

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia



Società Italiana di Chirurgia Cardiaca



GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

Adattato da *G Ital Cardiol* 2012;13(7-8):534-560

www.giornaledicardiologia.it

Stent coronarico e chirurgia:
la gestione perioperatoria
della terapia antiaggregante
nel paziente portatore
di stent coronarico
candidato a intervento chirurgico

versione pocket



Il Pensiero Scientifico Editore

Il documento su stent coronarico e chirurgia: un “bridge” necessario tra cardiologi e chirurghi

Francesco Saia

*“Or tu a Cariddi
Non t'accostar, mentre il mar negro inghiotte:
Chè mal sapria dalla ruina estrema
Nettuno stesso dilivrarti. A Scilla
Tienti vicino, e rapido trascorri.
Perder sei de' compagni entro la nave
Torna più assai, che perir tutti a un tempo.”*
Omero, Odissea, libro XII

PROLOGO: TRE SCENARI

Scenario 1

“Buongiorno Signor X, la chiamo dalla Cardiocirurgia per il suo ricovero. L'intervento è previsto mercoledì mattina per cui il ricovero sarà lunedì [...]. Ah, mi raccomando di sospendere l'aspirina da sabato.”
Sospendere l'aspirina da sabato. Cinque giorni prima dell'intervento. Una frase standard pronunciata a memoria, come un salmo, come l'*incipit* di una telefonata pubblicitaria. Peccato che il paziente avesse ricevuto 2 mesi prima uno stent coronarico (fortunatamente non medicato) per una sindrome coronarica acuta e presentasse una malattia aterosclerotica di altri rami coronarici ...

Scenario 2

“Buongiorno Signor Y. Allora, come sta?” “Buongiorno dottore. Sto davvero bene, grazie. Dopo aver messo gli stent non ho più avuto quelle strette al cuore che avevo prima. Certo le medicine sono tante; infatti le volevo chie-

dere se le devo continuare tutte.” “Alcune le dovrà continuare sempre [...], altre più avanti le possiamo interrompere [...] quindi per ora è molto importante che lei prosegua il trattamento prescritto.” “Quindi devo riprendere anche il Plavix? No perché io l’ho sospeso da un mese.” “Come l’ha sospeso da un mese? Sta scherzando?” “Sì dottore, ho dovuto togliere un dente e il dentista mi ha fatto sospendere aspirina e Plavix per qualche giorno. Poi ho ripreso entrambi ma siccome mi sanguinavano le gengive mi è stato detto di sospendere ancora un po’ il Plavix e, siccome stavo bene, non l’ho più ripreso.”

Il Signor Y è stato fortunato, molto fortunato a non sviluppare una trombosi di stent. Aveva ricevuto 4 mesi prima un’angioplastica con stent medicati dei tre principali rami coronarici.

Scenario 3

“Dottore, ho un anestesista al telefono che deve parlarle di un paziente.” “Buongiorno collega, dimmi.” “Ciao, ho qui la Signora Z che deve fare una resezione intestinale per un carcinoma la prossima settimana. Qualche mese fa ha messo degli stent coronarici e il consulente cardiologo scrive che può sospendere il Plavix ma deve fare l’intervento continuando l’aspirina. Il chirurgo però non ne vuole sapere, dice che poi sanguina troppo. Mi hanno detto di parlare con voi dell’Emodinamica.” “Se vuoi posso riguardare il caso e vedere che stent ha ma, in ogni caso, almeno l’aspirina va continuata. [...] No, senti, la signora ha uno stent medicato nel tronco comune e, a mio avviso, dovrebbe continuare anche il Plavix.” “Sì, ma la scintigrafia miocardica fatta in previsione dell’intervento è negativa!” “A parte il fatto che in questi casi la scintigrafia era poco indicata perché poco predittiva, il problema qui è che la paziente ha uno stent medicato impiantato da meno di 6 mesi.” “Ho capito, ma il chirurgo così non la opera.” “Ma come, scusa, qual è il rischio emorragico dell’intervento?” “Non credo molto alto ma non lo so con precisione. Vabbè senti, ti faccio parlare col chirurgo.” [...]

IL DOCUMENTO DI CONSENSO SU STENT CORONARICO E CHIRURGIA

Il lettore che nella sua carriera professionale non si sia mai trovato in prima persona o indirettamente coinvolto in uno degli scenari sopradescritti, pur ri-

conoscendo facilmente le qualità scientifiche del Documento di Consenso su stent coronarico e chirurgia pubblicato su questo numero del *Giornale Italiano di Cardiologia*, potrebbe non coglierne appieno l’effetto dirompente sulla pratica clinica. Per tutti gli altri non sono necessarie altre parole introduttive: l’articolo tratta un aspetto della nostra pratica clinica quotidiana molto problematico, a volte negletto, spesso dibattuto e mai completamente risolto, anche per la paucità di solide evidenze.

Il più grande merito degli autori è quello di aver saputo mettere idealmente intorno allo stesso tavolo competenze professionali diverse per trovare un consenso sulla gestione perioperatoria della terapia antiaggregante che riempisse di maggiori contenuti la generica, seppur condivisibile, indicazione delle linee guida ad effettuare una “valutazione caso per caso”. In questo senso si è centrato immediatamente un duplice obiettivo:

1. fornire un documento difficilmente attaccabile, in quanto non di parte, essendo stato stilato dalle sezioni lombarde della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) e dell’Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e sottoscritto dalle stesse società nazionali e da ben 15 Società Chirurgiche o Medico/Odontoiatriche con subspecialità invasive;
2. offrire indicazioni molto precise in grado di dare risposte semplici e pratiche nella maggior parte delle situazioni cliniche.

In sintesi, un Documento di Consenso intersocietario e multidisciplinare che “cambierà la vita” del consulente cardiologo.

Entrando nel merito del documento, vi è un sostanziale passo in avanti nel riconoscimento dell’elevato rischio ischemico perioperatorio nei pazienti portatori di stent coronarico e della conseguente necessità di mantenere elevato il livello di protezione con gli antiaggreganti piastriatrici: uno *shift* di attenzione dal rischio emorragico a quello ischemico. Paradossalmente, l’inverso di quello che sta accadendo in Cardiologia negli ultimi anni, dove si registra invece il trend opposto. Il *trait d’union* tra le due tendenze è rappresentato dalla necessità di bilanciare sempre i due aspetti: navigare tra Scilla e Cariddi, senza accostarsi troppo all’uno né all’altro mostro, pur consci che può esservi un piccolo prezzo da pagare (*Perder sei de’ compagni entro la nave torna più assai, che perir tutti a un tempo*).

Benissimo hanno fatto gli autori a ricordare che il rischio perioperatorio connesso alla sospensione della terapia antiaggregante nel paziente con car-

diopatia ischemica non è affatto circoscritto al paziente portatore di stent, essendo condizionato da molti fattori come l'effetto *rebound* di iperaggregabilità piastrinica successivo alla sospensione dell'aspirina e dallo stato di ipercoagulabilità perioperatorio associato ed in parte condizionato dal rilascio di mediatori pro-infiammatori o dalla condizione clinica basale del paziente. Opportuno appare anche il richiamo al fatto che la somministrazione di eparina o enoxaparina a dose piena non sia protettiva nei confronti di eventi ischemici in assenza di idonea terapia antiaggregante, mentre è certo un aumento del rischio emorragico.

Alcune note di cautela sembrano tuttavia necessarie. La terapia antiaggregante raccomandata in alcune situazioni (poche per la verità), seppure ben argomentata dagli autori, appare abbastanza "aggressiva", soprattutto in relazione alla pratica clinica attuale; questo potrebbe creare qualche problema di applicabilità. Ad esempio, la terapia "bridge" con inibitori reversibili della glicoproteina IIb/IIIa viene raccomandata nella fase perioperatoria di alcuni interventi (si vedano ad esempio le tabelle della Cardiocirurgia e della Chirurgia Toracica) in pazienti con rischio trombotico intermedio e rischio emorragico intermedio o addirittura alto. Considerando le poche evidenze a disposizione su questa strategia terapeutica, tali raccomandazioni richiedono un forte passaggio culturale che non può non essere accompagnato da ulteriori valutazioni cliniche rigorose. Che la strada imboccata sia quella giusta è confermato dalla direzione in cui si muove la ricerca più recente, come nel caso dello studio BRIDGE, che ha documentato l'efficacia (in termini di mantenimento dei livelli di inibizione piastrinica) e la relativa sicurezza della somministrazione endovenosa del cangrelor in pazienti in terapia con tienopiridine per sindrome coronarica acuta o per un recente impianto di stent avviati a chirurgia cardiaca. Va riconosciuto a Roberta Rossini e agli altri autori del documento il merito di essersi fatti promotori di questo sforzo culturale, anche se la strada appare ancora tutta in salita. A riprova di ciò, un recente studio condotto in Spagna ha documentato che il 90% degli anestesisti conosce la differenza tra stent medicati e non medicati, ma pochi sono in grado di definire la durata della duplice terapia antiaggregante e, soprattutto, il rischio di trombosi di stent e le conseguenze cliniche ad essa correlate. La situazione non è molto diversa tra i dentisti, che spesso richiedono la sospensione della terapia antiaggregante per cure odontoiatriche anche a fronte di un basso rischio emorragico, senza operare opportune distinzioni tra anticoagulanti ed antiaggreganti. In questo documento, laddove non sia possibile proporre la procedura odontoiatrica,

viene raccomandato di proseguire sempre il doppio antiaggregante, anche nei pazienti con basso rischio trombotico: quasi una rivoluzione.

Se la prosecuzione della terapia antiaggregante perioperatoria sarà effettuata come indicato dal documento, occorrerà maggiore collaborazione tra professionisti nelle decisioni terapeutiche conseguenti al verificarsi di eventuali sanguinamenti, ad esempio limitando il numero delle trasfusioni (fattore di rischio ischemico) e considerando l'interruzione della terapia antitrombotica solo quando strettamente necessario. Infine, gli autori menzionano fattori clinici (sindrome coronarica acuta, frazione di eiezione ridotta, insufficienza renale cronica, diabete mellito) associati ad aumento del rischio di trombosi di stent. Purtroppo alcuni di essi sono anche fattori di aumentato rischio emorragico. L'integrazione di questi fattori nell'algoritmo proposto dal Documento di Consenso resta quindi di pertinenza dei professionisti coinvolti nella gestione del singolo caso.

EPILOGO?

Il rapporto tra cardiopatia ischemica e chirurgia è sempre stato conflittuale, essendo ognuna foriera di sventure per l'altra. La stratificazione del rischio cardiologico perioperatorio e le misure terapeutiche conseguenti sono oggetto di numerose linee guida basate principalmente sul consenso di esperti e implementate nella pratica clinica in modo ancora molto disomogeneo. La diffusione delle procedure di cardiologia interventistica, e quindi degli stent coronarici, ha acuito il problema. La gestione della terapia antiaggregante piastrinica nella fase perioperatoria è un elemento critico che si scontra in modo drammatico con la percezione dell'aumentato rischio di sanguinamento ad essa associata, non sempre a ragione. Il Documento di Consenso su stent e chirurgia pubblicato in questo numero del Giornale rappresenta una *vademecum* di eccezionale importanza e praticità per il consulente cardiologo. Di più, esso rappresenta una svolta culturale legata al confronto costruttivo tra diversi professionisti della sanità. Il compito di proseguire in questa direzione, promuovendo iniziative di implementazione delle raccomandazioni a livello locale, è demandato ad ognuno di noi.

Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico

Roberta Rossini, Ezio Bramucci, Battistina Castiglioni, Stefano De Servi, Corrado Lettieri, Maddalena Lettino, Giuseppe Musumeci, Luigi Oltrona Visconti, Emanuela Piccaluga, Stefano Savonitto, Daniela Trabattoni, Francesca Buffoli, Dominick J. Angiolillo, Francesco Bovenzi, Alberto Cremonesi, Marino Scherillo, Giulio Guagliumi, a nome della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

con la collaborazione di:

Piersilvio Gerometta, Alessandro Parolari, Gianlorenzo Dionigi, Luigi Boni, Enrico Guffanti, Federico Biglioli, Giada Beltramini, Luigi Valdatta, Luca Devalle, Andrea Droghetti, Antonio Bozzani, Paolo Ravelli, Claudio Crescini, Giovanni Staurengi, Sergiomaria Gani, Pietro Scarone, Luca Francetti, Stefano Corbella, Fabio D'Angelo, Andrea Comel, Franco Gadda, Luca Salvi, Antonio Castelli, Emanuela Menozzi

con l'endorsement di:

*Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani**
*Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani***
*Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente***
*Società Italiana Chirurgia Maxillo-Facciale**
*Società Italiana di Chirurgia Cardiaca**
*Società Italiana di Chirurgia Plastica ed Estetica**
*Società Italiana di Chirurgia Toracica**
*Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare**
*Società Italiana di Chirurgia**
*Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia**
*Società Italiana di Parodontologia**
*Società Italiana di Urologia**
*Società Italiana di Neurochirurgia**
*Società Lombarda di Chirurgia***
*Società Oftalmologica Lombarda***

*endorsement nazionale, **endorsement regionale.

Adattato da G Ital Cardiol 2012;13(7-8):....

INTRODUZIONE

Il numero di pazienti portatori di stent coronarico che hanno necessità di effettuare un intervento chirurgico è in costante aumento. La sospensione di uno o entrambi i farmaci antiaggreganti comporta, specie nei primi mesi dopo la procedura, un rischio significativo di trombosi di stent (ST), evento potenzialmente mortale.

D'altra parte, la terapia antiaggregante aumenta notevolmente il rischio emorragico in corso di procedure chirurgiche o endoscopiche.

La gestione perioperatoria della terapia antiaggregante è spesso individuale e non necessariamente condivisa tra cardiologi e chirurghi. Le attuali linee guida non forniscono protocolli operativi chiari in relazione al rischio trombotico del paziente ed alle diverse tipologie di interventi chirurgici e rimandano, per lo più, ad una valutazione dei singoli casi.

Al fine di superare i limiti sopracitati, gli estensori del presente documento hanno sentito il bisogno di definire una posizione che colmasse il vuoto esistente nelle attuali linee guida, fornendo indicazioni precise sulla gestione della terapia antiaggregante nel corso dei principali interventi chirurgici. La stesura del documento è opera di cardiologi clinici, cardiologi interventisti, chirurghi delle principali discipline chirurgiche ed endoscopiche ed anestesisti, che hanno condiviso ogni passaggio. I cardiologi hanno provveduto a definire il rischio trombotico del paziente. I chirurghi hanno stratificato il rischio emorragico dei singoli interventi. Infine, sulla base del rischio ischemico ed emorragico, è stato concordato il regime di terapia antiaggregante più adatto ai diversi interventi chirurgici.

Pertanto, il presente documento è frutto di una collaborazione intersocietaria, promossa dalla Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE), in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) della Lombardia, con il coinvolgimento delle rispettive Società nazionali. L'obiettivo è stato quello di uniformare la gestione della terapia antiaggregante, indirizzando in modo ragionevole e al meglio delle conoscenze attuali, le scelte terapeutiche. Il protocollo è stato realizzato nel corso di incontri con i principali rappresentanti delle varie Società Scientifiche delle diverse discipline chirurgiche che hanno poi fornito l'*endorsement* al documento di consenso.

"STENT E CHIRURGIA": LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Il numero di procedure di angioplastica coronarica (PCI) è in crescente aumento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Le attuali linee guida raccomandano una terapia antiaggregante con aspirina ed inibitore del recettore P2Y₁₂ per almeno 1 mese dopo posizionamento di stent metallico e 6-12 mesi dopo posizionamento di stent medicato.

La prematura sospensione di tale terapia si è rivelata un importante fattore di rischio per la ST. In letteratura, la sospensione prematura (temporanea o permanente) della terapia antiaggregante dopo impianto di stent presenta una prevalenza variabile tra il 10% e il 50%. La prima causa di sospensione prematura della terapia antiaggregante è risultata la necessità di sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico.

È stato stimato che una quota variabile tra il 4% e l'8% di pazienti portatori di stent coronarici vada incontro a chirurgia non cardiaca nel primo anno dopo la procedura di rivascularizzazione.

La gestione perioperatoria del paziente con cardiopatia ischemica rappresenta un problema rilevante non solo in termini epidemiologici ma anche in termini prognostici. È noto che un infarto miocardico acuto perioperatorio è associato ad una mortalità intraospedaliera del 15-25%.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO CORRELATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO (IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO)

L'aspirina è in grado di ridurre significativamente il rischio di eventi cardio-cerebro-vascolari in prevenzione secondaria. Uno dei problemi associati alla sospensione della terapia con aspirina è il rischio di un effetto *rebound*. D'altra parte, l'intervento chirurgico induce di per sé uno stato di ipercoagulabilità.

Studi precedenti hanno dimostrato che la sospensione perioperatoria della terapia con aspirina, indipendentemente da un eventuale precedente posizionamento di stent coronarico, si associa ad un aumento significativo di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE). Anche negli interventi di bypass aortocoronarico (BPAC), il mantenimento della terapia con aspirina nella fase perioperatoria si associa ad una significativa riduzione della mortalità.

Dati sull'effetto del clopidogrel in associazione all'aspirina in pazienti non portatori di stent sono molto scarsi e derivano, per lo più, da analisi *post-hoc* di studi clinici randomizzati e da alcuni registri.

Nel caso di paziente portatore di stent coronarico, sottoposto a chirurgia, il rischio perioperatorio è sicuramente elevato, specie nei primi giorni dopo l'intervento. Una delle ipotesi che possono spiegare l'aumento significativo di MACE nella fase perioperatoria nei pazienti portatori di stent potrebbe essere rappresentata dalla sospensione prematura della terapia antiaggregante.

Il ruolo protettivo della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria, tuttavia, non è emerso in altri studi.

Tali dati, in apparenza discordanti, potrebbero essere spiegati da un *bias* di selezione dei pazienti, per cui i pazienti ritenuti a più alto rischio cardiovascolare non sospendevano la terapia antiaggregante, pur presentando un rischio aumentato di eventi avversi perioperatori.

Il rischio di eventi ischemici cardiaci tende a ridursi con l'aumentare del tempo intercorso tra la PCI e l'intervento chirurgico. Anche in questo caso, tuttavia, in letteratura, i dati non sono univoci. È importante sottolineare che il paziente portatore di stent presenterà sempre un aumentato rischio, sia per le eventuali complicanze dello stent in sé, sia perché è un paziente affetto da cardiopatia ischemica.

In alcuni studi, si è osservato un aumento dei MACE complessivi, piuttosto che un aumento della ST. Altri studi hanno riportato simili percentuali di eventi cardiaci combinati. A tale proposito, è importante sottolineare che la malattia coronarica è spesso multifocale.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO CORRELATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO (IL PUNTO DI VISTA DEL CHIRURGO)

È noto che la doppia terapia antiaggregante si associa ad un aumento del rischio di sanguinamento. Sfortunatamente, gli studi sul rischio emorragico intraoperatorio legato alla terapia antiaggregante, sebbene numerosi, spesso non hanno sufficiente potere statistico e sono scarsi gli studi randomizzati prospettici. Questi ultimi sono stati condotti per lo più in ortopedia e in cardiocirurgia.

Con l'eccezione di neurochirurgia intracranica e prostatectomia transuretrale, in cui sono riportati sanguinamenti fatali associati all'assunzione di aspirina, basse dosi di aspirina sembrano aumentare solo quantitativamente i sanguinamenti, e non sempre in modo sensibile, senza modificarli nella tipologia e, pertanto, senza renderli a più alto rischio.

Nell'unico studio randomizzato in doppio cieco sull'uso perioperatorio dell'aspirina negli interventi di chirurgia non cardiaca non si è riscontrato alcun aumento significativo di sanguinamenti tra i pazienti che ricevevano 75 mg di aspirina rispetto a coloro che non assumevano terapia antiaggregante.

Dati sul rischio della somministrazione di clopidogrel nella fase perioperatoria di interventi di BPAC sono estremamente limitati e dimostrano un aumento del rischio di sanguinamenti, che si riducevano se il clopidogrel veniva sospeso per almeno 5 giorni prima dell'intervento. Tali dati, tuttavia, non sembrerebbero univoci. Si è ipotizzato che altri fattori, diversi rispetto alla finestra di somministrazione o interruzione della terapia con clopidogrel prima del BPAC, giochino un ruolo nell'aumento dei sanguinamenti.

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle sindromi coronariche acute senza soprallivellamento del tratto ST raccomandano di non sospendere la terapia con clopidogrel nei pazienti ad alto rischio con ischemia in atto sottoposti a BPAC, in presenza di anatomia coronarica ad elevato rischio e precisano che tali pazienti dovrebbero essere sottoposti a BPAC mantenendo la terapia con clopidogrel e prestando particolare attenzione a ridurre i sanguinamenti.

I dati sul rischio emorragico negli interventi di chirurgia non cardiaca nei pazienti in doppia terapia antiaggregante sono scarsi e possono associarsi ad un aumentato rischio emorragico.

Seppur con i limiti legati ad uno studio con una casistica limitata, la terapia con clopidogrel in corso di analgesia epidurale non sembrerebbe associarsi ad un aumento di complicanze significative locali o neurologiche. Pertanto, le attuali raccomandazioni della Società Americana di Anestesia Regionale di sospendere il clopidogrel 7 giorni prima dell'intervento sono basate sul giudizio clinico e su sporadiche segnalazioni di ematomi epidurali dopo analgesia spinale, analgesia combinata spinale-epidurale, o entrambi in pazienti in terapia con clopidogrel ed altri farmaci antitrombotici, piuttosto che sui risultati di studi clinici.

Le procedure di biopsia prostatica ed ureterosopia potrebbero essere eseguite in terapia con aspirina, senza che si verifichi un incremento significativo di complicanze emorragiche maggiori, mentre sembrerebbe che l'uso di aspirina si associ ad un'incidenza più elevata di sanguinamenti tardivi, con necessità di reintervento, nel caso di interventi di prostatectomia transuretrale. Nel caso di interventi di chirurgia addominale, la terapia con clopidogrel aumenta significativamente il rischio emorragico postoperatorio, senza un aumento della mortalità legata all'emorragia o alla necessità di reintervento. Quanto ai pazienti con frattura di femore non si sono rilevate differenze statisticamente significative in termini di mortalità e morbilità tra i pazienti in terapia con clopidogrel e quelli senza.

I NUOVI ANTIAGGREGANTI ORALI: PRASUGREL E TICAGRELOR

Prasugrel è una nuova tienopiridina che determina una inibizione piastrinica più rapida, più consistente e più efficace rispetto a clopidogrel, pur associandosi ad un aumentato rischio emorragico. Nel trial TRITON-TIMI 38, nel sottogruppo di pazienti che veniva sottoposto a rivascularizzazione chirurgica entro 7 giorni dalla sospensione della tienopiridina, l'incidenza dei sanguinamenti relati al BPAC risultava di 4 volte superiore nei pazienti trattati con prasugrel. Ciò nonostante, questi pazienti presentavano una mortalità totale inferiore.

Ticagrelor è un nuovo antiaggregante, che inibisce, attraverso un legame reversibile, il recettore P2Y₁₂ piastrinico. Come prasugrel, ha un'attività antiaggregante maggiore e ad esordio più rapido e si associa ad una maggior efficacia clinica rispetto a clopidogrel, senza aumentare significativamente i sanguinamenti complessivi, ma aumentando quelli non relati all'intervento di BPAC. Come nel trial TRITON-TIMI 38, anche nel trial PLATO i pazienti che venivano sottoposti a BPAC entro 7 giorni dalla sospensione della terapia antiaggregante presentavano una riduzione significativa della mortalità totale e cardiovascolare nel gruppo trattato con ticagrelor rispetto al gruppo trattato con clopidogrel. Tale effetto protettivo non era legato ad una diversa incidenza di sanguinamenti, che risultavano analoghi nei due gruppi.

Nel caso sia necessaria la sospensione di tali farmaci in fase preoperatoria, le attuali linee guida sulla rivascularizzazione consigliano di sospendere clopi-

dogrel e ticagrelor almeno 5 giorni prima di un intervento chirurgico, mentre è consigliabile una sospensione di almeno 7 giorni nel caso di terapia con prasugrel.

LE LINEE GUIDA: COSA DICONO (E COSA NON DICONO)

Esistono numerose linee guida e raccomandazioni di esperti sulla gestione perioperatoria della terapia antiaggregante. Queste si basano per lo più su opinioni piuttosto che su chiare evidenze scientifiche, poiché i dati in letteratura provenienti da studi randomizzati sono estremamente limitati.

Tutte le linee guida, comunque, sono concordi nel consigliare di differire gli interventi chirurgici non urgenti di almeno 14 giorni dopo PCI semplice, da 6 settimane a 3 mesi dopo posizionamento di stent metallico e oltre 12 mesi dopo posizionamento di stent medicato. Inoltre, si raccomanda di mantenere almeno la terapia con aspirina nella maggior parte degli interventi, con le uniche possibili eccezioni di chirurgia intracranica e prostatectomia transuretrale. Si sottolinea, infine, un approccio multidisciplinare al paziente da parte di cardiologi, anestesisti e chirurghi e si rimanda ad una valutazione del singolo caso in relazione al rapporto rischio/beneficio.

Al fine di decidere la terapia antiaggregante da mantenere nella fase perioperatoria, viene raccomandata un'attenta stratificazione del rischio ischemico ed emorragico. Solo nei pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici gravati da un elevato il rischio di complicanze emorragiche maggiori, la sospensione della terapia antiaggregante 5-7 giorni prima dell'intervento andrebbe valutata nei singoli casi e reintrodotta il prima possibile dopo l'intervento. Nel caso di sospensione della terapia con clopidogrel, l'uso di eparina non frazionata o di eparina a basso peso molecolare è generalmente non raccomandato, in quanto tale terapia è associata ad un aumento del rischio dei sanguinamenti e non ha alcun effetto antiaggregante.

Tuttavia le linee guida in proposito presentano alcuni limiti, che ne condizionano l'applicabilità nella pratica clinica. Tali limiti possono essere così sintetizzati:

- non sono frutto di un consenso intersocietario di cardiologi, chirurghi ed anestesisti;
- non stratificano il rischio emorragico per i singoli interventi;
- non stratificano il rischio trombotico in relazione alle caratteristiche angiografiche e cliniche;
- non forniscono indicazioni operative precise sulla gestione del paziente ad alto rischio trombotico candidato a chirurgia non differibile;
- non offrono una strategia generale da applicare alle diverse tipologie di interventi in relazione al rischio trombotico ed emorragico, ma rimandano piuttosto ad una valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente;
- nel caso di necessità di sospensione della terapia antiaggregante, non precisano le modalità di ripresa della terapia antiaggregante (quando e con quali dosi);
- benché sia condivisibile il consiglio di discutere i casi più complessi tra cardiologi, chirurghi ed anestesisti, tale opzione potrebbe risultare non sempre percorribile e comunque porterebbe ad una decisione opinabile.

LA COSTRUZIONE DEL DIAGRAMMA RISCHIO TROMBOTICO VERSUS RISCHIO EMORRAGICO

Definizione del rischio trombotico

La ST riconosce una genesi multifattoriale ed è legata al paziente, alla lesione coronarica, alle caratteristiche procedurali, al sistema della coagulazione ed alla risposta alla terapia antiaggregante. Appare, perciò, evidente la difficoltà nello stratificare il rischio di ST per ciascun paziente. Nel presente documento, il rischio trombotico è stato definito sulla base di quattro fattori (Tabella 1):

1. il tipo di stent posizionato (metallico vs medicato),
2. il tempo intercorso dalla PCI all'intervento chirurgico,
3. le caratteristiche angiografiche delle lesioni trattate,
4. i fattori clinici.

Tabella 1. Definizione del rischio trombotico.

Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio alto
<ul style="list-style-type: none"> • >6 mesi dopo PCI con BMS 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 mese <6 mesi dopo PCI con BMS • >6 mesi <12 mesi dopo DES 	<ul style="list-style-type: none"> • <1 mese dopo PCI con BMS • <6 mesi dopo DES
<ul style="list-style-type: none"> • >12 mesi dopo PCI con DES 	<ul style="list-style-type: none"> • >12 mesi dopo DES a rischio elevato (stent lunghi, multipli, in <i>overlapping</i>, piccoli vasi, biforcazioni, tronco comune, <i>last remaining vessel</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <12 mesi dopo DES a rischio elevato (stent lunghi, multipli, in <i>overlapping</i>, piccoli vasi, biforcazioni, tronco comune, <i>last remaining vessel</i>)

La presenza di sindrome coronarica acuta in occasione della PCI, pregressa trombosi di stent, frazione di eiezione <35%, insufficienza renale cronica, diabete mellito aumentano il rischio di trombosi intrastent. I pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico ed i pazienti con sindrome coronarica acuta non sottoposti a PCI vengono considerati ad alto rischio entro il primo mese, rischio intermedio tra 1 e 6 mesi, basso rischio oltre i 6 mesi. I pazienti sottoposti a PCI con il solo palloncino sono ritenuti ad alto rischio entro 2 settimane, a rischio intermedio tra 2 e 4 settimane, a basso rischio oltre le 4 settimane.

ASA, aspirina; BMS, stent metallico; DES, stent medicato; PCI, angioplastica coronarica.

Definizione del rischio emorragico

Il rischio emorragico specifico per ogni tipo di intervento relativo alle varie branche chirurgiche è stato definito dagli specialisti che hanno partecipato alla stesura del documento. Nello specifico esso appare nelle tabelle che corredano il documento (Tabelle 2-15). La definizione di alto, medio e basso rischio emorragico è, perciò, basata su valutazione frutto dell'esperienza dei chirurghi interpellati oltre che sui dati della letteratura, laddove presenti. Si sottolinea che tali Tabelle contengono delle indicazioni generali e non tengono conto di situazioni cliniche particolari. Si raccomanda, pertanto, di procedere sempre ad una valutazione del singolo caso, in merito al rischio ischemico ed emorragico individuale. Anche la tempistica della ripresa della terapia antiaggregante nel postoperatorio potrà essere differita in caso di complicanze emorragiche clinicamente rilevanti. Inoltre, nel caso di terapia con prasugrel e ticagrelor, sospesa nella fase preoperatoria, andrebbe valutata la possibilità di passare a terapia con clopidogrel, nel postoperatorio, con relativa dose di carico, in relazione al rischio emorragico stimato.

Protocolli operativi della gestione della terapia antiaggregante nei singoli interventi chirurgici

Tabella 2. Cardiochirurgia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso			
Intermedio Mitoracotomia TAVI (approccio apicale) OPCAB CABG Sostituzione valvolare	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b
Alto Reintervento Endocarditi CABG in PCI fallita Dissezioni aortiche	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b

ASA, aspirina; CABG, bypass aortocoronarico; OPCAB, bypass aortocoronarico off-pump; PCI, angioplastica coronarica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 3. Chirurgia generale.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Ernioplastica, plastica per laparoceli, colecistectomia, appendicectomia e colectomie, gastroresezione, resezioni intestinali, chirurgia mammella	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Emorroidectomia, splenectomia, gastrectomia, chirurgia obesità, resezione di retto, tiroidectomia	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Resezioni epatiche, duodenocefalopancreasectomia	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 4. Chirurgia maxillo-facciale.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
<p>Basso Riduzione chiusa di frattura arco zigomatico, riduzione chiusa frattura mandibolare, lipofilling, artrocentesi e artroscopia temporo-mandibolare, chirurgia oncologica cutanea</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: proseguire</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: proseguire</p>
<p>Intermedio Implantologia e chirurgia orale, riduzione chiusa di frattura ossa nasali; riduzione aperta di frattura dei mascellari; parotidectomia; chirurgia ortognatica; rianimazione facciale in paralisi acuta e cronica</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico^b</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i>^b</p>
<p>Alto Chirurgia oncologica demolitiva e ricostruttiva del distretto testa e collo, riduzione aperta di frattura orbito-zigomatica, scialoadenectomia sottomandibolare</p>	<p>ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico^b</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i>^b</p>

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 5. Chirurgia plastica.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
<p>Basso</p> <p>Exeresi e sutura piccoli epitelomi e piccole lesioni benigne cutanee; correzione cicatrici; trattamento delle patologie dei tessuti molli della mano (tunnel carpale, dita a scatto, cisti tendinee ed articolari, Dupuytren); blefaroplastica superiore; blefaroplastica inferiore; rinoplastica; otoplastica; ricostruzione mammaria dopo asportazione totale (mastectomia) o parziale (quadrantectomia) per motivi oncologici, con posizionamento protesi artificiali; mastoplastica additiva; mastopessi; ricostruzione mammaria post-mastectomia con lembo microchirurgico; asportazione di neoplasie di considerevole entità dei tessuti molli del volto e del collo e ricostruzione plastica mediante lembo microchirurgico</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: proseguire</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: proseguire</p>
<p>Intermedio</p> <p>Trattamento delle malformazioni mammarie (asimmetrie, seno tuberoso, seno tubulare, ecc.); trattamento della ginecomastia; lipoaspirazione arti inferiori, superiori, addome di entità intermedia; trattamento funzionale di esiti traumi (incidenti stradali, esiti interventi chirurgici, ecc.), perdite di sostanza post-demolitiva, di entità intermedia in particolare del volto, della regione perioculare (cicatrici palpebrali con alterazioni funzionali), peribuccale, degli arti inferiori e superiori, mediante tecniche di local flap, skin graft, associato o meno ad impiego di sostituto dermico artificiale; trattamento ulcere arti inferiori (classe ASA II-I); correzione cicatrici ed avvallamenti (lipofilling) di moderata entità; trattamento chirurgico delle ustioni (10% <X <15%); lifting; mastoplastica riduttiva; addominoplastica</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico^b</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i></p>
<p>Alto</p> <p>Trattamento funzionale di esiti traumi (incidenti stradali, esiti interventi chirurgici, ecc.), perdite di sostanza post-demolitiva, di entità considerevole in particolare del volto, degli arti inferiori e superiori, dell'addome, del dorso mediante lembi microchirurgici o lembi di trasposizione pedunculati pluritissutali di notevole entità; lipoaspirazione arti inferiori, superiori, addome di notevole entità; trattamento chirurgico delle ustioni (>15%); trattamento ulcere arti inferiori (classe ASA V-IV-III); correzione cicatrici ed avvallamenti (lipofilling) di notevole entità; chirurgia post-bariatrica</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: sospendere^b</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i></p>

ASA, aspirina; classe ASA, classificazione dell'American Society of Anesthesiology.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 6. Chirurgia toracica.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Resezione atipica Videotorascopia diagnostica Resezione di parete toracica	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Intermedio Lobectomia Pneumonectomia Mediastinoscopia Sternotomia Escissione masse mediastiniche	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Esofagectomia Pleuropneumonectomia Decorticazione polmonare	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 7. Chirurgia vascolare.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Endoarterectomia carotidea Bypass arti inferiori Endarterectomia arti inferiori EVAR TEVAR, amputazioni d'arto	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : non controindicata Considerare PTA o stenting ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire di almeno 30 giorni dalla PCI Considerare PTA o stenting ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Intervento aorta addominale a cielo aperto	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare EVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare EVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Alto Intervento aorta toracica e toraco-addominale a cielo aperto	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare TEVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare TEVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire

ASA, aspirina; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico; PCI, angioplastica coronarica; PTA, angioplastica periferica; TEVAR, riparazione endovascolare di aneurisma dell'aorta toracica.

^a7 giorni prima per prasugrel.

Tabella 8. Endoscopia digestiva.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso EGDS, colonscopia ± biopsia Ecoendoscopia senza biopsia Polipectomia polipi <1 cm ERCP, stent, dilatazione Papilla senza sfinterotomia	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: non controindicata ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: non controindicata ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Endoscopia + biopsia con ago sottile (FNA) di lesioni solide Dilatazione di stenosi (esofagocardiali, coloretali) Stent apparato gastroenterico Sfinterotomia endoscopica (ERCP) Coagulazione con argon plasma Polipectomia polipo >1 cm Gastrostomia percutanea Legatura/sclerosi varici esofagee Legatura/sclerosi emorroidi	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Dilatazione per acalasia Mucosectomia/resezione sottomucosa Ecografia con biopsia FNA di lesioni cistiche pancreatiche Ampullectomia papilla di Vater	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina; EGDS, esofago-gastro-duodenoscopia; ERCP, colangiopancreatografia retrograda endoscopica.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 9. Ginecologia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Isteroscopia diagnostica con biopsia endometrio e polipectomia Isteroscopia resettoscopica polipectomia, metroplastica Dilatazione e curettage cavità uterina (D&C) Conizzazione con ansa diatermicadella portio (LEEP) Marsupializzazione/asportazione cisti ghiandola del Bartholin Asportazione laparoscopica/laparotomica annessi per patologia benigna Chirurgia laparoscopica/laparotomica per endometriosi lieve Sterilizzazione tubarica isteroscopica/laparoscopica Laparoscopia diagnostica o con operatività minima (adesiolisi semplice, DTC impianti endometriosisi)	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Isteroscopia resettoscopica miomectomia, ablazione endometriale Chirurgia laparoscopica/laparotomica per endometriosi (media) Isterectomia semplice addominale per patologia benigna Isterectomia semplice vaginale per patologia benigna/prolasso Chirurgia riparativa fasciale vaginale (riparazione cistocele/rettocele) Chirurgia riparativa vaginale protesica Chirurgia radicale vulvare Omentectomia	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Isterectomia laparoscopica o laparotomica per uteri di grosse dimensioni (>750 g) Miomectomia laparotomica/laparoscopica Chirurgia laparoscopica/laparotomica per endometriosi severa/profonda Chirurgia di debulking per carcinoma ovarico Chirurgia radicale per carcinoma portio ed endometrio Linfadenectomia pelvica/lomboaortica Eviscerazione pelvica	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina; DTC, diatermocoagulazione.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 10. Neurochirurgia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Neurochirurgia spinale: ernia discale, laminectomia (≤2 spazi) senza mezzi di fissazione Neurochirurgia cranica: derivazione ventricolare esterna, posizionamento catetere intraventricolare per monitoraggio pressione intracranica, posizionamento reservoir intraventricolare	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: emorragia, edema cerebrale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: emorragia, edema cerebrale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Neurochirurgia spinale: laminectomia >2 spazi, artrodesi vertebrale (qualsiasi) Neurochirurgia cranica: derivazione ventricolare peritoneale, asportazione di lesione extradurale	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: ematoma cranico/spinale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: ematoma cranico/spinale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b
Alto Neurochirurgia spinale e cranica: asportazione di lesioni intradurali (tumori intracerebrali, emorragie intraparenchimali)	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico)	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b Urgenza: ematoma intracerebrale (trasfusione piastrine da discutere)	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b Urgenza: ematoma intracerebrale (trasfusione piastrine da discutere)

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 11. Pneumologia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Broncoscopia ispettiva, broncoaspirato, lavaggio bronchiolo-alveolare	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Biopsie bronchiali	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Biopsie polmonari e transbronchiali Broncoscopia operativa (con broncoscopio rigido)	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 12. Odontoiatria.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Terapia parodontale non chirurgica (inclusa ablazione del tartaro) Terapia endodontica non chirurgica Posizionamento della diga di gomma	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Terapia parodontale chirurgica (chirurgia resettiva, chirurgia rigenerativa, chirurgia mucogengivale) Chirurgia orale in genere (chirurgia estrattiva, chirurgia ricostruttiva preimpianto) Chirurgia implantare	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Alto Nessuno			

ASA, aspirina.

Tabella 13. Oftalmologia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Iniezioni intravitreali Intervento di cataratta Anestesi peribulbari	Chirurgia elettiva: non controindicata ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Vitrectomia Trabeculectomia	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Nessuno			

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 14. Ortopedia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Chirurgia mano Artroscopia spalla e ginocchio Chirurgia rachide minore	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Chirurgia protesica spalla Chirurgia rachide maggiore Chirurgia ginocchio (legamento crociato anteriore, osteotomie) Chirurgia piede	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Chirurgia protesica maggiore (anca, ginocchio) Traumatologia maggiore (bacino, ossa lunghe) Fratture prossimali femore anziano	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^{a,c} - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente;

^cin caso di frattura del femore potrebbe essere indicato procedere subito all'intervento chirurgico, pur in doppia antiaggregazione, senza attendere i 5 giorni di sospensione.

Tabella 15. Urologia.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Cistoscopia flessibile Cateterismo ureterale Ureteroscopia	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: non controindicata ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : proseguire
Intermedio Biopsia prostatica Orchiectomia totale Circoncisione	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Nefrectomia totale e parziale Nefrostomia percutanea Litotrixxia percutanea Cistectomia e prostatectomia radicale Resezione endoscopica della prostata/ interventi endoscopici vescicali Penectomia Orchiectomia parziale	ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: sospendere Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b Bridge con piccole molecole ^b - se sospesa ASA - se prosegue ASA: non bridge	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Terapia “ponte”

Malgrado l'assenza di studi clinici controllati, alcune linee guida o revisioni di esperti suggeriscono di considerare l'impiego di antagonisti delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa con breve emivita nella fase perioperatoria di interventi ad alto rischio trombotico ed emorragico come un sostituto ragionevole della terapia antiaggregante orale.

Il razionale per l'impiego di inibitori delle GPIIb/IIIa risiede nell'evidenza che l'interazione tra fibrinogeno e recettori GPIIb/IIIa della superficie piastrinica è la via finale comune dell'aggregazione piastrinica coinvolta nella ST.

Il protocollo per la terapia “ponte” con inibitori dei recettori piastrinici GPIIb/IIIa per via endovenosa è riservato a pazienti ad alto rischio di ST, per i quali il chirurgo richieda la sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ a causa di un inaccettabile rischio emorragico. Savonitto et al. hanno realizzato uno studio prospettico di 60 pazienti portatori di stent medicato, ritenuti ad alto rischio di ST e candidati ad interventi di chirurgia maggiore o chirurgia oftalmologica. I pazienti sono stati sottoposti ad un nuovo protocollo, che prevedeva la somministrazione “ponte” dell'inibitore reversibile del recettore GPIIb/IIIa (tirofiban). Analoghi studi su casistiche numericamente limitate sono stati eseguiti impiegando eptifibatide.

Sulla base di queste esperienze, si può suggerire la sospensione di clopidogrel e ticagrelor 5 giorni prima dell'intervento (sono raccomandabili 7 giorni di sospensione per prasugrel) e sostituiti dall'infusione endovenosa di tirofiban o eptifibatide secondo le dosi riportate in scheda tecnica (ridotte del 50% nei pazienti con insufficienza renale e con maggiore rischio emorragico pre/postoperatorio), a partire dalla terza giornata prima dell'intervento. L'infusione dovrebbe essere interrotta almeno 4h prima dell'intervento (8h nei pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min). Nel periodo postoperatorio, si raccomanda la ripresa della terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ in prima giornata, e comunque il prima possibile, con relative dose di carico (300 mg per clopidogrel, 60 mg per prasugrel e 180 mg per ticagrelor). In casi selezionati (specie se non si è ancora ripresa un'adeguata canalizzazione del tratto gastrointestinale, come dopo molti interventi addominali), può essere ripresa la somministrazione di tirofiban o eptifibatide (con la relativa dose di carico), tenendo presente, tuttavia, che si potrebbe osservare un aumentato rischio emorragico. In genere, si raccomanda che tale infusione venga ripresa poche ore dopo la chiusura del campo chirurgico. Una volta che il pa-

ziente sarà nuovamente in grado di alimentarsi, potrà riprendere l'assunzione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂, sospendendo l'infusione di tirofiban o eptifibatide 2h dopo l'assunzione del carico orale. È fortemente raccomandata, quando possibile, la prosecuzione della terapia orale con aspirina.

Poiché il periodo più critico per lo sviluppo di complicanze ischemiche è quello postoperatorio, è raccomandata un'attenta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica del paziente, mediante ECG seriati (2-3 volte al giorno), o meglio con il monitoraggio continuo ECG. Infatti, una terapia antalgica postoperatoria potrebbe attenuare la sintomatologia anginosa nel caso di sindrome coronarica acuta, rendendo in tal modo più difficile una diagnosi tempestiva.

L'associazione con eparina non frazionata non è raccomandata, mentre si può impiegare eparina a basso peso molecolare quando indicata per la profilassi del tromboembolismo venoso.

Un nuovo scenario in questo ambito potrà forse realizzarsi quando saranno a disposizione maggiori dati clinici sulla terapia “ponte” utilizzando il cangrelor, un nuovo potente antiaggregante, che inibisce in modo competitivo il recettore piastrinico P2Y₁₂. Sono stati recentemente pubblicati i risultati del trial BRIDGE che prevedeva la somministrazione endovenosa di cangrelor, come terapia “ponte”, in pazienti in terapia con tienopiridine candidati ad intervento di BPAC. Il trial, condotto su 210 pazienti, ha dimostrato che i pazienti trattati con cangrelor presentavano valori di reattività piastrinica significativamente più bassi rispetto ai pazienti trattati con placebo. Non si è osservato alcun aumento dei sanguinamenti relati al BPAC nel gruppo trattato con cangrelor rispetto al placebo. Sulla base di tali dati, seppur derivati da una popolazione ancora limitata, si potrebbe ipotizzare un impiego di questo farmaco come terapia “ponte” anche in pazienti, portatori di stent coronarici, candidati a chirurgia non cardiaca. Studi clinici *ad hoc* sono, comunque, necessari per supportare tale ipotesi.