

Gestione perioperatoria del paziente Cardiopatico

Convertito in formato pdf dal [Dott. Luigi Vicari](#)

La valutazione preoperatoria

Bonizella Biagioli

La valutazione preoperatoria costituisce un dilemma diagnostico dal momento che, se è vero che di fronte ad un paziente ad alto rischio con una cardiopatia già diagnosticata nota sia nella sua estensione, nella severità e nella stabilizzazione anche da un punto di vista terapeutico è possibile predisporre una strategia perioperatoria corretta, bisogna essere altrettanto consapevoli che molti pazienti, specie quelli da sottoporre a chirurgia vascolare maggiore, arrivano all'intervento sconosciuti ed asintomatici, senza nessuna precedente o recente valutazione e possono essere portatori di estese compromissioni a livello dell'albero coronarico o dell'apparato cardiocircolatorio con possibilità elevata di eventi cardiaci sfavorevoli.

Se guardiamo alla letteratura che analizza i risultati dopo chirurgia maggiore non cardiaca sia in termini di mortalità che di morbilità vediamo che è riscontrata una notevole riduzione delle complicanze più importanti, cioè la morte e l'infarto perioperatorio, correlate con la cardiopatia di base, ma tutt'oggi ci si chiede se questa riduzione è attribuibile ad una migliorata valutazione preoperatoria od a un miglioramento delle strategie perioperatorie; comunque entrambe le risposte implicano un discorso sui costi nel primo caso relativi all'utilizzo di tests diagnostici e di tutte le procedure successive conseguenti alle risposte ai tests che hanno un loro costo ed una loro incidenza di complicanze, nel secondo caso relativi ad un certo tipo di monitoraggio, ricovero nelle unità intensive e semintensive. Forse, come sempre in medicina, sono tutti e due i fattori che intervengono e che contribuiscono ai risultati.

L'ASA è conosciuto da tutti gli anestesisti e tutti sanno utilizzarlo, però questo score è stato validato come sensibile predittore di morte e complicazioni maggiori, ma non è un sensibile predittore di complicanze cardiache; la classificazione del rischio deve fornire non solo numeri ma sufficienti informazioni per modificare in modo appropriato il piano di cura e per conoscere la riserva ventricolare del paziente ed il suo potenziale sviluppo di ischemia miocardica.

In effetti le procedure chirurgiche sono state estese sia a pazienti con età più avanzata, sia a pazienti molto più complessi con comorbidità notevoli; sono disponibili tecnologie non invasive di cui dobbiamo chiarire la reale predittività, la produzione scientifica riguardo a questo tema è numericamente molto rappresentata, ma l'evidenza scientifica è scarsa, perché sono lavori molto spesso osservazionali oppure retrospettivi, con end points non paragonabili, di spessore differente. Con questi presupposti, gli scopi di redigere delle linee guida, attraverso la valutazione della abilità prognostica dei tests e la stesura di direttive per assistere sia nella stratificazione del rischio che nella pianificazione della gestione durante tutto il percorso intra e postoperatorio, sono essenzialmente rivolti alla riduzione delle complicanze e della mortalità.

Non è possibile non tener conto di due importanti linee guida che sono state pubblicate in passato, la prima pubblicata su *Circulation* nel 1996 da parte della American Heart Association e American College of Cardiology dove un Comitato Multidisciplinare con anestesisti, cardiologi, intensivisti e chirurghi, sulla base delle conoscenze acquisite, ha fornito indicazioni dettagliate di comportamenti per pazienti cardiopatici di differenti patologie; la seconda pubblicata su *Annals of Internal Medicine* l'anno dopo dall'American College of Physicians, dove si analizza la predittività dei vari tests utilizzati con un taglio più razionale di analisi qualitativa di risultati, attraverso un

metodo di analisi che mette in relazione un dato parametro (ad esempio l'angina) con un dato evento (la morte) e la relazione che lega l'uno e l'altro è considerata come evidenza che può essere forte, consistente o debole.

È difficile stabilire l'entità del problema soprattutto in Italia. Se analizziamo lo studio prospettico, osservazionale, multicentrico presentato dal National Veterans Administration Surgical Risk Study su J.Am Coll Surg nel 1995 su una popolazione di 84.000 circa pazienti dove l'85% aveva uno o più fattori di rischio, solo uomini di età oltre 60 anni, la mortalità globale per tutti gli interventi chirurgici considerati, era del 3,1% e la morbilità del 17%, fra questa le complicanze cardiache "soltanto" del 4,5%. Se in questa vasta popolazione di pazienti vengono isolati quelli sottoposti a chirurgia vascolare maggiore questi hanno un rischio di IMA e morte molto più alto della media. Quindi la chirurgia vascolare costituisce di per se stessa un fattore indipendente di morte e complicanze principalmente per tre ordini di considerazioni:

- 1) i pazienti sottoposti a chirurgia vascolare hanno molti fattori di rischio in comune con il paziente cardiopatico, (iperlipidemia, ipertensione, diabete, etc.);
- 2) i pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare sono quelli che, per le spesso frequenti limitazioni nella capacità funzionale, si presentano asintomatici o mascherati nell'usuale corredo sintomatologico per cardiopatia ischemica.
- 3) Gli interventi di chirurgia vascolare maggiore sono lunghi e complessi e possono presentare notevoli spostamenti di fluidi sia ematici che non, con stimoli trombotogenici importanti e neuroormonali stressanti.

È importante quindi: 1) definire la natura e la gravità della cardiopatia e la compromissione dei vari apparati; 2) stratificare il rischio; 3) pianificare la strategia perioperatoria .

La valutazione preoperatoria può costituire la prima ed unica attenta valutazione cardiovascolare utile, non soltanto all'anestesista perché vuol porre le basi sicure per condurre un'anestesia nel modo più corretto, ma anche e soprattutto al paziente non solo nell'immediato, ma anche e soprattutto nel lungo termine, in merito alla qualità di vita futura.

È importante stabilire il ruolo del consulente che deve contribuire alla definizione ed alla gravità della cardiopatia ed ottimizzare il compenso cardiocircolatorio di quel paziente, mentre il tipo di monitoraggio, il tipo di procedura anestesiológica, la programmazione verso la Terapia Intensiva o la Semintensiva è preciso compito dell'anestesista.

1 - Definizione della natura, gravità della cardiopatia e compromissione dei vari apparati.

Di fronte ad un paziente da sottoporre ad intervento chirurgico, l'anamnesi, l'analisi degli esami a disposizione ed eventualmente da richiedere consentono anche di individuare patologie concomitanti, fra cui il diabete che ha una alta associazione con l'ischemia silente e con l'infarto del miocardio conseguenti alla sua implicazione con il sistema nervoso autonomo; anche l'esame obiettivo, l'elettrocardiogramma, l'RX torace, l'ematochimica di base contribuiscono all'inquadramento, ma soprattutto è importante l'analisi della capacità funzionale, data la nota e spesso presente limitazione nei pazienti vasculopatici.

Attraverso un semplice questionario, domande semplici consentono di definire la riserva funzionale cardiovascolare: in particolare la capacità di salire almeno un piano di scale senza disturbi, caratterizza una riserva funzionale moderata (3 4 MET; MET= equivalente metabolico) se il paziente

è in grado di svolgere attività fisiche più impegnative addirittura attività sportive è presente una informazione sufficiente per suggerire che quel miocardio può essere stressato all'intervento chirurgico senza subire alterazioni importanti della funzione ([fig.1](#)).

2 - Stratificazione del rischio valutazione clinica, valutazione strumentale.

a) *Per la valutazione clinica si utilizza l'analisi dei fattori di rischio e l'analisi del tipo di intervento chirurgico.*

Dall'analisi della letteratura, sono stati individuati i fattori clinici che sono maggiormente correlati con le complicanze cardiache e distinti in maggiori, intermedi, minori.

I fattori di rischio maggiori sono tutte le sindromi coronariche instabili, dall'infarto del miocardio recente, all'angina instabile invalidante; insufficienza cardiaca scompensata, valvulopatia grave, aritmie gravi, soprattutto i blocchi AV di grado avanzato.

L'American Heart Association definisce infarto miocardico acuto recente quello entro 30 giorni, oltre i 30 giorni la definizione è di infarto pregresso ed ha invitato a considerare a rischio aggiuntivo di reinfarto i pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia non cardiaca nelle 8 settimane successive ad un episodio infartuale. In effetti il tempo trascorso fra l'episodio infartuale e l'intervento chirurgico permette di definire il rischio di reinfarto perioperatorio, per quanto gli studi siano stati effettuati in epoca precedente l'impiego dei trombolitici, della angioplastica primaria e dell'angioplastica più stent, procedure che hanno notevolmente ridotto la mortalità dell'infarto nei primi mesi con prognosi a distanza molto favorevole, per cui le casistiche a disposizione dovrebbero essere aggiornate: Taran (1972): se l'infarto precedente datava 3 mesi, la complicanza era del 35%; se 3-6 mesi del 15%; oltre 6 mesi 5%. Rao (1983) la situazione è completamente cambiata in questo studio: a 3 mesi la complicanza è del 5% e nei mesi successivi diminuisce a valori insignificanti. Shah (1990): la diminuzione della incidenza del reinfarto è confermata nell'intervallo di tempo 3-6 mesi, ma la percentuale risale di nuovo se la distanza è oltre 6 mesi: in effetti in questo ultimo gruppo sono presenti un maggior numero di pazienti sottoposti a chirurgia vascolare maggiore ([fig. 2](#)).

Sempre in questo studio Shah distingue i pazienti cardiopatici ischemici in portatori di angina stabile da quelli con angina instabile: in questo ultimo gruppo le percentuali di IMA o morte sono >25%; ma anche di fronte all'angina stabile è importante distinguere l'angina a bassa soglia da quella che si manifesta per sforzi fisici più importanti ([fig. 3](#)).

I fattori di rischio intermedio sono: l'angina stabile o controllata dalla terapia, l'infarto miocardico pregresso, l'insufficienza cardiaca compensata, l'anamnesi dei pregressi episodi di scompenso, il diabete.

I fattori di rischio minore sono: l'età, anormalità dell'ECG comprensive di blocco di branca sinistro, ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie della ripolarizzazione, ritmo non sinusale, ridotta capacità funzionale, pregresso ictus, ipertensione arteriosa; presi singolarmente questi fattori non costituiscono un fattore di rischio importante a meno che non siano correlati con ischemia potenziale.

Dall'analisi della letteratura abbiamo stratificato anche il tipo di intervento chirurgico in alto, intermedio e basso.

Gli interventi maggiori in urgenza specie nell'anziano, gli interventi di chirurgia aortica e vascolare arteriosa periferica e tutte le procedure chirurgiche prolungate associate ad importanti variazioni volemiche costituiscono interventi ad alto rischio.

Gli interventi di TEA carotidea, la chirurgia toracica addominale costituiscono il rischio intermedio come le procedure ortopediche e la chirurgia della prostata.

Tutte le chirurgie che oggi vengono fatte ambulatoriamente sono quelle cosiddette a basso rischio.

La presenza di questi fattori di rischio conduce all'identificazione della classe di rischio attraverso l'utilizzo di una scala a punteggio, Cardiac Risk Index di Goldman che l'ha ideato negli anni 70, modificato da Detsky e considerato dall'American College of Physicians un elemento di evidenza scientifica forte convalidato nel tempo: all'IMA recente, all'angina instabile o a bassa soglia, alla stenosi aortica critica, all'intervento in emergenza ed all'edema polmonare recente sono attribuiti i punteggi più elevati (fig. 4).

Si possono così distinguere le classi così ottenute in 3 gruppi: se il punteggio è da 0 a 15 classe I con probabilità di complicanze cardiache maggiori fino al 15%; se da 16 a 30 punti classe II con probabilità del 30%; se sopra a 30 punti classe III con probabilità > al 60% (fig. 5).

b) Valutazione strumentale.

Rispetto alla stratificazione utilizzando ASA abbiamo di nuovo ottenuto un numero di rischio, più correlato alle complicanze di organo ma non sufficiente all'inquadramento completo per la stratificazione; a questo scopo possono essere utili i tests non invasivi dei cui costi e dei rischi relativi bisogna tener conto dal momento che alla risposta del test è correlata la decisione successiva di sottoporre il paziente a coronarografia con un altro rischio ed un altro costo od a rivascolarizzazione miocardica con un altro rischio ed un altro costo con possibilità di conseguenze spiacevoli e di ritardi nei tempi dell'intervento chirurgico primitivo.

Infatti una forte raccomandazione delle linee guida citate afferma che l'uso dei tests dovrebbe essere limitato solamente ai casi in cui, i risultati comporteranno sicuramente la modifica delle strategie operative.

I tests non invasivi sono costituiti da: funzione ventricolare sinistra, attraverso l'utilizzo sia dei radioisotopi che dell'ecocardiografia e della cineangiocardigrafia; la misura della frazione di eiezione non è un fattore predittivo di eventuale ischemia miocardica, infarto e morte, anche se è utile per inquadrare meglio il paziente in relazione alla patologia di base.

Molto utili i test ergometrici, perché uniscono lo scopo di analizzare la capacità funzionale fisica del soggetto, con quello di rilevare sia la presenza di ischemia che di aritmie, ma hanno limitazioni inerenti sia al tipo di soggetti (vasculopatici) che non possono eseguire il test da sforzo, sia all'analisi per presenza di alterazioni di base all'elettrocardiogramma (tipo blocco di branca sinistro). Sono chiaramente favoriti i tests da stress farmacologici, tallio dipiridamolo ed ecodobutamina, mentre l'ECG secondo Holter ha gli stessi limiti del test ergometrico per quanto riguarda l'analisi dell'ECG ed è necessaria comunque una stratificazione successiva più completa.

L'analisi della letteratura ha mostrato che questi tests da stress farmacologici hanno una specificità da 80 a 100% ed una sensibilità del 60-90% tali da avere un buon margine di sicurezza; tra l'altro l'ecostress alla dobutamina imita più da vicino lo stato iperdinamico del perioperatorio e quindi è considerata più favorita rispetto al tallio dipiridamolo, ma da un punto di vista predittivo

i dati a disposizione non sono definitivi nell'individuare il test ottimale, perchè ci sono delle sovrapposizioni degli intervalli di confidenza al 95%. Quindi c'è una limitazione insita nei tests dovuta molto probabilmente al fatto che gli eventi intraoperatori hanno genesi multifattoriale, per cui sulle complicanze sia immediate che a distanza intervengono dei fattori che nessun test può rivelare in anticipo, per esempio: il sanguinamento, l'anemia, l'ipercoagulabilità, il dolore, lo stress chirurgico.

La conclusione è che questi tests non invasivi sono consigliati in chirurgia vascolare nei pazienti a rischio intermedio soprattutto se il test è negativo, mentre non sono consigliati nei pazienti a basso rischio. Nella chirurgia non vascolare non sono consigliati nei pazienti a rischio intermedio e basso con evidenze scientifiche forti soprattutto per quanto riguarda la chirurgia vascolare.

3 - Pianificazione della strategia operativa

Il 20% dei pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare fanno parte della classe ad alto rischio. Di questi la metà sono pazienti che erano nella classe intermedia e che sono stati riclassificati nella classe ad alto rischio. È necessario chiedersi se per questa classe è indicata sempre la coronarografia ed in caso positivo se è sempre indicata la rivascolarizzazione sia chirurgica che non. Per quanto attiene alla prognosi a breve termine al momento attuale non sono disponibili indagini prospettiche; le indagini retrospettive mirate ad evidenziare se la prognosi a breve termine di pazienti sottoposti a chirurgia vascolare è positivamente influenzata dalla precedente correzione chirurgica della coronaropatia concludono che la riduzione del rischio di complicanze cardiache maggiori è tuttavia controbilanciata dal rischio proprio della procedura di bypass coronarico. Anche per quanto riguarda la prognosi a lungo termine abbiamo a disposizione indagini retrospettive. Eagle ha pubblicato nel 1997 su *Circulation* uno studio dove utilizzando il Coronary Artery Surgery Study Data Base ha analizzato i pazienti che si sono sottoposti ad intervento chirurgico nei 4 anni successivi ad un primitivo intervento di bypass aortocoronarico e li ha paragonati con pazienti simili dal punto di vista della coronaropatia di base, ma che sono stati trattati con terapia medica. La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa in merito alle complicanze cardiache maggiori e questa differenza risulta ancora più evidente per i pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia vascolare maggiore (fig.6). In effetti esiste una forte evidenza a favore della rivascolarizzazione per i pazienti che rientrano nella categoria dei cardiopatici in cui secondo le linee guida della ACC/AHA sarebbe indicato procedere a bypass coronarico indipendentemente dal problema contingente dell'intervento di chirurgia non cardiaca (pazienti con angina instabile refrattaria alla terapia medica massimale, stenosi del tronco comune, malattia trivasale e repressa funzione miocardica, malattia bivasale con stenosi critica prossimale della discendente anteriore e disfunzione ventricolare sinistra).

Il valore dell'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) è molto meno ben stabilito e quindi l'evidenza corrente non supporta l'uso della PTCA al di là delle indicazioni stabilite per i pazienti non chirurgici, anche se questi dati meritano conferma da indagini prospettiche in quanto l'angioplastica è meno costosa e meno rischiosa rispetto all'intervento chirurgico.

Riassumendo e seguendo l'algoritmo presentato (fig. 7) vediamo che di fronte a necessità di chirurgia non cardiaca e il paziente è adulto e giovane, la chirurgia è a basso rischio, non sono presenti malattie sistemiche di nessun tipo, non è necessario procedere ad ulteriori indagini. Tutti gli altri pazienti vengono stratificati attraverso il Cardiac Risk Index di Goldman modificato Detsky e suddivisi in due gruppi principali, raggruppando intermedio ed alto insieme, perché sono equiparabili, quindi classe I (basso rischio) e classe II-III (alto rischio). Di fronte ad una emergenza non c'è tempo per stratificare ed indagare e l'ingresso in sala operatoria è immediato; è importante comunque analizzare tutto quello che è successo durante l'intervento e ristraficare a posteriori,

perché l'infarto perioperatorio comporta una mortalità immediata e a distanza molto elevata del 30-40%.

La possibilità di complicanze maggiori non può tuttavia essere esclusa nei pazienti che hanno ottenuto un basso punteggio globale perché il Cardiac Risk Index è un buon indice predittivo positivo per l'alto rischio, ma non è altrettanto buono come predittivo negativo per il basso rischio; in effetti la classe I è costituita da un range variabile molto esteso di pazienti e pertanto questi pazienti devono essere ulteriormente indagati per la presenza degli "indici di basso rischio" indicati da Eagle e Vanzetto ([fig. 8](#)); questi autori sono andati a vedere quali erano tra i pazienti a basso rischio quelli che avevano fatto le complicanze e poi hanno messo in relazione, attraverso una analisi multivariata, queste con i fattori presenti preoperatoriamente: età >70 anni, anamnesi di angina, diabete mellito, onde Q patologiche, aritmie ventricolari in anamnesi, anamnesi di scompenso cardiaco, anamnesi di infarto, alterazione ST ed ipertensione con criteri ECG di ipertrofia ventricolare severa. Questi precedentemente sono stati considerati fattori di rischio intermedio- basso. Se non sono presenti nessuno di questi fattori od un solo fattore effettivamente la classe è a basso rischio, perché in questi l'incidenza delle complicanze è stata <3%, se invece sono presenti due o più fattori la classe è ristraficata in rischio intermedio, perché le complicanze in questi pazienti sono avvenute dal 3 al 15% dei casi. Nel basso rischio confermato la sala operatoria è accessibile senza necessità di ulteriori indagini. Mentre nel rischio intermedio se la chirurgia non è vascolare il comportamento è come nel basso rischio, se invece la chirurgia è vascolare è necessario utilizzare i tests non invasivi per distinguere i pazienti con risultato negativo e quindi conferma del basso rischio e quelli con risultato positivo che devono seguire il percorso del gruppo etichettato come alto rischio. L'evidenza è forte per quanto riguarda la chirurgia vascolare e debole per la chirurgia non vascolare ([fig. 9](#)).

Nella [fig. 10](#) è rappresentato il potere predittivo del test non invasivo dello studio di Eagle: se i fattori di rischio sono 0 la percentuale di eventi cardiaci è molto bassa, se sono sopra a 2 è oltre il 50% per cui per questi pazienti è necessario predisporre sicuramente una coronarografia. L'utilità di questo test è soprattutto nei pazienti che hanno uno o due fattori di rischio, perché la differenza fra test positivo e test negativo è importante. Vanzetto ha studiato il valore additivo del test al tallio dipiridamolo: se non ci sono difetti reversibili, difetti fissi, indicativi di necrosi, la percentuale di eventi maggiori cardiaci, sia se i fattori di rischio sono da 2 a 4 oppure più di 5, è molto bassa; se invece i difetti sono reversibili e l'ischemia è inducibile, più alto il numero dei fattori presenti più alta l'incidenza delle complicanze ([fig. 11](#)).

Di fronte ai pazienti ad alto rischio ([fig. 12](#)) possono presentarsi tre differenti situazioni tipo: 1) i fattori non sono modificabili, come ad esempio l'età, per cui la situazione deve essere bene analizzata, concordare con il chirurgo ed informare il paziente per una modifica del piano chirurgico, da intervento demolitivo a palliativo o addirittura annullare l'intervento. 2) Presenza di scompenso congestizio, aritmie, valvulopatie od altri fattori che attraverso la consulenza del cardiologo possono essere ottimizzati con la terapia ai fini di ottenere un miglior controllo e stabilizzazione della performance cardiovascolare.

In questo caso è necessario rimandare l'intervento e ad ottimizzazione avvenuta rivalutare attraverso una nuova stratificazione. 3) Presenza di cardiopatia ischemica: la decisione sull'opportunità di procedere ad una rivascolarizzazione miocardica prima dell'intervento di chirurgia non cardiaca dipende soprattutto da quanto la correzione della coronaropatia modifica la prognosi a lungo termine, cioè per questi pazienti sono valide le indicazioni all'intervento di rivascolarizzazione date dalle linee guida indipendentemente dal problema contingente ([fig. 13](#)).

In caso contrario, cioè se non c'è indicazione è opportuno annullare o modificare l'intervento chirurgico come nella prima situazione. Se invece c'è indicazione si discute ancora sul timing ottimale dell'intervento di bypass rispetto a quello non cardiaco ed è consigliabile decidere in ogni singolo caso in base alla gravità della coronaropatia, all'urgenza dell'intervento programmato e dal consenso informato del paziente che deve essere sempre edotto dei rischi per concordare il percorso di cura.

PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI

Per quanto riguarda la bibliografia per un eventuale approfondimento vedere le linee guida redatte dal Gruppo di Studio per l'Anestesia in Cardiocirurgia nel 1999 e pubblicate sulla rivista *Minerva Anestesiol* 2000;66:85-104.

Trattamento intraoperatorio del paziente cardiopatico

Gianni Clementi e Francesco Giordano

Il paziente coronaropatico tollera male le condizioni cliniche in cui si realizza uno sbilanciamento tra apporto e consumo di ossigeno, vale a dire gli stati di desaturazione arteriosa, di anemia, di ipotensione grave e gli stati iperdinamici (1).

Nel contesto della patologia coronarica vanno identificate differenti situazioni cliniche che si associano ad un profilo di rischio operatorio crescente a parità di intervento da eseguire (2-4): l'angina stabile, l'angina instabile, l'infarto pregresso (occorso oltre otto settimane dall'intervento), recente (verificatosi entro cinque-otto settimane dall'intervento) e l'infarto acuto (occorso nei 30 giorni precedenti l'intervento). Tuttavia, prevalentemente in pazienti diabetici con disfunzione del sistema nervoso autonomo (compromissione del parasimpatico cardiaco), l'ischemia miocardica può verificarsi in assenza di angina; si configura così il quadro clinico dell'ischemia silente, il cui riconoscimento identifica una sottopopolazione di pazienti a rischio elevato di infarto e morte cardiaca improvvisa (5).

L'angina stabile è espressione di una stenosi coronarica fissa ed è caratterizzata da una soglia anginosa ben identificabile, mentre nell'angina instabile le lesioni coronariche sono concomitanti ad una spiccata vasoreattività che media un quadro clinico caratterizzato da un rapido progredire dei sintomi verso uno stato di male anginoso. In effetti, nella casistica di Shah et al., l'incidenza di IMA perioperatorio nei pazienti con angina instabile è del 28% (2).

Nel paziente cardiopatico ischemico, l'esistenza di una stenosi coronarica fa sì che il miocardio si trovi talora in situazioni in cui l'ossigeno disponibile (apporto di ossigeno) è inferiore ai bisogni metabolici (consumo di ossigeno). Il rischio di reinfarto è stato stimato del 27%, dell'11% e del 4% rispettivamente nei pazienti sottoposti ad intervento entro 3 mesi, nei 3-6 mesi e oltre 6 mesi da un pregresso infarto miocardico (3). Un parere autorevole sull'argomento è stato recentemente espresso dall'American College of Physicians (ACP), che ha invitato a considerare a rischio aggiuntivo di reinfarto i pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia non cardiaca nelle otto settimane successive ad un episodio infartuale (4). Le cardiopatie valvolari sono da temere maggiormente le stenosi rispetto alle insufficienze valvolari. Tra tutte le valvulopatie è particolarmente temibile la stenosi aortica (6).

Nella stenosi aortica, l'ostruzione critica al flusso e l'ischemia miocardica dovuta ad insufficiente perfusione coronarica possono condurre ad arresto cardiocircolatorio refrattario alle usuali manovre di rianimazione cardiopolmonare.

Nel caso di stenosi mitralica l'ipertensione del circolo polmonare e la diminuita compliance polmonare rappresentano le alterazioni fisiopatologiche più rilevanti.

Nei pazienti con insufficienza mitralica e/o aortica, l'evenienza di bradicardia e l'aumento delle resistenze vascolari sistemiche aumentano la frazione di rigurgito; queste condizioni cliniche possono pertanto condurre ad un deterioramento dell'assetto emodinamico.

Breve accenno merita il trattamento del paziente dalla premedicazione all'inizio dell'induzione dell'anestesia dato che la metà degli episodi ischemici avviene in tale periodo (1).

Con l'eccezione di alcuni farmaci (nitroglicerina, nifedipina), che vengono assorbiti rapidamente attraverso la mucosa sottolinguale e possono essere somministrati d'urgenza rispettivamente in occasione di crisi anginose e di crisi ipertensive, la via di somministrazione di scelta dei medicinali cardiovascolari nel periodo perioperatorio è quella endovenosa.

La somministrazione endovenosa consente infatti di prescindere dalla variabilità nella risposta al farmaco dovuta all'alterazione dei processi di assorbimento, di individuare esattamente la dose di farmaco che produce l'effetto desiderato e di mantenere tale effetto costante mediante infusione endovenosa. Tali obiettivi possono essere raggiunti quando la somministrazione dei farmaci cardiovascolari viene effettuata con precisione, vale a dire mediante pompe infusionali in vie venose dedicate. A questo proposito, per quanto consigliabile nei pazienti con compenso labile, non esistono dati certi a supporto della pratica di incannulare sistematicamente un vaso venoso centrale al fine di infondere farmaci.

È comunque sconsigliabile l'infusione di più farmaci cardiovascolari in un unico condotto venoso utilizzando prolunghe e raccorderie, come pure l'infusione in una stessa linea venosa di farmaci cardiovascolari e liquidi di riempimento. In entrambi i casi, modificare la velocità di infusione di una soluzione significa modificare la velocità di somministrazione del volume di liquido (e ovviamente la quantità di farmaco) che è contenuto distalmente al raccordo, cosa che può causare alterazioni emodinamiche tanto più gravi quanto maggiore è la concentrazione dei farmaci in soluzione.

Come ultima osservazione di carattere generale va ricordato che l'impiego della via intramuscolare deve essere considerato con cautela nei pazienti in terapia anticoagulante - e molti pazienti cardiopatici lo sono - per il rischio di ematomi nel punto di iniezione.

Aspetti specifici sulla terapia con farmaci cardiovascolari

Esiste consenso nel ritenere che un paziente ben compensato sul piano clinico grazie ad una terapia medica adeguata sia nelle condizioni migliori per reggere lo stress del periodo perioperatorio e che, al fine di garantire un compenso clinico ottimale, la terapia assunta cronicamente debba essere continuata perioperatoriamente.

Di fatto, non sono note interazioni tra farmaci cardiovascolari ed anestetici di entità tale da rendere necessaria la sospensione preoperatoria dei primi. Al contrario, è stato dimostrato che la sospensione dei medicinali cardiovascolari può essere associata ad alterazioni emodinamiche (25,27).

Quanto alla somministrazione della terapia *prima dell'intervento*, l'assunzione di acqua nell'ora precedente l'induzione dell'anestesia è da ritenersi sicura nei pazienti senza patologie dell'apparato

gastroenterico. Pertanto, la terapia può essere assunta per via orale alle dosi abituali prima dell'intervento.

Quanto alla somministrazione della terapia *dopo l'atto chirurgico*, nel caso in cui questo non comporti o non si accompagni ad alterata funzionalità gastrointestinale ed il paziente sia ben collaborante, la terapia potrà essere assunta come di consueto. Nel caso invece in cui la via enterale sia preclusa, è necessario considerare altre modalità di assunzione dei farmaci cardiovascolari per evitare la ripresa della sintomatologia cardiologica (in relazione al naturale esaurimento dell'effetto terapeutico dei farmaci precedentemente assunti) e/o l'insorgenza di sindromi da sospensione. Queste ultime, descritte per gli α_2 -agonisti e i b-bloccanti, si manifestano come crisi ipertensive con tachiaritmie, che a loro volta causano ischemia miocardica.

A tutt'oggi, gli studi mirati ad evidenziare una possibile relazione tra mantenimento o sospensione della terapia cardiovascolare ed incidenza di complicanze cardiovascolari perioperatorie in popolazioni a rischio sono pochi ed esclusivamente limitati a soggetti con cardiopatia ischemica, che è di gran lunga la cardiopatia più frequente. A dispetto del numero esiguo, i risultati che emergono da tali studi sono rilevanti sul piano clinico.

Per quanto attiene ai b-bloccanti - e all'acido acetilsalicilico - è stato dimostrato (evidenza forte) che l'incidenza e la gravità dell'ischemia miocardica perioperatoria è significativamente inferiore nei pazienti coronaropatici o con fattori di rischio per coronaropatia che giungono all'intervento di chirurgia non cardiaca con la terapia b-bloccante mantenuta fino all'immediato preoperatorio e ripresa precocemente nel postoperatorio (25). L'azione cardioprotettiva dei b-bloccanti è conseguente all'effetto inotropo e cronotropo negativo che, limitando la risposta cardiaca in contrattilità e frequenza allo stimolo algogeno, riduce il consumo di ossigeno del miocardio, di cui al tempo stesso migliora la perfusione.

A fronte dei benefici enunciati, la terapia perioperatoria con b-bloccanti non è esente da rischi iatrogeni, specie in contesti clinici complessi (pazienti con riserve limitate in condizioni critiche). L'impossibilità ad aumentare la portata cardiaca per effetto della terapia b-bloccante può infatti condurre a non soddisfare le richieste tissutali, specialmente quando coesistono anemia, ipovolemia, febbre, stati di ipercatabolismo. Ove possibile, una opportuna correzione di tali condizioni, unitamente alla messa in atto di un monitoraggio emodinamico adeguato, diventa di importanza determinante.

Per quanto raccomandata, la somministrazione perioperatoria di calcio antagonisti e nitrati non risulta essere associata ad un effetto preventivo sull'ischemia perioperatoria evidente quanto quello emerso per i b-bloccanti. Questo verosimilmente a ragione del meccanismo stesso d'azione di questa classe di farmaci. Nei pazienti in terapia con calcio-antagonisti e nitrati, infatti, la risposta in frequenza cardiaca allo stimolo simpatico può non essere marcatamente depressa. Lo stimolo algogeno può quindi essere responsabile di uno squilibrio acuto tra apporto e consumo di ossigeno, con conseguente ischemia.

In questo contesto, l'impiego perioperatorio degli α_2 -agonisti potrebbe trovare uno spazio proprio, tanto più se si considera il fatto che questi farmaci sono provvisti d'azione sedativa, ansiolitica ed analgesica e limitano l'entità del brivido postoperatorio, che comporta rilevante consumo di ossigeno (26).

Considerazioni particolari vanno fatte in merito all'impiego perioperatorio di ACE-inibitori, una classe di farmaci largamente utilizzati in pazienti con ipertensione arteriosa e con deficit di pompa cardiaca. In pazienti ipertesi trattati con ACE-inibitori, l'induzione della narcosi si può

accompagnare a severi episodi ipotensivi, talora correggibili solo ricorrendo a farmaci vasopressori. Per questo motivo alcuni Autori consigliano, nel preoperatorio, di sospendere l'ACE-inibitore, sostituendolo con antipertensivi di altra classe farmacologica. I tempi minimi consigliati di sospensione dell'ACE-inibitore prima di un intervento chirurgico sono di 12 h per il captopril e il quinapril e di 24 h per l'enalapril, il linosipril e il ramipril (27). Ammesso che la sospensione dell'ACE-inibitore possa essere ritenuta praticabile nel contesto di una cardiopatia ipertensiva, bisogna riflettere sull'opportunità di tale comportamento nei pazienti con funzione contrattile depressa, in cui l'ACE-inibitore è il vasodilatatore più largamente utilizzato. In questi pazienti infatti un aumento del postcarico può accompagnarsi a scompenso cardiocircolatorio acuto. L'esperienza maturata su pazienti in attesa di trapianto cardiaco sottoposti a procedure di chirurgia non cardiaca consente di affermare che il trattamento perioperatorio dei soggetti in precario compenso cardiocircolatorio non può essere standardizzato ma deve, in ogni singolo caso, essere guidato dal monitoraggio emodinamico (vedi oltre).

Sebbene gli antiaritmici di classe Ia e Ib interferiscano con i curari non depolarizzanti (prolungandone la durata d'azione), l'eventuale terapia antiaritmica in corso deve essere mantenuta nel periodo perioperatorio per evitare la ripresa delle aritmie. Per quanto siano stati riportati casi di ipotensione refrattaria, bradicardia resistente all'atropina e dissociazione atrioventricolare nei pazienti in trattamento con amiodarone (28), la sospensione di tale terapia nel preoperatorio è inopportuna per ragioni cliniche (ripresa delle aritmie) e farmacocinetiche (il tempo di emivita dell'amiodarone è pari a 29-100 giorni).

Per quanto attiene ai pazienti in trattamento endovenoso continuo con inotropi, nel perioperatorio, l'infusione di questi farmaci non va sospesa ma ottimizzata. A tal fine, il monitoraggio emodinamico è necessario. L'induzione della narcosi può associarsi a ipotensione (da deficit contrattile del cuore) con ipoperfusione, contenibile in parte somministrando gli anestetici lentamente, alle dosi minime possibili per ottenere l'effetto desiderato e tenendo conto del fatto che la latenza dell'effetto può essere marcatamente aumentata. Nel corso dell'intervento, le variazioni volumiche acute vanno contrastate e prontamente corrette. Allo stesso modo devono essere corrette le disionie, che possono causare gravi turbe del ritmo cardiaco. La presa in carico del cardiopatico inizia con l'esame clinico, il colloquio col paziente e la prescrizione della preanestesia. Obiettivo della premedicazione è indurre una modesta sedazione e ridurre l'ansia (e lo stato iperdinamico che ad essa si associa) senza tuttavia causare eccessiva sedazione e depressione respiratoria. Questi obiettivi sono generalmente soddisfatti utilizzando blande dosi di benzodiazepine, che al momento rappresentano la classe di farmaci di impiego più comune in premedicazione. In contesti particolari (pazienti cardiopatici e ipertesi, candidati ad interventi di chirurgia vascolare) può essere opportuno utilizzare un farmaco ad azione α_2 -agonista in alternativa o in associazione con le benzodiazepine.

Nei pazienti con angina stabile o precedentemente sottoposti a bypass aortocoronarico o angioplastica, come precedentemente detto, l'obiettivo perioperatorio è evitare valori estremi di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca. Tuttavia, poichè episodi ischemici possono talora verificarsi anche in assenza di fattori causali immediatamente evidenti, è importante mettere in atto un monitoraggio emodinamico adeguato.

Nei pazienti con angina a bassa soglia, con angina instabile o infarto recente va valutata la possibilità di trattare la coronaropatia prima di effettuare l'intervento di chirurgia non cardiaca. Nel caso in cui questo rivesta carattere d'urgenza o d'emergenza e sia un intervento ad elevato rischio di complicanze cardiache (es: chirurgia vascolare) è da considerare la messa in atto di un monitoraggio emodinamico ed è da valutare, anche in relazione con la realtà operativa in cui l'anestesista si trova ad operare, la possibilità di utilizzare perioperatoriamente la contropulsazione aortica.

I pazienti valvulopatici anche quelli con la semplice aorta bicuspidale, che non ha altre implicazioni emodinamiche, devono effettuare la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva (28).

Nei pazienti con stenosi aortica in classe non chirurgica (cioè con gradiente transvalvolare aortico di picco <50 mm Hg e frazione di eiezione del ventricolo sinistro buona), gli obiettivi da soddisfare sono: il mantenimento di un ritmo sinusale con frequenza compresa tra 65 e 90 battiti/minuto, il mantenimento di una volemia normale e di resistenze sistemiche medio-alte. L'ipotensione, specie diastolica, e la tachicardia vanno prontamente corrette. Nei pazienti con stenosi aortica critica, la correzione della valvulopatia mediante sostituzione valvolare o valvulotomia percutanea deve precedere, ove possibile, l'esecuzione dell'intervento di chirurgia non cardiaca. Se questo non fosse differibile, nel contesto clinico di edema polmonare franco o pre-edema, si può considerare la possibilità di una contropulsazione aortica perioperatoria. Va da sé che questa misura terapeutica può essere praticata solo in contesti particolari, vale a dire laddove esista un buon rapporto di collaborazione con il consulente cardiologo e vi sia concretamente la disponibilità di un contropulsatore aortico. Nella stenosi mitralica serrata la correzione della valvulopatia dovrebbe precedere, ove possibile, l'esecuzione dell'intervento di chirurgia non cardiaca. Nelle stenosi mitraliche, anche in classe non strettamente chirurgica (cioè con area mitralica >1.5 cm²) sono spesso presenti fibrillazione atriale (cronica o parossistica), ipertensione polmonare e sovraccarico ventricolare destro. Il ritmo sinusale è importante per il compenso emodinamico. Tuttavia, nei pazienti in fibrillazione atriale cronica, il ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione elettrica o farmacologica è spesso impossibile. In questi soggetti, pertanto, la fibrillazione atriale va accettata. Nel caso in cui la frequenza di risposta ventricolare sia molto elevata, è tuttavia giustificato intervenire farmacologicamente, poichè solo la riduzione della frequenza ventricolare consente un riempimento ventricolare adeguato, da cui dipende criticamente la portata cardiaca. Nel paziente con stenosi mitralica è poi necessario mantenere normale la volemia, contrastare l'eccessiva vasodilatazione sistemica ed evitare (o correggere) gli stati di ipossiemia, ipercapnia e acidosi metabolica che aumentano i valori di pressione polmonare, già elevati in questa patologia. L'intervento, dove non esistano condizioni cliniche che ne rendano inopportuno il differimento, deve aver luogo dopo il raggiungimento delle condizioni di compenso cardiovascolare migliori possibili con la terapia medica. L'obiettivo perioperatorio è evitare brusche cadute del precarico, repentini aumenti del postcarico e le situazioni, anche iatrogene, che deprimono la già scadente contrattilità.

Noto il motivo per cui è stato impiantato uno stimolatore endocavitario (tipo di bradiaritmia), se ne devono conoscere tipo (stimolatore monocamerale o bicamerale) e modalità di programmazione (stimolazione fissa o demand; soglia di stimolazione e frequenza di stimolazione). Nel caso di interventi di chirurgia maggiore in pazienti totalmente dipendenti da pace-maker oppure di interventi in cui si prevede estensivo uso di bisturi elettrico, può essere opportuno riprogrammare lo stimolatore da modalità demand (VVI) a fissa (VOO) ed aumentare la frequenza di stimolazione. Generalmente i pace-maker vengono impostati a 70-75 battiti/minuto. Tale frequenza tuttavia può non essere sufficiente a garantire l'incremento di portata cardiaca desiderabile nel corso dell'intervento chirurgico e nel postoperatorio. Nel caso in cui la riprogrammazione non sia possibile, va considerata la possibilità di posizionare un elettrostimolatore endocavitario flottante.

Un problema particolare è rappresentato dall'interferenza del bisturi elettrico nel funzionamento del pace-maker e dei defibrillatori impiantabili.

Per ridurre l'entità dell'interferenza tra pace-maker ed elettrobisturi è necessario impiegare elettrocauteri bipolari (anziché unipolari), limitandone l'uso a brevi scariche. Inoltre la piastra isolante a contatto col paziente deve essere posta il più lontano possibile dalla scatola del pace-maker evitando che questa sia situata tra la piastra e il campo operatorio.

Pazienti con protesi valvolari meccaniche. Le problematiche peculiari in questi pazienti sono in relazione alla necessità di un'anticoagulazione cronica (vedi: Aspetti specifici sulla terapia con farmaci attivi sull'emostasi) e all'elevata suscettibilità alle infezioni della valvola protesica.

I portatori di protesi valvolari, e quelli con aorta bicuspidi devono effettuare la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva in occasione di procedure diagnostiche e terapeutiche potenzialmente associate a batteriemia (incluse le procedure odontoiatriche!) e di fatti flogistici a possibile eziologia batterica (flogosi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, escoriazioni cutanee (28). L'anestesia generale e loco-regionale, se correttamente applicate, non presentano differenze importanti in merito al rispetto della funzione cardiaca. La scelta di una particolare tecnica quindi deve essere effettuata in base al tipo di procedura chirurgica, alle caratteristiche fisiche e psicologiche del paziente, alla familiarità dell'anestesista con la tecnica prescelta, all'ambiente in cui avrà luogo il decorso postoperatorio (con speciale riferimento alla possibilità di trasferire il paziente in un ambiente intensivo).

Allo stato attuale delle conoscenze, anche per quanto attiene all'incidenza di complicazioni cardiovascolari perioperatorie, non pare esista differenza tra tecniche di anestesia generale e loco-regionale (71). Vale la pena di ricordare a questo proposito il lavoro di Shah (2), che stima pari al 3% l'incidenza di infarto miocardico dopo interventi in anestesia loco-regionale ed identifica i pazienti diabetici ed i coronaropatici con ischemia silente come sottogruppi di pazienti a rischio di complicanze particolarmente elevato. Il monitoraggio di base deve prevedere la rilevazione in continuo dell'ECG con cavo a 5 derivazioni e possibilmente 2 derivazioni in lettura continua simultanea (preferibilmente D₂ e V₄ o V₅), pulsossimetria, capnometria, rilevazione della temperatura nasofaringea e pressione arteriosa cruenta. La gestione della volemia non può prescindere dalla valutazione oraria, oltre che delle perdite chirurgiche, della diuresi. Per gli interventi di classe A e buona parte di quelli in classe B, è opportuna la incannulazione di un vaso centrale per la valutazione della pressione venosa centrale.

Tecniche supplementari di monitoraggio (analisi del tratto ST, cateterismo destro, ecografia transesofagea) devono essere messe in atto in casi selezionati.

L'incuneamento con catetere di Swan Ganz nel paziente ischemico non è da identificare con il precarico ma serve ad evitare che cambiamenti di compliance di natura ischemica siano la causa di eventi acuti intraoperatori di edema polmonare od ischemia subendocardica da sovraccarico (Fluid Challenge, leg lifting, od altre sconsigliate manovre che vengono usate per evitare il posizionamento del catetere in polmonare ma risultano pericolose nel coronarico ischemico (35).

Il funzionamento del ventricolo sinistro è sotto il controllo di tre parametri: preload, afterload e contrattilità cardiaca. Sebbene il catetere di Swan-Ganz misurando la gittata cardiaca e la pressione di occlusione polmonare (PAOP) faciliti la valutazione clinica della funzione cardiaca globale, questi parametri hanno limiti significativi nel fatto che un catetere posto nel cuore destro è utilizzato per stimare la funzione del sinistro.

Nel muscolo isolato il **preload** è definito come la forza di stiramento al quale la fibra muscolare è sottoposta in posizione di rilasciamento: Nel cuore intero si sostituisce la lunghezza della fibra con il volume telediastolico, che per una normale compliance del ventricolo sinistro si considera correlato con la pressione telediastolica.

Analogamente l'**afterload** è definito come la forza che si oppone all'accorciamento del muscolo. Nel cuore intero è lo stress imposto alla parete ventricolare durante la sistole. Clinicamente viene usato il dato di $SVR=(MAP-RAP)/CO$. Siccome ogni parametro di questa equazione ha il suo

marginale di errore, il dato stesso deve essere interpretato con cautela, soprattutto per non trattare come vasocostrizione la sindrome in cui il calcolo di resistenze elevate è dovuto alla gittata estremamente bassa, ciò per evitare trattamenti farmacologici inappropriati.

Il catetere di Swan-Ganz fornisce utili dati sulla variazione della volemia intraoperatoria, portata cardiaca e sulle resistenze vascolari, a patto che queste ultime siano valutate attentamente e non identificate con vasocostrizione quando la componente cardiaca è bassa e cioè nelle condizioni in cui l'indice cardiaco è inferiore a 2 litri, in questo caso bisognerà cercare di aumentare la gittata cardiaca e migliorare il preload, per poi agire con cardiocinetici.

Lo Swan-Ganz a fibre ottiche in aggiunta consente la misurazione in continuo della saturazione venosa mista di ossigeno (SvO_2) che, una volta escluse variazioni importanti di SaO_2 e di emoglobina, è indicativa di variazioni (nello stesso senso) della portata cardiaca.

L'impatto dell'impiego intraoperatorio del cateterismo cardiaco destro nella gestione dei pazienti è stato valutato dall'ASA nel 1993 (30). Dagli studi esaminati non sono emerse evidenze forti per motivare l'impiego intraoperatorio del catetere di Swan-Ganz, il cui utilizzo è consigliabile solo nelle situazioni che prevedibilmente espongono il paziente ad elevato rischio di compromissione emodinamica.

Nella nostra esperienza, il posizionamento intraoperatorio del catetere di Swan-Ganz è consigliabile negli interventi caratterizzati da elevato stress emodinamico e marcato spostamento di fluidi tra il compartimento centrale e i comparti tissutali. Esso è inoltre utile nei pazienti con depressa funzione contrattile, in cui la conoscenza del valore di pressione venosa centrale non è indicativa delle pressioni di riempimento nelle cavità sinistre e pertanto non può essere impiegata per guidare la terapia cardiovasoattiva. L'Ecografia transesofagea (TEE) fornisce informazioni qualitative e quantitative di elevato valore diagnostico sulla volemia, sulla cinesi globale e segmentaria di entrambi i ventricoli e sull'apparato valvolare cardiaco.

Per quanto attiene specificamente alle variazioni della cinesi segmentaria in concomitanza di episodi ischemici, i riscontri ecocardiografici sono più numerosi e più precoci rispetto alle corrispondenti modificazioni elettrocardiografiche. Malgrado al momento attuale ci sia poca evidenza diretta che la diagnosi di ischemia miocardica mediante TEE migliori la prognosi, l'ASA nel suo documento del 1996 conclude che tale evidenza si può desumere indirettamente dagli studi che dimostrano come un precoce trattamento dell'ischemia e dell'infarto miocardico migliorino la sopravvivenza (31).

Il rischio di ischemia miocardica è maggiore nelle prime 48-72 h postoperatorie; pertanto le misure di monitoraggio dell'ischemia miocardica devono essere protratte almeno per questo periodo. In presenza di risposta iperdinamica allo stimolo chirurgico (sternotomia), gli anestetici inalatori provocano nei suddetti pazienti una consistente riduzione dell'apporto ematico senza diminuire il consumo di ossigeno miocardico.

La vasodilatazione del letto coronarico può essere provocata dalla stessa ischemia miocardica attraverso la produzione di adenosina, che essendo il fattore più importante per la vasodilatazione coronarica ha permesso di introdurre il concetto di riserva vascolare coronarica. I farmaci anestetici agiscono sia direttamente sul circolo coronarico sia con la mediazione di impulsi nervosi generati da riflessi barocettori.

Sembra confermato che l'apporto di ossigeno miocardico sia più importante del consumo nella genesi dei fenomeni ischemici. Il concetto è insito nell'indice di Buffington, cioè il rapporto tra

pressione arteriosa media e frequenza cardiaca si usa come indicatore di ischemia miocardica regionale. Buffington osservò 16249 pazienti classificati dalla CASS come cardiopatici ischemici, trovando nel 23% di essi predisposizione anatomica al furto coronarico. Per valutare la riserva coronarica di un paziente e quindi la sua capacità di affrontare l'intervento programmato è necessaria la prova da sforzo con scintigrafia al tallio o in alternativa la vasodilatazione farmacologica con dipiridamolo. L'ecografia preoperatoria permette di valutare le alterazioni funzionali legate a ridotta riserva coronarica, simulando le alterazioni indotte dalla tachicardia, spesso presente durante l'intervento, inducendola con la dobutamina. Particolare attenzione merita la ricerca di episodi di ischemia silente la cui presenza è spesso svelata dall'ECG dinamico.

Nel postoperatorio immediato tali situazioni sono fondamentalmente dovute al brivido e al dolore. Pertanto, un buon riscaldamento corporeo e una terapia analgesica adeguata costituiscono i presupposti per un decorso postoperatorio non complicato da problematiche di natura cardiaca, si possono inoltre usare farmaci come il tramadolo o la meperidina che abbassano la soglia del brivido di circa un grado.

Indipendentemente dall'adeguatezza della terapia analgesica, nel periodo postoperatorio l'organismo deve affrontare uno stato di stress dovuto in ogni caso ad un aumentato catabolismo e, talora, ad anemia, ipovolemia e ipertermia. Nel paziente cardiopatico, data la spesso limitata possibilità di adeguare la portata cardiaca negli stati di stress, il verificarsi di queste situazioni cliniche comporta il concreto pericolo di una inadeguata perfusione tissutale. Una cura particolare va quindi posta nell'evitare gli squilibri volemici e nel trattare gli stati ipertermici (32).

Quanto alla relazione tra anemia e ischemia miocardica intra e postoperatoria, un recente lavoro di Hogue et al (39) ha dimostrato che l'incidenza di complicanze ischemiche è maggiore nei pazienti anziani con valori di ematocrito $<28\%$, specialmente se coesiste tachicardia. Questa evidenza motiva il consiglio di considerare come soglia per la trasfusione nel paziente critico un valore di emoglobina di 10 g/dl (34). Mentre il ruolo di pompa del cuore è stato sufficientemente studiato nello shock (52) dove è mancata la dimostrazione del fatto che l'uso dei cardiocinetici migliorasse l'outcome dei pazienti in shock settico in "Oxygen supply dependency".

La valutazione del quadro emodinamico risulta utile nel prevenire il danno ischemico miocardico pur annotando tutti i limiti del monitoraggio con catetere di Swan Ganz, esso è tuttora poco utilizzato nel nostro paese (49) rispetto agli altri paesi europei e del Nord America ed è insostituibile per un'adeguata protezione miocardica in tutti gli stati di shock.

La definizione dei tre tipi di shock inoltre non è netta in quanto il persistere di ipoperfusione splancica può trasformare il cardiogeno in settico mentre l'ipovolemico può esitare in SIRS e quindi in shock settico. I farmaci cardiocinetici vanno usati attentamente in funzione del loro effetto sul circolo splancico anche per questo (44).

L'osservazione che i pazienti capaci di produrre maggiori gittate cardiache avevano maggiore sopravvivenza non è ripetibile aumentando la gittata cardiaca con farmaci cardiocinetici (45,52) anzi l'effetto calorigenico di adrenalina noradrenalina e dopamina possono accentuare l'ischemia miocardica costringendo il ventricolo sinistro ad un inutile e dannoso lavoro.

Questi farmaci vanno usati in caso di insufficienza documentata del ventricolo destro per migliorare la perfusione sistolica dello stesso limitando al massimo l'effetto negativo sulla frequenza cardiaca usando un precarico adeguato.

Notevole importanza va attribuita alla funzione diastolica del ventricolo sinistro (specialmente nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra) . Il rapporto tra l'altezza massima del picco della velocità di flusso (E:A ratio), rilevati con echodoppler transmitralico risente significativamente delle resistenze periferiche e della pressione di perfusione coronarica.

Per ottenere un adeguato riempimento del ventricolo destro nello shock ipovolemico incipiente la "upstream pressure" descritta da Guyton (36), che è la pressione che normalmente viene mantenuta dalla vis a tergo , è mantenuta inizialmente con una vasocostrizione ma ad un certo punto questa diverrà insufficiente e si avrà una caduta critica del ritorno venoso.

La "downstream pressure" (36) avrà inizialmente la funzione di mantenere il gradiente pressorio, purtroppo questo fenomeno è limitato dal collasso dei vasi venosi che diventano componenti resistivi nel momento in cui collassano. La protezione miocardica negli stati di shock vede il ventricolo destro assumere importanza determinante e di ciò è opportuno tenere conto prima di trattare l'aspetto farmacologico del problema.

Emodinamicamente il ventricolo destro pompa contro un circolo polmonare a basse resistenze e ciò comporta che la curva pressione volume ha forma triangolare, nel caso in cui si abbia un aumento della pressione polmonare tale curva diviene quadrata rendendo possibile il calcolo dell'elastance del ventricolo destro allo stesso modo del sinistro (37). Il preload del ventricolo destro in condizioni normali è scarsamente correlato con il volume telediastolico. Il ventricolo destro risponde alla riduzione della contrattilità con tre meccanismi:

1. riduzione della componente settale che condivide col sinistro;
2. dilatazione per l'aumento del residuo telediastolico;
3. ed infine il più lento rilasciamento diastolico nell'ipertensione polmonare favorisce la sistole ventricolare sinistra.

Meno sviluppato del sinistro e la sua perfusione coronarica è sistodiastolica, l'estrazione di ossigeno è sempre massimale per cui un incremento delle richieste metaboliche è ottenuto con un aumento della vasodilatazione per lo più ad opera dell'adenosin monofosfato che dopo la Circolazione Extracorporea aumenta di 100 volte (67). I segni clinici di insufficienza del VD sono di difficile interpretazione.

L'innalzamento della pressione atriale destra spesso manca mentre la sua morfologia cambia mostrando onda y profonda ed onda v elevata. La derivazione V4r è utile nella valutazione dell'ischemia del ventricolo destro. da valutare l'utilità della misurazione della frazione di eiezione ventricolare destra in quanto non modificata dal precarico come la sinistra mentre risponde alle variazioni di postcarico.

Durante la ventilazione meccanica la pressione inspiratoria e la intratoracica media sono positive e ciò determina una brusca riduzione del preload ventricolare destro. Se il polmone è gravemente iperespanso, come nel caso di iperinflazione dinamica in COPD anche l'afterload del ventricolo dx entra in equazione. Il risultato è una caduta della pressione sistemica che si osserva comunemente in sala operatoria all'induzione di pazienti ipovolemici o disidratati. L'incremento della pressione intratoracica è determinato da fattori come la compliance polmonare e quella della parete toracica.

Maggiore sarà la pressione intrapleurica quando la compliance polmonare sarà alta e quella toracica bassa. La riduzione della pressione sistemica col ritorno venoso ostacolato dalla pressione

intratoracica può essere misurato con il delta down (37) osservato dopo l'inspirazione a pressione positiva aspettando un secondo circa. La pressione positiva influenza il ventricolo sinistro spremendo il sangue dell'albero polmonare e spostando il setto verso destra, ne risulta un aumento dello stroke volume del ventricolo sinistro e il polso arterioso avrà un incremento delta up che sarà minimo nello shock ipovolemico, massimo in quello congestizio (cardiogeno).

La protezione miocardica deve essere ottimizzata in relazione al metabolismo miocardico negli stati di shock, l'argomento è ancora controverso ma all'introduzione della GIK (Soluzioni ripolarizzanti a base di insulina e potassio) (38) non è seguita conferma dell'effettivo beneficio dell'infusione di tali soluzioni in quanto il cuore digiuno riesce ugualmente a mantenere elevati livelli di glicogeno cardiaco inibendo la glicolisi (38).

Quando e come usare farmaci vasopressori una volta reso ottimale il precarico con opportuni carichi idrici (fluid challenge) rappresenta il momento determinante per la protezione miocardica negli stati di shock. Agenti potenziali includono dopamina, noradrenalina, adrenalina e fenilefrina. Prima di passare in rassegna l'uso di tali farmaci è fondamentale capire che nel corso di trattamento dello shock quello che è desiderabile può rapidamente trasformarsi in effetto negativo ed inoltre lo stesso farmaco agisce in modo diverso a seconda del fatto che l'organo perfuso mantenga o meno la capacità di autoregolazione del flusso.

Per quanto attiene al miocardio l'uso di noradrenalina è stato notevolmente rivalutato per la capacità di recuperare la funzione del ventricolo destro attraverso un aumento della pressione sistolica e dei recettori alfa1 e beta1 di entrambi i ventricoli (50).

Dosi di noradrenalina comprese tra 0,01 e 3 mcg/kg/min sono indicate nello shock in fase settica (46) naturalmente con l'adeguata monitoraggio emodinamica. Nella titolazione farmacologica è utile avvalersi del monitoraggio delle resistenze periferiche.

Per quanto attiene lo shock emorragico-ipovolemico la protezione miocardica è determinata non solo dalla qualità e quantità delle infusioni di fluidi e sangue somministrati ma dalla loro embricazione con farmaci che possano ridurre la necessità di tali infusioni che hanno sempre effetti collaterali pesanti.

Particolare importanza hanno le osservazioni sulla incapacità dell'albumina di ridurre la mortalità e l'aumento di mortalità correlato con l'uso di sangue conservato da più tempo (34).

Al momento attuale non è presente in letteratura uno studio prospettico e controllato che abbia esaminato la capacità preventiva, del by-pass aorto coronarico, nel ridurre il rischio cardiaco prima della chirurgia d'elezione non cardiaca. Una serie di studi retrospettivi hanno studiato il problema ed hanno dimostrato un effetto protettivo del by-pass nel diminuire il rischio cardiaco dell'intervento susseguente. Tra questi, lo studio più ampio, con 1600 pazienti, ha rivelato una differenza di mortalità tra i malati che sono stati precedentemente sottoposti ad intervento di by-pass (0.9%) e quelli che non lo sono stati (2.4%). Il limite di questo studio è rappresentato dal fatto che non si è tenuto conto della mortalità che deriva dall'intervento di by-pass stesso. Pertanto, quando si deve decidere se rivascolarizzare o meno un paziente prima di sottoporlo ad intervento chirurgico non d'elezione, bisogna valutare la probabilità a priori che il malato sia affetto da CAD, il rischio che deriva dalla rivascolarizzazione e il rischio dell'intervento di chirurgia non cardiaca.

In altri due studi, di Fleisher et al (20) e di Mason et al (19), si è dimostrato che è meno rischioso sottoporre i malati, con sospetta CAD, direttamente a chirurgia vascolare che studiarli con coronarografia e successivamente trattarli con l'intervento di by-pass. Nei malati che devono essere

sottoposti ad interventi non cardiaci e non vascolari questa relazione è ancora più forte visto che questo tipo d'interventi hanno una probabilità a priori di eventi cardiaci inferiore a quelli di chirurgia vascolare che pertanto hanno un rischio di mortalità incomprimibile (21).

Il catetere di Swan-Ganz è in grado di fornire importanti informazioni riguardo la terapia intensiva a cui sottoporre i malati cardiologici. Il suo utilizzo, in realtà, deve tener conto dei costi e dei rischi di complicanza che lui stesso determina. In letteratura esistono numerosi studi che hanno valutato l'influenza del catetere sulla mortalità e sui costi dei malati monitorizzati con tale sistema. Lo studio più rappresentativo è quello di Connors et al (22) che ha dimostrato che l'utilizzo del catetere in arteria polmonare aumenta sia il rischio di mortalità sia la spesa sanitaria dei malati ai quali è stato inserito.

Questo articolo è stato uno stimolo fondamentale grazie al quale le più importanti società scientifiche coinvolte nel problema si sono incontrate ed hanno messo a punto dei progetti per studiare in modo approfondito la questione. Un risultato è rappresentato dalla formazione del gruppo "Pulmonary Artery Catheterization and Clinical Outcome" (PACCO) che nel tempo ha messo a punto un progetto educativo per il catetere in arteria polmonare (PACEP). L'obiettivo ultimo del PACEP è quello di sviluppare una certificazione che attesti la reale capacità di ogni medico che voglia utilizzare il catetere. Una delle principali cause, infatti, che rende inutile se non pericolosa una simile metodica di monitoraggio consiste nel fatto che molte volte i dati che il catetere fornisce non sono correttamente interpretati.

L'obiettivo principale del trattamento intraoperatorio del malato cardiopatico consiste nel ridurre la domanda cardiaca di ossigeno aumentandone, contemporaneamente, l'offerta.

La domanda cardiaca di ossigeno del ventricolo sinistro dipende dalla frequenza e contrattilità cardiaca e dalle condizioni di carico del ventricolo.

La frequenza cardiaca è il più importante parametro da regolare per diminuire il consumo di ossigeno. Un aumento di tale parametro, infatti, non solo determina un aumentato consumo di ossigeno ma riduce ulteriormente la perfusione delle regioni cardiache distali alla stenosi coronarica perché diminuisce la durata della diastole.

Il precarico ed il postcarico ventricolari influenzano il consumo di ossigeno alterando, rispettivamente, la tensione parietale di fine sistole e di fine diastole.

Tra gli altri fattori in grado di influenzare il rapporto domanda/offerta di ossigeno vi sono tutti quei fattori coinvolti nella reologia ematica, l'ematocrito ed i circoli collaterali coronarici.

Tutti gli approcci farmacologici volti a diminuire l'incidenza di complicanze ischemiche perioperatorie, di conseguenza, cercano di aumentare l'apporto di ossigeno cardiaco diminuendone il consumo. Non esiste, al momento il farmaco ideale per il trattamento di tutti i pazienti coronaropatici data la multifattorialità dell'eziologia dell'ischemia coronarica. Ciononostante, nella maggior parte dei malati con CAD la prevenzione dell'ischemia cardiaca produce un rapporto costo beneficio migliore rispetto alla strategia del "wait and see".

Attualmente, l'unico trattamento per il quale si è dimostrata l'efficacia nel ridurre la mortalità perioperatoria da ischemia cardiaca è rappresentato dalla somministrazione perioperatoria di Beta-bloccanti. A questa conclusione è arrivato lo studio di Mangano et al, (25) che ha somministrato atenololo all'induzione dell'anestesia fino al settimo giorno postoperatorio.

L'effetto protettivo di questo farmaco è correlato alla sua capacità di diminuire sia la frequenza che la contrattilità cardiaca. La diminuzione della frequenza cardiaca aumenta la durata della diastole, il tempo di perfusione coronarica, il flusso ematico subendocardico e riduce il consumo miocardico di ossigeno. L'atenololo, inoltre, è in grado di annullare il furto coronarico poiché aumenta il tono vascolare coronarico nelle regioni normalmente perfuse diminuendo la richiesta di ossigeno. Nella maggior parte dei pazienti, la riduzione della frequenza cardiaca prodotta dai beta-bloccanti è compensata da un aumento dello stroke volume mantenendo inalterata la gittata cardiaca.

L'utilizzo di beta bloccanti a breve emivita, come l'esmololo, potrebbe apportare tutti benefici che derivano dalla possibilità di disporre di farmaci più maneggevoli. Si potrebbe, per esempio, studiare preoperatoriamente la sensibilità del paziente a tale classe di farmaci senza avere a lungo gli effetti del farmaco. Inoltre, l'effetto più temuto di questa classe di farmaci, cioè l'eventuale incapacità a rispondere ad una diminuzione di portata con una tachicardia, sarebbe molto più limitato nel tempo.

Gli alfa2 agonisti esercitano un effetto benefico sul sistema cardiocircolatorio. Questi prevengono l'aumento dell'attività del simpatico e quindi attenuano le risposte ipertensive e tachicardiche allo stimolo doloroso intra e postoperatorio. In realtà, il grado di riduzione della frequenza cardiaca di questi farmaci non è sempre prevedibile e la concomitante riduzione dell'attività simpatica può determinare pericolose diminuzioni della pressione di perfusione coronarica. In uno studio del McSPI - Europe Research Group, compiuto sul mivazerol, un alfa 2 agonista, si sono avuti risultati favorevoli riguardo la capacità di questo farmaco nel diminuire l'incidenza di tachicardia ed ischemia cardiaca (62). Un limite di questo studio, tuttavia, è rappresentato dalla scarsa numerosità del campione su cui è stato condotto. Per confermare tale successo, pertanto è necessario compiere lo studio su un campione più ampio.

I nitrati rappresentano da tempo farmaci di prima importanza nel trattamento dell'ischemia cardiaca. La nitroglicerina riduce la domanda di ossigeno riducendo il precarico ventricolare sinistro e la tensione parietale di fine diastole e aumenta la perfusione collaterale coronarica dilatando le grandi arterie coronariche epicardiche ed i vasi di conduzione collaterali. Nonostante questi benefici, la prevenzione intraoperatoria dell'ischemia miocardica con nitrati ha dato risultati contrastanti (63,64). Altrettanto si può dire per i farmaci calcio antagonisti. Nifedipina e nicardipina, infatti, hanno una azione vasodilatatoria predominante sul letto arterioso periferico e sono in grado, pertanto, di determinare un riflesso compensatorio tachicardico che aumenterebbe il consumo di ossigeno miocardico (66). Al contrario, il diltiazem fornisce un effetto protettivo sui pazienti cardiopatici poiché diminuisce il consumo di ossigeno cardiaco riducendo la frequenza cardiaca (65).

Si è visto, in studi recenti, che brevi episodi di ischemia hanno la capacità di limitare l'estensione del danno tissutale che deriva da un successivo e più importante insulto ischemico (67). A questo processo, mediato dall'attivazione di canali per il potassio ATP dipendenti, si è dato il nome di "Ischemic Preconditioning". Tale fenomeno potrebbe essere simulato da alcuni farmaci quali gas ed oppioidi che, pertanto, potrebbero garantire un "Anaesthetic Preconditioning" riducendo i danni della ischemia (68).

Esiste un grosso dibattito su quale debba essere la tecnica anestesologica di scelta per il paziente coronaropatico. Studi condotti su un gran numero di malati evidenziano che i fattori che più influiscono sull'outcome sono le malattie concomitanti ed il tipo di chirurgia (69). In sostanza sembra che non esista una tecnica anestesologica migliore delle altre in assoluto (69,70).

L'iniezione epidurale o intratecale di anestetici locali od oppioidi può essere vantaggiosa per i coronaropatici soprattutto perché attenua la risposta del sistema nervoso autonomo allo stress

chirurgico. Lo stesso risultato può essere ottenuto con un trattamento che mantenga stabile l'emodinamica, per esempio con oppioidi e vapori usati a MIC e MAC BAR. Sfortunatamente, la probabilità di eventi ischemici miocardici non termina con la conclusione dell'intervento chirurgico e dell'anestesia, al contrario, aumenta nel periodo postoperatorio e se non trattati possono condurre fino all'infarto del miocardio. Le risposte proinfiammatorie iniziano durante le manovre chirurgiche, continuano nel postoperatorio e contribuiscono ad aumentare il rischio di ischemia. Il rilascio di citochine, l'aumentata attività coagulante, la diminuita attività fibrinolitica, l'instabilità emodinamica, l'aumento del tono simpatico ed uno scarso controllo del dolore postoperatorio sono tutti fattori in grado di produrre ischemia cardiaca. Una buona analgesia postoperatoria è in grado di contrastare l'effetto negativo di tutti i fenomeni sopracitati. In uno studio di Mangano et al (73), infatti, si è visto che la severità degli eventi ischemici postoperatori può essere notevolmente ridotta da un'adeguata analgesia. Secondo Warltier et al (74), inoltre, nella prevenzione degli eventi ischemici cardiaci, il trattamento del dolore postoperatorio rivestirebbe un ruolo più importante rispetto alle strategie di trattamento intraoperatorie.

Bibliografia

1. Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62:107-114.
2. Shah KB, Kleinman BS, Rao T et al. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth. Analg* 1990; 70:240-247.
3. Steen PA, Tinker JH, Tarhan S. Myocardial reinfarction after anaesthesia and surgery. *JAMA* 1978; 239:2566-2570.
4. American College of Physicians. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Int Med* 1997; 127:309-312.
5. Acharya DU, Shekhar YC, Aggarwal A et al. Lack of pain during myocardial infarction in diabetics - Is autonomic dysfunction responsible? *Am J Cardiol* 1991; 68:793-796
6. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845-850.
7. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Report. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery *Circulation* 1996; 93:1278-1317.
8. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practical guidelines (committee on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:910-948.
9. Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Int Med* 1997;127:313-328.
10. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Int Med* 1986; 1:211-219.

11. Eagle KA, Coley CM, Newell JB et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Int Med* 1989;110:859-866.
12. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D et al. Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. *Am J Cardiol* 1996; 77:143-148.
13. Baron JF, Mundler O, Bertrand M et al. Dipyridamole-thallium scintigraphy and gated radionuclide angiography to assess cardiac risk before abdominal aortic surgery. *N Engl J Med* 1994; 330:663-669.
14. McCann RL, Wolfe WG. Resection of abdominal aortic aneurysm in patients with low ejection fractions. *J Vasc Surg* 1989; 10:240-244. Kaaja R, Sell H, Erkola O, Harjula A. Predictive value of manual ECG-monitored exercise test before abdominal aortic or peripheral vascular surgery. *Angiology* 1993; 44:11-15.
15. Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD et al. Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56:51-58.
16. Poldermans D, Arnese M, Fioretti P et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:648-653.
17. Lane RT, Sawada SG, Segar DS et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of cardiac risk before noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1991; 68:976-977.
18. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990; 323:1781-1788.
19. Mason JJ, Owens DK, Harris RA et al. The role of coronary angiography and coronary revascularization before noncardiac vascular surgery. *JAMA* 1995; 273:1919-1925.
20. Fleisher LA, Skolnick ED, Holroyd KJ, Lehmann HP. Coronary artery revascularization before abdominal aortic aneurysm surgery: a decision analytic approach. *Anesth Analg* 1994; 79:661-669.
21. Gottlieb A, Banoub M, Sprung J et al. Perioperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiothorac Vasc Surg* 1998; 12:501-506.
22. Guidelines and indications for coronary artery bypass surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:543-589.
23. Smith MS, Muir H, Hall R. Perioperative management of drug therapy. Clinical Considerations. *Drugs* 1996; 51:238-259.
24. Sonksen J, Gray R, Hickman PH. Safer non-cardiac surgery for patients with coronary artery disease. *Br Med J* 1998; 317:1400-1401.

25. Mangano DT, Layung EL, Wallace A, Tareo I. Effects of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1713-1720.
26. Hayashi Y, Maze M. Alpha₂ adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anesth*, 1993; 71:108-118.
27. Coriat P, Richer C, Douraki T et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81: 299-307.
28. Durack DT, Phil D. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332:38-44.
29. van Daele MERM, Sutherland GR, Mitchell MM et al. Do changes in pulmonary capillary wedge pressure adequately reflect myocardial ischemia during anesthesia? *Circulation* 1990; 81: 865-871.
30. Practice guidelines for pulmonary artery catheterization. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. *Anesthesiology* 1993; 78:380-394.
31. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology* 1996; 84:986-1006.
32. Le Réveille R, Dorol J, Lentz T. Hyperthermie chez l'adulte. *Enc Med Chir, Urgences* II:24-116-A-15,1999.
33. Hogue CWJr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998; 38:924-931.
34. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion Medicine. *Blood Transfusion. N Engl J Med* 1999; 340:438-447.
35. Sirieix D, Lamonerie-Alvarez L, Olivier P et al. Evaluation du risque cardiovasculaire périopératoire en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 1225-1231.
36. Guiton AC. Cardiac output, venous return, and their regulation. Guiton AC. *Textbook of medical Physiology*. 8th. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991:221-33.
37. Pinsky MR. Hemodynamic effects of ventilatory support and withdrawal. *Anesth Analg* 1994; 79:567-76.
38. Sodi Pallares D, Testelli MD, Flisleder BL et al: Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am j Cardiol* 9:165,1965.
39. Schneider A, Taegtmeier H: Fasting in vivo delays myocardial cell damage after brief periods of ischemia in the isolated working rat heart. *Circ Res* 68:1045,1995.

40. Dorman T, Breslow MJ, Lipsett PA et al Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1646-1649.
41. Purdy RF, Tweeddale MG, Merrick PM. association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Canadian J Anaest* 1997; 44:1256.
42. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713-20.
43. Biagioli B, Catena G, Clementi G et al : Raccomandazioni per il trattamento del paziente cardiopatico da sottoporre ad intervento non cardiocirurgico *Minerva Anestesiol* 1997 Nov;63(11):345-52).
44. Takala J, Ruokonen E (1992) Underlying Disease Modifies the Response of Regional Blood Flow to Dopamine.
45. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al (1988) Prospective Trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1186.
46. C Martin Why, When and How I use norepinephrine in septic shock, 1999 Yearbook of intensive care and emergency med ; 175-188. Springer-verlag Berlin Heidelberg.
47. Mantha S., Roizen MT.: Relative effectiveness of 4 preoperative tests for predicting adverse cardiac outcomes after vascular surgery: a meta analysis. *Anesth Analg*, 79:422-433, 1994 342-53 .
48. Suggs WD, Smith RB 3d, Weintraub WS et al: Selective screening for coronary artery disease in patients undergoing elective repair of abdominal aortic aneurism. *J Vasc Surg* 1993; 18: 349-57.
49. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-184.
50. Christakis GT, Weisel RD, Mickel DAG et al. 1990 Right ventricle function and metabolism. *Circulation*, 82:332-340.
51. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.
52. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al 1995 A trial of goal-oriented Hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 333:1025-1032.
53. Vincent JL, Dhainaut JF, Perret C, Suter P 1998 Is the Pulmonary Artery Catheter Misused? *26;7:1283-7.*
54. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316:455-466.
55. Mangano DT, McSPI Research Group: Preoperative assessment of the patient with cardiac disease. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 530-42.
56. Mangano DT, Goldman L: Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.

57. Fleisher LA, Skolnick ED, Holroid KJ et al: Coronary artery revascularization before abdominal aortic aneurysm surgery: a decision analytic approach. *Anesthe Analg* 1994; 79: 661-9.
58. Mason JJ, Owens DK, Harris RA et al: The role of coronary angiography and coronary revascularization before noncardiac vascular surgery. *JAMA* 1995; 273: 1919-25.
59. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP et al: The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1993; 118: 504-10.
60. Connors AF, Speroff T, Dawson NV et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276: 889-97.
61. Mangano DT, Layug EL, Wallace A et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335:1713-20.
62. McSPI - Europe Research Group: Perioperative sympatholysis: beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1997; 86: 346-63.
63. Coriat P, Daloz M, Bousseau D et al: Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 1984; 61: 193-6.
64. Thomson IR, Mutch WA, Culligan JD: Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: 385-93.
65. Slogoff S, Keats A: Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1998; 68: 676-80.
66. Godet G, Coriat P, Baron JF et al: Prevention of intraoperative myocardial ischemia during non cardiac surgery with intravenous diltiazem: A randomized trial versus placebo. *Anesthesiology* 1987; 66: 241-5.
67. Kersten JR, Gross GJ, Pagel PS et al: Activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels: mediation of cellular and organ protection. *Anesthesiology* 1998; 88: 495-513.
68. Belhomme D, Peynet J, Louzy M et al: Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary bypass surgery. *Circulation* 1998; 98: 685.
69. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB: Does anesthesia contribute to operative mortality? *JAMA* 1988; 260: 2859-63.
70. Christopherson R, Beattie C, Frank SM et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery: Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79: 422-34.
71. Baron JF, Bertrand M, Barre E et al: Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 611-18.
72. Leung JM, Goehner P, O'Kelly BF et al: Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft

