un buon profilo di sicurezza, come documentato da una casistica di 1076 pazienti consecutivi, fra i quali solo il 3.4% ha mostrato ipotensione con un calo della pressione arteriosa sistolica ≥ 40 mmHg e il 3.8% aritmie cardiache gravi, tutte risolte spontaneamente o dopo somministrazione di metoprololo⁵⁴.

L'ecocardiografia da stress fisico o farmacologico (dobutamina, dipiridamolo), ampiamente utilizzata per la valutazione preoperatoria del rischio cardiovascolare, consente di ottenere un insieme di informazioni sulla funzione VS a riposo, sulle anomalie dell'apparato valvolare e sulla presenza ed estensione di ischemia inducibile⁵⁵. In uno studio che ha arruolato 530 pazienti è stato preso in esame il valore incrementale dell'ecostress con dobutamina (*dobutamine stress echocardiography*, DSE) nella valutazione del rischio cardiaco prima di un intervento di chirurgia non vascolare⁵⁶. All'analisi multivariata, una storia di scompenso cardiaco [*odds ratio* (OR) 4.7, IC 95% 1.6-14.0] e una soglia ischemica $< 60\%$ della frequenza cardiaca massima per l'età (OR 7.0, IC 95% 2.8-17.6) sono risultate fattori predittivi di eventi postoperatori nei pazienti con ischemia. All'esame DSE, il 60% dei pazienti è stato classificato a basso rischio (assenza di ischemia), il 32% a rischio intermedio (soglia ischemica $\geq 60\%$) e l'8% ad alto rischio (soglia ischemica $< 60\%$); l'incidenza di eventi postoperatori è risultata, rispettivamente, pari a 0%, 9% e 43%. Una recente metanalisi ha dimostrato che il DSE ha un'elevata sensibilità e specificità (85% e 70%) nel predire la mortalità cardiaca e l'IM perioperatorio⁵¹. L'esame può essere eseguito con sicurezza ed una tolleranza accettabile da parte del paziente [incidenza di aritmie cardiache ed ipotensione (definita da un calo della pressione arteriosa sistolica ≥ 40 mmHg)], ma presenta alcune limitazioni non potendo essere utilizzato in pazienti con gravi aritmie, ipertensione, aneurisma aortico di grosse dimensioni con apposizione trombotica ed ipotensione.

In linea generale, l'ecocardiografia da stress ha un elevato valore predittivo negativo (90-100%): un risultato del test negativo è associato ad un'incidenza di eventi cardiaci estremamente bassa e, quindi, ad una procedura chirurgica sicura, mentre il valore predittivo positivo è relativamente basso (25-45%), indicando che la probabilità postintervento di eventi coronarici è limitata anche in presenza di alterazioni della cinesi parietale.

Una metanalisi di 15 studi che hanno confrontato la scintigrafia al tallo-201 con dipiridamolo versus il DSE nella stratificazione del rischio prima di un intervento di chirurgia vascolare, ha evidenziato che le alterazioni rilevate con le attuali metodiche di imaging hanno un valore prognostico simile nel predire gli eventi ischemici perioperatori, ma l'accuratezza va-

ria a seconda della prevalenza di CI⁵³. Nei pazienti con una bassa incidenza di CI, l'accuratezza diagnostica è inferiore rispetto a quelli che presentano un'elevata incidenza di CI.

Anche la RM può essere utilizzata per identificare aree di ischemia, mediante l'individuazione di anomalie di perfusione e della cinesi parietale sia durante sforzo che a riposo⁵⁷. La presenza di ischemia, ancor più della CI, è associata ad eventi cardiaci avversi postoperatori e, pertanto, è da privilegiare il test funzionale alla quantificazione anatomica della stenosi. Se viene presa come riferimento la cinesi parietale (14 studi, 754 pazienti), l'accuratezza nella valutazione di ischemia è elevata, con una sensibilità dell'83% (IC 95% 79-88%) ed una specificità dell'86% (IC 95% 81-91%). Se alle anomalie della cinesi parietale viene aggiunta l'analisi dei difetti di perfusione (24 studi, 1516 pazienti), la sensibilità nella valutazione di ischemia aumenta fino al 91% (IC 95% 88-94%), a fronte tuttavia di una minore specificità che si riduce all'81% (IC 95% 77-85%). La RM con dobutamina è stata utilizzata in 102 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca⁵⁸, considerando come indice di ischemia la rilevazione di nuove anomalie della cinesi parietale. All'analisi multivariata, l'ischemia miocardica è risultata il fattore predittivo più importante di eventi cardiaci perioperatori (morte, IM e scompenso cardiaco). La RM ha consentito lo sviluppo della metodica angiografica non invasiva e l'elaborazione di una metanalisi dei dati disponibili che ha preso la CI rilevata alla coronarografia come riferimento, dimostrando all'analisi per vaso (16 studi, 2041 vasi) una sensibilità del 75% (IC 95% 68-80%) ed una specificità dell'85% (IC 95% 78-90%) e all'analisi per paziente (13 studi, 607 soggetti) una sensibilità dell'88% (IC 95% 82-92%) ed una specificità del 56% (IC 95% 53-68%)⁵⁹. Allo stato attuale non esistono dati sulla stratificazione del rischio preoperatorio.

La TC può essere utilizzata per la determinazione del calcio a livello coronarico correlato alla presenza di lesioni aterosclerotiche. Inoltre, sia la TC multistrato che quella a fascio di elettroni sono state impiegate congiuntamente all'angiografia non invasiva e una metanalisi dei dati disponibili, che ha preso la CI rilevata alla coronarografia come riferimento, ha dimostrato all'analisi per vaso (8 studi, 2726 vasi) una sensibilità dell'82% (IC 95% 80-85%) ed una specificità del 91% (IC 95% 90-92%) e all'analisi per paziente (21 studi, 1570 soggetti) una sensibilità del 96% (IC 95% 94-98%) ed una specificità del 74% (IC 95% 65-84%)⁶⁰. Al momento non esistono dati sulla stratificazione del rischio preoperatorio. Una certa cautela deve essere rivolta al rischio da esposizione a radiazioni⁶¹. L'angio-TC è stata utilizzata per escludere la coesistenza di CI in pazienti sottoposti a chirurgia valvolare, evitando così il ricorso all'angiografia coronarica invasiva⁶². Questo approccio può essere adottato anche per la stratificazione del rischio preoperatorio, anche se attualmente non vi sono evidenze disponibili a riguardo.

Come si può generare un algoritmo funzionale sulla base di questi dati? Ogni esame deve essere eseguito solamente quando può essere determinante ai fini di una diversa gestione perioperatoria. I pazienti con ischemia indotta dallo sforzo rappresentano una popolazione ad elevato rischio, nella quale la terapia medica standard non è solitamente in grado di prevenire gli eventi coronarici perioperatori⁶³. L'esecuzione di questi test nella fase preoperatoria può essere presa in considerazione nei pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio che presentano meno di tre fattori di rischio clinici, anche se in questa categoria di soggetti i benefici di una terapia cardioprotettiva sembrano poter escludere la necessità di dover ricorrere a tali

esami. I risultati dello studio multicentrico randomizzato DECREASE-II hanno dimostrato che l'incidenza di eventi cardiaci perioperatori in pazienti in terapia betabloccante sottoposti a chirurgia vascolare era già di per se stessa ridotta e che i risultati dei test e le susseguenti modifiche della gestione perioperatoria si sono rivelati superflui⁸. Nell'ambito di una casistica di 770 pazienti non sono state osservate differenze in termini di mortalità e IM a 30 giorni fra i pazienti sottoposti a stress test e quelli che non avevano eseguito alcun esame (1.8 vs 2.3%; OR 0.78; IC 95% 0.28-2.1). Ancor più rilevante, i test preoperatori hanno comportato un rinvio della procedura chirurgica di oltre 3 settimane. Allo stesso modo, per i pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio vengono formulate raccomandazioni simili, anche se non sono disponibili dati di studi randomizzati. Tenuto conto della ridotta incidenza di eventi nei pazienti candidati a chirurgia a basso rischio, è improbabile che i risultati di questi esami possano determinare un cambiamento della gestione perioperatoria nei pazienti con coronaropatia stabile.

Raccomandazioni per l'esecuzione di stress test prima di un intervento chirurgico		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Lo stress test è raccomandato nei pazienti con ≥ 3 fattori di rischio clinici ^c candidati a chirurgia ad alto rischio	I	C
Lo stress test può essere preso in considerazione nei pazienti con ≤ 2 fattori di rischio clinici candidati a chirurgia ad alto rischio	IIb	B
Lo stress test può essere preso in considerazione nella chirurgia a rischio intermedio	IIb	C
Lo stress test non è raccomandato nella chirurgia a basso rischio	III	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza; ^ci fattori di rischio clinici sono riportati nella Tabella 13.

Valutazione integrata della funzione cardiopolmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare (TCP) fornisce una valutazione globale della risposta integrata all'esercizio che coinvolge il sistema polmonare, cardiovascolare e muscolo-scheletrico. Il TCP consiste nell'esecuzione programmata di un esercizio fisico al cicloergometro o al treadmill durante il quale vengono misurate le concentrazioni dei gas sia in inspirazione che in espirazione mediante l'uso di una maschera facciale o di un bocchaglio. Mediante questo test si ottengono informazioni sull'estrazione ed assorbimento di ossigeno⁶⁴, utilizzando più comunemente i dati riguardanti il consumo di ossigeno al picco dello sforzo (VO_{2peak}) e alla soglia anaerobica (VO_{2AT}), definita come quel livello di richiesta energetica che eccede la disponibilità di ossigeno ed attiva il metabolismo anaerobico. Generalmente, un $VO_{2peak} > 15$ ml/kg/min e un $VO_{2AT} > 11$ ml/kg/min classificano un paziente a basso rischio e corrispondono all'incirca a 4 METs⁶⁵. Il TCP può essere utile prima di un intervento di resezione polmonare per la stratificazione del rischio chirurgico e l'ottimizzazione dell'assistenza perioperatoria. In una coorte di 204 pazienti consecutivi sottoposti a lobectomia polmonare o pneumonectomia, un $VO_{2peak} < 20$ ml/kg/min è risultato un fattore predittivo di complicanze polmonari e cardiache e di mor-

talità ed un $VO_{2peak} < 12$ ml/kg/min è risultato associato ad un'incidenza di mortalità fino a 13 volte più elevata⁶⁶. In uno studio condotto su 187 pazienti anziani, il VO_{2AT} è stato misurato prima di ogni procedura di chirurgia addominale maggiore⁶⁷. La mortalità totale è stata del 5.9%; in particolare nei pazienti con $VO_{2AT} < 11$ ml/kg/min (n = 55) la mortalità è risultata del 18% contro lo 0.8% riportato nei pazienti con $VO_{2AT} > 11$ ml/kg/min (n = 132) (risk ratio 24, IC 95% 3.1-183). Nei pazienti con segni di ischemia miocardica al TCP, la mortalità è stata del 42% nel gruppo con $VO_{2AT} < 11$ ml/kg/min, mentre solo del 4% nel gruppo con $VO_{2AT} > 11$ ml/kg/min (p < 0.001). Il TCP fornisce accurate informazioni di tipo prognostico anche nei pazienti affetti da scompenso cardiaco: un rapporto tra ventilazione (VE) e produzione di anidride carbonica (VCO_2) abnormemente elevato, espresso come VE/VCO_2 slope misurato tra l'inizio del carico di esercizio e la fine della fase di tamponamento isocapnico caratterizzato da un incremento del VE/VCO_2 slope e da una riduzione della pressione di CO_2 a fine espirazione ($PETCO_2$) (o volume espirato misto di gas alveolare e dello spazio morto, $PaCO_2$), è associato ad un outcome sfavorevole, come nel caso del pattern oscillatorio della ventilazione durante esercizio, definito da oscillazioni periodiche della ventilazione a riposo che persistono durante esercizio⁶⁸. In ragione delle potenziali discrepanze tra il TCP e la valutazione funzionale espressa in METs, questo test non può essere utilizzato in maniera diffusa. Alcuni fattori extracardiaci ed extrapolmonari, come la funzione del sistema muscolo-scheletrico e l'allenamento fisico, possono determinare una sottostima dell'attività metabolica aerobica. Inoltre, un'ulteriore considerazione riguarda l'accessibilità al TCP, che di fatto oggi non è disponibile in tutti i centri. Il ruolo del TCP nella valutazione preoperatoria del rischio resta ancora da definire e, pertanto, tale esame non deve essere eseguito routinariamente come surrogato del test da sforzo.

Angiografia

L'angiografia coronarica è una procedura diagnostica invasiva il cui ruolo è ormai ampiamente riconosciuto, ma che trova ra-

Raccomandazioni per l'esecuzione preoperatoria dell'angiografia coronarica		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'angiografia preoperatoria è raccomandata nei pazienti con STEMI acuto	I	A
L'angiografia preoperatoria è raccomandata nei pazienti con NSTEMI e angina instabile	I	A
L'angiografia preoperatoria è raccomandata nei pazienti con angina non controllata da terapia medica appropriata	I	A
L'angiografia preoperatoria può essere presa in considerazione nei pazienti con cardiopatia stabile candidati a chirurgia ad alto rischio	IIb	B
L'angiografia preoperatoria può essere presa in considerazione nei pazienti con cardiopatia stabile candidati a chirurgia a rischio intermedio	IIb	C
L'angiografia preoperatoria non è raccomandata nei pazienti con cardiopatia stabile candidati a chirurgia a basso rischio	III	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

ramente indicazione nella valutazione del rischio nei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca e non vi sono dati provenienti da studi clinici randomizzati che ne supportino l'utilità in questo contesto. Inoltre, la valutazione mediante una metodica invasiva quale è l'angiografia coronarica rischia di ritardare inutilmente ed inavvertitamente un intervento chirurgico già programmato. Ciononostante, una proporzione significativa di pazienti per i quali è indicato un intervento di chirurgia non cardiaca può essere affetta da CI. Per i pazienti con CI nota, le indicazioni per l'angiografia coronarica e la rivascolarizzazione in fase preoperatoria sono le stesse di quelle riportate per l'angiografia in ambito non chirurgico^{47,69-71}. Ogniqualvolta possa essere rinviato l'intervento di chirurgia non cardiaca, è raccomandato il controllo dell'ischemia con trattamento medico o interventistico.

Strategie di riduzione del rischio

Strategie farmacologiche

Nella fase intraoperatoria o immediatamente postoperatoria, la comparsa di IM è preceduta di solito da ischemia miocardica prolungata o ricorrente. Lo stress associato all'atto chirurgico e all'anestesia può indurre l'ischemia in conseguenza di uno squilibrio tra apporto e fabbisogno di ossigeno al miocardio. Al di là delle strategie specifiche di riduzione del rischio adattate in base alle caratteristiche del paziente e al tipo di intervento chirurgico, la valutazione preoperatoria rappresenta un'opportunità per verificare ed ottimizzare il controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Betabloccanti

Durante la fase perioperatoria si verifica un improvviso rilascio di catecolamine endogene che si traduce in un aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica con conseguente incremento del consumo miocardico di ossigeno. Il principale razionale per l'uso perioperatorio dei betabloccanti consiste nel ridurre il consumo miocardico di ossigeno attraverso una diminuzione della frequenza cardiaca, determinando un prolungamento della fase di riempimento diastolico ed una riduzione della contrattilità miocardica⁷². Ulteriori fattori cardioprotettivi sono rappresentati da una redistribuzione del flusso coronarico al subendocardio, dalla stabilizzazione della placca e da un innalzamento della soglia di fibrillazione ventricolare⁷². Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che i betabloccanti ed altri farmaci che abbassano la frequenza cardiaca sono in grado di ridurre l'ischemia miocardica perioperatoria valutata mediante monitoraggio continuo dell'andamento del tratto ST⁷³. Tuttavia, solamente la conduzione di studi che analizzino

l'incidenza degli eventi cardiovascolari potrà stabilire se questo comporti un reale beneficio clinico. Su riviste *peer-reviewed* sono stati pubblicati 7 studi multicentrici randomizzati che hanno valutato l'effetto della somministrazione perioperatoria dei betabloccanti sugli endpoint clinici (Tabella 6, Figura 2)^{9,10,74-78}.

Tre studi si sono incentrati su pazienti ad elevato rischio per complicanze perioperatorie in relazione alla natura dell'intervento chirurgico, alla presenza di CI e di fattori di rischio per complicanze cardiache perioperatorie^{9,76,78}; 3 ulteriori studi non hanno richiesto la presenza di fattori di rischio ad eccezione del diabete in un caso^{74,75,77}; infine, lo studio POISE ha incluso pazienti con un ampio spettro di rischio di complicanze cardiache perioperatorie¹⁰.

Il primo studio ha randomizzato 200 pazienti con almeno due fattori di rischio per CI o con CI nota candidati a chirurgia non cardiaca in anestesia generale, con il 40% di procedure di chirurgia vascolare maggiore⁷⁶. La somministrazione di atenololo è risultata associata ad una riduzione significativa della mortalità totale e ad un aumento della sopravvivenza libera da eventi a 6 mesi, beneficio che si è mantenuto fino a 2 anni. Lo studio DECREASE ha selezionato 112 pazienti dei 1453 sottoposti a chirurgia vascolare che presentavano almeno un fattore di rischio clinico ed erano risultati positivi al DSE, ad esclusione di quelli nei quali erano state evidenziate estese alterazioni della cinesi parietale⁹. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento standard o a bisoprololo, somministrato almeno 1 settimana preintervento e con dosaggio aggiustato in base alla frequenza cardiaca. Nel gruppo assegnato a bisoprololo è stata osservata una riduzione della mortalità cardiovascolare e/o IM dell'89% (3.4 vs 34%, $p < 0.001$), che si è mantenuta fino a 3 anni.

Lo studio POBBLE (Perioperative Beta-Blockade) ha incluso 103 pazienti a basso rischio sottoposti a chirurgia vascolare infrarenale in elezione, randomizzati a metoprololo tartrato o placebo⁷⁴. L'incidenza di morte, IM e ictus a 30 giorni nel gruppo metoprololo è risultata simile a quella del gruppo placebo (13% e 15%, $p = 0.78$). I pazienti erano a basso rischio cardiovascolare e quelli con storia di IM nei 2 anni precedenti erano stati esclusi. Nello studio MaVS (Metoprolol after Vascular Surgery), 497 pazienti candidati a chirurgia vascolare addominale o infrainguinale sono stati randomizzati a metoprololo succinato o placebo⁷⁷. L'endpoint composito di morte, IM, scompenso cardiaco, aritmie e ictus a 30 giorni è risultato simile nei due gruppi (10.2% e 12%, $p = 0.57$). L'indice di Lee era ≤ 2 nel 90% dei pazienti e ≤ 1 nel 60%.

Lo studio DIPOM (Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity) ha selezionato 921 pazienti diabetici di età > 39 anni sottoposti a procedura chirurgica della durata > 1 h (nel 39% dei casi si trattava di chirurgia a basso rischio)⁷⁵. I pazienti sono

Tabella 5. Indice di Lee e modello Erasmus: fattori di rischio clinici utilizzati per la stratificazione del rischio cardiovascolare in fase preoperatoria^{5,6}.

Caratteristiche cliniche	Indice di Lee	Modello Erasmus
CI (angina pectoris e/o IM)	x	x
Rischio chirurgico	Chirurgia ad elevato rischio	Rischio alto, medio-alto, medio-basso, basso
Scompenso cardiaco	x	x
Ictus/attacco ischemico transitorio	x	x
Diabete mellito insulino-dipendente	x	x
Insufficienza renale/dialisi	x	x
Età		x

CI = cardiopatia ischemica; IM = infarto miocardico.

Tabella 6. Sintesi degli studi randomizzati controllati che hanno valutato l'effetto dell'impiego perioperatorio dei betabloccanti sulla mortalità e IM non fatale postoperatori.

Studio	N.	Chirurgia vascolare (%)	Betabloccante			Selezione dei pazienti in base al rischio cardiaco	Mortalità a 30 giorni (%)		Incidenza di IM non fatale a 30 giorni (%)	
			Tipo	Inizio (pre-intervento)	Durata (giorni post-intervento)		Aggiustamento del dosaggio	Betabloccante	Controllo	Betabloccante
Mangano et al. ⁷⁶	200	40	Atenololo	30 min	7	No	5/99 (5.1 ^a)	12/101 (11.9 ^a)	-	-
DECREASE ⁹	112	100	Bisoprololo	7 giorni	30	Si	2/59 (3.4)	9/63 (17.0)	0/59 (0)	9/53 (17.0)
POBBLE ⁷⁴	103	100	Metoprololo tartrato	<24h	7	No	3/55 (5.4)	1/48 (2.1)	3/55 (5.5)	5/48 (10.4)
MaV5 ⁷⁷	496	100	Metoprololo succinato	2h	5	No	0/246 (0)	4/250 (1.6)	19/246 (7.7)	21/250 (8.4)
DIPOM ⁷⁵	921	7	Metoprololo succinato	12h	8	No	74/462 (16.0)	72/459 (15.7)	3/462 (0.6)	4/459 (0.9)
BBSA ⁷⁸	219	5	Bisoprololo	>3h	10	Si	1/110 (0.9)	0/109 (0)	0/110 (0)	0/109 (0)
POISE ¹⁰	8351	41	Metoprololo succinato	2-4h	30	No	129/4174 (3.1)	97/4177 (2.3)	152/4174 (3.6)	215/4177 (5.1)

^aa 6 mesi.

CI = cardiopatia ischemica; DSE = eco-stress con dobutamina; IM = infarto miocardico.

stati randomizzati a ricevere metoprololo succinato o placebo. L'endpoint combinato di morte, IM, angina instabile e scompenso cardiaco a 30 giorni è risultato simile nei due gruppi (6% e 5%, p = 0.66), anche se solamente il 54% dei pazienti aveva storia di CI o un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo ed è stato sottoposto a chirurgia ad alto rischio o a rischio intermedio.

Nello studio POISE, 8351 pazienti di età ≥45 anni sono stati randomizzati a metoprololo succinato o placebo¹⁰. I criteri di inclusione prevedevano la presenza di MCV nota e almeno 3 dei 7 fattori di rischio clinici, nonché l'esecuzione di intervento di chirurgia vascolare maggiore. Il trattamento consisteva nella somministrazione di metoprololo succinato alla dose di 100 mg 2-4h prima dell'intervento, 100 mg durante le prime 6h post-intervento con eventuale interruzione nel caso di un calo della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 100 mmHg. La terapia di mantenimento è stata avviata dopo 12h, portando il dosaggio complessivo di metoprololo succinato a 400 mg nelle prime 24h almeno in un certo numero di pazienti. È stata osservata una riduzione del 17% dell'endpoint composito di morte, IM e arresto cardiaco non fatale a 30 giorni (5.8 vs 6.9%, p = 0.04), mentre la riduzione di IM non fatale del 30% (3.6 vs 5.1%, p <0.001) è stata in parte contrapposta da un aumento della mortalità totale del 33% (3.1 vs 2.3%, p = 0.03) e da un aumento 2 volte superiore di ictus (1.0 vs 0.5%, p = 0.005). L'ipotensione è stata riscontrata più frequentemente nel gruppo metoprololo (15.0 vs 9.7%, p <0.0001). All'analisi *post-hoc* l'ipotensione è risultata il maggior rischio attribuibile di popolazione per morte e ictus.

Sette metanalisi hanno raggruppato i dati di 5, 11, 6, 15, 8, 22 e 33 studi randomizzati sull'uso perioperatorio dei betabloccanti, per un totale rispettivamente di 586, 866, 632, 1077, 2437, 2057 e 12 306 pazienti⁷⁹⁻⁸⁵. Cinque metanalisi hanno fornito solide evidenze di una significativa riduzione dell'ischemia miocardica perioperatoria e di IM nei pazienti sottoposti a terapia betabloccante⁷⁹⁻⁸³, nonché di una significativa riduzione anche della mortalità cardiovascolare^{84,85}. La riduzione del rischio è risultata maggiormente accentuata nei pazienti ad alto rischio. La metanalisi più recente ha concluso che la terapia betabloccante determina 16 IM in meno su 1000 pazienti trattati, a scapito però di 3 ictus invalidanti non fatali e (potenzialmente) di 3 complicanze cardiache o extracardiache fatali⁸³. Tuttavia, occorre sottolineare che tutte queste analisi sono state fortemente condizionate dal recente studio POISE. Infatti, circa l'80% degli eventi di morte, IM ed ictus riportati in questa metanalisi è stato tratto dal POISE e questa percentuale saliva all'84% negli studi classificati a basso rischio di *bias*. Pertanto si rende necessaria un'analisi più dettagliata dei risultati del POISE in confronto agli studi non-POISE (Tabella 7). Innanzitutto, nel POISE la mortalità totale è risultata aumentata del 34% nei pazienti trattati con betabloccanti, laddove negli studi non-POISE la stima puntuale dell'effetto del trattamento depona per una riduzione, anche se non statisticamente significativa, della mortalità sia totale che cardiovascolare a favore dei betabloccanti. L'effetto differenziale sembra essere dovuto all'elevata mortalità nel gruppo dei pazienti POISE trattati con betabloccanti (3.1 vs 1.9% negli studi non-POISE) e non alle differenze nel gruppo di pazienti assegnati alla terapia di controllo (2.3 vs 2.5%). Ecco perché è importante comprendere le cause e la tempistica degli eventi fatali nel POISE. La mortalità perioperatoria nei pazienti POISE assegnati a metoprololo succinato è risultata associata ad ipotensione, bradicardia e ictus perioper-

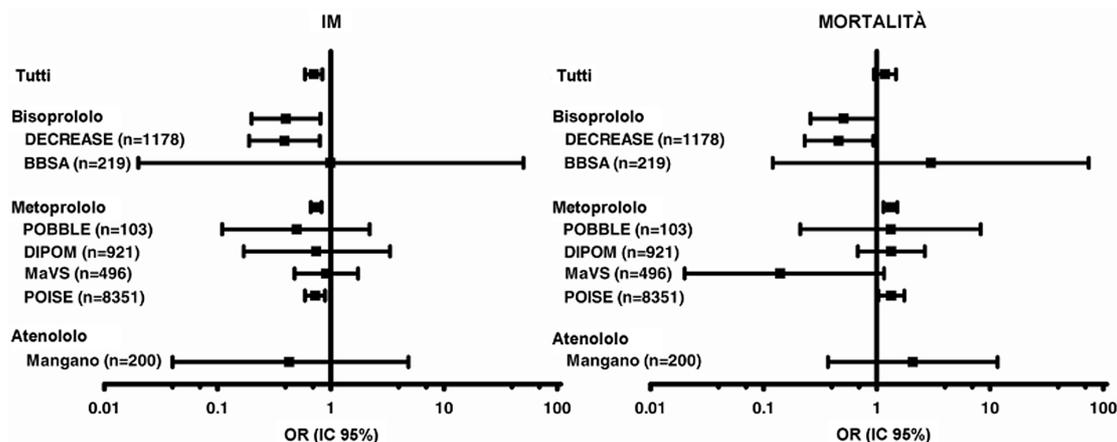


Figura 2. Effetto dei betabloccanti sull'incidenza di IM non fatale e mortalità per tutte le cause a 30 giorni sulla base dei risultati dei 7 studi randomizzati. Nello studio di Mangano et al. la mortalità è stata valutata a 6 mesi. IC = intervallo di confidenza; IM = infarto miocardico; OR = odds ratio.

ratori, come pure una storia di malattia cerebrovascolare è risultata associata ad un aumento del rischio di ictus. La comparsa di ipotensione può essere correlata all'impiego di elevate dosi di metoprololo senza aggiustamento posologico; 200 mg di metoprololo sono ritenuti esercitare all'incirca lo stesso effetto betabloccante di 100 mg di atenololo o di 10 mg di bisoprololo.

Le discrepanze nel ruolo protettivo dei betabloccanti possono essere spiegate sulla base delle differenze nelle caratteristiche dei pazienti, nella natura dell'intervento chirurgico e nelle modalità del betablocco (tempo di insorgenza, durata, aggiustamento del dosaggio e tipo di farmaco). Inoltre, questi risultati possono essere contrastati dall'inclusione di numerosi studi che non erano stati specificamente disegnati per valutare l'effetto sul rischio cardiaco perioperatorio o che hanno utilizzato una singola somministrazione di betabloccante prima dell'anestesia senza proseguire la terapia dopo l'intervento⁸⁴. Una recente metanalisi ha suggerito che la maggior parte delle differenze che emergono dall'analisi dei trial che hanno valutato l'effetto cardioprotettivo dei betabloccanti potrebbe essere ricondotta alla variabilità della risposta della frequenza cardiaca⁸⁶. In particolare, la riduzione degli IM postoperatori è risultata altamente significativa in concomitanza di uno stretto controllo della frequenza cardiaca.

Gli studi osservazionali, anche se devono essere interpretati con cautela, forniscono ulteriori elementi sull'interazione tra stratificazione del rischio e betablocco perioperatorio.

In uno studio di coorte prospettico che ha incluso 1351 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, 360 (27%) sono stati trattati con betabloccanti⁶³. In uno studio di popolazione di 1351 pazienti, l'83% presentava <3 fattori di rischio clinici. Nell'ambito di questo gruppo, i pazienti trattati con betabloccante hanno mostrato un minor rischio di morte e IM (0.8%) rispetto ai pazienti che non ricevevano tale terapia (2.3%). Nel 17% di quelli che presentavano ≥ 3 fattori di rischio, la somministrazione di betabloccanti ha comportato una riduzione del rischio di morte e IM dal 5.8% al 2.0% in assenza di ischemia inducibile e dal 33% al 2.8% in presenza di ischemia inducibile di grado lieve (1-4 segmenti miocardici). I pazienti con estesa ischemia inducibile ($\geq 5/16$ segmenti miocardici) hanno mostrato un rischio di morte e IM particolarmente elevato, indipendentemente dal tipo di trattamento ricevuto (33% betabloccanti, 36% altro).

Un ampio studio di coorte retrospettivo, eseguito su dati derivati da un database per la valutazione della qualità delle cure, ha esaminato 663 635 pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca (di cui il 30% a chirurgia ad alto rischio)⁸⁷. Il confronto relativo alla mortalità intraospedaliera tra 119 632 pazienti trattati con betabloccanti e 216 220 pazienti che non ricevevano betabloccanti appaiati utilizzando l'analisi *propensity score* non ha evidenziato alcuna differenza complessiva (2.3 vs 2.4%, $p = 0.68$), mentre rilevanti difformità sono emerse in relazione al profilo di rischio. L'impiego dei betabloccanti è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità nei pazienti con indice di Lee ≥ 3 , a nessuna variazione in quelli con indice di Lee pari a 1 o 2 e ad un aumento della mortalità nel gruppo a rischio più basso (indice di Lee pari a 0).

Studi randomizzati condotti su popolazioni ad elevato rischio, studi di coorte e metanalisi hanno fornito chiare evidenze di una diminuzione dell'incidenza di mortalità cardiovascolare e IM con l'uso dei betabloccanti nei pazienti con fattori di rischio clinici candidati a chirurgia ad alto rischio (prevalentemente vascolare). Tuttavia, i pazienti con estesa ischemia miocardica inducibile sono a rischio particolarmente elevato di complicanze cardiache perioperatorie anche se trattati con betabloccanti.

Di contro, studi randomizzati condotti su popolazioni a basso rischio e studi di coorte indicano che la somministrazione perioperatoria di betabloccanti non si traduce in una riduzione del rischio di complicanze cardiache nei pazienti senza fattori di rischio clinici. Uno studio di coorte retrospettivo⁸⁷ ed il POISE¹⁰ hanno anche avanzato l'ipotesi che l'uso dei betabloccanti possa ripercuotersi negativamente sulla mortalità. Nei pazienti con aterosclerosi, la comparsa di bradicardia ed ipotensione può essere dannosa e potrebbe favorire l'insorgenza di ictus.

Questo non giustifica l'esposizione dei pazienti a basso rischio a potenziali effetti collaterali a meno che non vi sia un reale beneficio. La questione rimane più controversa per quanto riguarda i pazienti a rischio intermedio, cioè quelli che presentano uno o due fattori di rischio clinici. I risultati dello studio DECREASE IV suggeriscono che i betabloccanti debbano essere somministrati anche ai pazienti sottoposti a chirurgia a rischio intermedio⁸⁸. I pazienti randomizzati a bisoprololo ($n = 533$) hanno mostrato un'incidenza più bassa dell'endpoint primario

Tabella 7. Metanalisi dell'effetto della somministrazione perioperatoria di betabloccanti nella chirurgia non cardiaca; mortalità per tutte le cause e cardiovascolare⁹⁵.

	Mortalità per tutte le cause					Mortalità cardiovascolare				
	N.	Decessi (%)	OR (IC 95%)	p per omogeneità degli OR	Beneficio per 1000 (DS)	N.	Decessi (%)	OR (IC 95%)	p per omogeneità degli OR	Beneficio per 1000 (DS)
POISE										
Betabloccante	4174	129 (3.1)	1.34 (1.03-1.75)	0.027	-7.7 (3.6)	4174	75 (1.8)	1.30 (0.92-1.84)	0.086	-4.1 (2.7)
Controllo	4177	97 (2.3)				4177	58 (1.4)			
Non-POISE										
Betabloccante	1896	36 (1.9)	0.74 (0.47-1.17)		6.4 (5.0)	1866	18 (1.0)	0.70 (0.37-1.31)		4.1 (3.7)
Controllo	1615	41 (2.5)				1598	22 (1.4)			
Non-POISE, ictus riportati										
Betabloccante	1536	31 (2.0)	1.01 (0.60-1.69)	0.017	-0.1 (5.2)	1536	16 (1.0)	1.08 (0.52-2.25)	0.021	-0.8 (3.7)
Controllo	1346	27 (2.0)				1346	13 (1.0)			
Non-POISE, ictus non riportati										
Betabloccante	360	5 (1.4)	0.26 (0.09-0.72)		38.2 (14.9)	330	2 (0.6)	0.16 (0.04-0.77)		29.7 (12.4)
Controllo	269	14 (5.2)				252	9 (3.6)			

DS = deviazione standard; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

di efficacia rispetto al gruppo randomizzato a terapia di controllo (2.1 vs 6.0% eventi, HR 0.34, IC 95% 0.17-0.67). Alcuni studi osservazionali hanno riportato un aumento della mortalità in seguito alla sospensione preoperatoria del trattamento betabloccante^{89,90}. La terapia con betabloccanti non deve essere interrotta quando prescritta per correggere la CI o un'aritmia così come quando prescritta per controllare l'ipertensione a meno che non vi sia una documentata evidenza a favore dell'effetto cardioprotettivo perioperatorio di altri farmaci antiipertensivi. La somministrazione di betabloccanti non deve essere sospesa nei pazienti trattati per scompenso cardiaco stabile secondario a disfunzione sistolica VS. In caso di aggravamento dello scompenso cardiaco, può essere necessario ridurre il dosaggio o sospendere temporaneamente il trattamento⁹¹. Ogniquale sia possibile, deve essere rimandato l'intervento di chirurgia non cardiaca in maniera tale che possa essere eseguito in condizioni stabili e sotto terapia medica ottimale. Devono essere rispettate le controindicazioni ai betabloccanti (asma, gravi disturbi della conduzione, bradicardia e ipotensione sintomatica). I betabloccanti non sono controindicati nei pazienti con claudicatio intermittente sulla base dei dati di trial randomizzati che hanno riportato raramente un peggioramento della sintomatologia⁹². Inoltre, in un recente studio, l'uso dei betabloccanti cardioselettivi è risultato associato ad una

Raccomandazioni per l'impiego dei betabloccanti ^a		
Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c
I betabloccanti sono raccomandati nei pazienti con CI nota o ischemia miocardica documentata allo stress test preoperatorio ^a	I	B
I betabloccanti sono raccomandati nei pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio	I	B
Nei pazienti ai quali è stata prescritta la terapia betabloccante per la presenza di CI, aritmie o ipertensione è raccomandata la prosecuzione del trattamento	I	C
I betabloccanti devono essere presi in considerazione nei pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio ^a	Ila	B
Nei pazienti ai quali è stata prescritta la terapia betabloccante per la presenza di scompenso cardiaco cronico associato a disfunzione sistolica deve essere presa in considerazione la possibilità di non sospendere il trattamento	Ila	C
I betabloccanti possono essere presi in considerazione nei pazienti con fattori di rischio candidati a chirurgia a basso rischio	Ilb	B
Non è raccomandata la somministrazione perioperatoria di alte dosi di betabloccante senza aggiustamento posologico	III	A
I betabloccanti non sono raccomandati nei pazienti senza fattori di rischio candidati a chirurgia a basso rischio	III	B

^a il trattamento deve essere iniziato in modo ottimale tra 30 giorni ed almeno 1 settimana preintervento. Obiettivi: frequenza cardiaca 60-70 b/min, pressione arteriosa sistolica >100 mmHg; ^b classe della raccomandazione; ^c livello di evidenza. CI = cardiopatia ischemica.

riduzione della mortalità nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sottoposti a chirurgia vascolare⁹³. In assenza di controindicazioni, il dosaggio dei betabloccanti deve essere mirato al raggiungimento di una frequenza cardiaca tra 60 e 70 b/min, privilegiando l'impiego di quelli β_1 -selettivi privi di attività simpaticomimetica intrinseca.

L'inizio del trattamento e la scelta del dosaggio ottimale del betabloccante sono strettamente interconnessi. Nei pazienti con una frequenza cardiaca più bassa è stata osservata una minore estensione di ischemia miocardica perioperatoria e un minor rilascio di troponina, nonché un miglioramento dell'outcome a lungo termine⁹⁴. D'altro canto è necessario evitare che si sviluppino bradicardia ed ipotensione e questo sottolinea l'importanza di prevenire il rischio di sovratrattamento con elevate dosi fisse iniziali. Il dosaggio del betabloccante deve essere aggiustato ed iniziato in modo ottimale tra 30 giorni ed almeno 1 settimana prima dell'intervento. Si raccomanda di iniziare la terapia con una dose giornaliera di 2.5 mg di bisoprololo o di 50 mg di metoprololo succinato con aggiustamento posologico *prima* della procedura chirurgica mirato al raggiungimento di una frequenza cardiaca a riposo compresa tra 60 e 70 b/min e una pressione arteriosa sistolica >100 mmHg. L'obiettivo di frequenza cardiaca rimane invariato durante tutta la fase perioperatoria, tramite somministrazione endovenosa (e.v.) quando non è possibile quella per via orale. La correzione della tachicardia postoperatoria deve prevedere in prima istanza il trattamento della causa sottostante, quale ipovolemia, dolore, perdite ematiche o infezione, invece di aumentare semplicemente la dose del betabloccante.

La durata ottimale della terapia perioperatoria con betabloccanti non può essere desunta dagli studi randomizzati. Il riscontro di eventi cardiaci tardivi depone per la prosecuzione del trattamento per almeno alcuni mesi. La terapia betabloccante a lungo termine deve essere somministrata nei pazienti risultati positivi allo stress test preoperatorio. Gli attuali fondamenti di cardioprotezione hanno portato a raccomandare l'impiego dei betabloccanti β_1 -selettivi privi di attività simpaticomimetica intrinseca e dotati di una lunga emivita, come il bisoprololo.

Statine

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (statine) vengono diffusamente prescritti nei pazienti con o a rischio di CI in virtù del loro effetto ipolipemizzante. I pazienti con lesioni aterosclerotiche in sedi non coronariche (carotidee, periferiche, aortiche, renali) devono assumere la terapia con statine per la prevenzione secondaria, indipendentemente dal fatto se debbano essere sottoposti o meno a chirurgia non cardiaca⁹⁶. Le statine contribuiscono inoltre alla stabilizzazione della placca in quanto determinano un decremento dell'ossidazione lipidica, dell'infiammazione, delle metalloproteinasi di matrice e dell'apoptosi ed aumentano la produzione di inibitore tissutale delle metalloproteinasi e del collagene. Questi effetti cosiddetti non lipidici o pleiotropici possono prevenire la rottura di placca con conseguente IM nella fase perioperatoria⁹⁷.

Numerosi trial clinici di ampie dimensioni e diversi studi osservazionali hanno documentato gli effetti benefici dell'uso perioperatorio delle statine^{98,99}. Nel primo studio prospettico randomizzato controllato, 100 pazienti candidati a chirurgia vascolare sono stati assegnati a ricevere 20 mg/die di atorvastatina o placebo per 45 giorni, a prescindere dai livelli sierici di co-

lesterolo¹⁰⁰. L'intervento chirurgico è stato eseguito mediamente 31 giorni post-randomizzazione ed i pazienti sono stati seguiti per un periodo di 6 mesi, durante il quale è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiaci nel gruppo trattato con atorvastatina (8 vs 26%, $p = 0.03$). Una metanalisi di 223 010 pazienti estrapolati da 12 studi retrospettivi e da 3 studi prospettici ha evidenziato che la terapia con statine ha comportato una riduzione significativa della mortalità pari al 44% nei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca e pari al 59% in quelli sottoposti a chirurgia vascolare⁹⁸. Lo studio randomizzato controllato più recente, il DECREASE III, ha arruolato 497 pazienti candidati a chirurgia vascolare e assegnati a ricevere fluvastatina (80 mg/die a rilascio prolungato) o placebo a partire da 37 giorni prima dell'intervento. L'incidenza di ischemia miocardica è risultata del 10.8% nel gruppo fluvastatina contro il 19.0% del gruppo placebo (OR 0.55, IC 95% 0.34-0.88), mentre l'incidenza di morte cardiaca e IM è stata del 4.8% e del 10.2% rispettivamente nei gruppi fluvastatina e placebo (OR 0.47, IC 95% 0.24-0.94)¹⁰¹.

Per quanto riguarda l'impiego perioperatorio delle statine, è stata sollevata qualche preoccupazione in merito al rischio di miopatia e rhabdomiolisi farmaco-indotte. Nella fase perioperatoria sono molteplici i fattori che possono contribuire ad un aumentato rischio di miopatia da statina, quali la compromissione della funzione renale dopo un intervento di chirurgia maggiore o l'uso di più farmaci durante l'anestesia. Inoltre, l'impiego di analgesici così come il dolore postchirurgico possono nascondere i segni di una miopatia che, quando non identificata, può far sì che la terapia con statine non venga interrotta con conseguente sviluppo di rhabdomiolisi e insufficienza renale acuta. Tuttavia, ad eccezione di alcuni casi clinici, attualmente non sono stati pubblicati studi che confermino questi elementi di preoccupazione. In uno studio retrospettivo condotto su 981 pazienti consecutivi sottoposti a chirurgia vascolare, nel gruppo trattato con statina non si sono verificati casi di rhabdomiolisi, né sono stati osservati livelli di creatinina significativamente più elevati o un'aumentata incidenza di miopatia¹⁰².

Recentemente è stato riportato che la sospensione della terapia con statine può provocare un effetto *rebound* ed essere quindi dannosa^{99,103}. Una potenziale limitazione all'uso delle statine nella fase perioperatoria è rappresentata dalla mancanza di una loro formulazione e.v.

Pertanto, nei casi in cui non sia possibile l'assunzione per via orale, nel periodo immediatamente successivo all'intervento è raccomandata la somministrazione di statine a lunga emivita o a rilascio prolungato, come la rosuvastatina, l'atorvastatina e la fluvastatina.

Raccomandazioni per l'impiego delle statine

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio, si raccomanda di iniziare la terapia con statine in modo ottimale tra 30 giorni e almeno 1 settimana prima dell'intervento	I	B
Si raccomanda di continuare la terapia con statine nella fase perioperatoria	I	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Nitrati

Gli effetti della nitroglicerina nel contrastare l'ischemia miocardica sono ben noti. Uno studio controllato di piccole dimensioni ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di ischemia miocardica perioperatoria nei pazienti affetti da angina stabile trattati con nitroglicerina e.v. durante un intervento di chirurgia non cardiaca¹⁰⁴, anche se, di contro, non è stato riportato alcun effetto sull'incidenza di morte cardiaca e IM. Queste osservazioni sono state confermate in uno studio analogo, che non ha evidenziato alcun effetto sull'incidenza di ischemia miocardica, IM o morte cardiaca¹⁰⁵. Inoltre, l'impiego perioperatorio di nitroglicerina può esporre il paziente ad un rischio significativo dal punto di vista emodinamico. Una riduzione del precarico può indurre tachicardia e ipotensione.

Raccomandazione per l'impiego dei nitrati		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'uso perioperatorio di nitroglicerina può essere preso in considerazione per prevenire gli eventi ischemici avversi	IIb	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Oltre ad un effetto di riduzione della pressione arteriosa, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) salvaguardano la funzionalità degli organi, in quanto la loro azione genera un miglioramento della funzione endoteliale ed esplica proprietà antinfiammatorie e una diretta influenza sull'aterogenesi¹⁰⁶. L'inibizione dell'ACE può prevenire l'occorrenza di eventi correlati alla presenza di ischemia miocardica e disfunzione VS. Ne deriva che, verosimilmente, il trattamento perioperatorio con ACE-inibitori può avere effetti favorevoli sull'outcome postoperatorio.

Lo studio QUO VADIS (Quinapril on Vascular ACE and Determinants of Ischemia) ha confrontato gli effetti dell'ACE-inibitore quinapril con quelli del placebo in una popolazione sottoposta a chirurgia cardiaca. Il trattamento con quinapril è stato istituito 4 settimane prima dell'intervento d'elezione ed è stato successivamente mantenuto per 1 anno¹⁰⁷. Questo trial ha riportato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari postoperatori nel gruppo di pazienti trattato con quinapril (HR 0.23, IC 95% 0.06-0.87). Gli effetti favorevoli osservati nel QUO VADIS possono tuttavia derivare dal trattamento postoperatorio. Una recente rassegna ha fornito dati contrastanti riguardo all'impiego degli ACE-inibitori dopo una procedura di chirurgia cardiaca¹⁰⁸.

Inoltre, la somministrazione perioperatoria di ACE-inibitori comporta un rischio di ipotensione severa sotto anestesia, in particolar modo dopo l'induzione e in concomitanza con l'uso di betabloccanti. L'ipotensione si sviluppa più di rado quando il trattamento con ACE-inibitori viene interrotto il giorno prima dell'intervento. Seppur aspetto ancora controverso, la sospensione della terapia con ACE-inibitori può essere presa in considerazione 24h prima dell'intervento nei pazienti ai quali questi farmaci siano stati prescritti per il riscontro di ipertensione, per poi essere ripresa a fine procedura non appena sia stata conseguita la stabilizzazione della volemia. Il rischio di ipotensione

è almeno altrettanto elevato con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) quanto con gli ACE-inibitori con conseguente alterata capacità di risposta ai vasopressori. Nei pazienti con disfunzione sistolica VS in condizioni cliniche stabili, può ritenersi accettabile proseguire la somministrazione di ACE-inibitori nella fase perioperatoria sotto stretto monitoraggio. Quando alla valutazione preoperatoria viene riscontrata la presenza di disfunzione VS in pazienti stabili non in trattamento, l'intervento chirurgico deve possibilmente essere rimandato al fine di poter istituire la terapia con ACE-inibitori e betabloccanti come raccomandato dalle linee guida ESC sullo scompenso cardiaco⁹¹.

Raccomandazioni per l'impiego degli ACE-inibitori		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti stabili con disfunzione sistolica VS si raccomanda di mantenere la terapia con ACE-inibitori durante l'intervento di chirurgia non cardiaca	I	C
Gli ACE-inibitori sono raccomandati nei pazienti con cardiopatia stabile e disfunzione sistolica VS candidati a chirurgia ad alto rischio	I	C
Gli ACE-inibitori devono essere presi in considerazione nei pazienti con cardiopatia stabile e disfunzione sistolica VS candidati a chirurgia a basso rischio o a rischio intermedio	IIa	C
Nei pazienti ipertesi deve essere presa in considerazione la sospensione temporanea degli ACE-inibitori prima dell'intervento di chirurgia non cardiaca	IIa	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; VS = ventricolare sinistra.

Calcioantagonisti

Gli effetti esercitati dai calcioantagonisti sull'equilibrio tra apporto e fabbisogno di ossigeno al miocardio li rendono in linea teorica adatti per essere inseriti in una strategia di riduzione del rischio. Occorre tuttavia fare una distinzione tra le diidropiridine da un lato, che non agiscono direttamente sulla frequenza cardiaca, e il diltiazem e il verapamil dall'altro, che esplicano un'azione di riduzione della frequenza cardiaca.

L'importanza degli studi randomizzati che hanno valutato gli effetti perioperatori della somministrazione di calcioantagonisti è attenuata dalle piccole dimensioni delle popolazioni esaminate, dalla mancanza di una stratificazione del rischio e dall'assenza di dati sistematici sull'incidenza della mortalità cardiaca e dell'IM. Una metanalisi ha incorporato i risultati di 11 studi randomizzati per un totale di 1007 pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca sotto trattamento con calcioantagonisti (diltiazem in 7 trial, verapamil in 2, nifedipina in 1, ed un ultimo studio con tre bracci di trattamento: controllo, diltiazem e nifedipina)¹⁰⁹. L'analisi dei dati raggruppati relativa all'uso dei calcioantagonisti ha evidenziato una riduzione significativa del numero di episodi di ischemia miocardica e di tachicardia sopraventricolare (TSV). Tuttavia, la riduzione della mortalità e dell'IM raggiungeva la significatività statistica unicamente quando entrambi gli endpoint venivano incorporati in un endpoint composito di morte e/o IM (rischio relativo 0.35, IC 95%

0.08-0.83, $p = 0.02$). L'analisi per sottogruppi ha evidenziato un maggior effetto del diltiazem. Un altro studio condotto su 1000 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva o d'emergenza dell'aneurisma aortico ha dimostrato che l'impiego dei calcioantagonisti diidropiridinici è associato in maniera indipendente ad un'aumentata incidenza di mortalità perioperatoria¹¹⁰. Deve essere evitato l'uso delle diidropiridine a breve durata d'azione, in particolare la nifedipina in capsule.

Pertanto, se da un lato i calcioantagonisti che agiscono sulla frequenza cardiaca non sono indicati nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica, dall'altro può essere valutata la possibilità di continuarne od iniziarne il trattamento nei pazienti che presentano controindicazioni ai betabloccanti.

Raccomandazioni per l'impiego dei calcioantagonisti		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con angina di Prinzmetal si raccomanda di mantenere la terapia con calcioantagonisti durante l'intervento di chirurgia non cardiaca	I	C
Nei pazienti con controindicazioni ai betabloccanti possono essere presi in considerazione i calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca, in particolar modo il diltiazem, prima di un intervento di chirurgia non cardiaca	IIb	C
Non è raccomandato l'impiego routinario dei calcioantagonisti al fine di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari perioperatorie	III	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Ivabradina

L'ivabradina è un inibitore specifico della corrente pacemaker del nodo senoatriale in grado di ridurre la frequenza cardiaca in maniera indipendente dall'attivazione del sistema nervoso simpatico, senza agire sulla pressione arteriosa o sulla contrattilità miocardica. In uno studio randomizzato che ha arruolato 111 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, sia l'ivabradina che il metoprololo succinato hanno determinato una significativa riduzione dell'incidenza di ischemia e IM rispetto al placebo. Questi risultati preliminari devono essere ancora confermati da ulteriori studi; l'ivabradina potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con controindicazioni assolute ai betabloccanti¹¹¹.

α_2 -Agonisti

Gli α_2 -agonisti inibiscono il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni postganglioniche e, di conseguenza, possono ridurre l'abnorme produzione di catecolamine endogene durante la fase perioperatoria. Nello studio European Mivazerol, che ha randomizzato 1897 pazienti con CI sottoposti a chirurgia non cardiaca ad alto rischio o a rischio intermedio¹¹², con l'uso del mivazerol non è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di morte e IM nell'intera popolazione, ma è stata osservata una riduzione della mortalità e degli IM postoperatori in un sottogruppo di 904 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare. Uno studio più recente che ha incluso 190 pazienti con fattori di rischio clinici o CI ha riportato una diminuzione della mortalità a 30 giorni e a 2 anni con l'impiego perioperatorio della clonidi-

na¹¹³ a fronte, tuttavia, di nessuna diminuzione nell'incidenza di IM. In una metanalisi di 23 studi randomizzati, di cui 10 relativi a chirurgia cardiaca, 8 a chirurgia vascolare e 3 a chirurgia non vascolare, l'uso perioperatorio degli α_2 -agonisti è risultato associato ad una diminuzione della mortalità e degli IM solamente nel sottogruppo di pazienti sottoposto a chirurgia vascolare, mentre non è stato osservato alcun beneficio in quello sottoposto a chirurgia non vascolare¹¹⁴.

Raccomandazioni per l'impiego degli α_2 -agonisti		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gli α_2 -agonisti possono essere presi in considerazione nei pazienti candidati a chirurgia vascolare al fine di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari perioperatorie	IIb	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Diuretici

I diuretici rappresentano un trattamento farmacologico diffuso nei pazienti con concomitante ipertensione o scompenso cardiaco. In presenza di ipertensione, la terapia con diuretici viene solitamente somministrata a basse dosi comportando una riduzione pressoria relativamente moderata e, in linea generale, può essere sospesa il giorno dell'intervento e ripresa per via orale non appena possibile. Qualora sia necessario conseguire una riduzione dei valori pressori prima della continuazione della terapia orale, possono essere privilegiati altri farmaci antipertensivi e.v. Nei pazienti con scompenso cardiaco, i diuretici sono spesso somministrati ad alte dosi. In presenza di segni di ritenzione idrica deve essere preso in considerazione un incremento posologico, mentre quando vi sia il rischio di ipovolemia, ipotensione e squilibrio elettrolitico deve essere presa in considerazione una riduzione della posologia. In linea di massima, quando il trattamento diuretico è mirato al controllo dello scompenso cardiaco deve essere mantenuto fino al giorno dell'intervento e ripreso per via orale non appena possibile. Nella fase perioperatoria, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco è necessario un attento monitoraggio della volemia e possono essere somministrati i diuretici dell'ansa e.v. al fine di ridurre il sovraccarico di volume.

In ogni paziente che riceve una terapia diuretica deve essere valutata l'evenienza di squilibri elettrolitici, in ragione del fatto che questi farmaci determinano un aumento dell'escrezione renale di potassio e magnesio. L'ipokaliemia si sviluppa in una proporzione pari al 34% dei pazienti sottoposti a chirurgia (per lo più non cardiaca)¹¹⁵ e notoriamente comporta un aumento significativo del rischio di tachicardia (TV) e fibrillazione ventricolare in presenza di malattia coronarica¹¹⁶. In uno studio su 688 pazienti con coronaropatia sottoposti a chirurgia non cardiaca, l'ipokaliemia è risultata associata in modo indipendente alla mortalità perioperatoria¹¹⁷. Di contro, in uno studio su 150 pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, non è stato osservato un aumento delle aritmie perioperatorie in presenza di ipokaliemia¹¹⁵. Tuttavia, quest'ultimo studio era di dimensioni relativamente piccole e la maggior parte dei pazienti non era affetta da patologia coronarica. È significativo come sia ormai ben documentata la capacità dei diuretici risparmiatori di po-

tassio e magnesio, vale a dire gli antialdosteronici (spironolattone ed eplerenone), di ridurre la mortalità nello scompenso cardiaco grave¹¹⁸. In linea generale, l'omeostasi del magnesio e del potassio deve essere valutata in fase preoperatoria, con particolare attenzione ai pazienti in terapia diuretica o con propensione a sviluppare aritmie. Gli squilibri elettrolitici – soprattutto l'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia – devono essere corretti tempestivamente prima dell'intervento chirurgico. Devono essere forniti consigli dietetici allo scopo di incrementare l'introito di potassio e magnesio, riducendo anche, quando possibile, la somministrazione dei farmaci che ne inducono la perdita; possono essere aggiunti o privilegiati i diuretici risparmiatori di potassio e magnesio o valutata l'opportunità di supplementazioni. Nei pazienti asintomatici uno stato di replezione acuta in fase preoperatoria può tradursi in rischi superiori ai benefici; pertanto il riscontro di squilibri elettrolitici asintomatici e di minore entità non deve comportare un ritardo nell'esecuzione della procedura chirurgica d'emergenza.

Raccomandazioni per l'impiego dei diuretici		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di correggere gli squilibri elettrolitici prima dell'intervento chirurgico	I	B
Nei pazienti ipertesi si raccomanda di sospendere la terapia diuretica a basse dosi il giorno dell'intervento e di riprenderla per via orale non appena possibile	I	C
Nei pazienti con scompenso cardiaco si raccomanda di mantenere la terapia diuretica fino al giorno dell'intervento, di riprenderla per via endovenosa in fase perioperatoria e di continuarla per via orale non appena possibile	I	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Aspirina

Per quanto l'aspirina sia ampiamente utilizzata nei pazienti con CI, in particolar modo dopo impianto di stent coronarico, le evidenze disponibili in ambito perioperatorio sono scarse. In uno studio randomizzato condotto su 232 pazienti sottoposti ad endarterectomia carotidea, l'aspirina si è dimostrata efficace nel prevenire l'ictus intra- e postoperatorio ma non ha avuto alcun effetto sulla mortalità e sull'IM¹¹⁹. Una metanalisi del 2001, che ha incluso 10 trial di valutazione della terapia antiplastrinica in corso di rivascularizzazione degli arti inferiori con bypass di cui 6 con aspirina, ha dimostrato una riduzione degli eventi vascolari gravi e della mortalità vascolare in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare¹²⁰. Tuttavia, il beneficio della terapia antiplastrinica in questa popolazione non ha raggiunto la significatività statistica per l'endpoint combinato di eventi vascolari (OR 0.8, IC 95% 0.5-1.1).

Il timore che l'aspirina possa favorire l'occorrenza di complicanze emorragiche ha spesso portato ad optare per la sospensione del trattamento nella fase perioperatoria. Le conclusioni di una metanalisi di grandi dimensioni, che ha coinvolto un totale di 49 590 pazienti arruolati in 41 studi per confrontare la sospensione perioperatoria di aspirina vs il rischio di sanguinamenti, hanno mostrato che il rischio di complicanze emorragiche è 1.5 volte maggiore ma che l'uso dell'aspirina non deter-

mina un grado di gravità superiore¹²¹. Una revisione sistematica di soggetti a rischio di o affetti da CI ha documentato che la mancata aderenza alla terapia con aspirina o l'interruzione del trattamento risulta associata ad un rischio 3 volte più elevato di eventi coronarici maggiori (OR 3.14, 95% IC 1.8-5.6)¹²². L'aspirina deve essere sospesa unicamente quando il rischio di sanguinamenti è superiore al potenziale beneficio clinico. Prima di ogni procedura chirurgica o endoscopica, occorre valutare attentamente l'opportunità di sospendere la somministrazione di farmaci antitrombotici. In linea di principio e sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio, il più delle volte non è necessario interrompere la terapia antiplastrinica prima di questo tipo di procedure. Nei pazienti in trattamento antiaggregante plastrinico, ad esempio con aspirina, clopidogrel o entrambi, che mostrano sanguinamento eccessivo o potenzialmente fatale si raccomanda una trasfusione di piastrine o la somministrazione di altri agenti emostatici.

Raccomandazioni per l'impiego dell'aspirina		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti in trattamento con aspirina deve essere presa in considerazione l'opportunità di non sospendere la terapia nella fase perioperatoria	Ila	B
Nei pazienti in trattamento con aspirina deve essere presa in considerazione l'opportunità di sospendere la terapia unicamente in caso di difficoltoso controllo dell'emostasi durante l'intervento	Ila	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante è associata ad un aumento dei sanguinamenti in corso di chirurgia non cardiaca. Nei pazienti in cui i benefici derivanti da tale terapia siano superiori al rischio di sanguinamento il trattamento non deve essere sospeso o, in alternativa, può essere modificato, mentre nei pazienti a basso rischio di trombosi la terapia deve essere interrotta al fine di ridurre al minimo il rischio di complicanze emorragiche.

I pazienti in trattamento anticoagulante con antagonisti della vitamina K (AVK) sono a più elevato rischio di sanguinamento peri- e postprocedurale. In presenza di un *international normalized ratio* (INR) <1.5, l'intervento chirurgico può essere eseguito con sicurezza (Tabella 8), ma nei pazienti che presentano un elevato rischio di tromboembolia la sospensione degli AVK è pericolosa ed occorre predisporre una terapia ponte con eparina non frazionata (ENF) od eparina a basso peso molecolare (EBPM) e.v. o per via sottocutanea a dosaggio terapeutico¹²³⁻¹²⁵. Diverse altre condizioni sono caratterizzate da un elevato rischio tromboembolico, come il caso di pazienti con fibrillazione atriale (FA), protesi valvolari meccaniche o biologiche o sottoposti a riparazione della valvola mitrale negli ultimi 3 mesi, o con recente tromboembolia venosa (<3 mesi) e trombofilia. La terapia ponte consiste solitamente nella somministrazione sottocutanea di EBPM a dosaggio terapeutico. La terapia con AVK viene interrotta 5 giorni (vale a dire 5 dosi) prima dell'intervento; il trattamento con EBPM o ENF viene iniziato il giorno successivo alla sospensione dell'acenocumarolo e 2 giorni dopo la sospensione del warfarin. Nei pazienti che presenta-

Tabella 8. Terapia ponte degli antagonisti della vitamina K con ENF o EBPM nei pazienti e nelle procedure ad alto e basso rischio¹²⁵.**Basso rischio tromboembolico/basso rischio di sanguinamento**

- Proseguire la terapia anticoagulante con INR nel range terapeutico.

Basso rischio tromboembolico/elevato rischio di sanguinamento

- Sospendere la terapia anticoagulante 5 giorni prima dell'intervento.
- Iniziare la profilassi con EBPM 1 volta/die o ENF e.v. il giorno successivo alla sospensione dell'acenocumarolo e 2 giorni dopo la sospensione del warfarin. L'ultima dose di EBPM deve essere somministrata almeno 12h prima dell'intervento, mentre l'ENF e.v. può essere somministrata fino a 4h prima dell'intervento.
- In base allo stato emostatico, riprendere la somministrazione di EBPM o ENF al dosaggio preoperatorio 1-2 giorni (non prima di 12h) dopo l'intervento. In base allo stato emostatico, riprendere la terapia anticoagulante 1-2 giorni dopo l'intervento alla dose del 50% superiore a quella preoperatoria per 2 giorni consecutivi.
- La somministrazione di EBPM o ENF deve essere mantenuta fino alla stabilizzazione dell'INR nel range terapeutico.

Elevato rischio tromboembolico

- Sospendere la terapia anticoagulante 5 giorni prima dell'intervento.
- Iniziare la profilassi con EBPM 2 volte/die o ENF e.v. il giorno successivo alla sospensione dell'acenocumarolo e 2 giorni dopo la sospensione del warfarin. L'ultima dose di EBPM deve essere somministrata almeno 12h prima dell'intervento, mentre l'ENF e.v. può essere somministrata fino a 4h prima dell'intervento.
- In base allo stato emostatico, riprendere la somministrazione di EBPM o ENF al dosaggio preoperatorio 1-2 giorni (non prima di 12h) dopo l'intervento. In base allo stato emostatico, riprendere la terapia anticoagulante 1-2 giorni dopo l'intervento alla dose del 50% superiore a quella preoperatoria per 2 giorni consecutivi.
- La somministrazione di EBPM o ENF deve essere mantenuta fino alla stabilizzazione dell'INR nel range terapeutico.

ENF = eparina non frazionata; EBPM = eparina a basso peso molecolare; INR = international normalized ratio.

no un elevato rischio tromboembolico si raccomanda la somministrazione di 70 U/kg x 2/die di antifattore Xa, mentre nei pazienti a basso rischio è sufficiente una singola somministrazione giornaliera a scopo profilattico (Tabella 9)¹²⁶. L'ultima dose di EBPM deve essere somministrata almeno 12h prima dell'intervento. Per quanto riguarda i pazienti con protesi valvolari meccaniche, le evidenze disponibili sull'impiego dell'ENF sono molto più consistenti e, più precisamente, alcuni centri procedono con il ricovero del paziente e con l'avvio della terapia con ENF e.v. che viene sospesa 4h prima della procedura per poi essere ripresa nella fase postoperatoria fino alla stabilizzazione dell'INR nel range terapeutico¹²⁴. Il giorno dell'intervento vengono controllati i valori di INR e, qualora venga riscontrato un

valore di INR >1.5, deve essere valutata l'opportunità di posticipare la procedura. In base allo stato emostatico, la somministrazione di EBPM o ENF viene ripristinata 1-2 giorni dopo l'operazione, ma comunque non prima di 12h, allo stesso dosaggio preoperatorio. Se l'emostasi è nei limiti della norma (cioè se il paziente è in grado di assumere i farmaci *per os*), la terapia con anticoagulanti orali deve essere ripresa 1-2 giorni dopo l'intervento alla dose del 50% superiore a quella preoperatoria per 2 giorni consecutivi e alla dose di mantenimento successivamente. La somministrazione di EBPM o ENF deve essere mantenuta fino al raggiungimento dell'INR terapeutico.

Inoltre, occorre considerare anche la natura dell'intervento chirurgico in quanto il rischio emorragico può variare sensibilmente, determinando un controllo dell'emostasi subottimale. Le procedure chirurgiche soggette ad un maggior rischio di complicanze emorragiche gravi sono quelle nelle quali non possono essere eseguite le manovre di compressione e per le quali si rende necessaria la sospensione della terapia anticoagulante orale o della terapia ponte con EBPM. Viceversa, nei pazienti candidati ad interventi associati ad un basso rischio di emorragie gravi, come nel caso della chirurgia della cataratta, non occorre modificare la terapia anticoagulante orale.

Nei pazienti in trattamento con AVK che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza, si raccomanda la somministrazione di basse dosi di vitamina K e.v. od orale (2.5-5.0 mg) al fine di neutralizzare l'effetto anticoagulante. Per una più rapida reversibilità dell'azione anticoagulante degli AVK, in aggiunta alla somministrazione di basse dosi di vitamina K e.v. od orale, è raccomandato l'uso di plasma fresco congelato o di concentrati protrombinici. Nei pazienti in trattamento con ENF che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza è invece sufficiente interrompere la terapia. Quando l'ENF viene somministrata per infusione, l'effetto anticoagulante raggiunge lo *steady state* entro 4-6h e, quindi, una volta sospesa l'infusione, il processo di coagulazione ritorna praticamente alla normalità dopo 4h. Quando l'ENF viene somministrata per via sottocutanea, l'azione anticoagulante è maggiormente prolungata e al fine di neutralizzarne l'effetto in questo caso viene usato come antidoto il solfato di protamina. Specialmente nel caso di una velocità di infusione troppo elevata, il solfato di protamina può provocare una reazione anafilattica accompagnata da collasso cardiocircolatorio. La dose necessaria di solfato di protamina può essere calcolata sulla base della quantità di eparina infusa nelle ultime 2h, tenendo presente che 1 mg di solfato di protamina e.v. è in grado di neutralizzare 100 U di eparina sodica. Se l'infusione di eparina è stata interrotta in un intervallo di tempo compreso tra >30 min e <2h, è necessaria una dose dimezzata di solfato di prota-

Tabella 9. Protocolli di anticoagulazione adottati in base al rischio tromboembolico del paziente¹²⁶.

Peso (kg)	Pazienti ad elevato rischio tromboembolico		Pazienti a basso rischio tromboembolico	
	Nadroparina (2 volte/die s.c.) (UI)	Enoxaparina (2 volte/die s.c.) (UI)	Nadroparina (1 volta/die s.c.) (UI)	Enoxaparina (1 volta/die s.c.) (UI)
<50	2850	2000	2850	4000
50-69	3800	4000	3800	4000
70-89	5700	6000	5700	4000
90-110	7600	8000	5700	4000
>110	9500	10.000	5700	4000

mina, mentre se è stata interrotta tra >2h e <4h va usato un quarto della dose calcolata. In entrambi i casi, la somministrazione non deve superare i 50 mg. Nei pazienti in trattamento con EBPM, in virtù della breve emivita di questi farmaci, l'effetto anticoagulante può essere neutralizzato nell'arco di 8h dall'ultima somministrazione. Qualora sia necessaria un'immediata reversibilità dell'azione anticoagulante, può essere utilizzato il solfato di protamina e.v., anche se l'attività anti-Xa non viene mai completamente neutralizzata (massimo 60-75%).

Una sintesi delle modalità raccomandate per ridurre al minimo il rischio di eventi emorragici e tromboembolici durante un intervento chirurgico è riportata nella Tabella 8.

Rivascolarizzazione

L'obiettivo primario della rivascolarizzazione miocardica a scopo profilattico consiste nella prevenzione dell'IM perioperatorio potenzialmente fatale. Se da un lato tale procedura è particolarmente efficace nel trattamento della stenosi di grado severo, dall'altro non è in grado di prevenire la rottura della placca vulnerabile in risposta allo stress chirurgico, responsabile di almeno la metà degli eventi fatali di IM perioperatorio. Questo aspetto rende ragione anche della mancanza di specificità delle tecniche di imaging da sforzo nel predire le lesioni coronariche correlate all'infarto^{37,127}.

I pazienti sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico (*coronary artery bypass graft*, CABG) che a distanza di anni presentano un quadro di stabilità clinica sono soggetti ad un minor rischio di complicanze cardiovascolari nel caso di una successiva procedura di chirurgia non cardiaca, come evidenziato dai risultati del registro CASS con particolare riferimento ai pazienti affetti da coronaropatia trivasale e/o disfunzione VS e agli interventi di chirurgia ad alto rischio¹²⁸. Ne deriva che i pazienti sottoposti a CABG nei precedenti 5 anni che presentano condizioni cliniche inalterate rispetto all'ultimo controllo possono essere avviati al trattamento chirurgico.

I pazienti con pregressa rivascolarizzazione percutanea sono a rischio più elevato di eventi cardiaci, soprattutto nel caso di intervento chirurgico d'urgenza non programmabile successivamente ad impianto di stent coronarico. Con l'introduzione dell'angioplastica, le convenzionali procedure coronariche percutanee (*percutaneous coronary intervention*, PCI), anche quando eseguite solo 11 giorni dopo una PCI, non sembravano comportare un peggioramento dell'outcome postoperato-

rio¹²⁹, ma l'avvento degli stent a metà degli anni '90 ha determinato un radicale cambiamento dello scenario, registrando un drastico innalzamento dell'incidenza di mortalità (fino al 20%) correlata allo sviluppo di trombosi acuta dello stent quando l'intervento chirurgico veniva eseguito a distanza di poche settimane dall'impianto di stent coronarico accompagnato dalla sospensione della terapia antiplastrinica^{130,131}. Dopo impianto di stent metallico è quindi preferibile rinviare l'intervento chirurgico d'elezione di almeno 6 settimane, o ancor meglio di 3 mesi, proseguendo la duplice terapia antiplastrinica. Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in questo lasso di tempo, l'interruzione della duplice terapia antiplastrinica è risultata associata ad un'aumentata incidenza di trombosi dello stent^{130,131}. Trascorsi i 3 mesi, i pazienti possono essere avviati all'intervento di chirurgia non cardiaca purché venga mantenuto il trattamento almeno con aspirina¹³² (Figura 3).

Gli stent medicati, introdotti in Europa nel 2002, sono divenuti un presidio terapeutico largamente condiviso, capace di ridurre ulteriormente il fenomeno di restenosi intrastent. L'inconveniente maggiore legato all'impianto di questi stent è dato dalla necessità di prolungare la terapia antiplastrinica con aspirina e clopidogrel per almeno 12 mesi. Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in questo lasso di tempo, l'interruzione della duplice terapia antiplastrinica è risultata associata ad un'aumentata incidenza di trombosi dello stent. È ormai generalmente accettato che nei pazienti che hanno ricevuto uno stent medicato l'intervento chirurgico elettivo deve essere eseguito non prima che siano trascorsi 12 mesi dall'instaurazione della doppia terapia antiplastrinica¹³³ (Figura 3). Dopo tale periodo, i pazienti possono essere avviati all'intervento di chirurgia non cardiaca purché venga mantenuto il trattamento almeno con aspirina. Nei primi 12 mesi successivi all'impianto di stent medicato, la necessità di intervenire chirurgicamente e, di conseguenza, di definirne la tempistica in relazione alla specifica patologia (ad es. tumore maligno, riparazione di aneurisma vascolare), deve essere soppesata in rapporto all'elevato rischio di trombosi dello stent sulla base di un'accurata valutazione individuale. Al fine di giungere ad un consenso ponderato, si raccomanda di discutere questo aspetto con il chirurgo, l'anestesista e il cardiologo curante.

Quando, prima di un intervento chirurgico, è richiesta la sospensione temporanea dei farmaci a base di aspirina o clopidogrel, si raccomanda di interrompere il trattamento almeno 5,

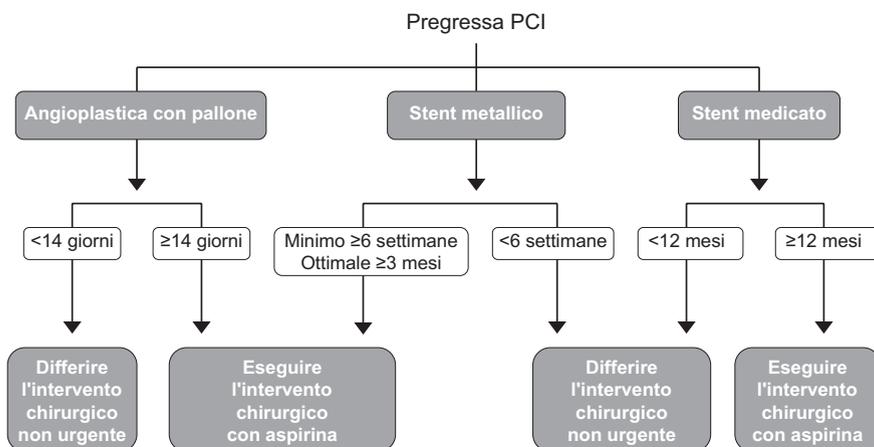


Figura 3. Raccomandazioni per la tempistica dell'intervento di chirurgia non cardiaca dopo una procedura coronarica percutanea (PCI)¹³³.

ma preferibilmente 10, giorni prima della procedura e di ripristinare la terapia dopo circa 24h dall'intervento (oppure la mattina seguente) quando è presente un'adeguata emostasi. Nei pazienti che devono necessariamente essere sottoposti ad un intervento chirurgico d'urgenza o ad altra procedura che comporta un potenziale rischio di sanguinamento perioperatorio eccessivo o fatale, si raccomanda una trasfusione di piastrine o la somministrazione di agenti emostatici¹³⁴.

Raccomandazioni per la tempistica dell'intervento di chirurgia non cardiaca nei pazienti asintomatici o cardiopatici in condizioni stabili con pregressa rivascolarizzazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti sottoposti a CABG negli ultimi 5 anni si raccomanda di eseguire l'intervento di chirurgia non cardiaca senza ulteriori accertamenti	I	C
Nei pazienti sottoposti recentemente ad impianto di stent metallico si raccomanda di eseguire l'intervento di chirurgia non cardiaca dopo almeno 6 settimane, meglio 3 mesi, dalla procedura	I	B
Nei pazienti sottoposti recentemente ad impianto di stent medicato si raccomanda di eseguire l'intervento di chirurgia non cardiaca non prima di 12 mesi dalla procedura	I	B
Nei pazienti sottoposti recentemente ad angioplastica con pallone, deve essere valutata l'opportunità di rinviare l'intervento di chirurgia non cardiaca di almeno 2 settimane dalla procedura	Ila	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
CABG = bypass aortocoronarico.

Rivascolarizzazione a scopo profilattico nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile

Solamente due studi randomizzati hanno preso in esame il ruolo della rivascolarizzazione a scopo profilattico prima di un intervento di chirurgia non cardiaca nei pazienti stabili candidati a chirurgia vascolare. Il CARP (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis) è stato il primo studio di confronto tra terapia medica ottimale e rivascolarizzazione (mediante CABG o PCI) in pazienti con CI stabile da avviare a chirurgia vascolare maggiore¹³⁵. Su 5859 pazienti valutati presso 18 ospedali dei Veterans Affairs, 510 sono stati randomizzati ad uno dei due trattamenti secondo un criterio di inclusione che prevedeva la presenza di fattori di rischio cardiovascolare in combinazione con il riscontro ai test non invasivi di ischemia in base alla valutazione del cardiologo consulente. A 2.7 anni postrandomizzazione, non sono state osservate differenze nell'endpoint primario di mortalità a lungo termine (22% nel gruppo rivascolarizzazione vs 23% nel gruppo non sottoposto a rivascolarizzazione, $p = 0.92$), né nell'incidenza di IM perioperatorio (12 vs 14%, $p = 0.37$). Il secondo trial, lo studio pilota DECREASE-V, ha adottato una metodologia di *screening* differente e molto più accurata ed una gestione medica perioperatoria più attuale¹³⁶. Un totale di 1880 pazienti candidati ad intervento chirurgico sono stati sottoposti a *screening* per la presenza dei seguenti fattori di rischio: età >70 anni, angina pectoris, pregresso IM, storia di scompenso cardiaco congestizio o non aggravato, terapia far-

macologica per diabete mellito, insufficienza renale e pregresso ictus o attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). I pazienti con almeno 3 fattori di rischio sono stati sottoposti ad esame DSE o a test di imaging nucleare e, nel caso di riscontro di estesa ischemia (coinvolgimento di >5/16 segmenti o >3/6 pareti), sono stati randomizzati a rivascolarizzazione preprocedura o avviati direttamente all'intervento di chirurgia. Da sottolineare che in tutti i pazienti è stato istituito trattamento betabloccante con prosecuzione della terapia con aspirina durante la procedura. Il 75% dei pazienti mostrava malattia trivasale o del tronco comune; il 43% ridotta frazione di eiezione ($\leq 35\%$); una PCI è stata eseguita nel 65% dei casi ($n = 32$, di cui 30 con impianto di stent medicato). Non sono state osservate differenze nell'endpoint primario composito costituito da mortalità per tutte le cause e IM non fatale a 30 giorni (43% nel gruppo rivascolarizzazione vs 33% nel gruppo no rivascolarizzazione, $p = 0.30$).

Il CARP è stato il primo studio ad evidenziare che nei pazienti stabili la rivascolarizzazione a scopo profilattico prima di un intervento di chirurgia vascolare non determina un miglioramento dell'outcome clinico, anche se i criteri di inclusione erano basati su indici soggettivi e la popolazione arruolata presentava un rischio relativamente basso. Lo studio DECREASE-V, invece, ha incluso pazienti ad alto rischio che mostravano estese aree di ischemia inducibile allo stress test non invasivo. Malgrado le limitate dimensioni della casistica, il DECREASE-V ha confermato i risultati del CARP nell'ambito di una popolazione a rischio più elevato, per la maggior parte affetta da malattia trivasale e disfunzione VS asintomatica.

Nei pazienti cardiopatici in condizioni stabili sottoposti a chirurgia vascolare, il raggiungimento del successo procedurale senza il ricorso alla rivascolarizzazione profilattica non implica che tale intervento non possa rendersi necessario in una fase successiva. I pochi dati del DECREASE-V suggeriscono la possibilità che si verifichi il fenomeno di *catch up* tardivo nel gruppo randomizzato a terapia medica¹³⁶. Malgrado la mancanza di evidenze più propriamente scientifiche, la rivascolarizzazione miocardica può quindi essere raccomandata prima di un in-

Raccomandazioni per la rivascolarizzazione profilattica nei pazienti asintomatici o in condizioni stabili

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti sottoposti con successo a chirurgia non cardiaca la rivascolarizzazione tardiva deve essere presa in considerazione in accordo con le linee guida ESC sull'angina stabile	Ila	C
Nei pazienti con CI accertata può essere presa in considerazione la rivascolarizzazione miocardica profilattica prima di un intervento di chirurgia ad alto rischio	Ilb	B
Nei pazienti con CI accertata non è raccomandata la rivascolarizzazione miocardica profilattica prima di un intervento di chirurgia a rischio intermedio	III	B
Nei pazienti con CI accertata non è raccomandata la rivascolarizzazione miocardica profilattica prima di un intervento di chirurgia a basso rischio	III	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
CI = cardiopatia ischemica.

tervento programmato di chirurgia non cardiaca in assenza di complicanze in quei pazienti che presentano segni anche persistenti di estesa ischemia in accordo con le linee guida ESC in ambito non chirurgico.

Gli studi CARP e DECREASE-V sono stati entrambi condotti in popolazioni candidate a chirurgia vascolare, che rappresentano di per sé un contesto gravato da un elevato rischio per i pazienti affetti da coronaropatia. Al di là di questa restrizione, tuttavia, le conclusioni di questi due studi possono verosimilmente essere estese anche ad altri tipi di chirurgia.

Tipo di rivascularizzazione profilattica nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile

Talvolta i pazienti con CI stabile possono essere candidati a chirurgia elettiva, nel qual caso l'intervento può essere rimandato di svariati mesi o addirittura di almeno 1 anno. Attualmente non vi sono dati concreti su cui basare delle indicazioni per la strategia di rivascularizzazione in questo contesto e, pertanto, le raccomandazioni non possono che essere desunte da quelle degli esperti. In un certo qual modo questa categoria di pazienti può essere paragonabile a quella con pregressa rivascularizzazione ed appare, quindi, ragionevole proporre un *work-up* cardiologico in base alle linee guida ESC sull'angina stabile⁴⁷. Come riportato in queste linee guida, l'intervento di CABG ha come obiettivo quello di migliorare la prognosi e la sintomatologia nei pazienti affetti da severa malattia del tronco comune o suo equivalente in seguito a significativa malattia coronarica trivasale, soprattutto in presenza di funzione VS ridotta. La PCI deve essere eseguita al fine di conseguire un miglioramento della sintomatologia nei pazienti sintomatici stabili affetti da patologia mono- o multivasale, nei quali l'intervento risulti tecnicamente fattibile e il rischio correlato alla procedura non sia superiore al potenziale beneficio⁷⁰.

Per quanto ancora fonte di dibattito, la scelta tra PCI e CABG è condizionata da un insieme di fattori. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati ad 1 anno dello studio SYNTAX che ha arruolato 1800 pazienti con CI affetti da patologia del tronco comune o trivasale, randomizzati a CABG o PCI¹³⁷. I risultati indicano che il CABG rimane il trattamento di scelta in questa categoria di pazienti, ma che la PCI rappresenta una valida alternativa. Come riportato in precedenza, le attuali linee guida sul trattamento dell'angina stabile attribuiscono un ruolo ad entrambe le opzioni terapeutiche. Ciononostante, nel caso la PCI venga eseguita prima di un intervento di chirurgia non cardiaca, è raccomandato l'uso degli stent metallici allo scopo di non ritardare inutilmente l'intervento.

Rivascularizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica instabile

Nessun trial ha valutato il ruolo della rivascularizzazione a scopo profilattico nei pazienti con angina instabile candidati a chirurgia non cardiaca. L'angina instabile, in particolar modo le SCA non associate a soprasslivellamento del tratto ST, rappresenta un'entità clinica ad elevato rischio, comportando la necessità di formulare una diagnosi tempestiva e di sottoporre il paziente a stratificazione del rischio ed a rivascularizzazione. Pertanto, quando la condizione clinica per la quale vi è indicazione all'intervento di chirurgia non cardiaca non presenta un quadro potenzialmente fatale, deve essere data la priorità alla diagnosi di angina instabile con instaurazione di adeguato trattamento, attenendosi a quanto riportato nelle recenti linee guida ESC sulla gestione delle SCA senza soprasslivellamento del tratto ST⁶⁹. In questo contesto, la terapia antiplastrinica e anti-

Raccomandazioni sul tipo di rivascularizzazione profilattica nei pazienti stabili

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di eseguire la PCI o l'intervento di CABG in accordo con le attuali linee guida per il trattamento dell'angina stabile	I	A

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

CABG = bypass aortocoronarico; PCI = procedura coronarica percutanea.

Raccomandazioni per la rivascularizzazione profilattica nei pazienti con cardiopatia ischemica instabile

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Quando l'intervento di chirurgia non cardiaca può essere differito in condizioni di sicurezza, si raccomanda di procedere alla formulazione della diagnosi e all'istituzione del trattamento attenendosi alle linee guida sulla gestione dell'angina instabile	I	A
Nella rara evenienza di una condizione clinica potenzialmente fatale da avviare a chirurgia non cardiaca d'urgenza associata alla presenza di SCA, si raccomanda di dare priorità all'intervento chirurgico	I	C
Tuttavia, durante il follow-up, si raccomanda di sottoporre il paziente a terapia medica aggressiva e a rivascularizzazione miocardica in base alle indicazioni riportate nelle linee guida sulla gestione dell'angina instabile	I	B
Qualora vi sia l'indicazione alla PCI, si raccomanda l'uso di stent metallici o anche l'angioplastica con solo pallone	I	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

PCI = procedura coronarica percutanea; SCA = sindrome coronarica acuta.

coagulante, i betabloccanti e l'immediata rivascularizzazione costituiscono il caposaldo del trattamento. Nei pazienti affetti da malattia coronarica instabile con coesistenti condizioni chirurgiche, deve essere posta particolare attenzione nell'evitare un'eccessiva anticoagulazione e/o terapia antitrombotica, in ragione della tendenza ad un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla sottostante patologia da trattare chirurgicamente (neoplasia maligna, ecc.). Ad eccezione delle ben note indicazioni menzionate in precedenza circa l'intervento di CABG d'emergenza, la maggior parte dei pazienti viene sottoposta a PCI. Nella rara eventualità di situazioni caratterizzate dalla presenza di angina instabile e dalla concomitante necessità di procedere all'intervento di chirurgia non cardiaca, ancora una volta devono essere privilegiati gli stent metallici al fine di non posticipare l'atto chirurgico oltre i 3 mesi.

Patologie specifiche

Fino ad ora queste linee guida hanno analizzato i marcatori di rischio cardiovascolare e le strategie di riduzione del rischio. Tuttavia, i pazienti candidati a chirurgia che presentano particolari patologie preesistenti beneficiano nella fase perioperatoria di una valutazione e di un trattamento integrati. Le sezio-

ni che seguono prendono in esame le malattie cardiovascolari di più frequente riscontro.

Scompenso cardiaco cronico

Nel Regno Unito, la prevalenza stimata di scompenso cardiaco cronico nella popolazione generale è dell'1.8%, una percentuale che aumenta con l'avanzare dell'età tanto da raggiungere l'8.0% nei pazienti >75 anni.

Il valore predittivo dello scompenso cardiaco per eventi cardiaci perioperatori è ormai ampiamente riconosciuto e costituisce un importante fattore degli indici di rischio clinico, come quelli elaborati da Goldman e Detsky^{31,32}. Uno studio del 1988, che ha valutato la funzione VS prima di un intervento di chirurgia vascolare, ha identificato una frazione di eiezione VS $\leq 35\%$ quale fattore predittivo ottimale di eventi cardiaci postoperatori¹³⁸. Nel 2008, un altro studio ha confermato questi risultati, concludendo che i pazienti anziani con scompenso cardiaco cronico candidati a chirurgia vascolare presentano un rischio più elevato di mortalità perioperatoria e di riospedalizzazione rispetto agli altri pazienti (compresi quelli con CI) ricoverati per essere sottoposti alla medesima tipologia di intervento¹³⁹. Meno definito è invece il valore prognostico preoperatorio dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione VS conservata. L'outcome a lungo termine risulta simile a quello dei pazienti con ridotta frazione di eiezione VS¹⁴⁰, ma può riscontrarsi un aumentato rischio cardiovascolare correlato all'intervento chirurgico. In mancanza di studi basati sull'evidenza, nei pazienti con frazione di eiezione VS conservata il comitato raccomanda di adottare una strategia gestionale perioperatoria simile a quella dei pazienti con ridotta frazione di eiezione.

La possibilità di valutare la vitalità miocardica mediante stress test ha consentito di potenziare la stratificazione del rischio nei pazienti con disfunzione VS. Come emerso da uno studio condotto su 295 pazienti con frazione di eiezione $< 35\%$ candidati a chirurgia vascolare, gli eventi cardiaci postoperatori sono risultati correlati con la presenza di ischemia inducibile e di tessuto cicatriziale¹⁴¹. Tuttavia, è stata osservata una relazione inversa tra la presenza e l'estensione dei segmenti disfunzionanti ma vitali, evidenziando un miglioramento della capacità funzionale senza segni di danno ischemico durante stimolazione inotropica. All'analisi multivariata, il numero di segmenti ischemici è risultato associato agli eventi cardiaci perioperatori (OR per segmento 1.6, IC 95% 1.05-1.8), mentre il numero di segmenti che hanno dimostrato un sostanziale recupero funzionale è risultato associato ad un miglioramento dell'outcome (OR per segmento 0.2, IC 95% 0.04-0.7). La stratificazione mediante stress test consente al medico di identificare quel sottogruppo di pazienti che mostrano un apprezzabile miglioramento suggestivo di un outcome postoperatorio relativamente favorevole, a differenza dei pazienti che presentano una risposta prevalentemente di tipo ischemico.

Allo scopo di migliorare la morbilità e la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, il trattamento prioritario raccomandato dalle attuali linee guida ESC è costituito dagli ACE-inibitori (o ARB nel caso di intolleranza agli ACE-inibitori) e dai betabloccanti⁹¹. In assenza di controindicazioni o intolleranza, questi farmaci devono essere somministrati alla dose ottimale in tutti i pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e frazione di eiezione VS $\leq 40\%$. In un secondo momento, in base alle condizioni cliniche e alle caratteristiche del paziente, può essere associato un ARB o un antialdosteronico. In tutti i pazienti con frazione di eiezione VS $\leq 35\%$ e sintomatologia

grave persistente (classe funzionale NYHA III-IV), deve essere presa in considerazione l'aggiunta di basse dosi di antialdosteronico (in assenza di iperkaliemia o significativa insufficienza renale). In alternativa, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione VS $\leq 40\%$, che permangono sintomatici malgrado terapia ottimale con ACE-inibitori e betabloccanti, si raccomanda l'aggiunta di un ARB a meno che non assumano già un antialdosteronico. I diuretici sono raccomandati nei pazienti con scompenso cardiaco associato a segni o sintomi di congestione.

È ormai accertato che nei pazienti con disfunzione VS sottoposti a chirurgia vascolare maggiore non cardiaca l'impiego perioperatorio di ACE-inibitori, betabloccanti, statine ed aspirina è associato in modo indipendente ad una riduzione dell'incidenza di mortalità intraospedaliera¹⁴². Nei pazienti con scompenso cardiaco stabile si raccomanda, pertanto, di proseguire la terapia salvavita fino al giorno dell'intervento e di ripristinarla subito dopo, non appena le condizioni cliniche siano soddisfacenti.

La diagnosi di scompenso cardiaco postoperatorio è solitamente difficile, in quanto si manifesta il più delle volte in maniera atipica e può presentare una differente eziologia rispetto a quanto si verifica in un ambito diverso da quello chirurgico. La valutazione deve comprendere l'esame obiettivo, l'ECG, la determinazione seriata dei biomarcatori, l'esame radiografico ed ecocardiografico. Particolare attenzione deve essere posta allo stato volemico del paziente, in quanto nella fase intraoperatoria e nell'immediato postoperatorio è spesso necessaria l'infusione di elevate quantità di liquidi. Nel caso di una inadeguata gestione dei liquidi durante l'intervento, nella fase postoperatoria si può verificare uno spostamento di liquidi in grado di causare ipovolemia o persino scompenso cardiaco. Un sovraccarico volemico può condurre ad un aggravamento dello scompenso cardiaco cronico o all'insorgenza di scompenso cardiaco acuto *de novo*. Lo scompenso cardiaco può svilupparsi nella fase perioperatoria sia immediatamente dopo l'atto chirurgico (a causa di un intervento prolungato, ischemia miocardica, rapida dislocazione di liquidi) sia alcuni giorni più tardi (a causa del riassorbimento di liquidi nel terzo spazio). In base alle recenti linee guida ESC sullo scompenso cardiaco, prima di procedere all'intervento chirurgico occorre tentare di ottimizzare la terapia farmacologica, in particolar modo in riferimento alla terapia betabloccante raccomandata nella fase perioperatoria in tutti i pazienti ad elevato rischio. Al fine di evitare episodi di ipotensione non controllata, non è raccomandato l'uso routinario di betabloccanti e.v. Da sottolineare che qualora un paziente con scompenso cardiaco non sia in trattamento con betabloccanti, occorre iniziare tale terapia quanto più rapidamente possibile prima dell'intervento di chirurgia elettiva in modo da garantire l'aggiustamento posologico ottimale.

Una volta posta la diagnosi eziologica dello scompenso cardiaco postoperatorio, il trattamento è simile a quello adottato in ambito non chirurgico. I pazienti con scompenso cardiaco sono a rischio significativamente più elevato di riospedalizzazione nel postoperatorio, comprovando la necessità di un'accurata pianificazione della dimissione e di uno stretto follow-up, meglio se mediante approccio multidisciplinare.

Iperensione arteriosa

In linea generale, la presenza di ipertensione arteriosa non costituisce di per sé un fattore di rischio indipendente di complicanze cardiovascolari nel contesto della chirurgia non cardiaca.

La valutazione preoperatoria consente di identificare i pazienti ipertesi e di ricercare la presenza di danno d'organo o di coesistenti patologie cardiovascolari, potendo così iniziare la terapia appropriata. Tutto ciò è particolarmente rilevante per i pazienti che presentano fattori di rischio concomitanti.

Non esistono chiare evidenze a supporto di un determinato trattamento antipertensivo nei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca. I pazienti con ipertensione arteriosa devono essere trattati secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC¹⁴³. Tuttavia, nei pazienti ipertesi con coesistente CI che sono ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari, è raccomandata la somministrazione perioperatoria di betabloccanti. La terapia antipertensiva va proseguita fino al giorno dell'intervento per poi essere ripresa tempestivamente nella fase postoperatoria¹⁴⁴. Per quanto riguarda i pazienti con ipertensione di grado 1 o 2¹⁴³, non essendovi dati che documentino un beneficio correlato al rinvio della procedura al fine di ottimizzare la terapia, il trattamento antipertensivo deve essere mantenuto anche nella fase perioperatoria. Nei pazienti con ipertensione di grado 3 (pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg), i potenziali benefici derivanti dal rinvio della procedura al fine di ottimizzare la terapia devono essere soppesati in rapporto al rischio correlato al differimento dell'intervento chirurgico^{20,144}.

Valvulopatie

I pazienti con valvulopatia candidati a chirurgia non cardiaca sono ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari perioperatorie¹²⁴. I pazienti con valvulopatia nota o sospetta devono essere sottoposti ad esame ecocardiografico allo scopo di valutarne la severità e le implicazioni. Sulla base dei dati disponibili, le seguenti raccomandazioni sono applicabili in maniera particolare a questa categoria di pazienti^{20,124}.

Raccomandazione per le valvulopatie		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In presenza di valvulopatia severa, prima di un intervento di chirurgia non cardiaca, si raccomanda di eseguire la valutazione clinica ed ecocardiografica e di istituire il trattamento quando necessario	I	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Stenosi aortica

La stenosi aortica rappresenta la valvulopatia di più frequente riscontro in Europa, soprattutto fra i soggetti anziani¹⁴⁵. La stenosi aortica severa (definita da un'area valvolare < 1 cm², < 0.6 cm²/m² di superficie corporea) è ampiamente riconosciuta quale fattore di rischio per mortalità e IM perioperatori¹⁴⁶. Nei pazienti con stenosi aortica severa candidati a chirurgia non cardiaca d'urgenza, l'intervento deve essere eseguito sotto monitoraggio emodinamico¹²⁴; in quelli candidati invece a chirurgia non cardiaca in elezione, la presenza di sintomi è determinante ai fini decisionali.

Nei pazienti sintomatici, prima di procedere a chirurgia elettiva, occorre prendere in considerazione l'intervento di sostituzione valvolare aortica. In quelli non candidabili a sostituzione valvolare, in ragione dell'elevato rischio associato a gravi

comorbidità o in caso di rifiuto della procedura, l'intervento di chirurgia non cardiaca deve essere eseguito solo se indispensabile. La valvuloplastica aortica con pallone e l'impianto transcattetero di valvola aortica possono rappresentare una valida opzione terapeutica in questi pazienti prima che questi siano sottoposti all'intervento chirurgico^{124,147}.

Nei pazienti asintomatici, la chirurgia non cardiaca a rischio intermedio-basso può essere eseguita in condizioni di sicurezza. Nel caso di chirurgia ad alto rischio, è richiesta un'ulteriore valutazione clinica ai fini della sostituzione valvolare aortica. Nei pazienti che presentano un elevato rischio correlato alla procedura di sostituzione valvolare aortica, l'intervento di chirurgia elettiva sotto stretto monitoraggio emodinamico deve essere eseguito solo se assolutamente indispensabile, mentre nei restanti pazienti la procedura di sostituzione valvolare aortica deve essere ritenuta prioritaria¹²⁴.

Stenosi mitralica

Nei pazienti con stenosi mitralica non significativa (area valvolare > 1.5 cm²) o nei pazienti sintomatici con stenosi mitralica significativa (area valvolare < 1.5 cm²) e pressione sistolica polmonare < 50 mmHg, la chirurgia non cardiaca può essere eseguita con un rischio relativamente basso. In questi pazienti non è indicata la correzione chirurgica preoperatoria della stenosi mitralica. È importante ricordare che è fondamentale il controllo della frequenza cardiaca per evitare la comparsa di tachicardia con conseguente edema polmonare, nonché il controllo del sovraccarico volemico. Lo sviluppo di FA può anch'esso provocare una situazione di grave compromissione clinica^{20,124}. In presenza di un elevato rischio di embolia, è importante anche il controllo dell'anticoagulazione. Nei pazienti asintomatici con stenosi mitralica significativa associata a pressione sistolica polmonare > 50 mmHg e in quelli sintomatici, il rischio correlato all'intervento di chirurgia non cardiaca è significativamente elevato e questi pazienti possono trarre beneficio da una commissurotomia mitralica percutanea (o riparazione chirurgica a cielo aperto), specialmente prima di un intervento di chirurgia ad alto rischio^{20,124}.

Insufficienza aortica e mitralica

L'insufficienza aortica non significativa e l'insufficienza mitralica non determinano in maniera indipendente un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari nella chirurgia non cardiaca. Nei pazienti asintomatici con insufficienza aortica e mitralica severa (la classificazione dettagliata è riportata nelle linee guida ESC¹²⁴) associate a funzione VS conservata, l'intervento di chirurgia non cardiaca può essere eseguito senza rischi aggiuntivi. I pazienti sintomatici e quelli asintomatici con frazione di eiezione VS severamente compromessa ($< 30\%$) sono ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari e l'intervento di chirurgia non cardiaca deve essere eseguito solo se indispensabile¹²⁴. I pazienti con insufficienza mitralica e aortica severa possono trarre beneficio da una terapia medica ottimizzata che permetta di conseguire una buona stabilizzazione emodinamica prima di un intervento di chirurgia ad alto rischio.

Pazienti con protesi valvolare

Quando non vi sia evidenza di disfunzione valvolare o ventricolare, i pazienti sottoposti a correzione chirurgica di valvulopatia e portatori di protesi valvolare possono essere avviati a chirurgia non cardiaca senza rischi aggiuntivi. In questi pazienti è raccomandata la profilassi dell'endocardite infettiva ed occor-

re valutare l'opportunità di modificare il regime anticoagulante nella fase perioperatoria, sostituendo temporaneamente gli anticoagulanti orali con ENF e.v. o sottocute o con EBPM per via sottocutanea a dosaggio terapeutico.

Profilassi dell'endocardite infettiva

Nei pazienti con valvulopatia e nei portatori di protesi valvolare candidati a chirurgia non cardiaca associata rischio di batteriemia deve essere iniziata la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva. Questo aspetto è analizzato in dettaglio nelle linee guida ESC e AHA^{148,149}.

Aritmie

La comparsa di aritmie perioperatorie è stata riportata nel 70% dei pazienti sottoposti ad anestesia generale per differenti procedure chirurgiche^{150,151}, con un'incidenza variabile compresa tra il 16% e il 62% al monitoraggio intermittente dell'ECG¹⁵² e l'89% al monitoraggio continuo (Holter)¹⁵³.

Aritmie ventricolari

Quasi la metà dei pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca presentano frequenti battiti prematuri ventricolari o TV non sostenuta. Non vi sono evidenze a supporto di un peggioramento dell'outcome correlato alla presenza di battiti prematuri ventricolari o di TV non sostenuta. Le linee guida ACC/AHA/ESC per il trattamento dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa raccomandano un approccio basato sugli studi clinici di ampie dimensioni¹⁵⁴. Indipendentemente dalla causa, la TV monomorfa sostenuta associata a grave compromissione emodinamica deve essere trattata tempestivamente mediante cardioversione elettrica¹⁵⁴. Nel trattamento iniziale dei pazienti con TV monomorfa sostenuta stabile può essere usato l'amiodarone e.v.¹⁵⁴, così come il suo impiego sembra ragionevole anche nei pazienti con TV monomorfa sostenuta caratterizzata da instabilità emodinamica, refrattaria alla cardioversione elettrica o recidivante malgrado l'uso di altri agenti. Nei pazienti con TV polimorfa sostenuta associata a compromissione emodinamica deve essere eseguita immediatamente la cardioversione elettrica. I betabloccanti possono rivelarsi utili nel caso di recidive di TV polimorfa sostenuta, soprattutto in presenza di sospetta ischemia o quando questa non possa essere esclusa. L'amiodarone rappresenta un'accettabile opzione terapeutica nei pazienti con TV polimorfa sostenuta recidivante non affetti da sindrome del QT lungo¹⁵⁴. La torsione di punta si verifica raramente e si raccomanda di sospendere il farmaco sospetto e di correggere le alterazioni elettrolitiche. Nei pazienti con torsione di punta e sindrome del QT lungo è ragionevole il trattamento con solfato di magnesio. I betabloccanti in associazione a stimolazione cardiaca sono suggeriti per i pazienti con torsione di punta e bradicardia sinusale, mentre in quelli con recidiva di torsione di punta pausa-dipendente non affetti da sindrome congenita del QT lungo è raccomandato l'impiego dell'isoproterenolo¹⁵⁴. Nell'eventualità di TV senza polso o di fibrillazione ventricolare nella fase perioperatoria, è necessario procedere immediatamente a defibrillazione.

Aritmie sopraventricolari

Un numero sempre maggiore di pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca manifesta più frequentemente TSV e FA piuttosto che aritmie ventricolari¹⁵³⁻¹⁵⁸. L'attività simpatica rappresenta il meccanismo principale del sistema nervoso autonomo attra-

verso il quale viene innescata la FA¹⁵⁹. In alcuni casi le manovre vagali possono interrompere la TSV, ma il trattamento con adenosina è generalmente efficace nella conversione di questo tipo di aritmie. In caso di refrattarietà, la terapia efficace per interrompere l'aritmia consiste nella somministrazione di betabloccanti a breve durata d'azione, calcioantagonisti non diidropiridinici (diltiazem e verapamil) o amiodarone e.v.¹⁶⁰⁻¹⁶². Il verapamil deve essere usato con una certa cautela, in ragione del suo effetto inotropo negativo, mentre l'impiego dei calcioantagonisti non è raccomandato in presenza di preeccitazione associata a TSV/FA. Nell'evenienza di FA perioperatoria, il trattamento deve mirare al controllo della frequenza ventricolare¹⁶³, privilegiando l'uso di betabloccanti e calcioantagonisti non diidropiridinici (diltiazem e verapamil). La digossina può essere considerata come farmaco di prima scelta unicamente nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, in quanto non è efficace nel contrastare condizioni di ipertono adrenergico come quelle che si verificano durante l'atto chirurgico. I betabloccanti si sono dimostrati efficaci nel favorire una rapida conversione della FA a ritmo sinusale dopo procedure di chirurgia non cardiaca¹⁶⁴ e, in alcuni studi, la loro somministrazione in fase preoperatoria è risultata associata ad un miglior controllo delle aritmie^{165,166}.

Bradiparitmie

L'insorgenza di severa bradiparitmia con necessità di trattamento è stata documentata in fase perioperatoria nello 0.4% dei casi nell'ambito di una popolazione di 17.021 pazienti, dei quali il 6.4% era in classe 3 o 4 secondo la classificazione del rischio dell'American Society of Anesthesiologists basata sulle condizioni fisiche del paziente¹⁵¹. In questo studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio ECG routinario sia intraoperatorio che nell'immediato postoperatorio. In linea generale, le bradiparitmie perioperatorie rispondono bene alla terapia farmacologica a breve termine, alla stimolazione atriale transesofagea non invasiva nei soggetti anestetizzati o alla stimolazione transcutanea non invasiva nei pazienti anestetizzati o svegli¹⁶⁰. Raramente è necessaria la stimolazione cardiaca temporanea, persino in presenza di blocco bifascicolare asintomatico o blocco di branca sinistra preoperatori¹⁶⁷. Le indicazioni all'impianto di un pacemaker temporaneo sono grosso modo le stesse di quelle relative al pacemaker permanente¹⁶⁸. La presenza di blocco bifascicolare asintomatico, associato o meno a blocco atrioventricolare di primo grado, non costituisce di per sé un'indicazione alla stimolazione endocardica temporanea^{169,170}.

Pacemaker/cardioverter-defibrillatore impiantabile

L'utilizzo dell'elettrocauterizzazione monopolare comporta un rischio significativo per i pazienti pacemaker-dipendenti, in quanto lo stimolo elettrico generato con questa tecnica può provocare delle interferenze con il dispositivo, inibendo la funzione dei pacemaker di tipo "a domanda" o determinandone la riprogrammazione. Tuttavia, questi inconvenienti possono essere superati posizionando la piastra di messa a terra del circuito elettrico, in modo tale che il percorso della corrente non passi nelle vicinanze del generatore. L'entità dell'interferenza può essere ridotta mantenendo l'elettrobisturi a distanza dal pacemaker ed erogando impulsi brevi al minimo livello di energia possibile. Nei pazienti pacemaker-dipendenti o con disturbi del ritmo sottostante, in numerosi studi viene raccomandato di programmare il pacemaker in modalità asincrona o senza funzione di *sensing* e di interrogare il dispositivo alla fine della

procedura chirurgica in modo da verificarne la corretta programmazione e la soglia di stimolazione e di *sensing*¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Nella chirurgia non cardiaca si possono verificare interferenze an-

che con i defibrillatori impiantabili, a causa della corrente elettrica generata dall'elettrobisturi^{175,176}, che devono pertanto essere disattivati prima dell'inizio dell'atto chirurgico per poi essere riattivati durante la fase di recupero prima che il paziente torni in reparto. Inoltre, si raccomanda di rendere disponibili per iscritto le istruzioni riguardo agli obblighi di sorveglianza e di riattivazione del defibrillatore.

Raccomandazioni per le aritmie ventricolari		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TV sostenuta ricorrente sono raccomandati i farmaci antiaritmici	I	B
Prima di un intervento chirurgico è raccomandata la prosecuzione della terapia con amiodarone e betabloccanti	I	C
Quando la diagnosi è incerta si raccomanda di considerare la tachicardia a QRS largo come una vera e propria TV	I	C
Nei pazienti con TV sostenuta associata a compromissione emodinamica è raccomandata l'immediata cardioversione elettrica	I	C
Per il trattamento iniziale dei pazienti con TV monomorfa sostenuta in fase di stabilità devono essere presi in considerazione i farmaci antiaritmici	IIa	B
Nei pazienti con TV non sostenuta non sono raccomandati i farmaci antiaritmici	III	B
Nei pazienti con BPV non sono raccomandati i farmaci antiaritmici	III	A

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
BPV = battiti prematuri ventricolari; TV = tachicardia ventricolare.

Raccomandazioni per le aritmie sopraventricolari		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con FA che non presentano instabilità emodinamica è raccomandato il controllo della frequenza ventricolare	I	A
Prima di un intervento chirurgico è raccomandata la prosecuzione della terapia con farmaci antiaritmici orali	I	C
In presenza di instabilità emodinamica è raccomandata la cardioversione elettrica	I	C
Per interrompere la TSV, nei pazienti emodinamicamente stabili sono raccomandate le manovre vagali e la terapia antiaritmica	I	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
FA = fibrillazione atriale; TSV = tachicardia sopraventricolare.

Raccomandazioni per i dispositivi impiantabili		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda l'interrogazione del dispositivo in fase sia pre- che postoperatoria	I	C
Si raccomanda che la direzione ospedaliera identifichi un responsabile per la programmazione del dispositivo prima e dopo l'intervento di chirurgia	I	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Insufficienza renale

Una ridotta funzionalità renale rappresenta un fattore di rischio indipendente per outcome cardiovascolare sfavorevole nel postoperatorio, come IM, ictus e progressione dello scompenso cardiaco. La funzionalità renale, inclusa nella maggior parte degli indici di rischio, viene solitamente valutata sulla base dei livelli di creatinina sierica. L'indice di Lee, ad esempio, considera un valore cut-off di creatinina sierica >2.0 mg/dl (177 μmol/l). Tuttavia, più che dalle sole concentrazioni di creatinina sierica, una valutazione più accurata della funzione renale può essere ottenuta tramite la stima della clearance, che tiene conto dei valori di creatininemia e dei dati antropometrici (età e peso) del paziente. La formula più diffusa per il calcolo della clearance è quella di Cockcroft-Gault $\{[(140 - \text{età in anni}) \times (\text{peso in kg})] / [72 \times \text{creatinina sierica in mg/dl}]\} \times (0.85 \text{ nelle donne})$ ¹⁷⁷. Un'analisi su 852 soggetti sottoposti a chirurgia vascolare maggiore ha evidenziato che livelli di creatinina >2.0 mg/dl si correlavano ad un aumento della mortalità con un OR per la mortalità perioperatoria di 5.2 (IC 95% 2.9-10.8)¹⁷⁸. Ciononostante, è pur vero che anche i pazienti con insufficienza renale di minor gravità hanno presentato un peggioramento dell'outcome rispetto ai pazienti con normali livelli di creatininemia. Una riduzione della clearance della creatinina di 10 ml/min è risultata associata ad un aumento del 40% del rischio di mortalità postoperatoria (OR 1.4, IC 95% 1.2-1.5; area sotto la curva ROC: 0.70, IC 95% 0.63-0.76). L'analisi delle curve ROC ha mostrato che ad un cut-off di clearance della creatinina di 64 ml/min corrispondeva la più alta sensibilità e specificità nel predire la mortalità postoperatoria¹⁷⁸.

Oltre alla valutazione preoperatoria della funzionalità renale, un suo deterioramento successivo all'intervento di chirurgia rappresenta un fattore prognostico di sfavorevole outcome tardivo. In una popolazione di 1324 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva per aneurisma dell'aorta addominale è stata misurata la clearance della creatinina preoperatoria e nei primi 3 giorni postintervento¹⁷⁹. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda delle variazioni riscontrate nella funzione renale rispetto al basale: il gruppo 1 non ha mostrato differenze o ha mostrato un miglioramento (con modificazione della clearance della creatinina ed un incremento della funzionalità ±10% rispetto al valore basale); il gruppo 2 ha mostrato un temporaneo peggioramento (di oltre il 10% nei primi 2 giorni seguito da completo recupero entro il 10% del valore basale al terzo giorno); e il gruppo 3 ha mostrato un deterioramento persistente (riduzione di oltre il 10% rispetto al valore basale). La mortalità a 30 giorni dall'intervento è stata dell'1.3, 5.0 e 12.6% rispettivamente nei gruppi 1, 2 e 3. La mortalità a 30 giorni aggiustata per le caratteristiche basali e le complicanze postoperatorie è risultata più elevata nel gruppo di pazienti con deterioramento persistente della funzione renale (HR 7.3, IC 95% 2.7-19.8), seguito dal gruppo con peggioramento temporaneo (HR 3.7, IC 95% 1.4-9.9). Durante il follow-up di 6.0 ± 3.4 anni, 348 pazienti (36.5%) sono deceduti. Il rischio di mortalità tardiva è risultato di 1.7 (IC 95% 1.3-2.3) nel gruppo con

deterioramento persistente, seguito dal gruppo con peggioramento temporaneo (HR 1.5, IC 95% 1.2-1.4). Questo studio ha dimostrato che, sebbene si possa osservare un completo recupero della funzione renale dopo un intervento di chirurgia aortica, il peggioramento temporaneo risulta associato ad un aumento della mortalità a lungo termine¹⁷⁹.

È importante identificare i pazienti che possono verosimilmente manifestare un deterioramento della funzione renale in fase perioperatoria al fine di predisporre le relative misure di supporto, come il mantenimento di un sufficiente volume intravascolare, essenziale per un'adeguata perfusione renale, e l'uso di farmaci vasopressori. Uno studio retrospettivo di ampie dimensioni ha valutato i fattori di rischio per insufficienza renale acuta postoperatoria nei primi 7 giorni dopo una procedura di chirurgia maggiore non cardiaca in pazienti con funzione renale precedentemente normale¹⁸⁰. Questo studio ha anche analizzato la mortalità per tutte le cause a 30 e 60 giorni e ad 1 anno. Complessivamente, su un totale di 65 043 casi esaminati tra il 2003 e il 2006, 15.102 pazienti sono rientrati nei criteri di inclusione; 121 (0.8%) hanno sviluppato insufficienza renale acuta e in 14 (0.1%) si è dovuta istituire una terapia sostitutiva renale. Sono stati individuati 7 fattori predittivi indipendenti preoperatori ($p < 0.05$): l'età, la chirurgia d'emergenza, l'insufficienza epatica, un elevato indice di massa corporea, la chirurgia ad alto rischio, l'arteriopatia occlusiva periferica e la BPCO con necessità di terapia cronica con broncodilatatori.

La nefropatia da mezzo di contrasto, secondaria ad ipoperfusione renale e tossicità tubulare diretta, è stata descritta nel 15% dei pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti ad indagini radiografiche¹⁸¹, dei quali una proporzione variabile tra lo 0.5% e il 12% necessita di emodialisi o prolungata ospedalizzazione. Un numero considerevole di pazienti manifesta un deterioramento della funzione renale che spesso evolve allo stadio terminale. In questi casi, il cardine fondamentale della prevenzione consiste nell'idratazione periprocedurale e nell'impiego di farmaci antiossidanti. Di recente, tre studi randomizzati hanno confrontato nell'uomo l'effetto del bicarbonato di sodio vs soluzione fisiologica, riportando un'incredibile riduzione dell'incidenza di nefropatia da contrasto al di sotto del 2% nel gruppo trattato con bicarbonato di sodio¹⁸². Questi dati sono stati recentemente valutati in uno studio randomizzato di adeguata potenza statistica che ha confrontato l'efficacia dell'idratazione con bicarbonato di sodio vs soluzione fisiologica in aggiunta alla somministrazione orale di N-acetilcisteina nella profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto in una popolazione di pazienti affetti da disfunzione renale cronica sottoposti a coronarografia o procedura interventistica programmate. Complessivamente, 502 pazienti con una clearance stimata della creatinina < 60 ml/min sono stati randomizzati all'infusione con soluzione fisiologica (NaCl 0.9%) o bicarbonato di sodio prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto in aggiunta a N-acetilcisteina *per os* (600 mg bid)¹⁸³. Il trattamento con soluzione fisiologica prevedeva 1 ml/kg/h di cloruro di sodio allo 0.9% per 12h sia prima che dopo la procedura, mentre quello con bicarbonato di sodio (154 mEq/l di glucosio e acqua) prevedeva 3 ml/kg per 1h prima della somministrazione del mezzo di contrasto, seguiti da un'infusione di 1 ml/kg/h per 6h dopo la procedura. La nefropatia da contrasto era definita sulla base di un incremento assoluto della concentrazione sierica di creatinina ≥ 0.5 mg/dl misurata entro il quinto giorno dall'esposizione al mezzo di contrasto. Non sono state osservate differenze tra i due gruppi di studio; la nefropatia

da mezzo di contrasto si è verificata in 54 pazienti (10.8%), di cui 25 (10%) appartenenti al gruppo trattato con bicarbonato di sodio e 29 (11.5%) al gruppo trattato con soluzione fisiologica ($p = 0.60$). L'idratazione con bicarbonato di sodio in aggiunta ad N-acetilcisteina *per os* prima dell'esposizione al mezzo di contrasto non è risultata, quindi, più efficace dell'idratazione con soluzione fisiologica in associazione ad N-acetilcisteina *per os* nella profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con insufficienza renale moderata. Le discrepanze fra i vari studi randomizzati possono essere attribuite alle differenze nell'impiego combinato di N-acetilcisteina, nell'uso del mezzo di contrasto o nel grado di disfunzione renale in condizioni basali dei pazienti randomizzati. Il pretrattamento con bicarbonato di sodio richiede solamente 1h e può rappresentare un'opzione terapeutica nei pazienti candidati ad iniezione d'urgenza del mezzo di contrasto o per l'esecuzione di procedure in regime ambulatoriale.

Raccomandazioni/enunciati sulla funzionalità renale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di considerare la funzionalità renale preoperatoria come fattore di rischio cardiovascolare indipendente per la prognosi perioperatoria e a lungo termine	I	B
Nei pazienti a rischio di sviluppare nefropatia da mezzo di contrasto, si raccomanda a scopo profilattico di idratare il paziente con soluzione fisiologica a base di cloruro di sodio (in associazione o meno ad N-acetilcisteina <i>per os</i>) prima dell'esecuzione di esami di imaging cardiaco che comportano la somministrazione di mezzo di contrasto (ad es. angiografia coronarica o periferica)	I	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Malattie cerebrovascolari

Le malattie cerebrovascolari rappresentano la terza causa di morte nei paesi occidentali, con circa 500 TIA e 2400 nuovi casi di ictus per milione di abitanti. Un terzo dei pazienti con un primo episodio di ictus muore entro 1 anno e meno del 50% riacquisisce un completo recupero funzionale e dell'autonomia. Un numero sempre più cospicuo di pazienti anziani viene indirizzato a chirurgia non cardiaca, compresi quelli con coesistenti patologie vascolari che inducono alterazioni della circolazione cerebrale. I fattori di rischio per eventi cerebrovascolari (TIA/ictus) sintomatici o transitori asintomatici o permanenti in fase perioperatoria sono costituiti dall'embolia e dalla compromissione emodinamica dei vasi di grosso (aorta e arterie carotidi, vertebrali e cerebrali principali a livello intracranico) o piccolo calibro (arteriole e capillari perforanti o penetranti). Per quanto il rischio di ictus fatale e non fatale possa essere ridotto in maniera significativa nei pazienti sintomatici con stenosi carotidea ipsilaterale moderata/severa, specie se trattati tempestivamente (nell'arco di 2-4 settimane o comunque entro 3-6 mesi dall'insorgenza della sintomatologia), i benefici derivanti dal trattamento interventistico/chirurgico risultano di minor entità in assenza di sintomi neurologici. Le misure mediche di prevenzione dell'ictus sono quindi della massima importanza e

devono contemplare una strategia composita finalizzata al controllo dell'ipertensione, dell'iperlipidemia, del diabete, ecc. Molteplici studi randomizzati controllati di prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato l'efficacia di particolari farmaci antiplastrinici e anticoagulanti, che può risultare persino più elevata nei soggetti anziani da avviare a chirurgia non cardiaca con anestesia¹⁸⁴.

Oltre agli episodi di ictus e TIA, si possono verificare alterazioni transitorie o permanenti dello stato mentale, caratterizzate da deficit dell'attenzione e della memoria, perdita del senso di orientamento, illusioni, allucinazioni, afasia, ecc. (tutti segni diagnostici tipici del delirio), nonché ansia e depressione, condizioni il più delle volte sottostimate e sottodiagnosticate. Tali alterazioni possono essere provocate dalla terapia medica perioperatoria, dall'atto chirurgico di per sé, dall'ipo- o ipertensione intraoperatoria e da microemboli cerebrali con conseguente occlusione dei piccoli vasi ed ischemia, rilevate mediante Doppler transcranico e RM con sequenze pesate in diffusione. Nel caso della chirurgia cardiaca, i disturbi mentali sono di frequente riscontro e possono essere associati a deficit cognitivi transitori e talvolta anche permanenti (25-30%), ma è altrettanto probabile che si verifichino anche nei pazienti anziani ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Le attuali nozioni di ictus perioperatorio sono riassunte in tre principali rassegne¹⁸⁵⁻¹⁸⁷, focalizzate sul confronto dell'incidenza di ictus nelle diverse procedure chirurgiche (0.08-0.07% nella chirurgia generale, 1-5% nella chirurgia periferica e carotidea e 2-10% nella chirurgia cardiaca). Contrariamente a quanto generalmente ritenuto, la maggior parte degli ictus non sono associati ad una condizione di ipoperfusione, ma gli episodi si verificano per lo più in presenza di un'autoregolazione cerebrale intatta¹⁸⁷. I meccanismi correlati all'ischemia e all'embolia sono di gran lunga più frequenti di quelli correlati alla compromissione emodinamica. Gli episodi di ictus ad esordio tardivo sono dovuti soprattutto a differenti cause di cardioembolia, seguita da uno stato di ipercoagulabilità e da un aumentato rischio trombotico. Numerosi episodi di ictus rimangono non diagnosticati per l'assenza di sintomi sensoriali e motori o per la presenza di deficit neuropsicologici impercettibili, difficili quindi da identificare. Alcuni fattori correlati al paziente o alla procedura sono associati ad un aumentato rischio di ictus perioperatorio - in questi casi è richiesta un'accurata valutazione individuale volta a determinare il rapporto rischio/beneficio e ad ottimizzare il trattamento con appropriata modificazione del rischio e definizione della tempistica dell'intervento. Una storia di recente ictus o TIA rappresenta il più importante fattore predittivo di ictus perioperatorio che deve essere identificato con la raccolta anamnestica e la valutazione dello stato neurologico del paziente. Nei casi dubbi, si raccomanda di eseguire indagini aggiuntive di imaging vascolare e cerebrale. Nei pazienti nei quali coesista una patologia coronarica e carotidea, l'incidenza di mortalità per cause cardiovascolari è superiore al rischio di ictus; a questo riguardo, una rassegna dei dati pubblicati dal 1970 al 2000 ha evidenziato che i pazienti asintomatici con stenosi carotidea significativa sono ad elevato rischio di eventi cardiaci fatali e non fatali (8%/anno) ma non di ictus (1-2%/anno)⁹⁶, tenuto conto che il rischio complessivo di ictus perioperatorio tende ad essere sovrastimato. Non esistono raccomandazioni basate sull'evidenza che indichino la necessità di trattare la stenosi carotidea prima di una procedura di chirurgia non cardiaca, mentre sono riportati alcuni casi sporadici prima di una procedura di chirurgia cardiaca.

La sospensione del warfarin o dei farmaci antiplastrinici prima dell'intervento espone il paziente ad un aumentato rischio di ictus perioperatorio. Una rassegna sull'outcome perioperatorio di pazienti in trattamento con warfarin ha riportato un'incidenza di eventi tromboembolici dello 0.6% nel gruppo che non aveva sospeso la terapia contro il 7.0% in quello che aveva ricevuto eparina e.v. come terapia ponte¹⁸⁸. Resta comunque da definire se questo risultato sia imputabile ad un controllo insufficiente oppure ad un dosaggio inadeguato della somministrazione di eparina. Nella chirurgia di sostituzione dell'anca e del ginocchio, l'uso continuato della terapia con warfarin a dosaggio moderato nella fase perioperatoria si è dimostrato efficace e sicuro, con risultati simili a quelli dei pazienti sottoposti ad intervento odontoiatrico, chirurgia della cataratta ed endoscopia diagnostica senza interruzione del regime di trattamento antiplastrinico o anticoagulante orale. Le procedure chirurgiche prolungate sono associate ad un rischio più elevato di ictus perioperatorio; in questi casi la scelta della tecnica chirurgica riveste un ruolo importante, così come è necessario valutare attentamente anche il tipo di anestesia e di anestetico. Al fine di ridurre l'incidenza di episodi incidentali di ictus e morte, è consigliabile definire a livello individuale i valori pressori ottimali da mantenere in fase perioperatoria e successivamente all'intervento, nonché stabilire un efficiente controllo della temperatura corporea e della glicemia. È utile l'uso pre-, intra- e postoperatorio dei farmaci antiplastrinici, mentre rimane dibattuta la necessità dei farmaci cosiddetti neuroprotettivi.

Raccomandazioni per l'ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di stenosi carotidea >70%, si raccomanda una terapia aggiuntiva, ad esempio con farmaci antiplastrinici e/o trattamento chirurgico	I	A
In caso di stenosi carotidea sintomatica o asintomatica, può essere preso in considerazione lo screening preoperatorio di routine	IIB	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Malattie polmonari

Nei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca la coesistenza di malattie polmonari, come infezioni respiratorie acute, BPCO, asma, fibrosi cistica, patologie interstiziali polmonari o altre condizioni associate ad un declino della funzione respiratoria, può comportare un aumento del rischio correlato all'intervento. La concomitanza di patologie polmonari si ripercuote in maniera significativa sul rischio perioperatorio, ma ancor di più determina un aumentato rischio di complicanze polmonari postoperatorie, dovute prevalentemente alla formazione di ateletrasie durante l'anestesia generale. Il respiro superficiale nell'immediato postoperatorio e una ridotta espansione polmonare, così come diversi altri fattori, possono concorrere ad un persistente collasso degli alveoli polmonari, favorendo così la comparsa di infezioni respiratorie. Queste complicanze si verificano più frequentemente dopo interventi di chirurgia toraco-addominale, con un rischio apparentemente più elevato nei fumatori. Al fine di ridurre il rischio di complicanze polmonari è ne-

cessaria una particolare gestione perioperatoria e per quelle condizioni respiratorie associate a disturbi cardiovascolari, come la BPCO e l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), occorre anche una specifica valutazione e gestione del rischio cardiaco.

La BPCO, caratterizzata da un'ostruzione delle vie aeree parzialmente reversibile, è ormai ampiamente riconosciuta come una delle principali cause di morbidità e mortalità. In Europa, la prevalenza di BPCO nella popolazione adulta varia da ~5% a 10%, con valori tendenzialmente più elevati nei soggetti di sesso maschile. Sulla base di questi dati, un paziente su 10 tra quelli candidati a chirurgia non cardiaca può risultare affetto da BPCO.

Il cuore polmonare accompagnato da scompenso destro è una complicanza diretta della BPCO severa, ma tale condizione è anche associata ad un aumentato rischio di malattia coronarica. In una revisione sistematica di 12 studi di coorte, i pazienti con un ridotto volume espiratorio forzato in 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV₁) sono risultati avere un rischio di mortalità cardiovascolare più elevato del 75% rispetto ai pazienti con valori normali di FEV₁¹⁸⁹. Una ridotta velocità di flusso espiratorio è stata anche associata ad una maggiore incidenza di malattia coronarica e ictus non fatale, stenosi coronarica, un basso indice caviglia-braccio e lesioni cerebrali della sostanza bianca. Queste associazioni sono state riscontrate in entrambi i sessi e sono indipendenti dai classici fattori di rischio cardiovascolare, pur esistendo una stretta relazione tra fumo e BPCO o MCV. Ad ogni decremento del 10% dei valori di FEV₁ corrisponde un aumento dell'incidenza di mortalità cardiovascolare di circa il 30% e di eventi coronarici non fatali di circa il 20%.

Per quanto riguarda la mortalità a breve termine (spesso dovuta a complicanze cardiache) nei pazienti sottoposti a riparazione di aneurisma aortico, i risultati sono conflittuali, in quanto la BPCO è risultata associata alla mortalità intraoperatoria ma non a quella a 30 giorni, e nell'insieme dei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare non è risultata associata ad un aumento della mortalità a 30 giorni. Ne consegue che, sebbene esista una correlazione con la MCV, non vi sono allo stato attuale evidenze certe che documentino un aumento del rischio di complicanze cardiache perioperatorie nei pazienti con BPCO.

L'IAP può essere idiopatica, secondaria a cardiopatie congenite o familiare oppure può essere associata ad altre particolari condizioni come la malattia collageneo-vascolare, e deve essere distinta da altre componenti eziologiche dovute a BPCO, tromboembolia o patologie congenite. La diagnosi viene formulata in presenza di una pressione arteriosa polmonare media >25 mmHg a riposo ed una pressione di incuneamento polmonare ≤15 mmHg. La prevalenza di IAP in Europa è di 15-50 casi per milione negli adulti, di cui la metà di natura idiopatica; è quindi di raro riscontro nella pratica chirurgica.

L'IAP comporta un aumento delle complicanze chirurgiche, in particolar modo la comparsa di scompenso cardiaco destro, ischemia miocardica ed ipossia postoperatoria. Nei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare, una pressione arteriosa media preoperatoria >30 mmHg è un fattore predittivo indipendente di mortalità. In uno studio condotto su pazienti con ipertensione polmonare sottoposti a chirurgia non cardiaca, di cui circa la metà affetti da IAP, una classe funzionale NYHA ≥II, una chirurgia a rischio intermedio-alto, la funzione ventricolare destra e la durata dell'anestesia sono risultati fattori predittivi di esito clinico¹⁹⁰. Anche se è stato confermato che questa categoria di pazienti è ad elevato rischio, con un'incidenza di compli-

canze cardiopolmonari perioperatorie del 38% ed una mortalità del 7%, sono necessarie ulteriori indagini volte ad analizzare i fattori predittivi di outcome sfavorevole.

Una condizione preesistente di BPCO incide sul rischio di sviluppare complicanze polmonari nella fase postoperatoria. Per quanto attiene invece al rischio cardiaco perioperatorio, può essersi generata una mancanza di solide evidenze che dimostrino un aumento del rischio in relazione alla presenza di BPCO, poiché nei pazienti con questa patologia il trattamento aggiuntivo è stato rivolto alla gestione dei problemi cardiaci, venendo così meno il riconoscimento di una qualsiasi associazione. Ad ogni modo, la presenza di BPCO non è stata contemplata negli indici di rischio cardiaco preoperatorio come quelli di Goldman, Detsky e Lee, anzi quando è stata inclusa nell'indice di Lee in una popolazione di pazienti sottoposti a chirurgia vascolare non è stato osservato alcun miglioramento del valore prognostico¹⁹¹. Per quanto riguarda l'IAP, in ragione della rarità di questa condizione, non ne è stata presa in considerazione l'inclusione in un modello integrato di valutazione del rischio.

Nei pazienti affetti da malattia polmonare candidati a chirurgia non cardiaca, il trattamento preoperatorio deve mirare ad ottimizzare la funzione polmonare e a ridurre al minimo le complicanze respiratorie. Con particolare riferimento alla BPCO, il trattamento deve essere rivolto a curare le infezioni in atto mediante terapia antibiotica, a ridurre al minimo il respiro sibilante associato a patologie reversibili mediante terapia con broncodilatatori o corticosteroidi per via inalatoria, a migliorare la funzione del ventricolo destro e sinistro mediante terapia diuretica, a garantire un'adeguata ossigenazione e, infine, ad incoraggiare la cessazione del fumo prima dell'intervento. Relativamente alla gestione del rischio cardiaco perioperatorio, i pazienti con BPCO devono essere trattati alla stregua di quelli che non presentano tale affezione; in particolare, nei pazienti con BPCO non ci sono delle specifiche controindicazioni all'uso di betabloccanti cardioselettivi o di statine^{93,192}.

L'IAP è una malattia incurabile, il cui trattamento deve mirare a ridurre la sintomatologia e a migliorare la capacità di esercizio e la funzione ventricolare destra. Durante l'anestesia o l'intervento chirurgico può insorgere scompenso acuto del ventricolo destro per un aumento delle resistenze vascolari polmonari a causa di un'inadeguata ventilazione polmonare, che caratterizza in special modo le fasi intra- e postoperatoria della chirurgia toraco-addominale. Il trattamento farmacologico specifico dell'IAP comprende i calcioantagonisti (unicamente nei pochi pazienti responsivi al test acuto di vasoreattività), i prostanoidei, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi 5^{143,193}. In linea di principio, prima di ogni intervento, nei pazienti con IAP deve essere identificato un regime terapeutico ottimale e, in particolare, si raccomanda di non sospendere la terapia farmacologica specifica per più di 12h durante lo stato di digiuno nel perioperatorio. Se nel periodo postoperatorio si sviluppa scompenso ventricolare destro, si raccomanda di ottimizzare la terapia diuretica e di ricorrere eventualmente al supporto inotropo con dobutamina. Resta invece da definire l'utilità di iniziare nella fase perioperatoria una nuova terapia farmacologica per l'IAP. In presenza di scompenso grave del ventricolo destro, non responsivo alla terapia di supporto, può essere indicata la somministrazione temporanea di ossido nitrico per via inalatoria o di epoprostenolo e.v. sotto il controllo di un medico con specifiche competenze nel trattamento dell'IAP. In questi casi può essere necessario un periodo di svezamento progressivo da questi farmaci.

I pazienti con BPCO e IAP presentano scompenso cardiaco e malattie coronariche con una frequenza relativamente elevata. Non esistono solide evidenze che dimostrino un rischio più elevato di morte e complicanze cardiache perioperatorie nei pazienti affetti da BPCO, che devono pertanto essere trattati alla stregua dei pazienti senza tale affezione. Al contrario, la presenza di IAP, comportando un aumentato rischio perioperatorio, richiede una valutazione preoperatoria e, qualora sia di grado severo, necessita di trattamento perioperatorio.

Raccomandazioni per le patologie polmonari		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con IAP si raccomanda di ottimizzare il regime terapeutico prima di ogni intervento chirurgico	I	C
Nei pazienti con IAP che sviluppino scompenso ventricolare destro nella fase postoperatoria si raccomanda di ottimizzare la terapia diuretica e di ricorrere eventualmente al supporto inotropo con dobutamina	I	C
In presenza di scompenso grave del ventricolo destro, non responsivo alla terapia di supporto, può essere presa in considerazione la somministrazione temporanea di ossido nitrico per via inalatoria o di epoprostenolo e.v. sotto il controllo di un medico con specifiche competenze nel trattamento dell'IAP	IIb	C
Nei pazienti con BPCO non è raccomandata una specifica gestione perioperatoria del rischio cardiaco	III	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; IAP = ipertensione arteriosa polmonare.

Monitoraggio perioperatorio

Elettrocardiogramma

Il monitoraggio ECG di per sé non è in grado di identificare in tempo reale la presenza di aree ischemiche né in unità di terapia intensiva (UTI) né in ambito intraoperatorio, mentre il riscontro di ischemia all'ECG eseguito nella sala di assistenza postoperatoria è predittivo di complicanze cardiache maggiori nel corso della degenza ospedaliera¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. In particolare, il monitoraggio ECG standard risulta inaccurato per la rilevazione di alterazioni transitorie del tratto ST¹⁹⁶. Se da un lato per molti anni la derivazione V₅ è stata considerata quella che meglio consentiva di identificare l'ischemia intraoperatoria^{197,198}, dall'altro uno studio ha riportato che la derivazione V₄ è maggiormente sensibile ed appropriata nel diagnosticare ischemia prolungata e infarto postoperatori¹⁹⁹. Le derivazioni ECG mancano di specificità per gli eventi ischemici, oltre al fatto che la natura dinamica degli eventi ischemici fa sì che questi non siano sempre rilevabili nella stessa derivazione. Quando il monitoraggio viene eseguito utilizzando una singola derivazione, il rischio di non riuscire ad identificare un evento ischemico è più elevato, mentre la selezione di più derivazioni nel contesto intraoperatorio consente di diagnosticare con precisione un maggior numero di eventi ischemici. In uno studio, che ha riportato la sensibilità più alta con l'utilizzo della derivazione V₅ (75%) seguita dalla

derivazione V₄ (61%), la loro combinazione ha prodotto un aumento della sensibilità fino al 90%¹⁹⁸ e l'uso contemporaneo di tre derivazioni (II, V₄ e V₅) è risultato in una sensibilità del 96%¹⁹⁸. Analogamente, in un altro studio in cui sono state utilizzate due o più derivazioni precordiali, la sensibilità del monitoraggio ECG è risultata >95% nell'identificare ischemia e infarto perioperatori¹⁹⁹. È stato anche dimostrato che il monitoraggio ECG con un massimo di tre derivazioni presenta una sensibilità inferiore rispetto a quello eseguito con 12 derivazioni, con un'associazione statisticamente significativa tra ischemia perioperatoria all'ECG a 12 derivazioni e la mortalità a lungo termine, indipendentemente dai valori perioperatori di troponina²⁰⁰⁻²⁰². Il monitoraggio ECG a 12 derivazioni è quindi raccomandato in particolar modo nei pazienti ad alto rischio.

Nei pazienti con disturbi della conduzione intraventricolare (ad es. blocco di branca sinistra) e ritmo ventricolare elettroindotto, il monitoraggio del tratto ST è risultato avere una valenza limitata²⁰³, perché le modificazioni secondarie del tratto ST-T sono dovute ad anomalie della depolarizzazione, che a loro volta determinano un'alterazione del processo di ripolarizzazione. La distorsione del tratto ST può tradursi in una ridotta sensibilità del sistema di monitoraggio²⁰³. Dato che le alterazioni del tratto ST sono difficilmente individuabili al controllo visivo dell'ECG, i moderni monitor sono ormai dotati di un sistema di analisi computerizzato. Allo scopo di facilitare l'identificazione di eventuale ischemia, i dispositivi per il rilevamento continuo e automatico dell'andamento del tratto ST sono incorporati nella maggior parte dei nuovi sistemi di monitoraggio ECG presenti in sala operatoria, con conseguente aumento della sensibilità dell'ECG nella rilevazione dell'ischemia¹⁹⁶. Uno studio ha utilizzato le registrazioni Holter come standard di riferimento per l'identificazione di ischemia intraoperatoria, ma i dispositivi di analisi del tratto ST sono risultati avere una sensibilità ed una specificità, rispettivamente, del 74% e 73%. Diverse condizioni hanno contribuito alla scarsa accuratezza di questi dispositivi, rendendone necessarie delle ulteriori modifiche al fine di migliorarne la prestazione e la concordanza con l'analisi Holter¹⁹⁶.

In una serie di studi condotti negli ultimi 10 anni in popolazioni ad alto rischio, la presenza di alterazioni ECG in corso di monitoraggio è stata collegata ad un'aumentata incidenza di IM ed eventi cardiaci perioperatori. Inoltre, la durata delle modificazioni del tratto ST mostra una correlazione positiva con l'incidenza di IM perioperatorio²⁰⁴. Pertanto, in presenza di variazioni del tratto ST, si deve presupporre l'esistenza di ischemia miocardica²⁰⁵, sebbene rimanga da chiarire se il monitoraggio ECG sia sufficientemente sensibile nell'identificare i pazienti a

Raccomandazioni per il monitoraggio con ECG a 12 derivazioni		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il monitoraggio con ECG a 12 derivazioni è raccomandato in tutti i pazienti candidati ad intervento chirurgico	I	C
Ai fini di una migliore identificazione dell'ischemia, in sala operatoria deve essere presa in considerazione la combinazione di derivazioni ECG selezionate	IIa	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
ECG = elettrocardiogramma.

basso rischio^{206,207}. Oltre a ciò, nella popolazione generale questo test è di scarsa utilità, in quanto molti studi hanno escluso pazienti con rilievi ECG che precludono un'accurata valutazione dell'ischemia.

Ecocardiografia transesofagea

Fin dalla metà degli anni '80 l'ecocardiografia transesofagea (ETE) è stata spesso utilizzata come tecnica di monitoraggio durante interventi di chirurgia cardiaca, mentre solamente pochi dati basati sull'evidenza ne supportano l'impiego nella chirurgia non cardiaca. L'ETE presenta alcuni vantaggi rispetto agli altri metodi di monitoraggio (ad es. l'uso di cateteri per l'arteria polmonare), è inoltre accessibile in tempi brevi, è relativamente non invasiva e fornisce informazioni più versatili e complete. Ciononostante, per quanto sia una procedura sicura, si possono verificare dei gravi eventi avversi. L'incidenza di complicanze è legata all'esperienza dell'operatore e alla concomitanza di severe patologie gastroesofagee. Gli operatori devono obbligatoriamente sottoporsi ad una preparazione specifica al fine di evitare erronee interpretazioni dell'esame.

L'identificazione di ischemia miocardica si basa sul riscontro di anomalie della cinesi segmentaria e dell'ispessimento parietale. La concordanza tra l'ETE intraoperatoria e l'ECG è alquanto bassa²⁰⁸. Le alterazioni del tratto ST e le anomalie della cinesi parietale regionale possono entrambe essere osservate in assenza di ischemia acuta. In presenza di blocco di branca sinistra, stimolazione ventricolare, FA o sovraccarico del ventricolo destro, le anomalie della cinesi parietale possono risultare di difficile interpretazione. Quando l'ischemia è seguita da *stunning* miocardico, è maggiormente problematico identificarne la risoluzione. Nei pazienti ad alto rischio candidati a chirurgia non cardiaca, la comparsa di nuove o più severe alterazioni della cinesi parietale è relativamente rara (20%), mentre è più frequente nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare aortica. Questi episodi hanno mostrato una scarsa correlazione con le complicanze cardiache postoperatorie²⁰⁸.

Rispetto ai dati clinici preoperatori e al monitoraggio intraoperatorio con ECG a 2 derivazioni, nella chirurgia non cardiaca il monitoraggio routinario con ETE o ECG a 12 derivazioni per la rilevazione di ischemia miocardica ha uno scarso valore clinico incrementale nell'identificare i pazienti ad alto rischio di eventi ischemici perioperatori²⁰⁹.

L'ETE è raccomandata nei pazienti che sviluppano grave instabilità emodinamica o alterazioni potenzialmente fatali du-

rante o dopo l'atto chirurgico²¹⁰. Rispetto al cateterismo arterioso polmonare, il principale vantaggio dell'ETE risiede nel poter ottenere una valutazione più completa della funzione e della struttura cardiaca, fornendo rapidamente informazioni sulla disfunzione ventricolare destra e/o sinistra, la presenza di tamponamento cardiaco o trombi e una stima del precarico mediante la misurazione del volume telediastolico. Sono stati proposti diversi indici di funzione atriale e ventricolare, ma la maggior parte dei parametri sono dipendenti dalle condizioni di pre- e postcarico.

Nei pazienti a rischio il ruolo dell'ETE come strumento di monitoraggio emodinamico è maggiormente controverso, in quanto non vi sono evidenze che ne documentino la capacità di stratificare il rischio o di predire l'outcome, anche se esistono sistemi automatici di analisi che non sono tuttavia ancora sufficientemente validati.

L'ETE può rivelarsi utile in sala operatoria nei pazienti con gravi lesioni valvolari. Durante l'anestesia generale le condizioni di carico sono differenti da quelle rilevabili alla valutazione preoperatoria, traducendosi di solito in un miglioramento dell'insufficienza mitralica funzionale ed ischemica e in un peggioramento di quella organica. Nel contesto di un'insufficienza mitralica severa, la frazione di eiezione VS porta ad una sovrastima della funzione VS, mentre altri parametri, come quelli di velocità e deformazione miocardica misurati al Doppler tissutale o con metodica bidimensionale *speckle tracking* priva di angolo-dipendenza con il fascio ultrasonoro, possono risultare più accurati. Queste tecniche, per quanto promettenti, necessitano di essere ulteriormente validate prima di una loro applicazione routinaria in questi contesti. Nei pazienti con stenosi aortica severa è importante stabilire un appropriato precarico durante l'intervento di chirurgia. Il monitoraggio del volume telediastolico VS può risultare più accurato di quello della pressione capillare polmonare. Nei pazienti con stenosi mitralica o insufficienza aortica è fondamentale mantenere un'adeguata frequenza cardiaca, vale a dire una fase diastolica di lunga durata nel primo caso e di breve durata nel secondo caso. Qualora non si ottenga un appropriato controllo della frequenza cardiaca, devo-

Raccomandazioni per l'ecocardiografia transesofagea intraoperatoria e/o perioperatoria per l'identificazione di ischemia miocardica		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'uso dell'ETE deve essere preso in considerazione nei pazienti che presentano alterazioni del tratto ST al monitoraggio ECG intraoperatorio o perioperatorio	IIa	C
L'uso dell'ETE può essere preso in considerazione nei pazienti candidati a chirurgia maggiore non cardiaca che presentano un elevato rischio di sviluppare ischemia miocardica	IIb	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
ECG = elettrocardiogramma; ETE = ecocardiografia transesofagea.

Raccomandazioni per l'ecocardiografia transesofagea intraoperatoria e/o perioperatoria nei pazienti con o a rischio di instabilità emodinamica		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ETE è raccomandata nei pazienti che sviluppano grave instabilità emodinamica durante l'atto chirurgico o nella fase perioperatoria	I	C
Il monitoraggio con ETE può essere preso in considerazione nei pazienti ad aumentato rischio di disturbi emodinamici significativi durante o dopo un intervento di chirurgia maggiore non cardiaca	IIb	C
Il monitoraggio con ETE può essere preso in considerazione nei pazienti con gravi lesioni valvolari durante un intervento di chirurgia maggiore non cardiaca accompagnato da significativo stress emodinamico	IIb	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
ETE = ecocardiografia transesofagea.

no esserne valutate le conseguenze, mediante quantificazione del gradiente medio transmitralico e della pressione arteriosa polmonare nei pazienti con stenosi mitralica e mediante analisi dei volumi VS e degli indici di funzione VS nei pazienti con insufficienza aortica.

Cateterismo cardiaco destro

Gli episodi ischemici sono per la maggior parte silenti e non sono accompagnati da alterazioni della pressione capillare di incuneamento polmonare. Il cateterismo cardiaco destro non è raccomandato per il monitoraggio di pazienti con ischemia intraoperatoria. Infatti, sia uno studio osservazionale di ampie dimensioni che un trial randomizzato multicentrico hanno dimostrato l'assenza di benefici associati all'uso del cateterismo destro dopo un intervento di chirurgia maggiore non cardiaca^{211,212}. In un sottogruppo di pazienti inclusi nello studio osservazionale sottoposti a cateterismo arterioso polmonare e confrontati con un pari numero di pazienti non sottoposti a cateterismo destro è stata eseguita un'analisi caso-controllo. Dopo aggiustamento per il tipo di procedura chirurgica e per il *propensity score* del cateterismo, è stata evidenziata un'incidenza più elevata di scompenso cardiaco postoperatorio e di eventi non cardiaci nel gruppo sottoposto a cateterismo²¹¹.

Nello studio randomizzato, sebbene non siano state osservate differenze in termini di mortalità e durata della degenza ospedaliera, i pazienti sottoposti a cateterismo destro hanno mostrato un'incidenza più elevata di embolia polmonare²¹².

Alterato metabolismo glucidico

Il diabete mellito rappresenta un importante fattore di rischio per morte e complicanze cardiache perioperatorie e favorisce lo sviluppo di aterosclerosi, disfunzione endoteliale, nonché l'attivazione di piastrine e citochine proinfiammatorie. Lo stress emodinamico e il vasospasmo che si osservano in risposta allo stress chirurgico contribuiscono ulteriormente a determinare uno stato protrombotico con conseguente inibizione della fibrinolisi, portando in ultimo all'instabilità di placche coronariche preesistenti, alla formazione di trombi e alla comparsa di occlusione vasale e IM. Inoltre, in assenza di diabete conclamato, un ruolo rilevante viene assunto dall'iperglicemia, che quando possibile deve essere adeguatamente trattata in fase preoperatoria. A dimostrazione di tale necessità, diversi studi condotti in pazienti prediabetici sottoposti a chirurgia vascolare non cardiaca o a chirurgia non vascolare hanno evidenziato un rischio di circa 2-4 volte superiore di ischemia miocardica, di aumentato rilascio di troponina e di eventi cardiaci a 30 giorni e a lungo termine, oltreché di mortalità, specie cardiovascolare^{213,214}. Da sottolineare che il riscontro di intolleranza glucidica spesso avviene solamente dopo carico di glucosio. La presenza di un'alterata omeostasi glucidica (diabete "da stress" o "da lesione"), che caratterizza i pazienti critici, si sviluppa indipendentemente da una condizione di diabete accertato ed è ampiamente riconosciuta quale importante fattore di rischio per morbilità e/o mortalità.

In base ai dati dell'International Diabetes Foundation, la prevalenza di diabete in Europa risulta elevata ed in continuo aumento, passando dal 7.8% del 2003 all'8.4% del 2007 e si stima che sarà almeno del 9.1% nel 2025²¹⁵. Se si considera che oltre il 30% dei casi era rimasto non diagnosticato, questo evidenzia quanto il problema sia sottostimato. Tenuto conto che circa 48 milioni di persone risultano affette da diabete, in Europa tale patologia è divenuta una delle principali cause di mor-

bilità e mortalità. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, una MCV rappresenta la causa di morte in circa il 50% di questi pazienti. È ampiamente documentato che nei pazienti diabetici l'intervento chirurgico comporta una più lunga degenza ospedaliera, un maggiore dispendio di risorse sanitarie ed una più elevata mortalità perioperatoria. Ultimamente, l'attenzione si è spostata sempre più verso la presenza di iperglicemia piuttosto che di diabete, in quanto l'iperglicemia di nuova insorgenza, rispetto a quella che si riscontra nei pazienti diabetici, può comportare un rischio ancor più elevato di outcome sfavorevole²¹⁶.

La maggior parte dei dati disponibili a sostegno di uno stretto controllo glicemico nei pazienti senza diagnosi di diabete sottoposti a chirurgia non cardiaca deriva da studi condotti in pazienti critici²¹⁷. Nel 2001 lo storico studio prospettico randomizzato controllato di Leuven, condotto in pazienti chirurgici ricoverati in UTI, ha dimostrato che i pazienti nei quali era stata ottenuta la normalizzazione dei livelli glicemici mediante terapia insulinica intensiva (5.0-5.6 mmol/l; 90-100 mg/dl), rispetto a quelli sottoposti a trattamento convenzionale che hanno successivamente sviluppato iperglicemia (8.3-8.9 mmol/l; 150-160 mg/dl)²¹⁸, hanno mostrato un maggiore beneficio clinico in termini di ridotta mortalità in UTI e intraospedaliera e di prevenzione delle complicanze correlate alla malattia critica (poli-neuropatia, gravi infezioni, insufficienza renale acuta e prolungata dipendenza dalla ventilazione meccanica e dalle cure intensive). Inoltre, come emerso dai dati relativi al gruppo di pazienti cardiocirurgici, è stato osservato anche un miglioramento dell'outcome a lungo termine. Cinque anni più tardi, in uno studio condotto dallo stesso gruppo di Leuven su pazienti ricoverati in UTI medica sottoposti a controllo glicemico intensivo, è stata evidenziata una riduzione della morbilità ma non della mortalità, ad eccezione di un sottogruppo di pazienti che hanno necessitato di assistenza critica della durata ≥ 3 giorni²¹⁹. Sulla base dei risultati di questi due studi sono state elaborate delle raccomandazioni finalizzate all'applicazione di uno stretto controllo della glicemia. Alcuni studi osservazionali che hanno valutato gli effetti di uno stretto controllo glicemico, così come alcuni studi randomizzati di piccole dimensioni condotti in gruppi selezionati di pazienti ricoverati in UTI, hanno confermato i benefici clinici riportati negli studi di Leuven²¹⁷. L'analisi combinata dei risultati ottenuti dai ricercatori di Leuven ha evidenziato una riduzione della morbilità e mortalità in tutte le più importanti categorie clinico-diagnostiche, vale a dire nei pazienti con patologia o chirurgia cardiovascolare, gastrointestinale/epatica e dell'apparato respiratorio, neoplasia attiva o sepsi al momento del ricovero in UTI. Nei pazienti diabetici è stata rilevata una morbilità tendenzialmente inferiore a fronte, tuttavia, di nessun aumento della sopravvivenza. In tutti gli studi sopramenzionati lo stretto controllo della glicemia è stato applicato successivamente al ricovero in UTI, ma in realtà è ancora controverso quando sia meglio iniziare la terapia insulinica. A questo proposito, un recente studio condotto in pazienti ricoverati in UTI medica ha dimostrato che l'avvio di tale terapia entro le prime 48h determina un miglior outcome rispetto a quando somministrata in un tempo successivo. Uno stretto controllo intraoperatorio della glicemia se da un lato può comportare dei benefici aggiuntivi, dall'altro può rivelarsi problematico, oltreché gli studi ad oggi disponibili sono per la maggior parte relativi a pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Un moderato controllo della glicemia durante intervento di CABG (limitato alla fase intraoperatoria e non proseguito in

UTI) è risultato associato ad una minore necessità di stimolazione cardiaca, ad una ridotta incidenza di FA e infezioni, ad una più breve degenza in UTI e ospedaliera e ad una riduzione degli eventi ischemici ricorrenti nel lungo termine. Viceversa, quando il controllo glicemico è stato instaurato durante chirurgia cardiaca e proseguito anche nella fase postoperatoria in UTI, non è stata osservata nessuna ulteriore riduzione della mortalità e morbilità perioperatorie²²⁰. In uno studio osservazionale, uno stretto controllo glicemico durante trapianto di fegato è risultato associato ad una minore incidenza di infezioni e ad una riduzione della mortalità ad 1 anno rispetto a uno scarso controllo della glicemia²²¹.

Diversi studi in area critica hanno dimostrato che la presenza di iperglicemia determina una serie di effetti avversi deleteri tanto sulla funzione epatica, renale ed endoteliale quanto sulla risposta immune, specialmente in pazienti non diabetici. Anche negli studi di Leuven, il rischio di morte è risultato correlato al grado di iperglicemia, ma la netta evidenza che il controllo della glicemia interferisca positivamente sulla sopravvivenza e sulla maggior parte dei benefici in termini di morbilità indotti dalla terapia insulinica proviene da un modello sperimentale di malattia acuta nel coniglio²²². Dopo intervento di chirurgia non cardiaca, uno stretto controllo glicemico in UTI è risultato determinare un'attenuazione dei fattori di rischio per eventi cardiaci, quali danno/disfunzione endoteliale, proteina C-reattiva e dimetilarginina asimmetrica, oltre ad esercitare effetti favorevoli sul danno mitocondriale, sui livelli dei lipidi plasmatici e sulla risposta del cortisolo. Al contrario, gli effetti osservati su citochine, coagulazione e fibrinolisi sono stati del tutto marginali o nulli.

Ultimamente sono stati messi in discussione i risultati positivi riportati dal gruppo di Leuven con l'applicazione di uno stretto controllo della glicemia. I ricercatori dello studio NICE-SUGAR hanno randomizzato oltre 6000 pazienti (il 63% ricoverato in UTI medica e il 37% in UTI chirurgica) a stretto controllo glicemico (valore *target* 4.5-6.0 mmol/l; 81-108 mg/dl) o a controllo glicemico standard (valore *target* 8.0-10.0 mmol/l; 144-180 mg/dl)²²³. La randomizzazione è avvenuta nelle prime 24h post-ricovero utilizzando insulina in infusione e.v. Pur non essendovi differenze in termini di morbilità tra i due gruppi, l'endpoint primario, rappresentato dalla mortalità a 90 giorni, è risultato inspiegabilmente aumentato nel gruppo assegnato a controllo glicemico intensivo rispetto a quello sottoposto a controllo glicemico standard (27.5 vs 24.9%), mentre come prevedibile è stato riscontrato più frequentemente uno stato ipoglicemico (<40 mg/dl) tra i pazienti assegnati a controllo intensivo della glicemia (6.8 vs 0.5%, $p < 0.001$). La forza del NICE-SUGAR risiede nel suo disegno multicentrico e di ampie dimensioni che ha adottato un protocollo di infusione e.v. di insulina regolato da un sistema computerizzato. Di contro, tale protocollo era basato su un algoritmo *if-then* che prevedeva l'impiego di dispositivi poco precisi e non standardizzati di rilevamento autonomo dei livelli di glucosio e, ancora, lo studio aveva un disegno in aperto, presentava delle leggere disparità tra i due gruppi riguardo alla somministrazione di terapia corticosteroidica e il 10% dei pazienti randomizzati a controllo glicemico intensivo ha interrotto prematuramente il trattamento. Occorre quindi spiegare le differenze di outcome che emergono dal confronto di questi due studi.

(a) Gli studi di Leuven erano di tipo monocentrico con modalità di cura standardizzata che comprendeva l'alimentazione enterale con supporto nutrizionale precoce per via parente-

rale, mentre nel NICE-SUGAR la nutrizione prevalentemente enterale comportava un'alimentazione ipocalorica, specie durante la prima settimana successiva al ricovero in UTI.

(b) Nel gruppo randomizzato a trattamento standard, il *target* glicemico per dare avvio alla terapia insulinica era differente: mentre nello studio di Leuven la terapia con insulina veniva iniziata quando la glicemia superava la soglia renale di oltre 215 mg/dl (un approccio questo che considera lo stato iperglicemico una condizione che favorisce l'adattamento), nel NICE-SUGAR il *target* glicemico era fissato a 144-180 mg/dl, facendo sì che il 70% dei pazienti ricevesse terapia insulinica e raggiungesse valori glicemici medi pari a 8.0 mmol/l (144 mg/dl).

(c) Nel gruppo in trattamento intensivo dello studio NICE-SUGAR, l'aderenza alla terapia è stata inferiore rispetto a quella osservata negli studi di Leuven, cosa che ha prodotto livelli glicemici medi pari a 6.6 mmol/l (118 mg/dl) ed un'ampia sovrapposizione con i valori glicemici del gruppo di controllo.

(d) Nel NICE-SUGAR l'impiego di dispositivi poco precisi per la misurazione dei livelli di glucosio può essere stato fuorviante ai fini dell'avvio della terapia insulinica e può altresì non aver correttamente rilevato gli stati di ipoglicemia potenzialmente responsabili dell'eccesso di mortalità cardiovascolare, avviabile mediante analisi dei gas ematici per la determinazione della glicemia.

(e) Nel NICE-SUGAR l'esperienza degli infermieri con il trattamento attivo era sensibilmente inferiore rispetto a quella degli studi di Leuven, in ragione del numero limitato di pazienti arruolati in ciascun centro (meno del 15% di tutti i pazienti screenati fra le UTI partecipanti contro il 70-95% di quelli inclusi negli studi di Leuven).

Dai risultati dello studio NICE-SUGAR si potrebbe dedurre che, in presenza di valori glicemici al di sotto di 7.8-10.0 mmol/l (140-180 mg/dl), nei pazienti ricoverati in UTI l'applicazione di un controllo intensivo della glicemia possa avere effetti nocivi sulla mortalità. Viceversa, i risultati di precedenti studi stanno ad indicare che i pazienti critici adulti traggono un beneficio clinico dal mantenimento di uno stato di normoglicemia (4.4-6.1 mmol/l; 80-110 mg/dl) rispetto ad uno stato di iperglicemia definito da valori di 11.9 mmol/l (215 mg/dl) (Tabella 10).

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze che chiariscano i motivi alla base di tali differenze di outcome,

Tabella 10. Benefici clinici derivanti dalla terapia intensiva con insulina nei pazienti critici ricoverati in UTI con diagnosi non cardiaca^{218,219}.

	Degenza in UTI ≥ 3 giorni		p
	TIS (n=643)	TII (n=648)	
Mortalità in UTI	27.4%	22.7%	0.05
Mortalità intraospedaliera	38.7%	32.1%	0.01
Terapia sostitutiva renale	11.2%	7.3%	0.02
Polineuropatia da malattia critica ^a	51.3%	34.4%	<0.01
Batteriemia	13.5%	10.6%	0.11
Ventilazione meccanica (giorni) ^b	8 (4-17)	7 (3-13)	0.01
Degenza in UTI (giorni) ^b	9 (4-18)	8 (4-15)	0.05

^apercentuale dei pazienti screenati; ^bmediana (range interquartile).

UTI = unità di terapia intensiva TIS = terapia insulinica standard; TII = terapia insulinica intensiva.

si raccomanda di ottimizzare il trattamento della glicemia nei pazienti ricoverati in UTI, evitando condizioni estreme tanto di iperglicemia quanto di ipoglicemia. In contesti e popolazioni di pazienti che presentano caratteristiche simili a quelle considerate nello studio NICE-SUGAR, i dati disponibili depongono per l'avvio della terapia immediatamente dopo il ricovero in UTI, volta al raggiungimento di valori *target* preferibilmente di circa 8.0 mmol/l (144 mg/dl).

Raccomandazioni per il controllo della glicemia		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia ad alto rischio o chirurgia maggiore complessa che necessitano di ricovero in UTI è raccomandata la prevenzione dell'iperglicemia postoperatoria mediante terapia insulinica intensiva [volta al raggiungimento di valori <i>target</i> per lo meno al di sotto di 10.0 mmol/l (180 mg/dl)]	I	B
In fase intraoperatoria può essere presa in considerazione la prevenzione dell'iperglicemia con trattamento insulinico	IIb	C
In fase postoperatoria può essere presa in considerazione la prevenzione dell'iperglicemia con trattamento insulinico dopo chirurgia elettiva non complicata	IIb	C

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.
UTI = unità di terapia intensiva.

Anestesia

Ai fini di un ottimale decorso perioperatorio, è necessaria una stretta collaborazione tra cardiologo, chirurgo, pneumologo e anestesista, nonché una valutazione del rischio e un adeguato trattamento della cardiopatia da eseguire in fase preoperatoria.

Pochi sono i dati basati sull'evidenza a supporto di un determinato approccio perioperatorio e diverse, quindi, sono le opzioni disponibili, anche se allo stato attuale non esistono studi randomizzati dotati di sufficiente potenza statistica che abbiano valutato nello specifico il possibile rapporto tra outcome e gestione perioperatoria nei pazienti cardiaci sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Gestione anestesiológica intraoperatoria

La scelta del farmaco anestetico da utilizzare è stata sempre considerata scarsamente rilevante ai fini dell'outcome, fermo restando un adeguato supporto delle funzioni vitali. Nell'ambito della chirurgia cardiaca esistono dati contrastanti su quale sia il metodo più vantaggioso da adottare, mentre per la chirurgia non cardiaca non sono disponibili evidenze che dimostrino una chiara superiorità di un determinato farmaco anestetico rispetto ad un altro^{224,225}.

La maggior parte delle tecniche anestesiológicas inducono una inibizione del tono simpatico, con conseguente vasodilatazione e riduzione della pressione arteriosa sistemica. Ne consegue, pertanto, che la gestione anestesiológica debba essere finalizzata al mantenimento di un'adeguata pressione di perfusione degli organi.

Tecniche neuroassiali

Tanto l'anestesia spinale quanto quella epidurale determinano un blocco del sistema simpatico, che a seconda della sua entità provoca vasodilatazione periferica seguita da un calo della pressione arteriosa. Una volta esteso al quarto dermatoma nella regione toracica, si assiste ad una riduzione dell'attività simpatica cardiaca con conseguente diminuzione della contrattilità miocardica e della frequenza cardiaca ed alterazione delle condizioni di carico cardiaco. Il tempo di insorgenza e l'entità del blocco simpatico sono subordinati al dosaggio e al farmaco utilizzati così come dalle condizioni generali del paziente. Per quanto riguarda gli interventi di chirurgia non cardiaca, esistono dati conflittuali riguardo agli effetti sull'outcome del blocco neuroassiale. In una metanalisi, dai risultati discutibili e forse poco applicabili alla pratica corrente per l'inclusione di studi piuttosto datati, è stato evidenziato come il ricorso al blocco neuroassiale, rispetto all'anestesia generale, si traduca in un miglioramento significativo della sopravvivenza e in una riduzione dell'incidenza di complicanze tromboemboliche, cardiache e polmonari postoperatorie²²⁶. Una recente analisi relativa ad un'ampia coorte di pazienti (10 564 non in anestesia epidurale e 2253 in anestesia epidurale) sottoposti a resezione del colon ha confermato la riduzione di mortalità a 7 e 30 giorni post-intervento con l'impiego dell'analgesia epidurale, senza tuttavia che fosse possibile identificare la causa dei decessi²²⁷. Anche la morbilità cardiaca non mostrava differenze fra i due gruppi.

Diversi studi randomizzati, nonché una metanalisi di alcuni trial clinici randomizzati condotti in pazienti candidati ad intervento di chirurgia non cardiaca, hanno confrontato gli effetti sull'outcome di tecniche di anestesia loco-regionale vs quelle di anestesia generale, senza riportare sostanziali evidenze a favore di un miglioramento dell'outcome e di una riduzione della morbilità e mortalità postoperatorie²²⁸⁻²³⁰. Per stabilire se l'uso dell'anestesia/analgesia epidurale possa avere delle ripercussioni sulla mortalità, il numero di pazienti da arruolare in un trial randomizzato è stato stimato in circa 24 000 per gli interventi di chirurgia vascolare ad alto rischio e in 1.2 milioni per le procedure a basso rischio chirurgico²²⁷. Ne consegue, pertanto, che gli studi ad oggi disponibili non possiedono sufficiente potenza statistica per fornire un'analisi attendibile del rischio di morte correlato agli interventi di chirurgia a basso rischio. Allo stato attuale, pur utilizzando diverse tecniche di monitoraggio e di gestione dei fluidi o diverse strategie trasfusionali, nessuno studio ha dimostrato in maniera inequivocabile una qualche differenza di outcome. Nella maggior parte dei casi sono stati adottati obiettivi terapeutici prespecificati che necessitavano molte volte di supporto con inotropi, condizionando verosimilmente i risultati²¹². Spesso viene sottolineata l'importanza di un'esperta gestione anestesiológica volta ad assicurare il mantenimento di un'adeguata funzione circolatoria²³¹.

Gestione del dolore postoperatorio

Il dolore postoperatorio rappresenta una delle questioni centrali, che coinvolge il 5-10% dei pazienti^{232,233}, potendo determinare un aumento dell'attività simpatica e rallentare così il processo di guarigione. Diversamente, resta da chiarire se il dolore possa indurre l'insorgenza di complicanze d'organo dopo un intervento chirurgico. L'analgesia neuroassiale con anestetici locali/oppioidi e/o α_2 -agonisti, con oppioidi e.v. da soli o associati a farmaci antinfiammatori non steroidei sembra essere la procedura anestesiológica maggiormente efficace. In ogni caso, occorre sempre soppesare i benefici ed i possibili rischi deri-

vanti dall'impiego di tecniche invasive, specie quando venga preso in considerazione l'uso del blocco neuroassiale in pazienti in terapia antitrombotica cronica per la possibile formazione di ematomi neuroassiali. Non rientra fra gli obiettivi di queste linee guida fornire raccomandazioni sull'uso del blocco neuroassiale nei pazienti con alterazioni della coagulazione.

Un'alternativa per fornire sollievo dal dolore postoperatorio consiste nell'analgesia controllata dal paziente, che sulla base di recenti metanalisi di trial randomizzati controllati, è risultata in un certo qual modo maggiormente gradita dai pazienti rispetto all'analgesia controllata dagli infermieri o somministrata su richiesta²³⁴, a fronte di nessuna differenza in termini di morbilità e outcome finale. L'analgesia controllata dal paziente rappresenta un'opzione appropriata per tutti quei pazienti e quelle situazioni in cui non è indicata l'anestesia loco-regionale. Deve essere attuata la prassi per il follow-up e per documentarne gli effetti^{232,235-237}. Nei pazienti che presentano ischemia miocardica devono essere evitati sia i farmaci antinfiammatori non steroidei sia gli inibitori della ciclossigenasi-2 che possono favorire l'insorgenza di insufficienza renale, scompenso cardiaco ed eventi tromboembolici. Gli inibitori della ciclossigenasi-2 sono associati ad un minor rischio di ulcera gastrointestinale e broncospasmo. Resta comunque da definire il fine ultimo di questi farmaci nel trattamento del dolore postoperatorio nei pazienti cardiaci sottoposti a chirurgia non cardiaca. Questi farmaci devono essere evitati nei pazienti con insufficienza renale o scompenso cardiaco, nei pazienti anziani o in terapia diuretica e, infine, in quelli con instabilità emodinamica²³⁸.

Raccomandazioni per l'anestesia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti coronaropatici da avviare ad intervento di chirurgia ad alto rischio deve essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'anestesia epidurale toracica	IIa	A
Nei pazienti con insufficienza renale, scompenso cardiaco o ischemia miocardica, così come nei pazienti anziani o in terapia diuretica e in quelli con instabilità emodinamica non è raccomandato l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei né degli inibitori della ciclossigenasi-2 per il controllo del dolore postoperatorio	III	B

^aclasse della raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Come mettere insieme il puzzle

La Figura 4 illustra sotto forma di algoritmo un approccio multiscalarare basato sull'evidenza per poter identificare quali siano i pazienti che possono trarre vantaggio dai test cardiaci, dalla rivascularizzazione coronarica o dalla terapia cardiovascolare prima di essere sottoposti ad un intervento chirurgico. Per ciascuno step il comitato ha indicato nella Tabella 11 la classe della raccomandazione e la forza dell'evidenza.

Step 1. Valutare l'urgenza della procedura chirurgica. Nei casi urgenti, la strategia è determinata dal paziente o da fattori chirurgici specifici, senza la necessità di dover ricorrere ad ul-

teriori test o trattamenti cardiovascolari. In queste circostanze, lo specialista fornisce raccomandazioni sulla terapia medica perioperatoria, per il controllo degli eventi cardiaci e per il mantenimento della terapia cronica cardiovascolare.

Step 2. Quando il paziente mostra condizioni di instabilità, come quelle riportate nella Tabella 12, occorre analizzarle ed instaurare un adeguato trattamento prima di procedere all'intervento chirurgico. In presenza, ad esempio, di sindrome coronarica instabile, aggravamento dello scompenso cardiaco, aritmie severe o valvulopatia sintomatica, generalmente la procedura chirurgica viene annullata o rinviata, come nel caso dei pazienti con angina instabile che devono essere indirizzati alla coronarografia per meglio valutare le diverse opzioni terapeutiche. Poiché qualsiasi intervento può avere delle implicazioni sul tipo di assistenza anestesiológica o chirurgica da adottare, le opzioni terapeutiche devono essere discusse da un team multidisciplinare che coinvolga tutti gli specialisti della fase perioperatoria. Ad esempio, l'avvio della duplice terapia antiplastrinica dopo l'impianto di stent coronarico può complicare l'anestesia loco-regionale o determinati interventi chirurgici. In base all'esito della consultazione, se la procedura chirurgica indice può essere rimandata i pazienti possono essere avviati ad intervento coronarico, vale a dire a CABG, angioplastica con pallone o impianto di stent, dopo aver iniziato la duplice terapia antiplastrinica, mentre se non è possibile posticipare la procedura instaurando terapia medica ottimale devono essere sottoposti a chirurgia senza ulteriori ritardi.

Step 3. Definire il rischio della procedura chirurgica (Tabella 4). Nei pazienti cardiaci in condizioni stabili, quando il rischio cardiaco stimato a 30 giorni è basso, cioè <1%, difficilmente i risultati di eventuali test potranno modificarne la gestione ed è quindi opportuno eseguire la procedura chirurgica programmata. Al fine di migliorare l'outcome a lungo termine, lo specialista che identifichi la presenza di fattori di rischio deve fornire raccomandazioni sullo stile di vita e sulla terapia medica attenendosi alle linee guida ESC sull'assistenza postoperatoria.

Step 4. Considerare la capacità funzionale del paziente. Quando un paziente asintomatico o con coronaropatia stabile mostra una buona o moderata capacità funzionale, cioè >4 METs, difficilmente i risultati di eventuali test potranno modificare la gestione perioperatoria, indipendentemente dalla procedura chirurgica programmata. Anche in presenza di fattori di rischio è opportuno indirizzare il paziente all'intervento chirurgico. Nei pazienti con cardiopatia ischemica o fattori di rischio, la terapia con statine o betabloccanti a basse dosi può essere iniziata prima dell'intervento, come indicato in Tabella 11.

Step 5. Si raccomanda di proseguire la terapia cronica con aspirina. La sospensione di tale terapia deve essere presa in considerazione unicamente quando sia difficile ottenere un adeguato controllo dell'emostasi durante l'intervento chirurgico.

Step 6. Nei pazienti con moderata o scarsa capacità funzionale, valutare il rischio correlato alla procedura chirurgica, come evidenziato in Tabella 4. I pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia a rischio intermedio possono essere avviati all'intervento; è indicata la terapia con statine o betabloccanti a basse dosi prima della procedura. Nei pazienti con disfunzione sistolica VS, definita da una frazione di eiezione VS <40%, è raccomandata la terapia con ACE-inibitori (o

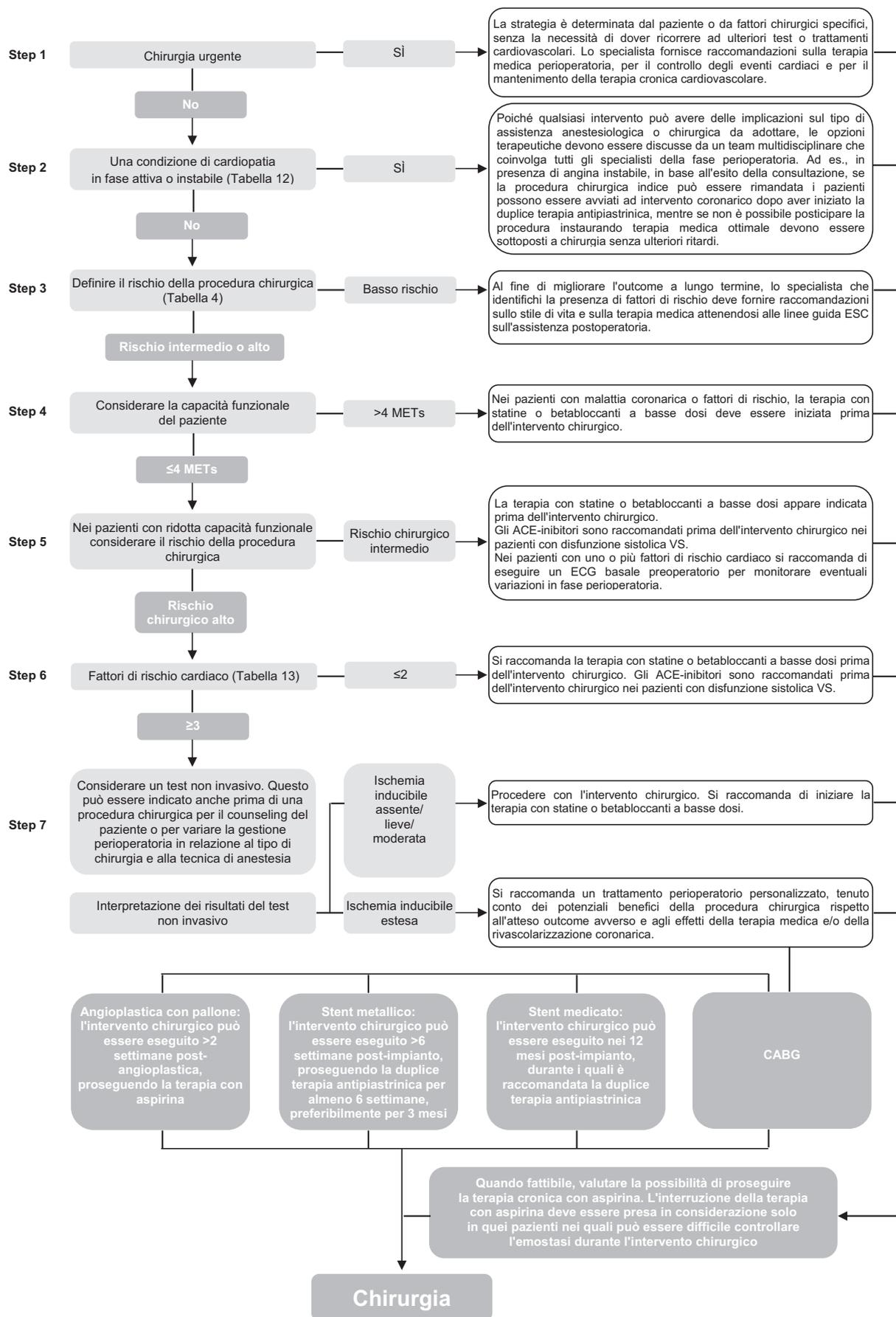


Figura 4. Algoritmo per la valutazione del rischio cardiaco preoperatorio e per la gestione perioperatoria.

Tabella 11. Sintesi per la valutazione del rischio cardiaco preoperatorio e per la gestione perioperatoria.

Step	Urgenza	Condizioni cardiache	Tipo di chirurgia ^a	Capacità funzionale	N. fattori di rischio ^b	Eco VS	ECG	Stress test	Betabloccanti ^d	ACE-inibitori ^{d,e}	Aspirina ^d	Statine ^d	Rivascolarizzazione coronarica ^f
1	Chirurgia d'urgenza					III C	Ia C	III C	I C	I C	I C	I C	III C
2	Chirurgia d'elezione	Instabili				I C	I C	III C					I C
3	Chirurgia d'elezione	Stabili	A basso rischio (<1%)		Nessuno ≥1	III B III B	III B IIa B	III C III C	III B IIb B (con titolazione) III A (senza titolazione)	IIa C IIa C	IIb C IIb C	IIa B IIa B	III C III C
4					Eccellente o buona	III B o buona	IIa B	III C	IIb B (con titolazione) II A (senza titolazione)	IIa C	IIb C	IIa B	III C
5	Chirurgia d'elezione		A rischio intermedio (1-5%)	Moderata o ridotta	Nessuno ≥1	III B III B	IIb B I B	IIb C IIb C	IIa B (con titolazione) III A (senza titolazione) IIa B (con titolazione) III A (senza titolazione)	I C I C	IIb C IIb C	IIa B IIa B	III B III B
6	Chirurgia d'elezione		Ad alto rischio (>5%)	Moderata o ridotta	≤2 ≥3	IIa C IIa C	I B I B	IIb B I C	I B (con titolazione) III A (senza titolazione) I B (con titolazione) III A (senza titolazione)	I C I C	IIb C IIb C	I B I B	IIb B IIb B

^atipo di chirurgia (Tabella 4): rischio di IM e morte cardiaca entro 30 giorni dall'intervento di chirurgia; ^bfattori di rischio (Tabella 13): angina pectoris, IM, scompenso cardiaco, ictus/attacco ischemico transitorio, disfunzione renale (creatinemia >170 μmol/l o 2 mg/dl oppure clearance della creatinina <60 ml/min), diabete mellito; ^ctest non invasivi non solo per la rivascolarizzazione ma anche per il counseling del paziente, per eventuali variazioni della gestione perioperatoria in relazione al tipo di chirurgia e per la tecnica anestesiológica; ^dinizio della terapia medica, ma nel caso di chirurgia in emergenza continuazione della terapia medica in atto. Proseguire l'aspirina dopo impianto di stent; ^ein presenza di disfunzione VS (frazione di eiezione <40%); ^fle raccomandazioni di classe I per la rivascolarizzazione sono in accordo con le linee guida ACC/AHA del 2004: 1 = angina stabile e malattia del tronco comune significativa; 2 = angina stabile e malattia trivasale, in particolar modo se la frazione di eiezione VS è <50%; 3 = angina stabile e malattia bivasale con stenosi significativa del tratto prossimale della discendente anteriore accompagnate sia da una frazione di eiezione VS <50% che da evidenza di ischemia ai test non invasivi; 4 = angina instabile ad alto rischio o IM senza soprasslivellamento del tratto ST; 5 = IM acuto con soprasslivellamento del tratto ST.

Tabella 12. Condizioni cardiache instabili.

Angina instabile
Scompenso cardiaco acuto
Aritmie cardiache significative
Valvulopatia sintomatica
Recente IM^a e ischemia miocardica residua

^aIM verificatosi negli ultimi 30 giorni secondo la definizione universale di IM³⁴.

ARB in caso di intolleranza agli ACE-inibitori). Nei pazienti con uno o più fattori di rischio clinico è raccomandato un ECG basale preoperatorio per il monitoraggio di eventuali alterazioni nella fase perioperatoria. Nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia ad alto rischio, come riportato in Tabella 4, occorre analizzare i fattori di rischio (Tabella 13) e, qualora vengano riscontrati ≤2 fattori di rischio, è raccomandata la terapia con statine o betabloccanti a basse dosi da iniziare prima dell'intervento. Nei pazienti con disfunzione sistolica VS, definita da una frazione di eiezione VS <40%, è raccomandata la terapia con ACE-inibitori (o ARB in caso di intolleranza agli ACE-inibitori) da iniziare prima dell'intervento. Nei pazienti con ≥3 fattori di rischio clinico (Tabella 13), prendere in considerazione la possibilità di eseguire test non invasivi. L'opportunità di eseguire un test non invasivo può essere valutata anche prima di una qualsiasi procedura chirurgica per il counseling del paziente o per modificare la gestione perioperatoria relativamente al tipo di chirurgia e alla tecnica anestesiológica da adottare.

Tabella 13. Fattori di rischio clinico.

Angina pectoris
Progresso IM^a
Scompenso cardiaco
Ictus/attacco ischemico transitorio
Disfunzione renale (creatinina sierica >170 μmol/l o 2 mg/dl oppure clearance della creatinina <60 ml/min)
Diabete mellito terapia insulinica

^asecondo la definizione universale di IM³⁴.

Step 7. Interpretazione dei risultati dello stress test non invasivo. I pazienti con ischemia inducibile o ischemia lieve-moderata suggestiva di malattia mono- o bivasale possono essere avviati all'intervento con la raccomandazione di iniziare la terapia con statine o betabloccanti a basse dosi. Nei pazienti con estesa ischemia inducibile al test non invasivo, è raccomandata una gestione perioperatoria personalizzata, che tenga conto dei potenziali benefici della procedura chirurgica programmata in rapporto all'outcome avverso atteso. Inoltre, ai fini non solo dell'outcome postoperatorio ma anche del follow-up a lungo termine, devono essere valutati gli effetti della terapia medica e/o della rivascolarizzazione coronarica. Nei pazienti indirizzati ad intervento coronarico percutaneo, l'inizio e la durata della terapia antiplastrica influiranno sulla procedura chirurgica programmata. Nei pazienti che devono essere sottoposti ad angioplastica, la chirurgia non cardiaca può essere eseguita nelle 2 settimane post-angioplastica, mantenendo la terapia con aspirina. Nei

pazienti sottoposti ad impianto di stent metallico, la chirurgia non cardiaca può essere eseguita tra le 6 settimane ed i 3 mesi post-impianto, mantenendo la duplice terapia antiplastrinica per almeno 6 settimane, ma preferibilmente per 3 mesi. Trascorso questo arco temporale, continuare almeno la terapia con aspirina. Nei pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato, la chirurgia non cardiaca può essere eseguita dopo 12 mesi dall'impianto, durante i quali è raccomandata la duplice terapia antiplastrinica. Trascorso questo arco temporale, continuare almeno la terapia con aspirina.

Bibliografia

1. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: the legal implications of medical guidelines - a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-7.
2. Almanaseer Y, Mukherjee D, Kline-Rogers EM, Kesterson SK, Sonnad SS, Rogers B, Smith D, Furney S, Ernst R, McCort J, Eagle KA. Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative cardiac risk assessment in a general medicine preoperative clinic: improving efficiency and preserving outcomes. *Cardiology* 2005; 103: 24-9.
3. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1913-24.
4. <http://www.prismant.nl/>. Ziekenhuisstatistiek-Verrichtingen. 2008, Prismant.
5. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
6. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005; 118: 1134-41.
7. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AF, Thomson IR, Lansberg PJ, Fleisher LA, Klein J, van Urk H, Roelandt JR, Boersma E. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
8. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, Neskovic AN, Paelinck B, Rocci G, van Dortmont L, Durazzo AES, van de Ven LLM, van Sambeek MRHM. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 964-9.
9. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
10. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
11. Naughton C, Feneck RO. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective noncardiac surgery. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 768-76.
12. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 1-6.
13. Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480-9; discussion 489-90.
14. Carroll K, Majeed A, Firth C, Gray J. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register. *J Public Health Med* 2003; 25: 29-35.
15. National Center for Health Statistics. Health, Unites States, 2007. 2007.
16. Hoeks SE, Scholte op Reimer WJ, Lenzen MJ, van Urk H, Jorning PJ, Boersma E, Simoons ML, Bax JJ, Poldermans D. Guidelines for cardiac management in noncardiac surgery are poorly implemented in clinical practice: results from a peripheral vascular survey in the Netherlands. *Anesthesiology* 2007; 107: 537-44.
17. Hoeks SE, Scholte op Reimer WJ, Schouten O, Lenzen MJ, van Urk H, Poldermans D. Statin use in the elderly: results from a peripheral vascular survey in The Netherlands. *J Vasc Surg* 2008; 48: 891-5.
18. Hoeks SE, Scholte op Reimer WJM, van Gestel YRBM, Schouten O, Lenzen MJ, Flu W-J, van Kuijk J-P, Latour C, Bax JJ, van Urk H, Poldermans D. Medication underuse during long-term follow-up in patients with peripheral arterial disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; CIRCOUTCOMES.109.868505.
19. Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 453-68.
20. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Md RN, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: 1971-96.
21. Schouten O, Dunkelgrun M, Feringa HH, Kok NF, Vidakovic R, Bax JJ, Poldermans D. Myocardial damage in high-risk patients undergoing elective endovascular or open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 544-9.
22. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen MI, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, Verhagen HJ, Buskens E, Grobbee DE. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005; 352: 2398-405.
23. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480-93.
24. Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg* 2005; 241: 219-26.
25. Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Abdominal lift for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006574.
26. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; 64: 651-4.
27. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA,

- Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694-740.
28. Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005; 60: 588-93.
 29. Wiklund RA, Stein HD, Rosenbaum SH. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 75-87.
 30. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122: 1423-31.
 31. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2131-4.
 32. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in non-cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50.
 33. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 24-34.
 34. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
 35. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Weintraub WS, McCabe CH, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIb trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of the Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation* 2004; 109: 874-80.
 36. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, Lopez-Sendon J, Toman J, Charlesworth A, Anders RJ, Alexander JC, Skene A, Braunwald E. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orfobifan in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102: 149-56.
 37. Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction - aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005; 95: 3-19.
 38. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8 Suppl): C19-C31.
 39. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
 40. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, Landaas S, Rouleau JL, Domanski MJ, Hall C, Pfeffer MA, Braunwald E. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 205-14.
 41. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-Terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* 2007; 297: 169-76.
 42. Feringa HHH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, van den Meiracker AH, Boersma E, Schinkel AFL, Kertai MD. Association of plasma Nterminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol* 2006; 98: 111-5.
 43. Dernellis J, Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients. *Heart* 2006; 92: 1645-50.
 44. Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of preoperative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 1226-33.
 45. Cuthbertson BH, Card G, Croal BL, McNeilly J, Hillis GS. The utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative cardiac events and mortality in patients undergoing major emergency non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2007; 62: 875-81.
 46. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; 99: 170-6.
 47. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
 48. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, Lippuner T, Pfisterer ME, Seeberger MD, Filipovic M. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 151: 508-13.
 49. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, Feringa HH, Schreiner F, Schouten O, Kertai MD, Klein J, van Urk H, Elhendy A, Poldermans D. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1103-6.
 50. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Garra PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318-33.
 51. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG, L-Talieu GJ, Roelandt JR, van Urk H, Poldermans D. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89: 1327-34.
 52. Etchells E, Meade M, Tomlinson G, Cook D. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: a metaanalysis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 534-40.
 53. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Douglas Miller D. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 787-98.
 54. Elhendy A, Valkema R, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Cornel JH, Geleijnse ML, Reijs AE, Krenning EP, Roelandt JR. Safety of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med* 1998; 39: 1662-6.
 55. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement - Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 278-89.
 56. Das MK, Pellikka PA, Mahoney DW, Roger VL, Oh JK, McCully RB, Seward JB. Assessment of cardiac risk before nonvascular surgery: dobutamine stress echocardiography in 530 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1647-53.
 57. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1343-53.
 58. Rerkpattanapipat P, Morgan TM, Neagle CM, Link KM, Hamilton CA, Hundley WG. Assessment of preoperative cardiac risk with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2002; 90: 416-9.

59. Dianas PG, Roussakis A, Ioannidis JP. Diagnostic performance of coronary magnetic resonance angiography as compared against conventional X-ray angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1867-76.
60. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M, Hamon M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1896-910.
61. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, Heller GV, McCollough CH, McNitt-Gray MF, Mettler FA, Mieres JH, Morin RL, Yester MV. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119: 1056-65.
62. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Kefer J, Pasquet A, Coche E, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Usefulness of 40-slice multidetector row computed tomography to detect coronary disease in patients prior to cardiac valve surgery. *Eur Radiol* 2007; 17: 3199-207.
63. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, van De Ven LL, van Urk H, Roelandt JR. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73.
64. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
65. Reilly CS. Can we accurately assess an individual's perioperative risk? *Br J Anaesth* 2008; 101: 747-9.
66. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, Sabatini A. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135: 1260-7.
67. Older P, Smith R, Courtney P, Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993; 104: 701-4.
68. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction. Recommendations for performance and interpretation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 10-2.
69. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
70. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
71. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
72. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007; 120: 10-27.
73. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore AD. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 477-82.
74. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 602-9.
75. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, Norgaard P, Fruergaard K, Bestle M, Vedelsdal R, Miran A, Jacobsen J, Roed J, Mortensen MB, Jorgensen L, Jorgensen J, Rosing ML, Petersen PL, Pott F, Haas M, Albret R, Nielsen LL, Johansson G, Stjernholm P, Molgaard Y, Foss NB, Elkjaer J, Dehlie B, Boysen K, Zaric D, Munksgaard A, Madsen JB, Oberg B, Khanykin B, Blemmer T, Yndgaard S, Perko G, Wang LP, Winkel P, Hilden J, Jensen P, Salas N. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482.
76. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-20.
77. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-90.
78. Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, Lucchinetti E, Boltres A, Schulz C, Hersberger M, Kalin G, Furrer L, Hofer C, Blumenthal S, Muller A, Zollinger A, Spahn DR, Borgeat A. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007; 107: 33-44.
79. Auerbach AD, Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 1435-44.
80. McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005; 138: 171-9.
81. Schouten O, Shaw LJ, Boersma E, Bax JJ, Kertai MD, Feringa HH, Biagini E, Kok NF, Urk H, Elhendy A, Poldermans D. A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 173-9.
82. Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 97: 623-33.
83. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sahney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta-blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962-76.
84. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, Cina CS, Leslie K, Jacka MJ, Montori VM, Bhandari M, Avezum A, Cavalcanti AB, Giles JW, Schrickler T, Yang H, Jakobsen CJ, Yusuf S. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 313-21.
85. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, Wildner B, Maurer G, Muellner M, Blessberger H, Schillinger M. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2007; 104: 27-41.
86. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 2008; 106: 1039-48.
87. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
88. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-Van Gemert AWM, Van Poorten F, Bax JJ, Thomson IR, Poldermans D. Bisoprolol and fluvastin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing non-cardiovascular surgery; a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249: 921-6.
89. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, Jorning PJ, Boersma

- E, Simoons ML, Bax JJ, Poldermans D. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 13-9.
90. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001; 41: 148-53.
 91. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
 92. Paravastu SC, Mendonca D, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD005508.
 93. van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Welten GMJM, Schouten O, Witteveen HJ, Simsek C, Stam H, Mertens FW, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Impact of cardioselective b-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 695-700.
 94. Feringa HHH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, Schouten O, Thomson IR, Klootwijk P, van Sambeek MRHM, Klein J, Poldermans D. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006; 114 (1 Suppl): I344-I349.
 95. Boersma E, Poldermans D. Beta blockers in non-cardiac surgery: haemodynamic data needed. *Lancet* 2008; 372: 1930-2.
 96. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
 97. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
 98. Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260-72; quiz 1289-90.
 99. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg* 2008; 247: 30-7.
 100. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967-75.
 101. Schouten O, Boersma E, Hoeks S, Benner R, van Urk H, van Sambeek MRHM, Verhagen HJM, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III. *Eur Heart J* 2008; 29 (abstract supplement) (Hotline session ESC).
 102. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, Durazzo AE, Biagini E, Boersma E, van Wanng VH, Lameris TW, van Sambeek MR, Poldermans D. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658-60.
 103. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, Davignon J, Kastelein JJ, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrun M, van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans D. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007; 100: 316-20.
 104. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, Fuscuardi J, Echter E, Viars P. Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 1984; 61: 193-6.
 105. Dodds TM, Stone JG, Coromilas J, Weinberger M, Levy DG. Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia. *Anesth Analg* 1993; 76: 705-13.
 106. Sun YP, Zhu BQ, Browne AE, Pulkurthy S, Chou TM, Sudhir K, Glantz SA, Deedwania PC, Chatterjee K, Parmley WW. Comparative effects of ACE inhibitors and an angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 175-81.
 107. Oostergera M, Voors AA, Pinto YM, Buikema H, Grandjean JG, Kingma JH, Crijns HJ, van Gilst WH. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). *Quinapril on Vascular Ace and Determinants of Ischemia*. *Am J Cardiol* 2001; 87: 542-6.
 108. Filion KB, Pilote L, Rahme E, Eisenberg MJ. Perioperative use of cardiac medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 154: 407-14.
 109. Wijesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003; 97: 634-41.
 110. Kertai MD, Westerhout CM, Varga KS, Acsady G, Gal J. Dihydropyridine calcium-channel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101: 458-65.
 111. Shchukin Iu V, Vachev AN, Surkova EA, Germanov AV, Golovin EA, D'lachkov VA. [The role of beta-adrenoblockers and If-inhibitor ivabradine in lowering of rate of development of cardiac complications after carotid endarterectomy]. *Kardiologija* 2008; 48: 56-9.
 112. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999; 91: 951-61.
 113. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratoni K, Boisvert DM, Kardatzke D. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 284-93.
 114. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114: 740-52.
 115. Vitez TS, Soper LE, Wong KC, Soper P. Chronic hypokalemia and intraoperative dysrhythmias. *Anesthesiology* 1985; 63: 130-3.
 116. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 155-61.
 117. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, Jacobs HK, Meston K, Schaafsma M. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990; 70: 240-7.
 118. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705-8.
 119. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24: 1125-8.
 120. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88: 787-800.
 121. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
 122. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-74.
 123. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight he-

- parin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1319-26.
124. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
125. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, Jespersen J, Kristensen SD, Montalescot G, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz J. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28: 880-913.
126. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, De Micheli V, Testa S, Frontoni R, Prisco D, Nante G, Iliceto S, for the Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic T. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009; 119: 2920-7.
127. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Kliffen M, van Urk H, van de Ven L, Roelandt JR, Thomson IR. Correlation of location of acute myocardial infarct after noncardiac vascular surgery with preoperative dobutamine echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1413-4.
128. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Coronary Artery Surgery Study*. *Circulation* 1997; 96: 1882-7.
129. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR Jr. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 15-21.
130. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288-94.
131. Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 560-74.
132. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, Hanson AC, Schroeder DR, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008; 109: 588-95.
133. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008; 109: 596-604.
134. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 299S-339S.
135. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thotapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-804.
136. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, Feringa HH, Dunkelgrun M, de Jaegere P, Maat A, van Sambeek MR, Kertai MD, Boersma E. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-9.
137. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
138. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988; 8: 307-15.
139. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, Hernandez AF. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 559-67.
140. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
141. Karagiannis SE, Feringa HH, Vidakovic R, van Domburg R, Schouten O, Bax JJ, Karatasakis G, Cokkinos DV, Poldermans D. Value of myocardial viability estimation using dobutamine stress echocardiography in assessing risk preoperatively before noncardiac vascular surgery in patients with left ventricular ejection fraction <35%. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1555-9.
142. Feringa HH, Bax JJ, Schouten O, Poldermans D. Protecting the heart with cardiac medication in patients with left ventricular dysfunction undergoing major noncardiac vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 25-31.
143. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
144. Weksler N, Klein M, Szendro G, Rozentsveig V, Schily M, Brill S, Tarnopolski A, Ovadia L, Gurman GM. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin Anesth* 2003; 15: 179-83.
145. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-43.
146. Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F, Klein J, Roelandt JRTC, Poldermans D. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004; 116: 8-13.
147. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008; 29: 1463-70.
148. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Morillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Mueller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano GL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
149. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levi-son M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association

- ciation Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.
150. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, Domino KB, Dudman AJ, Hamilton WK, Kampine J, Kotrly KJ, Maltby JR, Mazloomdoost M, Mackenzie RA, Melnick BM, Motoyama E, Muir JJ, Munshi C. Multicenter study of general anesthesia. II. Results. *Anesthesiology* 1990; 72: 262-8.
 151. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. *Anesthesiology* 1992; 76: 3-15.
 152. Katz RL, Bigger JT Jr. Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 1970; 33: 193-213.
 153. Bertrand CA, Steiner NV, Jameson AG, Lopez M. Disturbances of cardiac rhythm during anesthesia and surgery. *JAMA* 1971; 216: 1615-7.
 154. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346.
 155. Amar D. Perioperative atrial tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 2002; 97: 1618-23.
 156. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 405-9.
 157. O'Kelly B, Browner WS, Massie B, Tubau J, Ngo L, Mangano DT. Ventricular arrhythmias in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1992; 268: 217-21.
 158. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, Orav EJ, Lee TH. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 1998; 129: 279-85.
 159. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1262-8.
 160. Atlee JL. Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management. *Anesthesiology* 1997; 86: 1397-424.
 161. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prys-towsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
 162. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1061-73.
 163. Balsler JR. Perioperative arrhythmias: incidence, risk assessment, evaluation, and management. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 96-9.
 164. Balsler JR, Martinez EA, Winters BD, Perdue PW, Clarke AW, Huang W, Tomaselli GF, Dorman T, Campbell K, Lipsett P, Breslow MJ, Rosenfeld BA. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052-9.
 165. Bayliff CD, Massel DR, Incullet RI, Malthaner RA, Quinton SD, Powell FS, Kennedy RS. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 182-6.
 166. Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 746-51.
 167. Mahla E, Rotman B, Rehak P, Atlee JL, Gombotz H, Berger J, List WF, Klein W, Metzler H. Perioperative ventricular dysrhythmias in patients with structural heart disease undergoing noncardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 16-21.
 168. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzka M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-95.
 169. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.
 170. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, Freedman RA, Hlatky MA, Naccarelli GV, Saksena S, Schlant RC, Silka MJ, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ, Garson A Jr. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175-209.
 171. Erdman S, Levinsky L, Servadio C, Stoupe E, Levy MJ. Safety precautions in the management of patients with pacemakers when electrocautery operations are performed. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 311-4.
 172. Potyk D, Raudaskoski P. Preoperative cardiac evaluation for elective noncardiac surgery. *Arch Fam Med* 1998; 7: 164-73.
 173. Simon AB. Perioperative management of the pacemaker patient. *Anesthesiology* 1977; 46: 127-31.
 174. Shapiro WA, Roizen MF, Singleton MA, Morady F, Bainton CR, Gaynor RL. Intraoperative pacemaker complications. *Anesthesiology* 1985; 63: 319-22.
 175. Madigan JD, Choudhri AF, Chen J, Spotnitz HM, Oz MC, Edwards N. Surgical management of the patient with an implanted cardiac device: implications of electromagnetic interference. *Ann Surg* 1999; 230: 639-47.
 176. Pinski SL, Trohman RG. Implantable cardioverter-defibrillators: implications for the nonelectrophysiologist. *Ann Intern Med* 1995; 122: 770-7.
 177. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
 178. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, van den Meiracker AH, van Urk H, Roelandt JR, Poldermans D. Comparison between serum creatinine and creatinine clearance for the prediction of postoperative mortality in patients undergoing major vascular surgery. *Clin Nephrol* 2003; 59: 17-23.
 179. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Feringa HH, Bax JJ, Dunkelgrun M, van Gestel YR, van Domburg RT, Poldermans D.

- Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher long-term mortality. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 219-28.
180. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007; 107: 892-902.
 181. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; 21: 261-80.
 182. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
 183. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 599-604.
 184. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 457S-482S.
 185. Murkin JM. Neurologic complications in noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 125-7.
 186. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90.
 187. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356: 706-13.
 188. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. *Neurol Clin* 2006; 24: 607-30.
 189. Sin DDWL, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. A population based study and a systview of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-9.
 190. Ramakrishna GSJ, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of non cardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1691-9.
 191. Welten GM, Schouten O, van Domburg RT, Feringa HH, Hoeks SE, Dunkelgrun M, van Gestel YR, Goei D, Bax JJ, Poldermans D. The influence of aging on the prognostic value of the revised cardiac risk index for postoperative cardiac complications in vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 632-8.
 192. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Simsek C, Welten GM, Schouten O, Stam H, Mertens FW, van Domburg RT, Poldermans D. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 192-6.
 193. Galiè N, Hoepfer NM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-C, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; in press, doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
 194. Biagini A, L'Abbate A, Testa R, Carpeggiani C, Mazzei MG, Michelassi C, Benassi A, Riva A, Marchesi C, Maseri A. Unreliability of conventional visual electrocardiographic monitoring for detection of transient ST segment changes in a coronary care unit. *Eur Heart J* 1984; 5: 784-91.
 195. Leung JM, O'Kelly B, Browner WS, Tubau J, Hollenberg M, Mangano DT. Prognostic importance of postbypass regional wall-motion abnormalities in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. SPI Research Group. *Anesthesiology* 1989; 71: 16-25.
 196. Leung JM, Voskarian A, Bellows WH, Pastor D. Automated electrocardiograph ST segment trending monitors: accuracy in detecting myocardial ischemia. *Anesth Analg* 1998; 87: 4-10.
 197. Kaplan JA, King SB 3rd. The precordial electrocardiographic lead (V5) in patients who have coronary-artery disease. *Anesthesiology* 1976; 45: 570-4.
 198. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, Levenson L, Tubau JF, Browner W, Mangano DT. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988; 69: 232-41.
 199. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, Vesselov Y, Weissman C. Perioperative myocardial ischemia and infarction: identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology* 2002; 96: 264-70.
 200. Kertai MD, Boersma E, Klein J, Van Urk H, Bax JJ, Poldermans D. Long-term prognostic value of asymptomatic cardiac troponin T elevations in patients after major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 59-66.
 201. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Weissman C, Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1547-54.
 202. Martinez EA, Kim LJ, Faraday N, Rosenfeld B, Bass EB, Perler BA, Williams GM, Dorman T, Pronovost PJ. Sensitivity of routine intensive care unit surveillance for detecting myocardial ischemia. *Crit Care Med* 2003; 31: 2302-8.
 203. Drew BJ, Krucoff MW. Multilead ST-segment monitoring in patients with acute coronary syndromes: a consensus statement for healthcare professionals. ST-Segment Monitoring Practice Guideline International Working Group. *Am J Crit Care* 1999; 8: 372-86; quiz 387-78.
 204. Landesberg G, Luria MH, Cotev S, Eidelman LA, Anner H, Mosseri M, Schechter D, Assaf J, Erel J, Berlatzky Y. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993; 341: 715-9.
 205. Fleisher LA. Real-time intraoperative monitoring of myocardial ischemia in noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2000; 92: 1183-8.
 206. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1781-8.
 207. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.
 208. London MJ, Tubau JF, Wong MG, Layug E, Hollenberg M, Krupski WC, Rapp JH, Browner WS, Mangano DT. The 'natural history' of segmental wall motion abnormalities in patients undergoing noncardiac surgery. S.P.I. Research Group. *Anesthesiology* 1990; 73: 644-55.
 209. Eisenberg MJ, London MJ, Leung JM, Browner WS, Hollenberg M, Tubau JF, Tateo IM, Schiller NB, Mangano DT. Monitoring for myocardial ischemia during noncardiac surgery. A technology assessment of transesophageal echocardiography and 12-lead electrocardiography. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1992; 268: 210-6.
 210. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology* 1996; 84: 986-1006.
 211. Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, Mangione CM, Lee TH. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *JAMA* 2001; 286: 309-14.

212. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5-14.
213. Feringa HH, Vidakovic R, Karagiannis SE, Dunkelgrun M, Elhendy A, Boersma E, van Sambeek MR, Noordzij PG, Bax JJ, Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients. *Diabet Med* 2008; 25: 314-9.
214. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HHH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Klein J, Poldermans D. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 137-42.
215. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas*. 2006.
216. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
217. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest* 2007; 132: 268-78.
218. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
219. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
220. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahon MM. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233-43.
221. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res* 2007; 140: 227-33.
222. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Van den Berghe G. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096-105.
223. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
224. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584-93.
225. Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70: 179-88.
226. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493.
227. Wu CL, Rowlingson AJ, Herbert R, Richman JM, Andrews RA, Fleisher LA. Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients. *J Clin Anesth* 2006; 18: 594-9.
228. Bode RH Jr, Lewis KP, Zarich SW, Pierce ET, Roberts M, Kowalchuk GJ, Satwicz PR, Gibbons GW, Hunter JA, Espanola CC. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 3-13.
229. Mauermann WJ, Shilling AM, Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2006; 103: 1018-25.
230. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1276-82.
231. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-27.
232. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2007; 105: 789-808.
233. White PF, Kehlet H. Postoperative pain management and patient outcome: time to return to work! *Anesth Analg* 2007; 104: 487-9.
234. Polomano RC, Rathmell JP, Krenzschek DA, Dunwoody CJ. Emerging trends and new approaches to acute pain management. *J Perianesth Nurs* 2008; 23 (1 Suppl): 543-553.
235. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-23.
236. Jorgensen H, Wetterslev J, Moench S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001893.
237. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455-63.
238. Schug SA, Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 15-30.