

# Rivascolarizzazione miocardica chirurgica nei pazienti di età superiore ed inferiore a 70 anni: risultati e fattori prognostici

Uberto Da Col, Gino Di Manici, Isidoro Di Bella, Davide Di Lazzaro, Stefano Pasquino, Catherine Klersy\*, Alessandro Affronti, Temistocle Ragni

Divisione di Cardiocirurgia, Ospedale Silvestrini, Perugia, \*Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

## Key words:

Coronary artery bypass graft; Coronary artery disease; Myocardial revascularization.

**Background.** The increase in mean age has made older patients candidates to myocardial revascularization. This study is focused to evaluate hospital mortality and major postoperative complications in two groups of patients  $\leq 70$  or  $> 70$  years. The possible confounder effect of other important risk factors has been studied in multivariate models.

**Methods.** From January 1 to December 31, 2002, 228 patients  $\leq 70$  years (group A) and 116 patients  $> 70$  years (group B) underwent isolated myocardial revascularization. We analyzed the incidence of hospital mortality, cardiac failure, postoperative bleeding, major arrhythmias, atrial fibrillation, respiratory failure, renal failure, sternal infection, stroke, transient ischemic attack, total neurological complications, and number of patients with at least one of these complications. Univariate statistical analysis was used to compare this two groups and multivariate analysis to adjust for four known important risk factors, i.e. sex, diabetes, ejection fraction  $< 0.40$ , and off-pump surgical technique.

**Results.** Hospital mortality was statistically higher in group B than in group A (7.8 vs 1.7%,  $p < 0.05$ ). The incidence of cardiac failure, although higher in group B, was not statistically significant. Multivariate analysis confirmed low ejection fraction as the only statistical risk factor for low cardiac output ( $p < 0.05$ ). Atrial fibrillation was statistically higher in group B ( $p < 0.05$ ). No difference was found for all other complications considered. Age, low ejection fraction and the use of cardiocirculatory bypass at multivariate analysis were statistically significant risk factors for the incidence of at least one postoperative event.

**Conclusions.** Myocardial revascularization in patients  $> 70$  years has a higher mortality and morbidity. At multivariate analysis, low ejection fraction is also confirmed as a significant risk factor for low cardiac output and total morbidity. At the same time, the technical option of "beating heart" myocardial revascularization seems to achieve better results and probably it should be used more extensively in this group of patients.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (12): 973-977)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 31 luglio 2003; nuova stesura il 31 ottobre 2003; accettato il 10 novembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Isidoro Di Bella

Divisione di  
Cardiocirurgia  
Ospedale Silvestrini  
Località S. Andrea  
delle Fratte  
06156 Perugia  
E-mail:  
isidoradibella@yahoo.it

## Introduzione

L'aumento dell'età media della popolazione, legato ad una più efficace prevenzione ed ai progressi della terapia medica, ha reso candidati alla chirurgia coronarica pazienti di età sempre più avanzata<sup>1,2</sup> con buoni risultati immediati e a distanza<sup>3,4</sup>. Parallelamente questa tendenza è correlata ai progressi ottenuti nella tecnica chirurgica.

Sebbene esistano studi per valutare i risultati nei pazienti anziani sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, questi non tengono conto di altri fattori prognostici. In questo lavoro invece abbiamo analizzato anche l'effetto di alcune variabili indipendenti che possono rappresentare fattori di rischio aggiuntivi quali sesso, diabete mellito, frazione di eiezione (FE)  $< 0.40$  ed uti-

lizzo della tecnica di rivascolarizzazione miocardica senza circolazione extracorporea off-pump.

## Materiali e metodi

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2002, 344 pazienti consecutivi sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica non associata ad altre procedure chirurgiche presso la Divisione di Cardiocirurgia dell'Ospedale Silvestrini di Perugia. Di questi, 228 erano di età  $\leq 70$  anni (153 maschi, 75 femmine, età media 60.3 anni, gruppo A) e 116 di età  $> 70$  anni (64 maschi, 52 femmine, età media 75.6 anni, gruppo B).

Per paragonare il rischio operatorio e le caratteristiche di base dei due gruppi è sta-

to calcolato l'EuroSCORE medio che è risultato pari a 3.9 per il gruppo A e 7.2 per il gruppo B. Tale differenza era tuttavia da attribuire principalmente al fattore età; infatti, quando questo è stato escluso, i rispettivi valori EuroSCORE sono risultati pari a 3 e 3.7.

In 165 pazienti del gruppo A e in 83 del gruppo B l'intervento è stato condotto in circolazione extracorporea, clampaggio aortico e protezione miocardica tramite cardioplegia iperkaliemica ematica calda, mentre in 63 e 33 pazienti, rispettivamente del gruppo A e del gruppo B, la procedura è stata eseguita a cuore battente. La percentuale di rivascolarizzazione è stata pari a 3.7 bypass/paziente nel gruppo A e a 3.2 bypass/paziente nel gruppo B (Tab. I).

I due gruppi di pazienti sono stati valutati secondo i seguenti endpoint: mortalità a 30 giorni, incidenza di una serie di complicanze durante la degenza quali bassa gittata cardiaca, (dopamina > 5  $\mu$ g/kg/min o necessità di più di un farmaco inotropo), sanguinamento esitato in revisione chirurgica, aritmie maggiori (fibrillazione ventricolare, tachicardie ventricolari), fibrillazione atriale, insufficienza respiratoria (intubazione > 72 ore), insufficienza renale (creatininemia > 2 mg/dl), infezione sternale (coltura positiva e necessità di antibiotico-terapia), stroke, attacco ischemico transitorio, e la somma delle complicanze neurologiche. Infine è stata valutata nei due gruppi l'incidenza di pazienti con almeno una delle complicanze sopraelencate. L'incidenza di questi endpoint è stata esaminata con analisi univariata per il fattore età (sopra e sotto i 70 anni), ma è stata anche analizzata in multivariata considerando oltre all'età i seguenti fattori prognostici: sesso, presenza di diabete mellito, FE < 0.40 ed intervento eseguito a cuore battente; tutti elementi che possono rappresentare fattori di rischio aggiuntivi.

Più in dettaglio il numero di complicanze è stato paragonato mediante test U di Mann-Whitney. La regressione logistica univariata è stata utilizzata per valutare l'associazione fra età ( $\leq 70$ / $> 70$  anni) ed i vari endpoint considerati. Per misurare la forza dell'associazione, è stato riportato l'odds ratio (OR) e il suo intervallo di confidenza al 95%. L'effetto dell'età è stato poi controllato per le caratteristiche dei pazienti, quali il sesso, la presenza di diabete, una bassa FE preoperatoria e l'utilizzo di circolazione extracorporea,

mediante un modello multivariato. La validità del modello è stata valutata mediante la statistica C per la capacità di discriminazione e il coefficiente di *shrinkage* per la sua calibrazione. Per i calcoli è stato usato il software Stata 7 (StataCorp., College Station, TX, USA). Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

L'analisi statistica univariata, ottenuta tramite il test di Mann-Whitney, evidenzia che il numero di complicanze esaminate è significativamente diverso nei due gruppi ( $p < 0.05$ ).

La mortalità ospedaliera è risultata superiore nel gruppo B raggiungendo la significatività statistica ( $p = 0.01$ , OR 4.7). Anche nell'analisi multivariata l'età si conferma come unico fattore predittivo significativo. Passando all'esame delle singole complicanze l'incidenza di bassa gittata postoperatoria, pur risultando più elevata nel gruppo B, non ha raggiunto significatività statistica. All'analisi multivariata solo la presenza di una FE < 0.40 preoperatoria emerge come fattore di rischio indipendente ( $p = 0.005$ , OR 4.8). L'incidenza di sanguinamento postoperatorio e di aritmie maggiori non è risultata significativamente diversa nei due gruppi di età. Al contrario, significativamente superiore è stata l'incidenza di fibrillazione atriale nel gruppo B con l'età come unica variabile significativa ( $p = 0.001$ , OR 2.4). Sia l'incidenza di insufficienza respiratoria che renale non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nei due gruppi di età all'analisi univariata. In analisi multivariata la FE < 0.40 si evidenzia quale fattore prognostico sfavorevole per insufficienza renale postoperatoria ( $p = 0.01$ , OR 4.6). L'incidenza di infezioni sternali nonché le complicanze cerebrali (stroke, attacco ischemico transitorio e totali) non hanno mostrato differenze significative in entrambe le analisi.

Infine il totale dei pazienti che hanno avuto almeno una complicanza è risultato statisticamente superiore nel gruppo B ( $p < 0.001$ , OR 2.6). In analisi multivariata, oltre all'età, risultano fattori prognostici indipendenti anche una bassa FE ( $p = 0.014$ , OR 2.13) e l'utilizzo della circolazione extracorporea ( $p = 0.011$ , OR 2.04).

In nessuno dei modelli sopra citati è emersa un'interazione significativa tra l'età e gli altri fattori prognostici.

I risultati ottenuti con l'analisi univariata riferita solamente al fattore età, per quanto concerne mortalità e complicanze, sono riassunti in tabella II. In tabella III è riportato il modello di regressione logistica multivariata dove l'endpoint è rappresentato dall'aver avuto almeno uno degli eventi postoperatori considerati.

**Tabella I.** Caratteristiche dei due gruppi di pazienti classificati in base all'età.

	Gruppo A ( $\leq 70$ anni)	Gruppo B ( $> 70$ anni)
N. pazienti	228	116
Sesso (M/F)	153/75	64/52
Età (anni)	60.3	75.6
EuroSCORE	3	3.7
N. graft	3.7	3.2

**Tabella II.** Analisi univariata: incidenza di mortalità e complicanze analizzate per il fattore età.

	Gruppo A (n=228)	Gruppo B (n=116)	p	OR	IC 95%
Mortalità	4 (1.7%)	9 (7.8%)	0.011	4.71	1.4-15.6
Bassa gittata	8 (3.5%)	8 (6.9%)	0.16	2.03	0.7-5.5
Sanguinamento	14 (6.1%)	8 (6.9%)	0.78	1.13	0.4-2.7
Aritmie maggiori	6 (2.6%)	5 (4.3%)	0.40	1.66	0.4-5.5
Fibrillazione atriale	38 (16.6%)	38 (32.7%)	0.001	2.43	1.4-4.1
Insufficienza respiratoria	4 (1.7%)	4 (3.4%)	0.33	2.0	0.4-8.1
Insufficienza renale	5 (2.1%)	6 (5.1%)	0.14	2.43	0.7-8.1
Infezione sternale	0	4 (3.4%)	–	–	–
Stroke	2 (0.8%)	3 (2.5%)	0.23	3.0	0.4-18.2
TIA	5 (2.1%)	2 (1.7%)	0.77	0.7	0.1-4.0
Complicanze cerebrali	7 (3%)	5 (4.3%)	0.55	1.4	0.4-4.5
Totale complicanze	66 (28.9%)	60 (51.72%)	0.00	2.6	1.6-4.1

IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; TIA = attacco ischemico transitorio.

**Tabella III.** Analisi multivariata: valutazione dell'effetto dei fattori prognostici sui pazienti che hanno avuto o non avuto almeno una complicanza postoperatoria.

Variabile	OR	IC 95%	p
Età > 70 vs ≤ 70 anni	2.57	1.59-4.16	< 0.001
Sesso M vs F	1.15	0.71-1.87	0.57
Diabete	0.97	0.58-1.62	0.89
FE < 0.40	2.13	1.17-3.89	0.014
Utilizzo CEC	2.04	1.18-3.45	0.011

CEC = circolazione extracorporea; FE = frazione di eiezione; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

## Discussione

Sebbene l'aumento dell'età media ed i progressi chirurgici hanno reso giustificato considerare candidati all'intervento di rivascolarizzazione miocardica pazienti di età sempre più elevata<sup>1,2</sup>, è importante conoscere non solo i risultati ottenibili ma anche i fattori che li influenzano. In quest'ottica abbiamo voluto paragonare non solo la mortalità ma anche l'incidenza di un'ampia gamma di complicanze tra due gruppi di pazienti,aggiustando anche per gli altri fattori prognostici.

È stato scelto come cut-off l'età pari a 70 anni perché tale valore è già stato individuato da vari autori<sup>2,5,6</sup>. Inoltre è già stato evidenziato come i dati ottenuti nei pazienti settuagenari non mostrino differenze significative rispetto ai risultati negli ottuagenari<sup>2,6</sup>.

La scelta dei fattori di rischio esaminati non comprende alcuni elementi che possono, a prima vista, essere considerati importanti quali la presenza di angina instabile, shock o contropulsazione intraortica preoperatoria, ed il grado di priorità dell'intervento. Questi fattori sono già, di fatto, considerati nella riportata valutazione del punteggio EuroSCORE<sup>7,8</sup> che è risultata simile nei due gruppi, se si esclude il fattore età, che ovviamente condiziona la differenza nel calcolo totale.

I risultati ottenuti in termini di mortalità confermano quanto emerge in letteratura<sup>2,9</sup> circa l'effetto del fattore età. Gli altri fattori di rischio esaminati non rappresentano elementi predittivi indipendenti di mortalità ospedaliera.

L'età non rappresenta fattore prognostico positivo per incidenza di bassa gittata seppure tale complicanza sia più elevata nel gruppo B. Non sorprende all'opposto che la FE ridotta si confermi un fattore di rischio indipendente. In effetti la compromissione della cinesi ventricolare rappresenta un elemento di incremento del rischio chirurgico nella classificazione EuroSCORE anche se, in tale sede, il limite considerato è pari a 0.30<sup>7</sup>.

Come già emerso in letteratura, il fattore età condiziona una maggiore incidenza di fibrillazione atriale che è risultata significativamente più elevata nel secondo gruppo di pazienti<sup>10</sup>.

Se il fattore età non ha comportato una diversa incidenza di insufficienza respiratoria o renale, è interessante notare che, all'analisi multivariata, la FE ridotta si manifesta quale fattore di rischio indipendente. Probabilmente per ottenere dati definitivi a tale riguardo sarebbe auspicabile un campione più numeroso. Quanto emerso rappresenta comunque un risultato in linea con la letteratura<sup>9,10</sup>.

Sorprende invece l'assoluta mancanza di differenza significativa tra i due gruppi per quanto concerne le complicanze cerebrali, esaminate sia singolarmente che complessivamente. Il nostro risultato contrasta con quanto esposto da alcuni autori che non evidenziano differenze tra i pazienti di età compresa tra 70 ed 80 anni e quelli > 80 anni, ma riportano una differenza significativa tra tutti questi ed i soggetti di età < 70 anni<sup>2</sup>. Probabilmente questo può essere imputato ad una bassa incidenza di tali eventi (12 su 344). Tale risultato riteniamo possa essere connesso ad un approfondito screening preoperatorio per quanto attiene alla patologia carotidea e ad una strategia chirurgica volta a limitare al massimo la manipolazione aortica nei pazienti a

rischio. A tale riguardo giocano un ruolo fondamentale la scelta della tecnica a cuore battente e l'utilizzo di condotti che non necessitano di anastomosi aortica.

I pazienti con positività per almeno uno degli endpoint considerati sono significativamente superiori nel gruppo degli anziani. In questo caso, oltre al fattore età, due fattori sono risultati elementi predittivi: la FE ridotta e l'utilizzo della circolazione extracorporea. Per quanto attiene al secondo dato si conferma come la protezione miocardica rappresenti un elemento cruciale in tutti i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione. È dimostrato tuttavia che il recupero miocardico dopo ischemia è condizionato dall'età<sup>11</sup>. Di conseguenza l'intervento condotto senza circolazione extracorporea, senza clampaggio aortico e relativa cardioplegia sembra avere un effetto protettivo sul rischio di morbilità postoperatoria<sup>9</sup>.

A conclusione, merita inoltre un commento l'effetto mai significativo di fattori di rischio quali sesso e diabete. Infatti il sesso femminile non rappresenta un fattore predittivo per mortalità o per le complicanze postoperatorie esaminate. Questo contrasta con alcuni autori che ne sottolineano la significatività quale fattore influenzante la mortalità<sup>7</sup> mentre è in linea con altri che non ravvisano differenze legate al sesso<sup>12</sup>.

Anche il diabete mellito non compare mai come fattore condizionante mortalità o complicanze. Questo è in linea con quanto riportato da alcuni autori<sup>13</sup>. Sulla base dei risultati ottenuti dalla presente ricerca, come in letteratura, sembrerebbe che il coronaropatico diabetico di età avanzata sia anzi da indirizzare preferibilmente alla chirurgia rispetto che all'angioplastica percutanea<sup>14</sup>.

Concludendo, sembra che i pazienti > 70 anni siano globalmente buoni candidati alla rivascolarizzazione miocardica. Resta comunque più elevata la mortalità ospedaliera e la morbilità rispetto ai soggetti di età inferiore. La FE ridotta si conferma un ulteriore fattore di rischio indipendente, per cui in questo sottogruppo di pazienti l'indicazione chirurgica deve essere accurata. Emerge infine un ruolo protettivo della chirurgia coronarica a cuore battente che probabilmente dovrebbe essere impiegata in modo estensivo soprattutto in questo sottogruppo di pazienti.

## Riassunto

**Razionale.** L'incremento dell'età media ha reso candidabili alla rivascolarizzazione miocardica pazienti sempre più anziani. Scopo di questo studio è la valutazione dei risultati in termini di mortalità e complicanze maggiori in due gruppi di pazienti di età ≤ 70 o > 70 anni completata da un'analisi statistica multivariata che considera anche alcuni fattori di rischio aggiuntivi.

**Materiali e metodi.** Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2002, 228 pazienti di età ≤ 70 anni (gruppo A) e 116 di età > 70 anni (gruppo B) sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica isolata. Abbiamo esaminato la mortalità a 30 giorni nonché l'incidenza di bassa gitta-

ta, sanguinamento postoperatorio, aritmie maggiori, fibrillazione atriale, insufficienza renale, insufficienza respiratoria, stroke, attacco ischemico transitorio, complicanze neurologiche totali, infezioni sternali e la presenza di almeno una delle complicanze suddette. I due gruppi sono stati comparati con analisi univariata mentre con analisi multivariata è stata valutata la significatività di alcuni fattori prognostici quali sesso, diabete, frazione di eiezione < 0.40 e utilizzo della tecnica chirurgica a cuore battente.

**Risultati.** La mortalità è risultata significativamente maggiore nel gruppo B (7.8 vs 1.7%,  $p < 0.05$ ). Per quanto concerne le singole complicanze il fattore età non ha raggiunto significatività statistica per incidenza di bassa gittata, sebbene questa è risultata superiore nel gruppo B. All'analisi multivariata la frazione di eiezione ridotta si è confermata l'unico fattore predittivo indipendente per tale complicanza ( $p < 0.05$ ). Significativamente più elevata è risultata nel gruppo anziani l'incidenza di fibrillazione atriale ( $p = 0.001$ ). Nessuna differenza significativa è emersa per le altre complicanze esaminate. L'età, nonché la frazione di eiezione ridotta e l'utilizzo della circolazione extracorporea rappresentano, all'analisi multivariata, fattori statisticamente significativi per incidenza di almeno un evento postoperatorio.

**Conclusioni.** La chirurgia coronarica nei pazienti di età > 70 anni presenta mortalità e morbilità maggiore. All'analisi multivariata la bassa frazione di eiezione si conferma come variabile indipendente significativa per incidenza di bassa gittata e morbilità globale. Parallelamente emerge con effetto protettivo, l'utilizzo della tecnica di rivascolarizzazione miocardica a cuore battente che probabilmente dovrebbe essere estesa specialmente in questo gruppo di pazienti.

**Parole chiave:** Bypass aortocoronarico; Malattia delle arterie coronarie; Rivascolarizzazione miocardica.

## Bibliografia

1. Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM, Moran JF, Francalancia NA, Chitwood WR Jr. Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1042-7.
2. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1104-10.
3. Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2129-35.
4. Bacchetta MD, Ko W, Girardi LN, et al. Outcomes of cardiac surgery in nonagenarians: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1215-20.
5. Curtis JJ, Walls JT, Boley TM, Schmaltz RA, Demmy TL, Salam N. Coronary revascularization in the elderly: determinants of operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1069-72.
6. Smith KM, Lamy A, Arthur HM, Gafni A, Kent R. Outcomes and costs of coronary artery bypass grafting: com-

- parison between octogenarians and septuagenarians at a tertiary care centre. *CMAJ* 2001; 165: 759-64.
7. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13.
  8. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al, for the EuroSCORE Project Group. Validation of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 101-5.
  9. Ascione R, Rees K, Santo K, et al. Coronary artery bypass grafting in patients over 70 years old: the influence of age and surgical technique on early and mid-term clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 124-8.
  10. Lee JH, Swain B, Andrey J, Murrel HK, Geha AS. Fast track recovery of elderly coronary bypass surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 437-41.
  11. Mariani J, Ou R, Bailey M, et al. Tolerance to ischemia and hypoxia is reduced in aged human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 660-7.
  12. King KB, Clark PC, Norsen LH, Hicks GL Jr. Coronary artery bypass graft surgery in older women and men. *Am J Crit Care* 1992; 1: 28-35.
  13. Kramer A, Mastsu M, Paz Y, et al. Bilateral skeletonized internal thoracic artery grafting in 303 patients 70 years and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 290-7.
  14. Liistro F, Colombo A. Coronary angioplasty in elderly patients. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 1-8.