

Dopo le Linee Guida ACC/AHA ed ESC

La valutazione cardiologica preoperatoria nella chirurgia non cardiaca: le certezze, le aree controverse e le opportunità di una gestione in team

After ACC/AHA and ESC Guidelines

Pre-operative cardiological evaluation in non-cardiac surgery: certainties, controversial areas and opportunities for a team approach

Stefano Urbinati, Pompilio Faggiano, Furio Colivicchi, Carmine Riccio, Maurizio Giuseppe Abrignani, Alberto Genovesi-Ebert, Francesco Fattirolli, Stefania De Feo, Simona Gambetti e Massimo Ugucioni

ABSTRACT: *After ACC/AHA and ESC Guidelines. Pre-operative cardiological evaluation in non-cardiac surgery: certainties, controversial areas and opportunities for a team approach. S. Urbinati, P. Faggiano, F. Colivicchi, C. Riccio, M.G. Abrignani, A. Genovesi-Ebert, F. Fattirolli, S. De Feo, S. Gambetti, M. Ugucioni.*

A standardized and evidence-based approach to the cardiological management of patients undergoing noncardiac surgery has been recently defined by Task Forces of the American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) and the European Society of Cardiology (ESC) that published their guidelines in 2007 and 2009, respectively. Both the recommendations moved from risk indices to a practical, stepwise approach of the patient, which integrates clinical risk factors and test results with the estimated stress of the planned surgical procedure.

In the present paper the main topics of the guidelines

are discussed, and moreover, emphasis is placed on four controversial issues such as the use of prophylactic coronary revascularization in patients with myocardial ischemia, the perioperative management of patients with congestive heart failure, the routine use of betablockers and statins, and, finally, the management of antiplatelet therapies in patients with coronary stents.

In addition to promoting an improvement of immediate perioperative care, the preoperative cardiological evaluation should be a challenge for identifying subjects with enhanced risk of cardiovascular events, who should be treated and monitored during a long-term follow-up.

Keywords: *noncardiac surgery, perioperative management, noninvasive testing, preoperative revascularization, betablockers, statins, coronary stents.*

Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 121-131.

Corresponding author: Stefano Urbinati; UOC Cardiologia, Ospedale Bellaria, Via Altura, 3; I-40139 Bologna, Italy; Tel. 051-6225241; Fax 051-6225725; E-mail address: stefano.urbinati@ausl.bo.it

La consulenza cardiologica pre-operatoria, pur rappresentando un'attività clinica rilevante di ogni Cardiologia, è raramente standardizzata e continua a svolgersi spesso in maniera empirica e con percorsi eterogenei. La necessità di una sua organizzazione è urgente se si considera che in Europa vengono effettuati ogni anno 40 milioni di interventi chirurgici con un'incidenza di 400.000 infarti miocardici perioperatori e 133.000 morti per cause cardiovascolari [3]. American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA) hanno pubblicato le loro prime Linee Guida sull'argomento nel 2002, aggiornate nel 2007 [1, 2], mentre la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha pubblicato per la prima volta le Linee Guida nel 2009 [3] con l'endorsement della Società Europea di Anestesiologia.

Questi documenti, pur basandosi più su un consenso di esperti che su forti evidenze scientifiche [4-7], hanno avuto il pregio di fornire un metodo con cui eseguire la consulenza stessa. Le Linee Guida europee in particolare, riprendono l'impianto di quelle americane, ma sono più fruibili nella pratica clinica, perché hanno una impostazione multidisciplinare e forniscono indicazioni più precise su comportamenti da adottare, indicazioni ai test non invasivi, terapia farma-

cologica e indicazioni alla rivascolarizzazione pre-operatoria. In Italia, prima della pubblicazione delle Linee Guida europee, la ricerca di comportamenti condivisi aveva già prodotto due pubblicazioni, una curata dall'Agenda Nazionale per i Servizi Sanitari [10] e l'altra dall'Area Prevenzione ANMCO che ha realizzato anche una serie di corsi educazionali sull'argomento [11].

La applicazione delle Linee Guida nella pratica clinica va implementata perché, dopo la pubblicazione delle Linee Guida americane, è stato dimostrato che la loro adozione riduce l'assorbimento di risorse e migliora la prognosi [8, 9] e anche la presente review è stata redatta al fine di fornire un ulteriore contributo in tale senso.

L'epoca degli "score"

La ricerca di "score" per stratificare il rischio cardiovascolare dei candidati a chirurgia non cardiaca è iniziata negli anni '70 con gli ormai classici criteri di Goldman [12], perfezionati da Detsky [13] e da Lee [14] che ha semplificato il sistema a punteggio prevedendo solo 6 variabili (tabella 1), che sono risultate correlate con la prognosi [15] e che per questo sono state adottate dalle Linee Guida sia ameri-

Tabella 1. - Parametri che definiscono il rischio secondo l'indice di Lee [14]

- Storia di coronaropatia
- Storia di scompenso cardiaco
- Storia di cerebrovasculopatia
- Diabete mellito
- Insufficienza renale
- Chirurgia intratoracica, addominale, vascolare

cane che europee per l'identificazione del paziente ad alto rischio [2, 3].

La caratteristica degli "score" è stata quella di stratificare il rischio delle complicanze cardiovascolari (ischemiche, emodinamiche o aritmiche) in base alla presenza o severità di cardiopatia ischemica, stenosi valvolari (in particolare di quella aortica), scompenso cardiaco e aritmie maggiori, ma anche di tenere in considerazione le modalità dell'intervento (urgenza/elezione) e il rischio connesso (rischio massimo per interventi di chirurgia vascolare sull'aorta, chirurgia addominale o toracica maggiore cioè di interventi che si associano ad un'importante perdita di fluidi e sangue e sono di lunga durata) (tabella 2), mentre l'età di per sé ricopre un ruolo marginale perché il rischio dei pazienti anziani sembra soprattutto correlato alle comorbidità [17].

Incidenza e significato prognostico dell'infarto miocardico perioperatorio

Uno dei principali obiettivi della valutazione cardiologica preoperatoria è quello di evitare l'infarto miocardico perioperatorio che ha un'incidenza complessiva del 2.5% in chirurgia generale e del 6.2% in chirurgia vascolare [24]. Malgrado l'infarto miocardico perioperatorio sia in genere subendocardico e di piccole dimensioni, la prognosi a distanza è severa: questa apparente incongruenza è dovuta al fatto che l'infarto miocardico perioperatorio in almeno la metà dei casi è dovuto ad una discrepanza tra le aumentate richieste di ossigeno e il ridotto apporto e sottende spesso una coronaropatia di grado severo [25, 26]. Nell'altra metà dei casi, come hanno dimostrato studi autoptici [27, 28], l'infarto può essere secondario a trombosi su rottura/erosione di placca, scatenata da vari trigger co-

me sovraccarico emodinamico, picco catecolaminico, attivazione infiammatoria o iperattivazione piastrinica. L'importanza della sua precoce identificazione è possibile solo con un adeguato monitoraggio ECGrafico ed enzimatico nel periodo perioperatorio.

Studi di estrazione anestesiológica effettuati negli anni '90 con monitoraggio ECGrafico continuo [24] avevano enfatizzato il ruolo prognostico di lunghe fasi di sottoslivellamento del tratto ST, che, come sappiamo, non sono sicuramente espressione di ischemia, ma possono essere secondarie ad altre cause (sovraccarico emodinamico, disturbi elettrolitici) che configurano un rischio aumentato. Naturalmente la specificità delle modificazioni del tratto ST aumenta se si associano ad un aumento della tropoina [29, 30 anche Bursi], che ha la massima incidenza tra le 24 e le 48 ore dopo l'intervento e che può essere osservato in 1/4 dei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, contro il 2.5% se ci si limita al monitoraggio clinico-ECGrafico tradizionale [31-33]. Nello studio CARP [35], effettuato in candidati a chirurgia vascolare, un infarto miocardico perioperatorio è stato diagnosticato nel 26% dei casi ed ha comportato una mortalità del 20% ad 1 anno (nel 4.7% nei restanti casi), senza dimostrare una correlazione tra l'occorrenza dell'infarto miocardico perioperatorio, l'estensione della malattia coronarica e la tipologia di rivascolarizzazione adottata. All'analisi multivariata i predittori indipendenti di infarto miocardico perioperatorio sono risultati età >70 anni, diabete, storia di angina, intervento sull'aorta addominale. Kertai *et al.* [36], tra i pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, hanno osservato che la chirurgia dell'aorta addominale era il predittore più importante di infarto miocardico perioperatorio, seguito da insufficienza renale, storia di eventi coronarici, cerebrovascolari o di scompenso cardiaco. Owens *et al.* [37] hanno suggerito che in questi casi una hs-PCR elevata possa contribuire alla stratificazione del rischio identificando soggetti con placche aterosclerotiche "vulnerabili".

La diagnosi precoce di infarto miocardico perioperatorio dovrebbe presupporre un trattamento anti-ischemico più aggressivo come evidenziato dallo studio STOPMI in cui in 316 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare con ischemia miocardica prolungata al monitoraggio ECGrafico l'ottimizzazione della terapia anti-ischemica ha ridotto la mortalità a 6 mesi [38].

Tabella 2. - Stima del rischio chirurgico [3]

Rischio basso <1%	Rischio medio 1-5%	Rischio elevato >5%
Senologica	Addominale	Aortica o chirurgia vascolare maggiore
Odontoiatrica	Carotidea	Vascolare periferica
Endocrina	Angioplastica periferica	
Oculistica	Endoprotesi vascolare	
Ginecologica	Testa e collo	
Ricostruttiva	Neurologica o ortopedica maggiore	
Ortopedica minore	Polmonare, renale, trapianto epatico	
Urologica minore	Urologica maggiore	

RACCOMANDAZIONI. Nella pratica clinica è necessario che il consulente cardiologo, d'accordo con anestesisti e chirurghi, identifichi (1) i soggetti ad alto rischio per i quali predisporre un monitoraggio perioperatorio clinico, ECGrafico, enzimatico e laboratoristico da proseguire per almeno 72 ore, (2) la sede dove effettuare questo monitoraggio (rianimazione, sub-intensiva post-chirurgica, cardiologia).

Dalle Linee Guida ACC/AHA 2007 a quelle ESC 2009: le certezze dell'algoritmo

Le Linee Guida ACC/AHA del 2007 [2] hanno proposto un algoritmo di valutazione articolato in 5 step successivi, mentre le Linee Guida ESC del 2009 [3], pur mantenendo lo stesso impianto, portano gli step da 5 a 7: i primi 4 sono gli stessi, poi quelle ESC cercano di fornire indicazioni più chiare sulle indagini da effettuare.

I primi 3 step riguardano situazioni nelle quali la decisione da prendere è immediata.

Il primo riguarda gli interventi d'emergenza.

La gravità del quadro clinico e la necessità di far intervenire rapidamente non danno la possibilità di effettuare una stratificazione pre-operatoria: in questo caso si raccomanda solo l'esecuzione di ECG ed esami di laboratorio urgenti non tanto per stratificare il rischio, ma per avere un riferimento in previsione della gestione post-operatoria.

Il secondo riguarda pazienti con cardiopatia in fase di instabilità. Gli estensori delle Linee Guida americane parlano di "active cardiac conditions" a proposito di sindrome coronarica acuta o infarto miocardico recente (entro 1 mese), scompenso cardiaco acuto, aritmie significative, stenosi mitralica o aortica severa (tabella 3). In questi casi il rischio di sottoporre il paziente all'intervento è proibitivo per cui dovrebbe essere annullato o procrastinato ad una fase successiva in cui l'instabilità o la condizione ad alto rischio sia stata corretta. Le Linee Guida ESC sottolineano comunque che quando sia le ragioni del chirurgo che quelle del cardiologo sono "pesanti" è solo da un confronto in team che può scaturire una strategia condivisa.

Il terzo riguarda i candidati a chirurgia a basso rischio (con probabilità di eventi fatali e non fatali <1%). In questo caso si può procedere con l'intervento senza effettuare ulteriori approfondimenti. Lo stesso comportamento deve essere tenuto **nei soggetti con "predittori minori di rischio"** che, nel linguaggio delle Linee Guida, sono situazioni che possono allarmare gli anestesisti, ma che raramente configurano un rischio aumentato di eventi perioperatori come età, alterazioni ECGrafiche minori, fi-

brillazione atriale o ipertensione arteriosa, quando ben controllate dalla terapia. In particolare nel caso dell'ipertensione arteriosa "resistente" (cioè non controllata da tre farmaci adeguatamente titolati) vengono in soccorso le Linee Guida ESC/ESH [42] che suggeriscono di rinviare l'intervento elettivo per avere il tempo di escludere possibili cause di ipertensione secondaria, ottimizzare il più possibile il controllo pressorio concordando con l'anestesista una strategia che minimizzi i rischi intraoperatori di ampie oscillazioni pressorie.

In tutti gli altri pazienti candidati a chirurgia elettiva, generale o vascolare, lo spartiacque per selezionare i pazienti da sottoporre a valutazione cardiologica non invasiva è rappresentato dalla capacità funzionale, considerando come cut-off i 4 METs (l'equivalente di salire una rampa di scale senza sintomi).

Il quarto step riguarda tutti i pazienti in grado di svolgere un'attività >4 METs. Sia le Linee Guida ACC/AHA che quelle ESC, suggeriscono che, una volta accertata la stabilità del quadro clinico e ottimizzata la terapia, anche in presenza di cardiopatia nota, questi soggetti possono accedere direttamente all'intervento programmato. Le Linee Guida riducono significativamente il ricorso a test diagnostici non invasivi che, in questi casi, non forniscono informazioni prognostiche aggiuntive, come anche l'ecocardiogramma pre-operatorio che, in presenza di una condizione stabile, ha uno scarso valore addittivo e non viene raccomandato tra gli esami da effettuare di routine [13].

Il quinto step (delle Linee Guida ESC) pone l'accento sulla necessità di non sospendere l'aspirina nei pazienti che ne hanno l'indicazione. È questa una decisione che deve essere condivisa con anestesisti e chirurghi nell'implementazione locale delle Linee Guida in considerazione del fatto che la sospensione dell'aspirina triplica la probabilità di eventi coronarici perioperatori [39].

Il sesto step (delle Linee Guida ESC, quinto delle americane) riguarda i pazienti con ridotta capacità funzionale (<4 METs). Se il rischio operatorio è intermedio entrambe le Linee Guida sono d'accordo che si può procedere con l'intervento a condizione che venga ottimizzata la terapia farmacologica preoperatoria con betabloccanti e statine secondo le modalità che verranno commentate nei successivi paragrafi [23].

Negli anni '90 due metanalisi [18,19] avevano sostenuto l'utilità di eseguire sistematicamente test diagnostici non invasivi per stratificare il rischio di eventi coronarici in tutti i candidati a chirurgia a rischio medio-alto, come quella vascolare, soprattutto aortica. Su questa impostazione si è sviluppata una vera e propria sfida tra ricercatori europei (soprattutto il gruppo di Rotterdam), sostenitori dell'utilità dei test non invasivi, e americani, più scettici. Una risposta definitiva a favore dell'impostazione "americana" è venuta proprio da Poldermans *et al.* [23], del Toraxcenter di Rotterdam, che nel DECREASE II concludevano che, se un paziente è betabloccato ed ha una frequenza cardiaca ben controllata, la valutazione non invasiva è superflua.

Esami specifici per definire in maniera più accurata la capacità funzionale, come per esempio il test

Tabella 3. - Condizioni cardiache instabili [3]

- Angina instabile
- Scompenso cardiaco acuto
- Aritmie cardiache significative
- Vavulopatia sintomatica
- Infarto recente (<30 gg) e ischemia residua

da sforzo cardiopolmonare, potrebbero dare un ulteriore contributo [40], ma non sono raccomandati dalle Linee Guida per lo svantaggioso rapporto costo-efficacia. Nel caso di candidati ad intervento di resezione polmonare il test da sforzo cardiopolmonare, con le prove di funzionalità respiratoria, può contribuire ad una migliore stratificazione prognostica, tuttavia anche in questi casi molti Centri ricorrono al più semplice e meno costoso “stair climbing test” [41].

Il settimo step (delle Linee Guida ESC) riguarda i pazienti che hanno indicazione alla esecuzione di test non invasivi, cioè quelli con ridotta capacità funzionale (<4 METs), candidati a chirurgia ad alto rischio e con Lee score ≥ 3 . In questi pazienti, in presenza di ischemia inducibile, le Linee Guida rimettono al giudizio del clinico se procedere o meno alla coronarografia e all'eventuale rivascolarizzazione, tenendo comunque presente il concetto che se la rivascolarizzazione non deve essere programmata per ridurre il rischio perioperatorio ma solo se ha un'indicazione sua propria.

RACCOMANDAZIONI. Nella pratica clinica è consigliabile adottare l'algoritmo delle Linee Guida ESC effettuando una condivisione dei percorsi con gli anestesisti e con i reparti di chirurgia di riferimento e considerare la possibilità di realizzare riunioni multidisciplinari per discutere i casi più complessi in cui è necessario condividere indicazione chirurgica, gestione pre-operatoria, modalità e sede dove effettuare il monitoraggio perioperatorio.

Oltre le Linee Guida: le aree controverse

Anche dopo la pubblicazione delle Linee Guida ESC, malgrado la loro chiarezza e la loro ricerca di fornire una standardizzazione della valutazione cardiologica preoperatoria, rimangono una serie di aree controverse e non ancora codificate come quelle esplorate dai quesiti che seguono.

1. Il paziente con ischemia inducibile: quando rivascolarizzare?

Mentre dalle Linee Guida, specialmente da quelle europee, emerge abbastanza chiaramente *quando* sottoporre il paziente ad un test non invasivo per la ricerca di ischemia inducibile, rimane tuttora incerto come comportarsi in caso di risultato patologico e se per il paziente candidato a chirurgia generale valgono le stesse considerazioni applicabili al candidato a chirurgia vascolare.

Nei pazienti candidati a chirurgia vascolare con ischemia inducibile alla scintigrafia miocardica è stato dimostrato che un atteggiamento “aggressivo”, caratterizzato dall'esecuzione di coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione (con PCI o chirurgica), non è giustificato in maniera standard. Per i pazienti candidati a chirurgia generale non sono disponibili studi specifici.

Nello studio CARP [45] 510 pazienti candidati a chirurgia vascolare maggiore con coronaropatia nota o ischemia inducibile sono stati randomizzati a rivascolarizzazione coronarica o terapia medica. I pa-

zienti erano sintomatici nel 40% dei casi, avevano storia di pregresso infarto miocardico nel 40%, presentavano ischemia inducibile nel 44% e malattia trivale nel 32%, suggerendo che i pazienti con malattia più estesa, cioè quelli che potevano beneficiare maggiormente della rivascolarizzazione, tra cui quelli con malattia del tronco comune, non siano stati randomizzati. La rivascolarizzazione coronarica è stata effettuata nel 41% dei casi mediante bypass aortocoronarico e nel 59% mediante PCI. Nel post-operatorio non si sono registrate differenze significative riguardo mortalità ed infarto miocardico nei due gruppi, sia a 30 giorni che a 2.7 anni.

Ad una serie di critiche metodologiche dirette allo studio CARP [47], ha risposto il DECREASE V pilot study [46], che ha arruolato pazienti con coronaropatia più grave: tutti con storia di pregresso infarto, sintomatici per angina nel 51%, per scompenso cardiaco nel 47%, ischemia cerebrale nel 41% ed insufficienza renale nel 18%. Anche se è stata sottolineata l'incongruenza tra la severità della popolazione arruolata e il fatto che tutti i pazienti fossero rivascolarizzabili, si tratta di uno studio su pazienti con alta prevalenza di malattia coronarica severa, confermata dalla elevata mortalità perioperatoria (11%) e a 1 anno (22%). Tuttavia anche in questi pazienti più gravi, come in quelli meno gravi del CARP, non è stata osservata nessuna differenza sull'incidenza di mortalità e infarto miocardico a 30 giorni tra pazienti rivascolarizzati e i controlli.

Le critiche mosse agli studi CARP e DECREASE V sono numerose [50] ed in entrambi i casi esiste un bias di selezione visto che la percentuale di pazienti arruolati è stata <10% dei soggetti screenati (<10%). A conferma del fatto che i due studi non danno una risposta definitiva gli stessi ricercatori del CARP, in due pubblicazioni successive, hanno dimostrato che quando la rivascolarizzazione è completa [51] o coinvolge il tronco comune [52] la prognosi dei pazienti trattati è migliore. Ad alimentare ulteriormente la discussione Monaco *et al.* [53] hanno confrontato una strategia basata sull'esecuzione sistematica della coronarografia in candidati ad aneurismectomia dell'aorta addominale rispetto ad una strategia in cui l'accesso alla coronarografia era limitato ai soggetti con ischemia inducibile. In questo studio la strategia aggressiva correlava con una significativa riduzione degli eventi coronarici perioperatori, malgrado tutti i pazienti fossero trattati con terapia betabloccante adeguatamente titolata. Nel complesso quindi sia le sottoanalisi del CARP, sia lo studio di Monaco *et al.* sollevano dubbi sulla raccomandazione tassativa fornita dalle Linee Guida sull'opportunità di effettuare una rivascolarizzazione preoperatoria nei pazienti candidati a chirurgia vascolare elettiva, perlomeno tra coloro a rischio di avere una coronaropatia severa e che devono essere sottoposti ad interventi ad alto rischio come un'aneurismectomia dell'aorta addominale.

Infine una situazione particolare è quella in cui la coronaropatia si associa a stenosi aortica severa, tale da controindicare l'intervento stesso. Anche in assenza di studi ad hoc è opinione condivisa che questi pazienti possano beneficiare di una valvuloplastica, che garantisce un risultato solo a breve ter-

mine, ma è in grado di ridurre il rischio perioperatorio [48, 49].

RACCOMANDAZIONI. *Nei pazienti con indicazione all'esecuzione di test non invasivi (capacità funzionale <4 METs, candidati a chirurgia ad alto rischio e con Lee Score >3) in presenza di ischemia inducibile è indicato iniziare terapia betabloccante con adeguata titolazione (almeno 1 settimana prima dell'intervento), senza la necessità di procedere a coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione. È possibile che in un sottogruppo a rischio particolarmente elevato, o per l'elevata probabilità di avere una coronaropatia severa o perché candidati a chirurgia dell'aorta addominale, una strategia basata su coronarografia e conseguente rivascolarizzazione possa essere presa in considerazione.*

2. Il rischio perioperatorio del paziente con scompenso cardiaco cronico: una problematica sottovalutata?

Un problema che in considerazione dell'aumento dell'età media dei pazienti eligibili ad intervento chirurgico ci coinvolgerà sempre più frequentemente riguarda la gestione dei soggetti con scompenso cardiaco, sistolico o diastolico, o con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica. Tutti gli score attribuiscono un punteggio elevato alla presenza di storia, sintomi o segni di scompenso cardiaco, anche se riguardo i rischi connessi con l'intervento bisogna considerare che il sovraccarico emodinamico a cui espone un intervento chirurgico a medio rischio è sovrapponibile all'esecuzione di uno sforzo di 4 METs. Per questo motivo questo è il cut-off della capacità funzionale che, anche nell'ambito dei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra, seleziona quelli a rischio aumentato (per i quali l'iter da seguire è quello esposto sopra).

Hernandez *et al.* [54] hanno mostrato che i pazienti con scompenso cardiaco cronico presentano un aumento significativo delle riospedalizzazioni e della mortalità a 30 giorni rispetto a quelli affetti da coronaropatia e che questa correlazione si osserva in tutte le casistiche di pazienti sottoposti ad interventi a rischio medio-alto, indipendentemente dalla tipologia chirurgica (vascolare, ortopedica, addominale e toracica).

Kertai *et al.* [55] hanno osservato che una FE $\leq 35\%$ ha una sensibilità del 50% e una specificità del 91% nel predire morte o infarto miocardico non fatale perioperatorio. Più recentemente Hammill *et al.* [56] tra 159.000 pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, spesso in urgenza/emergenza, dei quali il 18% con disfunzione ventricolare sinistra e il 55% con Lee score ≥ 3 , ha osservato una mortalità a 30 giorni dell'8% e un'incidenza di riospedalizzazioni del 17%, rispettivamente 1.9 e 2.5 volte maggiore di quella osservata nei soggetti con funzione sistolica conservata. Purtroppo il limite di questa analisi è quello di non disporre delle cause di morte e di riospedalizzazione. Per questi pazienti con disfunzione ventricolare sinistra anche interventi considerati a basso rischio, come la chirurgia laparoscopica, ma eseguiti in urgenza, sono gravati da un'incidenza di complicanze non trascurabile.

A questo proposito le Linee Guida ESC raccomandano di effettuare un'attenta analisi rischio/beneficio prima di proporre un intervento chirurgico a soggetti con scompenso cardiaco cronico. Se si decide di procedere è necessario verificare la stabilità clinica, titolare con necessario anticipo il dosaggio dei farmaci, e inoltre raccomandare all'equipe chirurgica di ridurre al massimo le perdite di fluidi ed ematiche intra-operatorie e, al reparto di afferenza, di contenere l'apporto di liquidi somministrati nel post-operatorio. Infine anche in questi casi, deve essere programmato un monitoraggio clinico, ECGrafico, enzimatico e laboratoristico fino alla completa stabilizzazione. Il team formato da cardiologi-anestesisti-chirurghi deciderà anche quale sia la sede più idonea per effettuare questo monitoraggio.

Una serie di studi recenti ha proposto di introdurre il dosaggio del Brain Natriuretic Peptide (BNP) nella valutazione preoperatoria in chirurgia non cardiaca. Due recenti metanalisi [57, 58] hanno dimostrato che un BNP "elevato" (non è possibile definire un valore soglia perché quelli utilizzati negli studi sono diversi) si associa ad un aumento rispettivamente di 19 e di 17 volte degli eventi cardiaci perioperatori. Allo stesso modo Bolliger *et al.* [59] hanno evidenziato che un BNP < 50 identifica un sottogruppo di soggetti a basso rischio. È attualmente in corso lo studio VISION che si propone di verificare quale sia il ruolo predittivo dell'NT-proBNP nel predire eventi cardiovascolari maggiori a 30 giorni in 40.000 soggetti sottoposti a chirurgia non cardiaca.

RACCOMANDAZIONI. *Prima di sottoporre ad intervento di chirurgia generale o vascolare un paziente con scompenso cardiaco cronico e/o disfunzione ventricolare sinistra (1) valutare attentamente il bilancio rischio-beneficio, (2) ottimizzare/titolare la terapia farmacologica, (3) verificare la stabilità clinica, (4) stabilire come e dove effettuare il monitoraggio clinico-ECGrafico-enzimatico e laboratoristico perioperatorio.*

3. Esistono farmaci che devono essere sempre somministrati prima di un intervento di chirurgia non cardiaca per ridurre il rischio di eventi?

Il primo obiettivo della terapia farmacologica da adottare nei pazienti con cardiopatia nota, è quello di garantire il controllo dei valori pressori negli ipertesi, la riduzione del doppio prodotto negli ischemici, un controllo della frequenza cardiaca nei soggetti in fibrillazione atriale e una stabilità emodinamica negli scompensati o nei valvolari.

Il secondo obiettivo, svincolato dalla presenza o meno di una cardiopatia di base, è quello di definire se esistono farmaci in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari perioperatori in tutti i pazienti a rischio di eventi perioperatori medio-alto.

Betabloccanti. I trial che hanno indagato il ruolo dei betabloccanti nei candidati a chirurgia non cardiaca hanno dato risultati contrastanti, sintetizzati nel 2006 in uno Statement dell'ACC/AHA [60] secondo il quale, come è stato già detto, *nei soggetti ad alto rischio, come i candidati a chirurgia va-*

scolare, l'utilizzo dei betabloccanti può rendere superflua l'esecuzione di test non invasivi per la ricerca di ischemia miocardica associata. Lindenauer *et al.* [61] hanno confermato che con questa strategia, in 780.000 pazienti ricoverati in 329 ospedali nordamericani di cui il 18% era trattato con betabloccanti, ***i pazienti con Lee score ≥ 3 trattati hanno presentato una riduzione significativa degli eventi coronarici perioperatori.***

Altri studi hanno dato risultati più controversi: lo studio danese DIPOM [62] in 921 diabetici candidati a chirurgia non cardiaca e lo studio canadese MaVS [63] su 496 candidati a chirurgia vascolare non sono riusciti a dimostrare che il metoprololo, rispetto al placebo, fosse in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari perioperatori, obiettivo invece riuscito in un analogo studio olandese [64]. Infine alcune metanalisi [65-67] hanno concluso che i betabloccanti sono in grado di ridurre gli eventi ischemici perioperatori, senza influenzare la mortalità totale.

Nel 2008 Kaafarani *et al.* [68] hanno sorpreso tutti pubblicando i dati retrospettivi del loro centro (Houston Texas) in cui i pazienti pretrattati con betabloccanti avevano presentato una incidenza più alta sia di infarto miocardico perioperatorio (2.94 vs 0.74%) che di morte a 30 giorni (2.52 vs 0.25%). Tra i pazienti trattati con betabloccanti quelli con eventi avevano una frequenza cardiaca significativamente più alta (86 vs 70 bpm) e quindi probabilmente non avevano ricevuto una adeguata titolazione [69]. Uno scalpore ancora maggiore ha accompagnato la pubblicazione dello studio canadese POISE [70], un trial randomizzato multicentrico che ha arruolato più di 8000 pazienti, età media 69 anni, provenienti da 190 ospedali e 23 paesi. I pazienti arruolati avevano coronaropatia nel 43%, arteriopatia periferica nel 41% e pregresso ictus nel 15% e sono stati sottoposti a chirurgia vascolare nel 42% dei casi. Lo studio, che ha confrontato metoprololo succinato 200 mg a lento rilascio somministrato 2-4 ore prima dell'intervento con il placebo, ha dimostrato che il metoprololo, così somministrato, riduce significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, caratterizzato da morte, infarto miocardico e arresto cardiaco perioperatorio (IC 0.70-0.99), ma aumenta la mortalità totale e il rischio di ictus.

Le possibili interpretazioni di questi sorprendenti risultati riguardano la possibilità che l'alto dosaggio di metoprololo, somministrato in pazienti anziani, senza essere titolato, immediatamente prima dell'intervento, possa avere favorito episodi di ipotensione severa con conseguente incremento degli ictus e della mortalità totale [71]. Gregoratos [73] suggerisce che l'alta percentuale di interventi eseguiti in urgenza/emergenza potrebbe aver influito sui risultati, mentre secondo altri [72] i brevi tempi pre-intervento non hanno permesso di sfruttarne gli effetti antiinfiammatori. Poco dopo Bangalore *et al.* [74], con sospetta tempestività, hanno pubblicato una metanalisi largamente condizionata dal POISE, da cui provenivano i 2/3 dei pazienti, concludendo che l'uso perioperatorio dei betabloccanti non influenza la mortalità totale, cardiovascolare o i casi di scompenso cardiaco, ma riduce gli infarti miocardici perioperatori non fatali a spese di un aumento degli ictus non fatali.

Infine nei soggetti a rischio intermedio, cioè con Lee score ≤ 2 , il ruolo dei betabloccanti è più controverso, ma nel complesso favorevole alla loro somministrazione come dimostrato nel DECREASE IV [76] in cui il bisoprololo ha ridotto l'incidenza dell'endpoint primario morte o infarto miocardico non fatale.

RACCOMANDAZIONI. Sia nei pazienti a rischio alto che intermedio si raccomanda di (1) evitare la somministrazione di betabloccanti il giorno stesso dell'intervento, (2) iniziare la terapia almeno una settimana prima, partendo da un basso dosaggio ed effettuando un'adeguata titolazione (IIA delle Linee Guida ACC/AHA), (3) non sospendere la terapia betabloccante nei soggetti in trattamento cronico (raccomandazione IC), (4) nei pazienti che non hanno assunto betabloccanti nel perioperatorio, iniziarli dopo l'intervento se è presente tachicardia persistente dopo la correzione di eventuali condizioni favorevoli [77].

Statine. La dimostrazione che le statine possano ridurre l'incidenza di infarto miocardico perioperatorio è stata fornita da Poldermans *et al.* nel 2003 [78] in uno studio su quasi 3000 pazienti, confermato l'anno dopo da uno studio randomizzato atorvastatina vs placebo [79]. Successivamente l'ampia analisi retrospettiva di Lindenauer *et al.* [80] e lo studio STARRS [81] hanno confermato l'efficacia delle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari perioperatori nei pazienti ad alto rischio. Una metanalisi su 223.010 pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, provenienti da 15 trial, ha confermato che le statine riducono la mortalità perioperatoria del 44% nei soggetti sottoposti a chirurgia generale e del 59% in quelli sottoposti a chirurgia vascolare [84]. Attualmente non sappiamo quanto tempo prima dell'intervento dovrebbe essere iniziata tale terapia, a quale dosaggio, quale sia il target di LDL colesterolemia o di hs-PCR da raggiungere, mentre è stato dimostrato che sospendere la statina in soggetti già in trattamento può essere pericoloso [85, 86].

Nel 2009 è stato pubblicato lo studio DECREASE III [87] su 497 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, in cui fluvastatina 80 mg a lento rilascio, iniziata più di 30 giorni prima dell'intervento, riduce significativamente (-45%) gli episodi di ischemia miocardica. Sebbene lo studio non fosse stato dimensionato per dimostrare un effetto sulla mortalità, tuttavia è stata osservata una riduzione del 53% dell'endpoint combinato morte cardiovascolare e infarto miocardico. La sospensione della fluvastatina per 2 giorni dopo l'intervento, effettuata per motivi tecnici (nei pazienti non in grado di alimentarsi) in circa 1/4 dei pazienti, non si associava con un aumento degli eventi perioperatori. Si trattava però di una farmaco a lento rilascio, il cui risultato non è sovrapponibile a quello che si può osservare con altre statine o con altre formulazioni. Riguardo la sicurezza, sempre nel DECREASE III, non è stato riscontrato alcun caso di rhabdomiolisi, il che significa che le interferenze farmacologiche con anestetici o antidolorifici non sono significative [88].

RACCOMANDAZIONI. *Le statine sono raccomandate in tutti i pazienti a rischio medio-alto di eventi coronarici perioperatori, specialmente in quelli sottoposti a chirurgia vascolare, iniziando il trattamento possibilmente alcune settimane prima dell'intervento e comunque più di una settimana prima (raccomandazione IB). Si raccomanda di non sospenderle nei pazienti che le stanno assumendo in cronico (raccomandazione IC).*

Altri farmaci. Non vi sono altri farmaci al di là di aspirina, betabloccanti e statine di cui siano noti benefici quando somministrati per ridurre il rischio di eventi perioperatori. Per altri farmaci il problema è quello di come gestirli nel periodo perioperatorio.

Per quanto riguarda gli ACE-inibitori negli ipertesi o in quelli con disfunzione ventricolare sinistra si può decidere di proseguire la loro somministrazione anche il giorno dell'intervento oppure di sospenderli 24 ore prima se il rischio di ipotensione intraoperatoria è medio-alto. Successivamente la terapia dovrà essere ripresa appena possibile.

Per quanto riguarda i calcio-antagonisti diidropiridinici, in genere somministrati a scopo anti-ipertensivo, una recente analisi ha suggerito una aumentata mortalità perioperatoria probabilmente legata ad episodi di ipotensione [91], mentre nella pooled-analysis effettuata precedentemente [24] si era osservata una riduzione degli episodi di ischemia e delle aritmie sopraventricolari, risultato però condizionato dalla presenza nell'analisi di calcioantagonisti non diidropiridinici, soprattutto il diltiazem [92].

Infine, per quanto riguarda i diuretici, quando sono utilizzati a scopo anti-ipertensivo dovrebbero essere sospesi 24 ore prima dell'intervento, anche in questi casi per evitare episodi di ipotensione, ipovolemia ed alterazioni elettrolitiche che possono aumentare gli eventi perioperatori. Nel caso di diuretici dell'ansa, assunti nell'ambito dello scompenso cardiaco, la gestione va individualizzata caso per caso, considerando i rischi di arrivare all'intervento con un quadro di scompenso non ottimizzato e la necessità, nel post-intervento, di contrastare la perdita di fluidi o al contrario l'eccessiva somministrazione di liquidi.

4. La gestione della terapia antitrombotica nei portatori di stent coronarici: quale è lo stato dell'arte attuale?

Un problema chiave è quello relativo alla gestione della terapia antitrombotica nei pazienti coronaropatici e/o portatori di stent. Mentre per i pazienti in trattamento cronico con aspirina o con warfarin l'8a edizione delle Linee Guida dell'ACCP [93] fornisce indicazioni chiare sul comportamento da adottare, per quanto riguarda i pazienti che devono assumere una doppia antiaggregazione per pregressa PCI con stent (medicatio o metallico) il problema è più controverso [94].

Pazienti in terapia con aspirina. Oggi è necessario che i chirurghi si abituino ad operare pazienti con storia di cardiopatia ischemica senza sospendere l'aspirina, fatta eccezione per le situazioni in cui il rischio emorragico può essere proibitivo (neuro-

chirurgia, chirurgia oculistica, a volte urologica) [95]. Nella metanalisi di Robless *et al.* [96] è stata osservata una riduzione degli eventi cardiovascolari in 10 trial in cui pazienti candidati a chirurgia vascolare periferica hanno mantenuto la terapia con aspirina. Anche in questo caso, come osservato per le statine, bisogna sottolineare che la sospensione dell'aspirina, in soggetti in trattamento cronico per elevato rischio di eventi vascolari, si associa ad un aumento da 1.5 a 3 volte degli eventi cardiaci perioperatori [97].

Pazienti in doppia terapia antiaggregante. Nel 2007 uno "science advisory" di ACC/AHA ha messo in guardia, con una certa enfasi, sui rischi di trombosi acuta correlati con una precoce sospensione della doppia terapia antiaggregante che, in particolare nel caso di DES, dovrebbe essere proseguita per almeno 12 mesi [98-99].

Naturalmente nei pazienti che potrebbero essere candidati a chirurgia non cardiaca nei 12 mesi successivi e che devono essere sottoposti a procedura di rivascolarizzazione mediante PCI e stent si raccomanda di evitare il DES, che prevede l'uso di doppia terapia antiaggregante a lungo termine.

Nei casi in cui l'indicazione ad un intervento chirurgico maggiore (chirurgia vascolare, toracica o addominale) si manifesti successivamente alla rivascolarizzazione coronarica con stent il comportamento da tenere dovrà essere frutto di un attento bilancio tra rischi e benefici, considerando che l'esecuzione dell'intervento in doppia antiaggregazione correla con un aumento dei sanguinamenti chirurgici fino al 30%, ma non con la morbilità e mortalità perioperatoria.

Chassot *et al.* [100] hanno proposto un utile algoritmo di comportamento per i pazienti in terapia antiaggregante e candidati a chirurgia non cardiaca. Secondo questo algoritmo i pazienti sono classificati in base al rischio di trombosi dello stent: elevato (<6 settimane da IMA, AI, PCI con BMS e bypass aortocoronarico), intermedio (6-24 settimane da IMA, AI, PCI con BMS e bypass aortocoronarico, inoltre stent ad alto rischio e >12 mesi da DES), basso (<6 mesi da IMA, AI, PCI con BMS e bypass aortocoronarico), e in base al rischio di emorragie intraoperatorie. Per ogni situazione viene suggerito un possibile comportamento. Recentemente è stato anche proposto di somministrare un antiaggregante per via endovenosa a breve durata di azione (come gli inibitori della GpIIb-IIIa) nei giorni in cui è sospesa la tienopiridina [101].

RACCOMANDAZIONI. *Per il momento non vi sono raccomandazioni codificate, comunque le opzioni praticabili sono (1) eseguire l'intervento in sola aspirina con un rinvio di 14 giorni per la PCI "solo pallone" e di un periodo da 6 settimane a 3 mesi nel caso di PCI con impianto di BMS o di 6-12 mesi nel caso di DES, (2) effettuare l'intervento in doppia antiaggregazione nei casi in cui il rischio di emorragia sia basso (ad esempio nella chirurgia del seno o in quella endoscopica), (3) se l'intervento viene effettuato nella fase in cui la sospensione del secondo antiaggregante si associa ad elevato rischio, somministrare un antiaggregante per via endovenosa a breve*

durata di azione (come gli inibitori della GpIIb-IIIa) nei giorni in cui è sospesa la tienopiridina, raccomandazione che secondo le linee guida ACCP ha un grado 2C.

Conclusioni

In conclusione, la valutazione cardiologica preoperatoria sta uscendo faticosamente dall'empirismo con cui veniva effettuata fino a pochi anni fa [102]. Recentemente, una serie di trial randomizzati e la pubblicazione delle Linee Guida sia americane che europee [1-3], hanno migliorato la standardizzazione dei comportamenti. Se negli anni '90 la discussione si è soprattutto focalizzata sull'indicazione all'esecuzione dei test non invasivi, la discussione attuale è centrata sull'utilità della rivascularizzazione nei soggetti ad alto rischio, su quali siano le terapie farmacologiche preventive, sulla gestione dei pazienti con scompenso cardiaco e sulla gestione della doppia antiaggregazione nei portatori di stent coronarici [103]. Su molti di questi temi ci sono orientamenti interessanti, ma non ancora risposte definitive.

Per eseguire una corretta ed efficace consulenza preoperatoria è necessario garantire un approccio multidisciplinare, come consigliano le Linee Guida ESC, perché le complicanze cardiovascolari perioperatorie dipendono dalla cardiopatia di base, ma anche dalle comorbidità e dalla tipologia e durata dell'intervento [104]. Per questo è necessario stimolare, a livello locale, la discussione delle Linee Guida ESC e la programmazione di incontri di team tra cardiologi, anestesisti e chirurghi sulla valutazione dei pazienti, sulla gestione terapeutica e il monitoraggio da attuare nel perioperatorio nei soggetti ad alto rischio.

Infine, è proponibile che la valutazione cardiologica preoperatoria possa essere utilizzata anche come un'opportunità di prevenzione, finalizzata quindi non solo ad ottimizzare la gestione pre e perioperatoria, ma anche ad identificare soggetti a rischio coronarico nei confronti dei quali è necessario impostare un programma di prevenzione ed un corretto follow-up a lungo termine.

Riassunto

La gestione cardiologica prima di un intervento di chirurgia non cardiaca sta uscendo da una fase empirica ed è sempre più standardizzata. Recentemente American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC) nel 2007 e la Società Europea di Cardiologia (ESC) nel 2009 hanno pubblicato le Linee Guida sull'argomento. Si tratta di documenti che superano il concetto di "score" per adottare algoritmi articolati in step successivi i cui punti più controversi riguardano l'identificazione dei pazienti e delle modalità con cui effettuare la valutazione strumentale non invasiva preoperatoria e il monitoraggio clinico-laboratoristico da attuare nel perioperatorio.

Malgrado le Linee Guida facciano chiarezza sui comportamenti da adottare in molte situazioni cliniche, soprattutto quattro aree rimangono ancora controverse: quando rivascularizzare un paziente

prima di un intervento programmato, come gestire i pazienti con scompenso cardiaco cronico, quali sono i farmaci che riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari perioperatori, come gestire la terapia antitrombotica in particolare nei portatori di stent coronarici.

Infine è proponibile che la valutazione cardiologica preoperatoria possa essere utilizzata come un'opportunità di prevenzione finalizzata ad identificare soggetti a rischio che dovranno essere sottoposti a terapia farmacologica ed adeguatamente monitorati durante il follow-up.

Bibliografia

1. Eagle KA, Berger PB, Calkins, *et al.* ACC/AHA Guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.
2. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e159-241.
3. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, *et al.* Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-2812.
4. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831-41.
5. Sun JZ, Maguire D. How to prevent perioperative myocardial injury: the conundrum continues. *Am Heart J* 2007; 154: 1021-8.
6. Brett AS. Are the current perioperative risk management strategies for myocardial infarction flawed? Coronary assessment before noncardiac surgery. Current strategies are flawed. *Circulation* 2008; 117: 3145-51.
7. Poldermans D, Hoecks SE, Feringa H. Preoperative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1913-1924.
8. Hoek SE, Scholte OP, Reimer WJ, *et al.* 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.
9. Froehlich JB, Karavite D, Russman PL, *et al.* ACC/AHA preoperative assessment guidelines reduce resource utilization before aortic surgery. *J Vasc Surg* 2002; 36: 758-63.
10. Agenzia dei Servizi Sanitari Regionali. Valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva. Linee Guida Nazionali. www.assr.it/plg/chirurgia_elettiva.pdf.
11. Urbinati S, Faggiano P (Eds) La consulenza cardiologica nel paziente candidato ad intervento di chirurgia non cardiaca. Pharma Project Edizioni Scientifiche, Milano 2007.
12. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, *et al.* Multifactorial cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50.
13. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, *et al.* Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 211-9.
14. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM. Derivation and prospective validation of a simplex index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
15. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, *et al.* Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005; 118: 1134-41.

16. Gilbert K, Laroque BT, Patrick LT. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing non-cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2000; 133: 356-9.
17. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, *et al.* Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005; 118: 1134-41.
18. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, *et al.* 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.
19. Beattie WS, Abdelnaem E, Wijeyesundera DN, *et al.* A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 2006; 102: 8-16.
20. Grayburn PA, Hills LD. Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 506-11.
21. Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006; 48: 964-9.
22. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Miller DD. Meta-analysis of intravenous dipyridamole thallium-201 imaging and dobutamine echocardiography for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006; 27: 787-97.
23. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, *et al.* 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.
24. Mangano DT. Adverse outcomes after surgery in the year 2001 - a continuing odyssey. *Anesthesiology* 1998; 88: 561-4.
25. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Post-operative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? *J Clin Anesth* 1995; 97: 102-5.
26. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V, *et al.* Cardiac troponin after major vascular surgery: the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 569-75.
27. Dawood MM, Gupta DK, Southern, *et al.* Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57: 37-44.
28. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999; 8: 133-9.
29. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, *et al.* 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.
30. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119: 2936-44.
31. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-95.
32. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, *et al.* Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 885-91.
33. Pierpont GL, Mc Falls EO. Interpreting troponin elevations: do we need multiple diagnosis? *Eur Heart J* 2009; 30: 135-138.
34. Bursi F, Babuin L, Barbieri A, *et al.* Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA Guidelines: the additive role of postoperative troponin elevation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2448-56.
35. Mc Falls EO, Ward HB, Moritz TE, *et al.* Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: results of the CARP trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 394-401.
36. Kertai MD, Boersma E, Klein J, *et al.* Optimizing the prediction of preoperative mortality in vascular surgery by using customized probability model. *Arch Intern Med* 2005; 165: 898-904.
37. Owens CD, Ridker PM, Belkin M, *et al.* Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg* 2007; 45: 2-9.
38. Martinez E, Kim L, Rosenfeld B, *et al.* Early detection and real time intervention of postoperative myocardial ischemia: the STOPMI Study. Abstract presented at Association of University Anesthesiologists; May 16-18, 2008, Durham, NC.
39. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or non-adhering to aspirin among 50,279 patients at risk of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-74.
40. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, *et al.* Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135: 1260-7.
41. Guidelines for the selection of patients with lung cancer for surgery. British Thoracic Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. *Thorax* 2001; 56: 89-108.
42. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
43. Pengo V, Cucchini U, Denas G *et al.* for the Italian Federation Centers for the Diagnosis of Thrombosis and the Management of Antithrombotic Therapy. Standardized low molecular weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery. *Circulation* 2009; 119: 2920-27.
44. Habib G, Hoen B, Tornos P, *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009 doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.
45. Mc Falls EO, Ward HB, Moritz TE, *et al.* Coronary artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2759-804.
46. Poldermans O, Schouten O, Vidakovic R, *et al.* for the DECREASE V pilot study. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-9.
47. Mosucci M, Jones N. Coronary revascularization before noncardiac vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1770-71.
48. Zahid Sonel AF, Saba S, Good CB. Perioperative risk of noncardiac surgery associated with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 436-8.
49. Christ M, Sharkova Y, Geltner G, Maisch B. Preoperative and perioperative care of patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 2944-53.
50. Landesberg G, Mosseri M. Prophylactic preoperative coronary revascularization: is the phoenix awakening? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 997-8.
51. Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L, *et al.* Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarction subsequent vascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 795-801.
52. Garcia S, Moritz TE, Ward HB, *et al.* Usefulness of revascularization of patients with multivessel coronary artery disease before elective vascular surgery for abdominal aortic peripheral occlusive disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 809-13.
53. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, *et al.* Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medi-

- um-high risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 989-96.
54. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, *et al.* Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. Focusing on heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1446-53.
 55. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, *et al.* A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting the perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89: 1327-34.
 56. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero, *et al.* Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 559-67.
 57. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, *et al.* Is a preoperative BNP or proBNP measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1599-1606.
 58. Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of preoperative BNP predicting early and intermediate term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgery patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 1226-33.
 59. Bolliger D, Seeberger MD, Lurati Buse GA, *et al.* A preliminary report on the prognostic significance of preoperative BNP and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth Analg* 2009; 108: 1069-75.
 60. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, *et al.* ACC/AHA 2006 Guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative betablocker therapy. A report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation in noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2343-5.
 61. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, *et al.* Beta-blocker therapy and mortality after major vascular surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
 62. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, *et al.* Effect of perioperative betablockade in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgery: randomised placebo-controlled blinded multicenter trial. *BMJ* 2006; 332: 1482-85.
 63. Yang H, Raymer K, Butler R, *et al.* The effect of perioperative betablockade: results of the metoprolol after vascular surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-90.
 64. Feringa HHH, Bax JJ, Boersma E, *et al.* High dose betablockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006; 114: 344-39.
 65. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, *et al.* How strong is the evidence for the use of perioperative betablockers in noncardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 313-21.
 66. Mc Gory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative betablockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005; 138: 171-9.
 67. Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. Preoperative cardiac risk assessment in vascular surgery patients: seeing beyond the perioperative period. *Eur Heart J* 2008; 29: 283-284.
 68. Kaafarani HMA, Atluri PV, Thornby J, Itani KMF. Betablockade in noncardiac surgery. Outcome at all levels of cardiac risk. *Arch Surg* 2008; 143: 940-44.
 69. Rasmussen TE. The betablockade in noncardiac surgery - invited critique. *Arch Surg* 2008; 143: 944.
 70. POISE Study Group. Effects of extended release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-1814.
 71. Opie LH. Perioperative betablockade: the debate continues (letter). *Lancet* 2009; 373: 627.
 72. London MJ. Quo vadis, perioperative betablockade? Are you POISE'd on the brink? *Anesth Analg* 2008; 106: 1025-30.
 73. Gregoratos G. Are the current perioperative risk management strategies for myocardial infarction flawed? Current guideline-based preoperative evaluation provides the best management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2008; 117: 3134-44.
 74. Bangalore S, Wetterley J, Pranesh S, *et al.* Perioperative betablockers in patients having noncardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962-76.
 75. Fleisher LA, Poldermans D. Perioperative betablockade: where do we go from here? *Lancet* 2008; 371: 1813-4.
 76. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, *et al.* Bisoprolol and fluvastatin 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.
 77. Fleishmann KE, Beckman JA, Buller CE, *et al.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practical guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2123-2151.
 78. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, *et al.* Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
 79. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT *et al.* Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomised trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967-75.
 80. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, *et al.* Lipid lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 2092-99.
 81. O'Neill-Callaghan K, Katsimaglis G, Tepper MR, *et al.* Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the STARRS study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 336-42.
 82. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang L, *et al.* Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1548-59.
 83. Tabata M, Khalpey Z, Cohn LH, *et al.* Effect of preoperative statins in patients without coronary artery disease who undergo cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1510-1513.
 84. Hinder K, Shaw AD, Samuels J, *et al.* Improved post-operative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260-72.
 85. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, *et al.* Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007; 100: 316-20.
 86. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, *et al.* The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1326-33.
 87. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE *et al.* for the DECREASE Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.
 88. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, *et al.* Safety of perioperative statin use in high risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658-660.
 89. Oosterga M, Voors AA, Pinto YM, *et al.* Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (QUO VADIS Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 542-6.
 90. Filion KB, Pilote L, Rahme E, EISEMBERG MJ. Perioperative use of medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 154: 407-14.
 91. Kertai D, Westerhout CM, Varga KS, *et al.* Dihydropyridine calcium channel blockers and perioperative mortality

- ty in aortic aneurysm surgery. *Br J Anesth* 2008; 101: 458-65.
92. Wijeyesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a metaanalysis. *Anesth Analg* 2003; 97: 634-4.
 93. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, *et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy 8th edition: ACCP Guidelines. *Chest* 2008; 133 (suppl): 71S-109S.
 94. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, *et al.* The perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2008; 133 (suppl): 299S-339S.
 95. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316-28.
 96. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke, and vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88: 787-800.
 97. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, *et al.* Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risk after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation. Review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
 98. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, *et al.* Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the AHA, ACC, SCAI, ACS, ADA, with representation of ACCP. *Circulation* 2007; 115: 813-8.
 99. Rade JJ, Hogue CW. Noncardiac surgery for patients with coronary artery stents. Time is everything. *Anesthesiology* 2008; 109: 573-5.
 100. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316-28.
 101. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Hemost* 2011; 11: 2133-2142.
 102. Urbinati S, Di Pasquale G, Pinelli G. Stratificazione del rischio coronarico in pazienti candidati a chirurgia vascolare. *G Ital Cardiol* 1995; 25 473-87.
 103. Karthikeyan G, *et al.* Managing patients undergoing noncardiac surgery: need to shift emphasis from risk stratification to risk modification. *Heart* 2006; 92: 17-20.
 104. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Preoperative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1913-24.