

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2022 per la valutazione cardiovascolare e la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca

elaborate dalla task force per la valutazione cardiovascolare e la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con il patrocinio della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)

Autori/Membri della Task Force

Sigrun Halvorsen (Chairperson) (Norvegia), Julinda Mehilli (Chairperson) (Germania), Salvatore Cassese (Coordinatore) (Germania), Trygve S. Hall (Coordinatore) (Norvegia), Magdy Abdelhamid (Egitto), Emanuele Barbato (Italia/Belgio), Stefan De Hert¹ (Belgio), Ingrid de Laval (Svezia), Tobias Geisler (Germania), Lynne Hinterbuchner (Austria), Borja Ibanez (Spagna), Radosław Lenarczyk (Polonia), Ulrich R. Mansmann (Germania), Paul McGreavy (UK), Christian Mueller (Svizzera), Claudio Muneretto (Italia), Alexander Niessner (Austria), Tatjana S. Potpara (Serbia), Arsen Ristić (Serbia), L. Elif Sade (USA/Turchia), Henrik Schirmer (Norvegia), Stefanie Schüpke (Germania), Henrik Sillesen (Danimarca), Helge Skulstad (Norvegia), Lucia Torracca (Italia), Oktay Tutarel (Germania), Peter Van Der Meer (Olanda), Wojtek Wojakowski (Polonia), Kai Zacharowski¹ (Germania), ESC Scientific Document Group

¹Rappresentante della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)

Revisori del Documento

Juhani Knuuti (Coordinatore) (Finlandia), Steen Dalby Kristensen (Coordinatore) (Danimarca), Victor Aboyans (Francia), Ingo Ahrens (Germania), Sotiris Antoniou (UK), Riccardo Asteggiano (Italia), Dan Atar (Norvegia), Andreas Baumbach (UK), Helmut Baumgartner (Germania), Michael Böhm (Germania), Michael A. Borger (Germania), Hector Bueno (Spagna), Jelena Čelutkienė (Lituania), Alaide Chieffo (Italia), Maya Cikes (Croazia), Harald Darius (Germania), Victoria Delgado (Spagna), Philip J. Devereaux (Canada), David Duncker (Germania), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Gilbert Habib (Francia), David Hasdai (Israele), Kurt Huber (Austria), Bernard Jung (Francia), Tiny Jaarsma (Svezia), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Dipak Kotecha (UK), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israele), Ales Linhart (Repubblica Ceca), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Michael Maeng (Danimarca), Stéphane Manzo-Silberman (Francia), Richard Mindham (UK), Lis Neubeck (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca),

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council of Cardio-Oncology, Council on Valvular Heart Disease.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopprimono la responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2022 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery (*Eur Heart J* 2022;43:3826-924 – doi: 10.1093/eurheartj/ehac270). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

Steffen E. Petersen (UK), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Antti Saraste (Finlandia), Dirk Sibbing (Germania), Jolanta Siller-Matula (Austria), Marta Sitges (Spagna), Ivan Stankovic (Serbia), Rob F. Storey (UK), Jurrien ten Berg (Olanda), Matthias Thielmann (Germania), Rhian M. Touyz (Canada/UK)

G Ital Cardiol 2023;24(1 Suppl 1):e1-e102

Parole chiave. Biomarker; Chirurgia non cardiaca; Linee guida; Gestione cardiaca perioperatoria; Infarto/danno miocardico perioperatorio; Rivascolarizzazione coronarica preoperatoria; Sorveglianza cardiaca postoperatoria; Terapia antitrombotica; Terapia beta-bloccante perioperatoria; Test cardiaci preoperatori; Trattamento perioperatorio delle aritmie; Trattamento preoperatorio delle valvulopatie; Valutazione preoperatoria del rischio cardiaco.

1. Prefazione.....	4	5.3.2.1.1. Antagonisti della vitamina K nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica.....	39
2. Introduzione.....	5	5.3.2.1.2. Antagonisti della vitamina K nei pazienti con fibrillazione atriale/tromboembolismo venoso.....	41
2.1. Le novità.....	5	5.3.2.1.3. Ripresa del trattamento con antagonisti della vitamina K dopo procedura chirurgica o invasiva.....	41
2.2. Dimensioni del problema.....	13	5.3.2.1.4. Reversibilità dell'effetto anticoagulante degli antagonisti della vitamina K.....	41
2.3. Cambiamento demografico.....	14	5.3.2.2. Anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K.....	41
2.4. Scopo.....	14	5.3.2.2.1. Chirurgia non programmata nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K e reversibilità della terapia in caso di procedure d'emergenza.....	41
2.5. Gli outcome da prevenire.....	14	5.3.2.2.2. Interventi programmati nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K.....	43
3. Valutazione del rischio clinico.....	14	5.3.2.2.3. Terapia bridge.....	43
3.1. Il rischio correlato alla chirurgia.....	14	5.3.2.2.4. Test di laboratorio prima dell'intervento chirurgico.....	43
3.1.1. Tempistica dell'intervento chirurgico.....	15	5.3.2.2.5. Considerazioni relative a procedure specifiche.....	45
3.2. Tipologia di approccio chirurgico.....	16	5.3.2.2.6. Quando riprendere la somministrazione degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K dopo l'intervento.....	45
3.2.1. Laparoscopia.....	16	5.3.2.3. Terapia di combinazione (antiaggregante e anticoagulante).....	45
3.2.1.1. Procedure vascolari ed endovascolari.....	17	5.4. Tromboprofilassi perioperatoria.....	46
3.2.1.2. La chirurgia video-assistita non cardiaca.....	17	5.5. Strategia del "Patient Blood Management".....	47
3.3. Il rischio correlato al paziente.....	17	5.5.1. Anemia preoperatoria – diagnosi e trattamento.....	47
3.3.1. Valutazione iniziale.....	17	5.5.2. Emorragie e riduzione delle perdite ematiche iatrogene correlate a procedure diagnostiche o chirurgiche.....	48
3.3.1.1. Pazienti di età <65 anni senza storia di malattia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare.....	17	5.5.3. Utilizzo ottimale degli emocomponenti con supporto decisionale clinico incentrato sul paziente.....	49
3.3.1.2. Pazienti di età ≥65 anni o con fattori di rischio cardiovascolare.....	17	6. Specifiche patologie.....	49
3.3.1.3. Pazienti con malattia cardiovascolare accertata.....	19	6.1. Malattia coronarica.....	49
3.3.2. Pazienti con soffio cardiaco, dolore toracico, dispnea o edema periferico.....	19	6.1.1. Il rischio nei pazienti con malattia coronarica.....	49
3.3.2.1. Soffio cardiaco.....	19	6.1.2. Valutazione e gestione del rischio preoperatorio.....	49
3.3.2.2. Dolore toracico.....	19	6.1.3. Strategie di rivascolarizzazione.....	50
3.3.2.3. Dispnea.....	19	6.1.3.1. Sindromi coronariche croniche.....	50
3.3.2.4. Edema periferico.....	20	6.1.3.2. Sindromi coronariche acute.....	50
3.4. La tempistica per un'adeguata valutazione del rischio.....	20	6.2. Scompenso cardiaco cronico.....	52
3.5. La scelta di procedere o meno all'intervento chirurgico nel singolo paziente.....	20	6.2.1. Il rischio nei pazienti con scompenso cardiaco.....	52
3.6. La prospettiva del paziente.....	20	6.2.2. Strategie di gestione pre- e postoperatoria.....	52
4. Strumenti per la valutazione preoperatoria.....	22	6.2.3. Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.....	53
4.1. Score di rischio.....	22	6.2.4. I pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare sottoposti a chirurgia non cardiaca.....	53
4.1.1. Calcolatori generali del rischio.....	22	6.3. Valvulopatie.....	53
4.1.2. Fragilità.....	24	6.3.1. Il rischio nei pazienti con valvulopatie.....	53
4.2. Capacità funzionale.....	24	6.3.2. Strategie di gestione preoperatoria e strategia di riduzione del rischio.....	54
4.3. Elettrocardiogramma.....	24	6.3.2.1. Stenosi valvolare aortica.....	54
4.4. Biomarker.....	25	6.3.2.2. Stenosi valvolare mitralica.....	54
4.5. Esami non invasivi e invasivi.....	26	6.3.2.3. Insufficienza aortica.....	54
4.5.1. Ecocardiografia transtoracica a riposo.....	26	6.3.2.4. Insufficienza mitralica.....	54
4.5.2. Stress test.....	27	6.3.2.5. Pazienti portatori di protesi valvolare.....	57
4.5.2.1. Test da sforzo.....	27	6.3.2.6. Profilassi dell'endocardite infettiva.....	57
4.5.2.2. Imaging da sforzo.....	27	6.4. Aritmie note o di nuova diagnosi.....	57
4.5.3. Angiografia.....	28	6.4.1. Gestione perioperatoria – misure generali.....	57
4.5.3.1. Angio-tomografia computerizzata coronarica.....	28	6.4.2. Aritmie sopraventricolari.....	57
4.5.3.2. Angiografia coronarica invasiva.....	28	6.4.3. Fibrillazione/flutter atriale.....	58
5. Strategie generali per la riduzione del rischio.....	29	6.4.4. Aritmie ventricolari.....	58
5.1. Interventi sui fattori di rischio cardiovascolare e sullo stile di vita.....	29	6.4.5. Bradiaritmie.....	60
5.2. Trattamento farmacologico.....	29	6.4.6. Gestione dei pazienti con dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.....	60
5.2.1. Beta-bloccanti.....	29	6.5. Cardiopatie congenite dell'adulto.....	61
5.2.2. Amiodarone.....	30	6.6. Malattie del pericardio.....	63
5.2.3. Statine.....	30	6.7. Malattie polmonari e ipertensione arteriosa polmonare.....	63
5.2.4. Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.....	30	6.7.1. Malattie polmonari.....	63
5.2.5. Calcio-antagonisti.....	31	6.7.2. Ipertensione arteriosa polmonare.....	64
5.2.6. Alfa ₂ -agonisti.....	31	6.8. Ipertensione arteriosa.....	65
5.2.7. Diuretici.....	31		
5.2.8. Ivabradina.....	32		
5.2.9. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.....	32		
5.3. Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica.....	32		
5.3.1. Antiaggreganti piastrinici.....	34		
5.3.1.1. Singola terapia antiaggregante.....	34		
5.3.1.2. Duplici terapie antiaggreganti.....	35		
5.3.1.3. De-escalation dell'effetto antiaggregante.....	35		
5.3.1.4. Gestione perioperatoria della terapia antiaggregante guidata dalla funzione piastrinica.....	38		
5.3.2. Anticoagulanti orali.....	39		
5.3.2.1. Antagonisti della vitamina K.....	39		

6.9. Arteriopatia periferica	65
6.9.1. Arteriopatia periferica e chirurgia non cardiaca non vascolare	65
6.9.2. Arteriopatia periferica e chirurgia vascolare non cardiaca	66
6.10. Malattie cerebrovascolari	66
6.11. Insufficienza renale	66
6.12. Obesità	67
6.13. Diabete	68
6.14. Cancro	68
6.15. Malattia da coronavirus 2019	69
7. Monitoraggio perioperatorio e gestione anestesiologica	70
7.1. Monitoraggio perioperatorio	70
7.2. Gestione anestesiologica	70
7.2.1. Stato emodinamico intraoperatorio	70
7.2.2. Scelta dell'agente anestetico	72
7.3. Tecniche loco-regionali	72
7.4. Terapia emodinamica perioperatoria mirata	72
7.5. Gestione postoperatoria	72
8. Complicanze cardiovascolari perioperatorie	73
8.1. Infarto/danno miocardico perioperatorio	73
8.2. Infarto miocardico spontaneo (dopo 48 h)	77
8.3. Sindrome Takotsubo	77
8.4. Scompenso cardiaco acuto	77
8.5. Tromboembolismo venoso	77
8.6. Fibrillazione atriale e altre aritmie rilevanti	77
8.6.1. Prevenzione della fibrillazione atriale postoperatoria	79
8.6.2. Gestione della fibrillazione atriale postoperatoria	79
8.6.2.1. Controllo della frequenza e/o del ritmo	79
8.6.2.2. Prevenzione delle complicanze tromboemboliche correlate alla fibrillazione atriale	79
8.7. Ictus perioperatorio	79
9. Messaggi chiave	80
10. Le lacune nelle evidenze	81
11. Differenze di genere	81
12. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida	82
13. Indicatori di qualità	86
14. Illustrazione centrale	86
15. Materiale supplementare	87
Bibliografia	87

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AAA	aneurisma dell'aorta addominale
ACEI	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ACHD	cardiopatia congenita dell'adulto
AKI	danno renale acuto
AMS	Assemblea Mondiale della Sanità
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status
AUC	area sotto la curva
AVK	antagonista della vitamina K
AVR	sostituzione valvolare aortica
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BMI	indice di massa corporea
BNP	peptide natriuretico di tipo B
BPAC	bypass aortocoronarico
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
BPV	battiti prematuri ventricolari
CAD	malattia coronarica
CARP	Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (trial)
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CCB	calcio-antagonista
CCTA	angio-tomografia computerizzata coronarica
CEA	endoarterectomia carotidea
CHA ₂ DS ₂ -VASc	scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni, diabete mellito, ictus, malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile
CIED	dispositivo cardiaco elettronico impiantabile
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation (trial)
CORIDA	Concentration of Direct Oral Anticoagulants (trial)
Coronary CTA VISION	Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (trial)
COVID-19	malattia da coronavirus 2019
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica
CPET	test da sforzo cardiopolmonare
CRF	fitness cardiorespiratoria
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
cTnT/I	troponina cardiaca T/I
CV	cardiovascolare

DAPT	duplice terapia antiaggregante
DASI	Duke Activity Status Index
DES	stent medicato
DM	diabete mellito
DSE	ecocardiografia da stress con dobutamina
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EBPM	eparina a basso peso molecolare
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
ENF	eparina non frazionata
EORP	EURObservational Research Programme
EP	embolia polmonare
ERS	European Respiratory Society
ESA	European Society of Anaesthesiology
ESC	Società Europea di Cardiologia
ESH	European Society of Hypertension
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
ESVS	European Society for Vascular Surgery
ETE	ecocardiografia transesofagea
ETT	ecocardiografia transtoracica
EuSOS	European Surgical Outcomes Study
e.v.	per via endovenosa
EVAR	riparazione endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale
FA	fibrillazione atriale
FANS	farmaci antinfiammatori non steroidei
FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
FFR	riserva frazionale di flusso
FOCUS	ecografia cardiaca mirata
FV	fibrillazione ventricolare
FXa	fattore Xa
GFR	velocità di filtrazione glomerulare
HIP-ATTACK	HIP Fracture Accelerated Surgical Treatment And Care track (trial)
HR	hazard ratio
hs-cTnT/I	troponina cardiaca T/I ad alta sensibilità
IAP	ipertensione arteriosa polmonare
IC	intervallo di confidenza
ICD	defibrillatore cardiaco impiantabile
IEM	interferenze elettromagnetiche
IM	infarto miocardico
INR	international normalized ratio
IRC	insufficienza renale cronica
ISCHEMIA	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (trial)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LOAD	Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (trial)
MACE	eventi cardiovascolari avversi maggiori
MCV	malattia cardiovascolare
MET	equivalente metabolico
METS	Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (trial)
MHV	protesi valvolare meccanica
MINS	danno miocardico dopo chirurgia non cardiaca
NCS	chirurgia non cardiaca
NOAC	anticoagulante orale non antagonista della vitamina K
NT-proBNP	frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B
NYHA	New York Heart Association
OR	odds ratio
PA	pressione arteriosa
PAD	arteriopatia periferica
PAPS	pressione arteriosa polmonare sistolica
PAUSE	Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (trial)
PBM	Patient Blood Management
PCC	concentrato di complesso protrombinico
PCI	procedura coronarica percutanea
PMC	commissurotomia mitralica percutanea
PMI	infarto/danno miocardico perioperatorio
POISE	Perioperative Ischemic Evaluation (trial)
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
RCT	studi randomizzati controllati
rHuEPO	eritropoietina umana ricombinante
RR	rischio relativo
SA	stenosi valvolare aortica
SAPT	singola terapia antiaggregante
SARS-CoV-2	sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2
SAVR	sostituzione valvolare aortica chirurgica
SC	scompenso cardiaco
SCA	sindrome coronarica acuta
SCC	sindrome coronarica cronica

SGLT2	cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SM	stenosi valvolare mitralica
SORT	Surgical Outcome Risk Tool
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterone
TAO	terapia anticoagulante orale
TAVI	impianto transcateretere di valvola aortica
TC	tomografia computerizzata
TEV	tromboembolismo venoso
TIA	attacco ischemico transitorio
TSV	tachicardia sopraventricolare
TV	tachicardia ventricolare
ULN	limite superiore di normalità
VAD	dispositivo di assistenza ventricolare
VATS	chirurgia toracica video-assistita
VD	ventricolare destra
VHD	valvulopatia
VISION	Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (trial)
VO ₂	consumo di ossigeno
VS	ventricolare sinistro/a
WPW	Wolff-Parkinson-White

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, ma non devono intendersi sostitutive del rapporto medico-paziente. Le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario sulla base dell'appropriatezza in relazione alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo caregiver.

Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e, allo scopo di garantire a tutti gli utenti l'accesso alle raccomandazioni più recenti, sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC). Tuttavia, in considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Negli ultimi anni l'ESC ha emanato numerose linee guida e, tenuto conto del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari (MCV) e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme (EORP). Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di fornire una maggiore conoscenza della pratica medica a livello europeo e nel resto del mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria. Inoltre, sono stati elaborati dall'ESC una serie di indicatori di qualità per la valutazione del livello di implementazione delle linee guida, di cui possono avvalersi non solo l'ESC ma anche le strutture ospedaliere, gli operatori ed i servizi sanitari per misurare la qualità della prati-

ca clinica o per utilizzarli, unitamente ai messaggi chiave delle linee guida, nell'ambito di programmi educazionali, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e gli outcome clinici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. La procedura di selezione è stata condotta con l'obiettivo di garantire un mix rappresentativo di membri, prevalentemente provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC, nonché sul sito web dello *European Heart Journal*. Le Società Cardiologiche Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte le linee guida ESC.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Definizione			Espressione consigliata
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Deve essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

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

È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni o nei pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia raccomandata. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

(a) alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci deve essere limitato a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;

(b) alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

2.1. Le novità

Tabella 3. Nuovi concetti e nuove sezioni di queste linee guida.

Una nuova flowchart per la valutazione generale dei pazienti candidati a NCS
Una nuova sezione dedicata alla valutazione preoperatoria dei pazienti con soffio cardiaco, dispnea, edema o angina di nuova rilevazione
Una nuova sezione sulle prospettive del paziente
Una nuova sezione sulla valutazione della fragilità
Un focus rivisto ed ampliato sull'utilizzo dei biomarker in NCS
Una sezione rivista ed ampliata sulla gestione perioperatoria della terapia antiaggregante piastrinica
Una sezione rivista ed ampliata sulla gestione perioperatoria della terapia anticoagulante orale
Una nuova sezione sulla tromboprofilassi perioperatoria
Una sezione dedicata alla strategia del "Patient Blood Management"
Una nuova sezione sulla gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti oncologici candidati a NCS
Una breve sezione sulla NCS nei pazienti con recente COVID-19
Una nuova sezione su diagnosi e gestione delle complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti a NCS

COVID-19, malattia da coronavirus 2019; NCS, chirurgia non cardiaca.

Tabella 4. Le novità.

Tabella 4A. Nuove raccomandazioni.

Raccomandazione	Classe
Valutazione del rischio clinico – Sezione 3	
Pazienti candidati a NCS	
In tutti i pazienti candidati a NCS si raccomanda di eseguire un'anamnesi e una valutazione clinica accurate.	I
Si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria del rischio, possibilmente contestualmente a quando viene proposto l'intervento di NCS.	I
Quando possibile, si raccomanda di ottimizzare il trattamento della MCV e dei fattori di rischio CV raccomandato dalle linee guida prima di eseguire l'intervento di NCS.	I
La procedura endovascolare o video-assistita deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che devono essere sottoposti a chirurgia vascolare o polmonare.	Ila
Pazienti di età <65 anni senza segni, sintomi o storia di MCV	
Prima di un intervento di NCS, nei pazienti con storia familiare di cardiomiopatia genetica si raccomanda di eseguire un ECG e un'ETT, indipendentemente dall'età e dalla sintomatologia.	I
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, nei pazienti di età 45-65 anni senza segni, sintomi o storia di MCV deve essere preso in considerazione di eseguire un ECG e la determinazione dei livelli dei biomarker.	Ila
Valutazione preoperatoria nei pazienti con soffio cardiaco, dolore toracico, dispnea o edema periferico di nuova rilevazione	
Prima di un intervento di NCS, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione associato a sintomi e segni di MCV si raccomanda di eseguire un'ETT.	I
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione indicativo di una patologia clinicamente significativa si raccomanda di eseguire un'ETT.	I
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione che non presentano altri segni o sintomi di MCV deve essere preso in considerazione di eseguire un'ETT.	Ila
Nei pazienti candidati a NCS elettiva che presentano dolore toracico o altri sintomi indicativi di CAD non diagnosticata si raccomanda di eseguire un ulteriore approfondimento diagnostico prima dell'intervento di NCS.	I
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento di NCS in acuto e che presentano anche dolore toracico o altri sintomi indicativi di CAD non diagnosticata si raccomanda di adottare un approccio di valutazione multidisciplinare per stabilire la modalità di trattamento che comporti il minor rischio per il paziente.	I
Prima dell'intervento di NCS, nei pazienti con dispnea e/o edema periferico è indicata l'esecuzione di un ECG e la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che non sussista una chiara causa extracardiaca.	I
Nei pazienti con dispnea e/o edema periferico ed elevati livelli di BNP/NT-proBNP si raccomanda di eseguire un'ETT prima dell'intervento di NCS.	I
Informazioni da fornire al paziente	
Si raccomanda di fornire a ciascun paziente istruzioni personalizzate sulle modifiche della terapia medica pre- e postoperatorie, in forma sia verbale che scritta, dando indicazioni chiare e concise.	I
Per i pazienti con MCV o ad alto rischio di complicanze CV candidati a NCS deve essere preso in considerazione di predisporre un elenco strutturato di informazioni (es. una check-list per aiutarli a risolvere i problemi più comuni).	Ila
Strumenti per la valutazione preoperatoria – Sezione 4	
Fragilità e capacità funzionale	
Nei pazienti di età ≥70 anni candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto deve essere preso in considerazione lo screening della fragilità mediante l'utilizzo di strumenti validati.	Ila
Nei pazienti indirizzati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto deve essere preso in considerazione di aggiustare la valutazione del rischio sulla base della capacità autoriferita di salire due piani di scale.	Ila
Ecocardiografia transtoracica	
L'esecuzione dell'ETT è raccomandata nei pazienti con ridotta capacità funzionale ed elevati livelli di BNP/NT-proBNP, oppure quando venga rilevata la presenza di un soffio cardiaco prima di un intervento di NCS ad alto rischio, al fine di adottare una strategia per la riduzione del rischio.	I

(continua)

Raccomandazione	Classe
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, l'esecuzione dell'ETT deve essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta MCV di nuova insorgenza o con segni o sintomi inspiegati.	Ila
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio, l'esecuzione dell'ETT può essere presa in considerazione nei pazienti con ridotta capacità funzionale, alterazioni ECG, elevati livelli di BNP/NT-proBNP o che presentano almeno un fattore di rischio clinico.	IIb
Per evitare di differire l'intervento chirurgico, per il triage preoperatorio in alternativa all'ETT può essere preso in considerazione di eseguire una FOCUS ad opera di specialisti addestrati.	IIb
Imaging da sforzo	
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, l'imaging da sforzo deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con una ridotta capacità funzionale che sono stati precedentemente sottoposti a PCI o BPAC.	Ila
Angiografia coronarica	
La CCTA deve essere presa in considerazione per escludere la presenza di CAD nei pazienti con sospetta SCC o con biomarker negativi per SCA-NSTE in caso di probabilità clinica di CAD intermedia-bassa, o nei pazienti non idonei ai test di valutazione funzionale non invasivi candidati ad intervento di NCS non urgente a rischio intermedio-alto.	Ila
Strategie generali per la riduzione del rischio – Sezione 5	
Interventi sui fattori di rischio cardiovascolare e sullo stile di vita	
In previsione di un intervento di NCS si raccomanda di smettere di fumare 4 settimane prima allo scopo di ridurre le complicanze postoperatorie e la mortalità.	I
Prima di un intervento di NCS si raccomanda di conseguire il controllo dei fattori di rischio CV, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete.	I
Trattamento farmacologico	
Nei pazienti che assumono diuretici per il trattamento dell'ipertensione deve essere preso in considerazione di sospendere temporaneamente la terapia il giorno dell'intervento di NCS.	Ila
Nel caso di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto deve essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con inibitori di SGLT2 almeno 3 giorni prima.	Ila
Antiaggreganti piastrinici	
Nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia ad alto rischio emorragico (es. chirurgia intracranica, neurochirurgia spinale o chirurgia vitreo-retinica) si raccomanda di sospendere il trattamento con aspirina almeno 7 giorni prima dell'intervento.	I
Nei pazienti ad alto rischio recentemente sottoposti a PCI (es. pazienti con STEMI o SCA-NSTE ad alto rischio), prima della NCS tempo-sensibile deve essere presa in considerazione la somministrazione della DAPT per almeno 3 mesi.	Ila
Anticoagulanti	
In caso di intervento chirurgico urgente si raccomanda di sospendere immediatamente il trattamento con NOAC.	I
In caso di procedure che comportano un rischio di sanguinamento non minore in pazienti in trattamento con NOAC si raccomanda di adottare un regime di sospensione della terapia che tenga conto del tipo di NOAC, della funzione renale e del rischio emorragico.	I
In caso di interventi chirurgici che comportano un basso rischio emorragico o di altre procedure in cui i sanguinamenti possono essere facilmente tenuti sotto controllo, si raccomanda di procedere alla chirurgia senza sospendere la TAO.	I
Nei pazienti in trattamento con NOAC si raccomanda di eseguire le procedure associate ad un rischio di sanguinamento minore a livelli minimi di concentrazione del farmaco (generalmente dopo 12-24 h dall'ultima assunzione).	I
L'EBPM è raccomandata in alternativa all'ENF per la terapia bridge nei pazienti portatori di MHV e ad alto rischio chirurgico.	I
Nei portatori di MHV candidati a NCS deve essere presa in considerazione la terapia bridge con ENF o EBPM quando sia necessario sospendere la TAO in pazienti sottoposti a: (1) AVR con protesi meccanica che presentano un qualsiasi fattore di rischio tromboembolico; (2) AVR con protesi meccanica di vecchia generazione; o (3) sostituzione valvolare mitralica o tricuspidale con protesi meccanica.	Ila
Nei pazienti in trattamento con dabigatran che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza a rischio emorragico intermedio-alto deve essere presa in considerazione la somministrazione di idarucizumab.	Ila
In caso di interventi che comportano un rischio di sanguinamento molto alto, come quelli eseguiti in anestesia spinale o epidurale, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con NOAC per un tempo pari a 5 emivite, con ripresa dopo 24 h.	Ila

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 CHIRURGIA NON CARDIACA

Raccomandazione	Classe
Quando non siano disponibili antidoti specifici, per neutralizzare l'effetto dei NOAC deve essere preso in considerazione l'uso di PCC o di PCC attivato.	IIa
In caso di intervento chirurgico urgente deve essere preso in considerazione di eseguire specifici test della coagulazione e una valutazione dei livelli plasmatici dei NOAC allo scopo di interpretare i risultati dei test della coagulazione routinari ed attenuare l'effetto anticoagulante.	IIa
Qualora alla ripresa della terapia anticoagulante a dosaggio pieno il rischio di sanguinamento sia superiore al rischio di eventi tromboembolici può essere preso in considerazione di posticipare l'anticoagulazione terapeutica di 48-72 h post-procedura, ricorrendo alla tromboprofilassi postoperatoria fino a quando la ripresa della TAO a dosaggio pieno non sia ritenuta sicura.	IIb
La terapia bridge dopo sospensione della TAO non è raccomandata nei pazienti a rischio trombotico moderato-basso candidati a NCS.	III
L'uso di NOAC a dosaggio ridotto per diminuire il rischio di sanguinamento postoperatorio non è raccomandato.	III
Tromboprofilassi	
Si raccomanda di basare le decisioni sulla tromboprofilassi perioperatoria nella NCS sui fattori di rischio individuali e correlati alla specifica procedura.	I
Quando sia necessaria la tromboprofilassi si raccomanda di stabilirne il tipo e la durata (EBPM, NOAC o fondaparinux) in base al tipo di NCS, alla durata dell'immobilizzazione e ai fattori correlati al paziente.	I
Nei pazienti a basso rischio emorragico deve essere presa in considerazione la tromboprofilassi perioperatoria per 14 o 35 giorni dopo artroplastica totale rispettivamente del ginocchio o dell'anca.	IIa
La terapia con NOAC a dosaggio tromboprofilattico può essere presa in considerazione in alternativa al trattamento con EBPM dopo artroplastica totale del ginocchio o dell'anca.	IIb
Patient Blood Management	
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di misurare i valori di emoglobina in fase preoperatoria.	I
Si raccomanda di trattare l'anemia prima della NCS allo scopo di prevenire la necessità di una trasfusione di globuli rossi durante l'intervento.	I
Nei pazienti sottoposti a chirurgia nei quali si preveda una perdita ematica ≥ 500 ml si raccomanda l'utilizzo di tecniche di emorecupero intraoperatorio.	I
Se disponibile, si raccomanda l'utilizzo della diagnostica "point-of-care" allo scopo di guidare la terapia con emocomponenti.	I
Prima di un intervento di NCS deve essere preso in considerazione l'utilizzo di un algoritmo per la diagnosi e il trattamento dei pazienti anemici.	IIa
Nei pazienti sottoposti a NCS che sviluppano sanguinamento maggiore deve essere presa immediatamente in considerazione la somministrazione di acido tranexamico.	IIa
Allo scopo di evitare le perdite ematiche deve essere preso in considerazione l'utilizzo di sistemi di prelievo ematico a circuito chiuso.	IIa
Di routine deve essere eseguita un'emostasi meticolosa.	IIa
Prima di un'emotrasfusione deve essere presa in considerazione l'opportunità di utilizzare un programma di feedback/monitoraggio o un sistema di supporto alle decisioni cliniche.	IIa
Prima della trasfusione di sangue allogeneico deve essere presa in considerazione l'opportunità di ottenere un ampio consenso sui rischi associati alla trasfusione.	IIa
Specifiche patologie – Sezione 6	
Malattia coronarica	
Prima di procedere alla NCS elettiva deve essere presa in considerazione la valutazione preoperatoria dei pazienti con indicazione a PCI da parte di un team di esperti (chirurgo e cardiologo).	IIa
Scompenso cardiaco	
Nei pazienti con SC sottoposti a NCS si raccomanda di valutare periodicamente lo stato volêmico ed i segni di perfusione d'organo.	I
Per la gestione perioperatoria dei pazienti con SC trattati con dispositivo di assistenza meccanica al circolo si raccomanda di coinvolgere un team multidisciplinare che comprenda specialisti in VAD.	I

(continua)

Raccomandazione	Classe
Valvulopatie	
Nei pazienti con IA severa sintomatica o con IA severa asintomatica associata a DTSVS >50 mm o DTSVS indicizzato (DTSVS/BSA) >25 mm/m ² (nei pazienti di piccola corporatura) o FEVS ≤50% a riposo si raccomanda di eseguire la chirurgia valvolare prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I
Nei pazienti sintomatici con SM moderato-severa ad eziologia reumatica e PAPS >50 mmHg si raccomanda di eseguire la procedura valvolare (PMC o chirurgia) prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I
Nei pazienti asintomatici con SA severa candidati a NCS elettiva ad alto rischio deve essere presa in considerazione la AVR (SAVR o TAVI) dopo averne discusso in Heart Team.	Ila
Nei pazienti con IM primaria severa sintomatica o con IM primaria severa asintomatica associata a disfunzione VS (DTSVS ≥40 mm e/o FEVS ≤60%), la procedura valvolare (chirurgica o transcateretere) deve essere presa in considerazione possibilmente prima di eseguire la NCS a rischio intermedio-alto.	Ila
Nei pazienti con IM secondaria severa che permangono sintomatici nonostante terapia medica guidata dalle linee guida (inclusa la CRT quando indicata), la procedura valvolare (chirurgica o transcateretere) deve essere presa in considerazione prima di eseguire la NCS nei pazienti ritenuti eleggibili che presentano un rischio procedurale accettabile.	Ila
Nei pazienti con SA severa sintomatica che devono essere sottoposti a NCS tempo-sensibile ma non sono candidabili a TAVI o SAVR può essere presa in considerazione la BAV prima di eseguire la NCS come bridge alla riparazione valvolare definitiva.	Ilb
Aritmie	
Nei pazienti con FA candidati a NCS che presentano instabilità emodinamica acuta o progressiva è raccomandata la cardioversione elettrica in emergenza.	I
Nei pazienti con TV sostenuta, monomorfa, sintomatica associata a tessuto miocardico cicatriziale e recidivante nonostante terapia medica ottimale, si raccomanda di eseguire l'ablazione dell'aritmia prima dell'intervento di NCS elettiva.	I
Si raccomanda che tutti i pazienti in cui si sia reso necessario riprogrammare il CIED prima dell'intervento chirurgico siano sottoposti il prima possibile post-procedura a nuovo controllo e a riprogrammazione del dispositivo.	I
In caso di indicazione alla stimolazione sulla base delle linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca, l'intervento di NCS deve essere differito e deve essere preso in considerazione l'impianto di un pacemaker permanente.	Ila
La procedura di ablazione deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con TSV ricorrente o persistente nonostante terapia farmacologica prima di eseguire l'intervento non urgente di NCS ad alto rischio.	Ila
Nei pazienti con CIED ad alto rischio (es. portatori di ICD o pacemaker-dipendenti) candidati a NCS che presentano un'elevata probabilità di interferenze elettromagnetiche (es. nel caso di elettrochirurgia monopolare in sede sovra-ombelicale) deve essere preso in considerazione di effettuare subito prima della procedura il check-up del CIED e la necessaria riprogrammazione.	Ila
Cardiopatie congenite dell'adulto	
Nei pazienti con ACHD è raccomandato il consulto con uno specialista in ACHD prima di un intervento di chirurgia a rischio intermedio-alto.	I
Nei pazienti con ACHD si raccomanda che gli interventi di chirurgia elettiva a rischio intermedio-alto siano eseguiti presso centri dotati di esperienza nell'assistenza ai pazienti con ACHD.	I
Malattie del pericardio	
Nei pazienti con pericardite acuta deve essere preso in considerazione di differire l'intervento di NCS elettiva fino alla risoluzione completa del processo sottostante.	Ila
Nei pazienti con malattie del pericardio, fino a quando il trattamento con colchicina o farmaci immunosoppressori non sia stato completato, può essere preso in considerazione di evitare di eseguire interventi di NCS elettiva in anestesia generale.	Ilb
Ipertensione arteriosa polmonare	
I farmaci inodilatatori (dobutamina, milrinone, levosimendan), che aumentano la portata cardiaca e riducono le resistenze vascolari polmonari, devono essere presi in considerazione nella fase perioperatoria in base allo stato emodinamico del paziente.	Ila
Arteriopatia periferica e/o aneurisma dell'aorta addominale	
L'indirizzamento routinario a work-up cardiaco, coronarografia o CPET prima della chirurgia elettiva per PAD o AA non è raccomandato.	III

(continua)

Raccomandazione	Classe
Insufficienza renale	
Nei pazienti con fattori di rischio noti (età >65 anni, BMI >30 kg/m ² , diabete, ipertensione, iperlipidemia, malattia CV o fumo) candidati a intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire uno screening preoperatorio per malattia renale con determinazione dei valori di creatinina sierica e GFR.	I
Nei pazienti con insufficienza renale che devono essere sottoposti ad indagini radiografiche con mezzo di contrasto nel perioperatorio deve essere presa in considerazione un'idratazione bilanciata con soluzioni isotoniche e.v., l'impiego del minimo volume di mezzo di contrasto e l'uso di mezzo di contrasto iso-osmolare o a bassa osmolarità.	Ila
Qualora sia disponibile il test per la determinazione della creatinina C, la sua misurazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con valori ridotti di eGFR (<45-59 ml/min/1.73 m ²) allo scopo di confermare la presenza di insufficienza renale.	Ila
Obesità	
Nei pazienti obesi si raccomanda di valutare la capacità cardiorespiratoria allo scopo di stimare il rischio CV perioperatorio, specialmente se candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto.	I
Nei pazienti ad alto rischio per sindrome obesità-ipoventilazione deve essere preso in considerazione di eseguire ulteriori indagini specialistiche prima di un intervento elettivo di NCS maggiore.	Ila
Diabete mellito	
Nei pazienti diabetici con CAD nota o sospetta e in quelli affetti da neuropatia autonoma, retinopatia o insufficienza renale candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria per le coesistenti condizioni cardiache.	I
Monitoraggio perioperatorio e gestione anestesiológica – Sezione 7	
Si raccomanda di prevenire l'insorgenza di dolore acuto postoperatorio.	I
Complicanze cardiovascolari perioperatorie – Sezione 8	
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di essere pienamente consapevoli delle possibili complicanze CV perioperatorie e di effettuare la sorveglianza per PMI perioperatorio.	I
Si raccomanda un work-up sistematico per PMI perioperatorio allo scopo di identificare la fisiopatologia sottostante e di definire la terapia.	I
Nei pazienti che sviluppano STEMI, SCA-NSTE, SC acuto o tachiaritmie nella fase postoperatoria, si raccomanda di instaurare il trattamento secondo quanto indicato dalle linee guida dopo discussione interdisciplinare con il chirurgo per la valutazione del rischio emorragico.	I
Nei pazienti con probabilità clinica di EP intermedia-alta nella fase postoperatoria che presentano un basso rischio emorragico si raccomanda di iniziare immediatamente la terapia anticoagulante già durante il work-up diagnostico.	I
Nei pazienti che sviluppano EP nella fase postoperatoria si raccomanda di somministrare la TAO per almeno 3 mesi.	I
Nei pazienti con indicazione a TAO nella fase postoperatoria, generalmente sono raccomandati i NOAC rispetto agli AVK.	I
Nei pazienti che sviluppano FA dopo NCS e presentano un elevato rischio di ictus deve essere presa in considerazione la TAO a lungo termine tenendo conto del beneficio clinico netto atteso dalla terapia e le preferenze del paziente informato.	Ila
Nei pazienti con MINS a basso rischio emorragico può essere preso in considerazione il trattamento con dabigatran 110 mg bid per via orale dopo circa 1 settimana dall'intervento di NCS.	Ilb
L'impiego routinario dei beta-bloccanti per la prevenzione della FA postoperatoria non è raccomandato nei pazienti sottoposti a NCS.	III

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; ACHD, cardiopatia congenita dell'adulto; AVK, antagonisti della vitamina K; AVR, sostituzione valvolare aortica; BAV, valvuloplastica aortica percutanea; BMI, indice di massa corporea; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPAC, bypass aortocoronario; BSA, superficie corporea; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ENF, eparina non frazionata; EP, embolia polmonare; ESC, Società Europea di Cardiologia; ETT, ecocardiografia transtoracica; e.v., per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FOCUS, ecografia cardiaca mirata; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IA, insufficienza aortica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, insufficienza mitralica; MCV, malattia cardiovascolare; MHV, protesi valvolare meccanica; MINS, danno miocardico dopo chirurgia non cardiaca; NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAD, arteriopatia periferica; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; PCC, concentrato di complesso protrombinico; PCI, procedura coronarica percutanea; PMC, commissurotomia mitralica percutanea; PMI, infarto/danno miocardico perioperatorio; SA, stenosi aortica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SC, scompenso cardiaco; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SCC, sindrome coronarica cronica; SGLT2, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SM, stenosi mitralica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TAO, terapia anticoagulante orale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare.

Tabella 4B. Modifiche delle raccomandazioni.

Raccomandazioni della versione 2014	Classe	Raccomandazioni della versione 2022	Classe
Strumenti per la valutazione preoperatoria – Sezione 4			
Elettrocardiogramma e biomarker			
Nei pazienti con fattori di rischio candidati a chirurgia a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire un ECG preoperatorio.	I	Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi o segni indicativi di MCV si raccomanda di acquisire un ECG a 12 derivazioni.	I
Nei pazienti ad alto rischio candidati a chirurgia maggiore può essere preso in considerazione di effettuare la determinazione della troponina cardiaca prima dell'intervento e dopo 48-72 h.	IIb	Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi indicativi di MCV si raccomanda di effettuare la determinazione dei livelli di hs-cTnT o hs-cTnI da ripetere a distanza di 24 h e 48 h dall'intervento.	I
Nei pazienti ad alto rischio può essere preso in considerazione di effettuare la determinazione dei livelli di BNP o NT-proBNP allo scopo di ottenere ulteriori informazioni prognostiche sul rischio di eventi cardiaci perioperatori e tardivi.	IIb	Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi indicativi di MCV deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di BNP o NT-proBNP.	IIa
Non si raccomanda di eseguire in tutti i pazienti la determinazione routinaria dei livelli dei biomarker ai fini della stratificazione del rischio e della prevenzione degli eventi cardiaci.	III	Nei pazienti a basso rischio candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-basso non è raccomandata l'esecuzione routinaria dell'ECG preoperatorio o la determinazione dei livelli di hs-cTnT/I o BNP/NT-proBNP.	III
Angiografia coronarica			
L'esecuzione dell'ICA preoperatoria non è raccomandata nei pazienti cardiaci stabili candidati ad chirurgia a basso rischio.	III	L'esecuzione routinaria dell'ICA preoperatoria non è raccomandata nei pazienti stabili con SCC candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-basso.	III
Strategie generali per la riduzione del rischio – Sezione 5			
Trattamento farmacologico			
Nei pazienti ipertesi candidati a NCS deve essere presa in considerazione la sospensione temporanea del trattamento con ACEI o ARB prima dell'intervento.	IIa	Nei pazienti senza SC deve essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con inibitori del SRAA il giorno dell'intervento di NCS allo scopo di prevenire l'insorgenza di ipotensione perioperatoria.	IIa
Antiaggreganti piastrinici			
Nei pazienti sottoposti di recente ad impianto di DES deve essere preso in considerazione di differire la NCS non urgente di almeno 12 mesi. Tale intervallo di tempo può essere ridotto a 6 mesi nel caso di DES di nuova generazione.	IIa	Si raccomanda di differire la NCS elettiva di 6 mesi post-PCI elettiva e di 12 mesi post-SCA.	I
Si raccomanda di non sospendere la somministrazione di aspirina per 4 settimane dopo impianto di BMS e per 3-12 mesi dopo impianto di DES, a meno che tale terapia non comporti un rischio troppo elevato di eventi emorragici potenzialmente fatali durante l'intervento.	I	Dopo PCI elettiva si raccomanda di differire la NCS tempo-sensibile dopo almeno 1 mese di trattamento con DAPT.	I
Nei pazienti già in trattamento con aspirina può essere preso in considerazione di non sospendere la terapia nella fase perioperatoria e la decisione deve essere ponderata su base individuale soppesando il rischio di sanguinamento perioperatorio con il rischio di complicanze trombotiche.	IIb	Nei pazienti con pregressa PCI si raccomanda di proseguire il trattamento con aspirina nella fase perioperatoria laddove il rischio emorragico lo consenta.	I
Nei pazienti già in trattamento con aspirina deve essere preso in considerazione di sospendere la terapia quando si preveda che durante l'intervento sia difficile ottenere un adeguato controllo dell'emostasi.	IIa	Nei pazienti senza pregressa PCI può essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con aspirina almeno 3 giorni prima dell'intervento di NCS quando il rischio emorragico sia superiore a quello ischemico allo scopo di ridurre il rischio di sanguinamenti.	IIb

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 CHIRURGIA NON CARDIACA

Raccomandazioni della versione 2014	Classe	Raccomandazioni della versione 2022	Classe
Quando clinicamente fattibile, nei pazienti in trattamento con inibitori del recettore P2Y ₁₂ candidati a chirurgia deve essere preso in considerazione di sospendere il ticagrelor e il clopidogrel almeno 5 giorni – e il prasugrel 7 giorni - prima dell'intervento, a meno che il paziente non sia ad elevato rischio di eventi ischemici.	Ila	Qualora sia indicata la sospensione del trattamento con inibitori del recettore P2Y ₁₂ , prima dell'intervento di NCS si raccomanda di sospendere il ticagrelor per 3-5 giorni, il clopidogrel per 5 giorni e il prasugrel per 7 giorni.	I
Specifiche patologie – Sezione 6			
Malattia coronarica			
In caso di indicazione alla PCI prima della chirurgia semi-urgente, si raccomanda di utilizzare i DES di nuova generazione, i BMS o anche l'angioplastica con pallone.	I	Nei pazienti che devono essere sottoposti a PCI prima della NCS si raccomanda di utilizzare i DES di nuova generazione rispetto ai BMS e all'angioplastica con pallone.	I
Aritmie			
I pazienti con ICD, nei quali è stato disattivato il dispositivo prima dell'intervento, devono essere sottoposti a monitoraggio continuo fino alla riattivazione dell'ICD, assicurando la pronta disponibilità del dispositivo per la defibrillazione esterna.	I	Si raccomanda che i pazienti con ICD temporaneamente disattivati vengano sottoposti a monitoraggio ECG continuo e siano assistiti nella fase perioperatoria da personale esperto nel riconoscimento e trattamento tempestivo delle aritmie. Nei pazienti ad alto rischio (es. pacemaker-dipendenti o portatori di ICD) o quando l'accesso al torace risulti complicato durante la procedura, si raccomanda di posizionare gli elettrodi transcutanei per la stimolazione/defibrillazione prima dell'intervento di NCS.	I
Ipertensione arteriosa			
In fase perioperatoria, nei pazienti ipertesi devono essere evitate ampie fluttuazioni della pressione arteriosa.	Ila	Nei pazienti con ipertensione cronica candidati a NCS elettiva si raccomanda di evitare ampie fluttuazioni della pressione arteriosa, in particolare stati ipotensivi, nella fase perioperatoria.	I
Il medico può valutare l'opportunità di non differire l'intervento di NCS nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 (pressione arteriosa sistolica/diastolica <180/110 mmHg)	Ilb	Nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 non è raccomandato il differimento della NCS.	III
Arteriopatia periferica			
I pazienti con PAD devono essere sottoposti a valutazione clinica per cardiopatia ischemica e qualora presentino più di due fattori di rischio deve essere preso in considerazione di eseguire il test da sforzo o test di imaging prima dell'intervento.	Ila	Nei pazienti con ridotta capacità funzionale o fattori di rischio significativi o sintomi (es. angina pectoris moderato-severa, riacutizzazione di SC, valvulopatia e aritmie significative) si raccomanda l'indirizzamento a work-up cardiaco e l'ottimizzazione del trattamento prima di eseguire la chirurgia elettiva per PAD o AAA.	I
Diabete mellito			
Nei pazienti ad alto rischio chirurgico candidati a chirurgia maggiore deve essere preso in considerazione di eseguire lo screening preoperatorio per elevati valori di HbA1c e di migliorare il controllo della glicemia prima dell'intervento.	Ila	Nei pazienti diabetici o con alterato metabolismo glucidico si raccomanda la determinazione preoperatoria dei valori di HbA1c a meno che non sia stata già ottenuta negli ultimi 3 mesi. Nel caso di HbA1c ≥8.5% (≥69 mmol/mol), l'intervento di NCS elettiva deve essere possibilmente differito quando eseguibile in condizioni di sicurezza.	I
Monitoraggio perioperatorio e gestione anestesiológica – Sezione 7			
Nei pazienti ad alto rischio cardiaco e chirurgico deve essere presa in considerazione una terapia mirata.	Ila	Nei pazienti candidati ad intervento di NCS ad alto rischio si raccomanda di applicare una terapia emodinamica mirata allo scopo di mantenere una stabilità CV ottimale.	I

(continua)

Raccomandazioni della versione 2014	Classe	Raccomandazioni della versione 2022	Classe
Può essere preso in considerazione di evitare stati ipotensivi (pressione arteriosa media <60 mmHg) per periodi di tempo prolungati (>30 min).	IIb	Nella fase intraoperatoria si raccomanda di prevenire un calo della pressione arteriosa media di oltre il 20% rispetto ai valori basali o valori <60-70 mmHg per ≥10 min allo scopo di ridurre al minimo il rischio di disfunzione d'organo nel postoperatorio.	I
Nei pazienti con cardiopatia ischemica o ictus può essere preso in considerazione di non somministrare i FANS (in particolare gli inibitori della ciclossigenasi-2) come analgesici di prima scelta.	IIb	I FANS, ad eccezione dell'aspirina, non sono raccomandati come analgesici di prima scelta nei pazienti con MCV accertata o ad alto rischio di MCV.	III

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; ACEI, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; BMS, stent metallico; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; DES, stent medicato; ECG, elettrocardiogramma; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; HbA1c, emoglobina glicata; hs-cTnI, troponina cardiaca I ad alta sensibilità; hs-cTnT, troponina cardiaca T ad alta sensibilità; ICA, angiografia coronarica invasiva; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAD, arteriopatia periferica; PCI, procedura coronarica percutanea; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterone.

2.2. Dimensioni del problema

Il volume annuo di interventi di chirurgia maggiore nel mondo è stimato in oltre 300 milioni di pazienti (circa il 5% della popolazione mondiale), con un aumento del 34% dal 2004 al 2012^{1,2}, e quasi il 74% di tali interventi viene eseguito in paesi che allocano considerevoli risorse economiche all'assistenza sanitaria. Quando queste cifre vengono applicate ai paesi dell'Unione Europea con una popolazione complessiva di 448 milioni di abitanti nel 2020 (27 paesi), si ottiene una stima grezza di quasi 22 milioni di interventi maggiori all'anno².

Quasi l'85% degli interventi maggiori è costituito da procedure di chirurgia non cardiaca (NCS)³. In un recente report basato sui dati derivati dal database americano National Inpatient Sample, nel 2012-2013 quasi la metà degli adulti di età ≥45 anni sottoposti a NCS maggiore presentava almeno due fattori di rischio cardiovascolare (CV), il 18% era affetto da malattia coronarica (CAD), il 4.7% aveva una storia di ictus e nel 7.7% si registrava un Revised Cardiac Risk Index (RCRI) score ≥3 (range 0-6), evidenziando tassi di prevalenza sostanzialmente più elevati rispetto ai corrispettivi del 2008-2009⁴. In un ampio registro su 37915 pazienti consecutivi sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI) con impianto di stent medicato (DES) sono stati riportati tassi di NCS dell'11% e 24% rispettivamente a 1 e 3 anni post-PCI. Il cut-off di età associati ad una maggiore probabilità di intervento di NCS entro 1 e 3 anni dalla PCI erano rispettivamente di 62 e 73 anni⁵.

Il rischio di complicanze perioperatorie dipende dalla prevalenza delle comorbidità, dalle condizioni cliniche del paziente prima della chirurgia, nonché dall'urgenza, entità, natura e durata dell'intervento. In un recente studio di coorte su 40000 pazienti di età ≥45 anni sottoposti a NCS, un paziente su 7 è andato incontro ad una complicanza cardiaca o cerebrovascolare maggiore nei primi 30 giorni dall'intervento⁶. In particolare, le complicanze CV possono insorgere nei pazienti con cardiopatia ischemica nota o asintomatica, disfunzione ventricolare sinistra (VS), valvulopatie (VHD) e aritmie sottoposti a procedure che comportano un prolungato stress emodinamico e cardiaco. Nel caso di ischemia miocardica perioperatoria, tre meccanismi sono importanti: (a) lo squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno in presenza di stenosi coronarica che può tradursi in un restringimento delle arterie di conduttanza per effetto delle fluttuazioni emodinamiche

perioperatorie; (b) la sindrome coronarica acuta (SCA) dovuta ad erosione o rottura di una placca aterosclerotica vulnerabile indotta dallo sforzo in combinazione con stati pro-infiammatori e di ipercoagulabilità indotti dalla chirurgia, e il distress emodinamico derivante dalla dislocazione di fluidi e dall'anestesia; e (c) il rischio di sanguinamento associato alla chirurgia che comporta l'interruzione della terapia antiaggregante, con conseguente rischio di trombosi di stent nei pazienti sottoposti a NCS dopo recente impianto di stent coronarico. Sebbene la disfunzione VS e le aritmie possano svilupparsi per una serie di meccanismi a tutte le età, la mortalità e la morbidità CV perioperatorie interessano prevalentemente la popolazione adulta sottoposta a NCS maggiore, in quanto la prevalenza di CAD, VHD, scompenso cardiaco (SC) e aritmie aumenta con l'avanzare dell'età.

Sfortunatamente, per l'Europa, non esistono dati sistematici recenti né sul numero annuo e sulla tipologia degli interventi né sull'outcome dei pazienti, oltre ad esservi anche differenze nella definizione, quantità e qualità dei dati. Sulla base delle stime sopra riportate, quasi 6.6 milioni di procedure vengono eseguite ogni anno in Europa in pazienti affetti da CAD, arteriopatia periferica (PAD) e malattia cerebrovascolare ad alto rischio di complicanze CV. In uno studio di coorte della durata di 7 giorni realizzato dai ricercatori dello European Surgical Outcomes Study (EuSOS) è stato valutato l'outcome della NCS in 498 ospedali di 27 paesi europei e del Regno Unito: l'8% dei pazienti sottoposti a NCS ha necessitato di ricovero in terapia intensiva, mentre la mortalità intraospedaliera è risultata compresa tra l'1.4% e il 21.5% (media 4.0%), a seconda delle misure precauzionali di sicurezza adottate⁷. In un recente studio prospettico condotto su 2265 pazienti ad alto rischio sottoposti a NCS in Svizzera, un paziente su 5 ha sviluppato eventi avversi maggiori ad 1 anno post-intervento⁸. Quando questi dati vengono rapportati alla popolazione dei paesi dell'Unione Europea si traducono in almeno 660000 complicanze cardiache o cerebrovascolari maggiori all'anno ascrivibili ad interventi di NCS.

Le linee guida ESC 2022 sulla valutazione CV e la gestione dei pazienti sottoposti a NCS sono focalizzate sulla valutazione preoperatoria del rischio CV e sulla gestione perioperatoria dei pazienti nei quali le MCV possono rappresentare una potenziale fonte di complicanze durante l'intervento.

2.3. Cambiamento demografico

Nell'arco dei prossimi 30 anni, l'invecchiamento della popolazione si tradurrà in un forte impatto sulla gestione perioperatoria dei pazienti. I pazienti sottoposti a NCS sono più anziani del resto della popolazione e si stima che entro il 2030 un quinto degli individui di età >75 anni sarà sottoposto ogni anno ad un intervento chirurgico. Inoltre, tra il 2018 e il 2050, si prevede che in Europa il numero di soggetti di età compresa tra 75 e 84 anni aumenterà di circa il 60%. Il numero complessivo di procedure chirurgiche verosimilmente aumenterà ancora più velocemente in ragione della crescente necessità di interventi correlati con l'avanzare dell'età. I dati demografici dei pazienti sottoposti a chirurgia mostrano un trend verso un progressivo incremento del numero di pazienti anziani e del numero di pazienti con comorbidità, in particolare le MCV. Pertanto, gli adulti di età ≥75 anni hanno un rischio superiore di eventi CV avversi maggiori (MACE) perioperatori (9.5% vs 4.8% nei giovani adulti [$p<0.001$])⁹. Comunque, l'età di per sé sembra essere responsabile solo di un modesto incremento del rischio di complicanze, laddove questo sembra essere maggiormente associato all'urgenza della procedura e alla coesistenza di significative malattie CV, polmonari e renali.

2.4. Scopo

Essendo trascorsi molti anni dalla pubblicazione delle ultime linee guida ESC/European Society of Anaesthesiology (ESA) sulla NCS¹⁰ ed essendosi rese disponibili da allora nuove evidenze, l'ESC ha deciso di procedere ad una revisione della precedente versione. Queste nuove linee guida si basano sull'edizione del 2014, ma tutte le sezioni sono state riviste o rielaborate e integrate con l'inserimento di alcune nuove sezioni. Alcune delle precedenti raccomandazioni sono rimaste invariate o sono state aggiornate, altre sono state aggiunte.

Queste linee guida sono destinate ai medici, agli operatori sanitari e a tutti i collaboratori coinvolti nell'assistenza pre-, peri- e postoperatoria dei pazienti sottoposti a NCS, avendo l'obiettivo di promuovere un approccio standardizzato e basato sull'evidenza per la gestione CV perioperatoria. Le linee guida raccomandano di eseguire una valutazione sequenziale del paziente che contempli l'integrazione dei fattori di rischio clinici e dei risultati delle indagini strumentali con lo stress stimato derivante da ciascuna procedura chirurgica programmata e con i rischi associati alla sospensione della terapia farmacologica, così da ottenere una valutazione del rischio individualizzata e da poter selezionare la terapia medica, gli interventi coronarici o la tecnica chirurgica ed anestesiológica più idonea, o sospendere la terapia medica, al fine di ottimizzare le condizioni del paziente in fase perioperatoria. Inoltre, deve essere discusso presso quali strutture (piccoli ospedali specializzati vs ospedali terziari) verrà eseguito l'intervento di NCS. È importante che siano tenuti in considerazione i valori e le preferenze del paziente in rapporto ai benefici e ai rischi associati all'intervento e che i pazienti siano coinvolti nelle decisioni. Ciò assume una particolare rilevanza nelle decisioni che riguardano se eseguire o meno un intervento in elezione, la tempistica dell'intervento chirurgico e la scelta delle tecniche chirurgiche e anestesiológicas.

Rispetto al settore non chirurgico, i dati derivanti dagli studi randomizzati controllati (RCT) sono alquanto limitati

nell'ambito della NCS, anche se dalla pubblicazione delle linee guida ESC/ESA 2014 si è assistito ad un incremento significativo degli RCT in questo contesto. Quando non siano disponibili trial su un determinato procedimento gestionale in chirurgia, ci si avvale dei dati provenienti dall'ambito non chirurgico, ponendo analoghe raccomandazioni accompagnate tuttavia da livelli di evidenza differenti.

Queste linee guida hanno la possibilità di migliorare l'outcome peri- e postoperatorio indicando chiaramente come la qualità delle cure possa essere ulteriormente ottimizzata. Successivamente alla loro pubblicazione, occorrerà monitorarne gli effetti sull'outcome. Le valutazioni oggettive della qualità delle analisi e dell'outcome sono descritte nella sezione dedicata agli indicatori di qualità (Sezione 13).

2.5. Gli outcome da prevenire

Le raccomandazioni formulate in queste linee guida hanno lo scopo di prevenire la morbidità e mortalità CV perioperatoria, come gli eventi di: infarto/danno miocardico perioperatorio (PMI), trombosi dello stent, SC acuto, aritmie emodinamicamente rilevanti, embolia polmonare (EP), ictus ischemico e morte. È altrettanto importante prevenire le complicanze emorragiche, specialmente quelle associate al trattamento antitrombotico, in quanto i sanguinamenti comportano un aumentato rischio di infarto miocardico (IM) e morte^{6,11-13}.

3. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CLINICO

La morbidità e mortalità CV nei pazienti candidati a NCS sono determinate da due fattori principali: il rischio correlato al paziente e il tipo di chirurgia o di procedura, comprese le circostanze in cui viene eseguito l'intervento (esperienza del centro, procedura elettiva vs d'emergenza)¹⁴. Una riduzione del rischio può essere conseguita mediante un'adeguata valutazione preoperatoria del paziente e un'appropriata selezione del tipo di intervento chirurgico e della relativa tempistica (Figura 1).

3.1. Il rischio correlato alla chirurgia

Il rischio correlato alla chirurgia è determinato dal tipo e dalla durata dell'intervento, nonché dall'urgenza della procedura o dell'intervento. Anche il tipo di anestesia e di anestetico utilizzato può influenzare il rischio di complicanze nei pazienti a rischio cardiaco intermedio-alto sottoposti a NCS (vedi Sezione 7)¹⁵. La stima del rischio chirurgico consiste in un'approssimazione di massima del rischio di morte CV, IM e ictus a 30 giorni correlato unicamente allo specifico intervento chirurgico, senza tenere conto delle comorbidità del paziente (Tabella 5)^{10,16}.

Qualsiasi tipo di intervento può determinare un innalzamento dei livelli di cortisolo e di catecolamine in risposta allo stress chirurgico innescato dal danno tissutale o da processi infiammatori e da uno squilibrio neuroendocrino e simpato-vagale. Le variazioni della temperatura corporea, le perdite ematiche e la dislocazione di liquidi possono determinare un aumento delle resistenze vascolari così come ipotensione¹⁷, comportando uno squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno. I sanguinamenti, la trasfusione di emoderivati, il danno tissutale e una risposta infiammatoria possono influire sul sistema emocoagulativo, inducendo uno stato protrombotico.

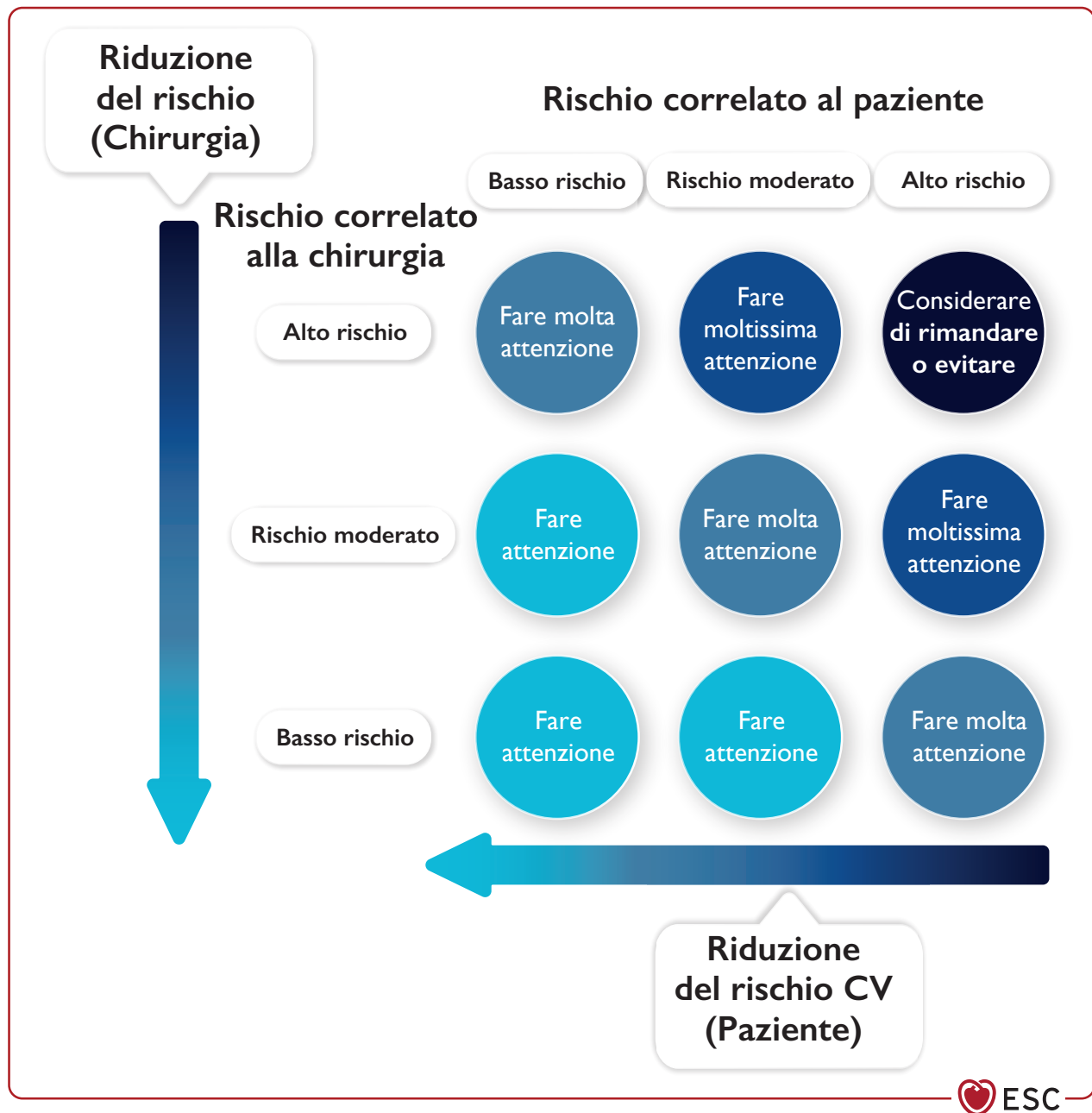


Figura 1. Il rischio totale è dato dall'interazione del rischio correlato al paziente con il rischio correlato alla chirurgia. L'ideale sarebbe che il rischio totale risulti collocato il più vicino possibile all'angolo inferiore sinistro, scegliendo l'intervento chirurgico/la procedura/l'anestesia/il centro con il più basso rischio e cercando di diminuire il rischio cardiovascolare (CV) del paziente.

3.1.1. Tempistica dell'intervento chirurgico

In linea generale, le procedure eseguite in fase di acuzie comportano un rischio maggiore di complicanze rispetto alle procedure elettive. Non è possibile stabilire una tempistica univoca per tutti gli interventi in quanto gli intervalli di tempo variano a seconda della patologia. In queste linee guida, in riferimento al timing vengono adottate le seguenti definizioni:

Immediato: la procedura chirurgica/interventistica deve essere eseguita senza alcun ritardo per salvaguardare la vita del paziente e la funzione d'organo.

Urgente: la procedura chirurgica/interventistica deve essere eseguita senza ritardi strettamente necessari per salvaguardare la vita del paziente e la funzione degli arti o la funzione d'organo.

Tempo-sensibile: la procedura chirurgica/interventistica deve essere eseguita il prima possibile in quanto sussiste un rischio tempo-dipendente di compromettere la funzione degli arti o la funzione d'organo o un aumentato rischio di complicanze. La chirurgia nei pazienti oncologici è tipicamente tempo-sensibile, così come la chirurgia carotidea volta a prevenire l'insorgenza di ictus nei pazienti sintomatici. La finestra tem-

Tabella 5. Stima del rischio chirurgico in base al tipo di chirurgia o intervento.

Basso rischio chirurgico (<1%)	Rischio chirurgico intermedio (1-5%)	Alto rischio chirurgico (>5%)
• Mammaria • Odontoiatrica • Endocrina: tiroide • Oftalmica • Ginecologica: minore • Ortopedica: minore (meniscectomia) • Ricostruttiva • Chirurgia superficiale • Urologica: minore (resezione transuretrale della prostata) • VATS minore: resezione polmonare	• Carotidea asintomatica (CEA o CAS) • Carotidea sintomatica (CEA) • Riparazione endovascolare di aneurisma aortico • Chirurgia del distretto testa-collo • Intrapertoneale: splenectomia, riparazione di ernia iatale, colecistectomia • Intratoracica: non maggiore • Neurologica o ortopedica: maggiore (chirurgia dell'anca e vertebrale) • Angioplastica periferica • Trapianto renale • Urologica o ginecologica: maggiore	• Resezione surrenalica • Chirurgia aortica e vascolare maggiore • Carotidea sintomatica (CAS) • Chirurgia duodenale e pancreatica • Resezione epatica, chirurgia delle vie biliari • Esofagectomia • Rivascolarizzazione in aperto degli arti inferiori per ischemia acuta degli arti o amputazione • Pneumonectomia (VATS o chirurgia) • Trapianto di fegato o polmone • Riparazione di perforazione intestinale • Cistectomia totale

CAS, stenting carotideo; CEA, endarterectomia carotidea; VATS, chirurgia toracica video-assistita.

La stima del rischio chirurgico consiste in un'approssimazione di massima del rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus a 30 giorni correlato unicamente allo specifico intervento chirurgico, senza tenere conto delle comorbidità del paziente.

Adattata dai dati derivati da Glance et al., Muller et al., Bendixen et al. e Falcoz et al.¹⁸⁻²³.

porale per la chirurgia tempo-sensibile varia a seconda della patologia sottostante.

Elettivo: la procedura chirurgica/interventistica può essere eseguita in elezione (senza ulteriori specifiche) senza alcun rischio significativo di compromettere la funzione degli arti o la funzione d'organo o di incorrere in un aumentato rischio di complicanze.

Numerosi fattori influiscono sull'outcome della chirurgia in acuto o tempo-sensibile rispetto alla chirurgia elettiva, quali le condizioni generali del paziente vs lo stadio della malattia acuta ed il relativo grado di progressione. La decisione relativa al trattamento deve tenere conto del massimo beneficio che potrebbe trarne il paziente, dal quale occorre ottenere il consenso informato a procedere, e laddove possibile deve essere annotata in maniera esplicita²⁴.

Inoltre, occorre considerare il grado di urgenza (cioè se la procedura deve essere eseguita al di fuori dell'orario di lavoro o se si può attendere fino all'indomani). In linea generale, le competenze e le funzioni di supporto necessarie non sono sempre disponibili nelle fasce orarie serali o notturne ed è quindi opportuno effettuare una valutazione complessiva in merito a quale sia la soluzione migliore per il paziente. La tempistica ottimale dell'intervento di NCS deve essere discussa nell'ambito di un team multidisciplinare, che preveda anche la partecipazione di un anestesista allo scopo di definire la tecnica anestesiológica più idonea per ciascun paziente (vedi Sezione 7).

3.2. Tipologia di approccio chirurgico

In sostituzione della chirurgia convenzionale a cielo aperto e nell'ottica di ridurre il rischio complessivo per il paziente sono state introdotte delle nuove tecniche chirurgiche.

3.2.1. Laparoscopia

Le procedure laparoscopiche rispetto alle procedure chirurgiche a cielo aperto presentano una serie di vantaggi, quali minori traumi dei tessuti e paralisi intestinale, con conse-

guente minor dolore nella sede delle incisioni cutanee, una migliore funzione polmonare postoperatoria, una riduzione significativa delle complicanze parietali e una ridotta dislocazione di liquidi in relazione alla paralisi intestinale postoperatoria²⁵. Di contro, l'induzione del pneumoperitoneo che precede questo tipo di interventi comporta un innalzamento della pressione intra-addominale e una riduzione del ritorno venoso. Le tipiche sequele fisiologiche sono dovute all'aumento della pressione intra-addominale e all'assorbimento dell'agente gassoso utilizzato per l'insufflazione.

Mentre i soggetti sani nei quali viene utilizzato un sistema di ventilazione controllata sono generalmente in grado di tollerare le alterazioni fisiologiche generate dal pneumoperitoneo, i pazienti con MCV o con alcune forme di cardiopatia congenita dell'adulto (ACHD) ed i pazienti obesi possono andare incontro ad conseguenze avverse²⁶. Sia il pneumoperitoneo che la posizione di Trendelenburg possono causare un aumento della pressione arteriosa media, della pressione venosa centrale, della pressione arteriosa polmonare media, della pressione di incuneamento capillare polmonare e delle resistenze vascolari sistemiche, compromettendo la funzione cardiaca^{27,28}. Rispetto alla chirurgia convenzionale a cielo aperto, quindi, gli interventi in laparoscopia non riducono il rischio CV nei pazienti con MCV, ma le due modalità chirurgiche devono essere valutate in maniera paritetica, specie nei pazienti da operare per obesità patologica, ma anche in altri tipi di procedure, considerati i rischi derivanti dalla conversione alla chirurgia a cielo aperto^{29,30}. È stato riportato un miglior outcome a breve termine in associazione alle procedure eseguite in laparoscopia vs a cielo aperto, a seconda del tipo di intervento, dell'esperienza dell'operatore e del volume di attività della struttura ospedaliera; tuttavia, solamente pochi studi hanno fornito misure dirette delle complicanze cardiache³¹⁻³³. Il beneficio degli interventi in laparoscopia è probabilmente maggiore nei pazienti anziani, in quanto consentono una degenza ospedaliera più breve e comportano minori perdite ematiche intraoperatorie, una

ridotta incidenza di polmonite postoperatoria, una più rapida ripresa delle funzioni intestinali, una minore incidenza di complicanze cardiache postoperatorie e di infezioni della ferita chirurgica³⁴.

3.2.1.1. Procedure vascolari ed endovascolari

La riparazione endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale (EVAR) è una procedura che viene eseguita unicamente tramite accesso femorale ed è quindi associata a una minore mortalità e morbilità intraoperatoria rispetto alla riparazione chirurgica a cielo aperto. Inoltre, in caso di concomitante trattamento di aneurisma dell'aorta addominale (AAA) e altra patologia non cardiaca, consente di ridurre al minimo il rischio chirurgico e di restringere l'intervallo di tempo tra il trattamento dell'AAA e quello della patologia non cardiaca nei pazienti sottoposti all'intervento in due fasi³⁵⁻³⁷. Il vantaggio iniziale conferito dalle procedure di EVAR in termini di mortalità si estingue nell'arco di 3-4 anni rispetto alla riparazione a cielo aperto, a causa della morbilità generale (in particolare la mortalità CV) dei pazienti con AAA.

Gli interventi di NCS vascolare e non vascolare comportano un diverso rischio chirurgico. Le procedure di chirurgia vascolare aortiche e infrainguinali sono entrambe considerate ad alto rischio, ma l'adozione di adeguate misure perioperatorie può incidere sul rischio³⁸. Nei pazienti con arteriopatia del distretto femoro-popliteo che presentano altre comorbidità significative, come prima opzione può essere consigliabile un approccio endovascolare. In una metanalisi di studi che hanno confrontato la chirurgia a cielo aperto con l'approccio vascolare percutaneo in pazienti con arteriopatia femoro-poplitea, l'intervento chirurgico di bypass femorale è risultato associato a una maggiore morbilità (odds ratio [OR] 2.93; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.34-6.41) ma una mortalità a 30 giorni simile rispetto al trattamento endovascolare³⁹.

3.2.1.2. La chirurgia video-assistita non cardiaca

I dati a supporto della chirurgia toracica video-assistita (VATS) derivano da uno studio nel quale è stata documentata una minore incidenza di complicanze perioperatorie e una migliore qualità di vita nei 12 mesi successivi all'intervento per carcinoma polmonare in stadio 1 rispetto alla toracotomia anterolaterale²⁰. Inoltre, in un ampio studio appaiato per *propensity score* condotto dalla European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), è stata riportata una minore incidenza di complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti a VATS rispetto alla toracotomia a cielo aperto²¹. Complessivamente, i benefici sembrano maggiori nei pazienti con ridotta capacità funzionale polmonare.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la scelta dell'approccio chirurgico e per l'impatto sul rischio

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
La procedura endovascolare o video-assistita deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che devono essere sottoposti a chirurgia vascolare o polmonare ^{21,35-39} .	Ila	B

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

3.3. Il rischio correlato al paziente

3.3.1. Valutazione iniziale

Il rischio correlato al paziente dipende dall'età del paziente, dalla presenza o meno di fattori di rischio CV (es. fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, familiarità)⁴⁰ o di MCV accertata e da altre comorbidità⁴¹.

L'identificazione dei pazienti a rischio di complicanze CV è fondamentale ai fini della scelta della terapia quando sono disponibili opzioni non chirurgiche o quando il tipo di chirurgia o di anestesia può influire sul rischio di complicanze. Nei casi di chirurgia in emergenza, la valutazione deve essere necessariamente circoscritta, anche se nella maggior parte delle situazioni cliniche può essere adottato un approccio sistematico.

Come valutazione iniziale, si raccomanda che tutti i pazienti candidati a NCS siano sottoposti ad un'accurata anamnesi e ad un esame obiettivo, prestando particolare attenzione ai fattori di rischio CV, alla MCV accertata e alle comorbidità⁴⁰. Inoltre, nei pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire gli esami laboratoristici standard (es. emoglobina e funzionalità renale). Sulla base delle informazioni ottenute può essere prevista un'ulteriore valutazione del rischio correlato al paziente in base al rischio correlato all'intervento chirurgico, secondo quanto indicato nella Figura 2. Si raccomanda di eseguire un elettrocardiogramma (ECG), di valutare la capacità funzionale e/o misurare i livelli dei biomarcatori (troponina cardiaca e/o frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B [NT-proBNP]/peptide natriuretico di tipo B [BNP]) in base al rischio correlato al paziente e alla chirurgia (Figura 2). Nella Sezione 4 sono descritti più dettagliatamente gli strumenti disponibili per la valutazione del rischio, la loro capacità prognostica e le indicazioni al loro utilizzo. Ulteriori informazioni sulla gestione preoperatoria dei pazienti con specifiche MCV sono riportati nella Sezione 6.

3.3.1.1. Pazienti di età <65 anni senza storia di malattia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti di età <65 anni senza segni, sintomi o storia di MCV o fattori di rischio CV sono considerati a basso rischio e possono essere sottoposti ad intervento di chirurgia a rischio moderato-basso senza dover eseguire ulteriori valutazioni preoperatorie del rischio⁴¹. Prima di un intervento di chirurgia ad alto rischio, devono invece essere presi in considerazione l'ECG e la determinazione dei biomarcatori (vedi Sezioni 4.3 e 4.4)⁴².

Nei pazienti senza segni o sintomi di MCV, ma con anamnesi familiare di cardiomiopatia di origine genetica (es. cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica, aritmica o restrittiva, o ventricolo sinistro non compatto) deve essere eseguito un ECG e un esame ecocardiografico per escludere la presenza della patologia, indipendentemente dall'età⁴³. Anche se non esistono in letteratura dati specifici sul rischio nei familiari che non presentano il fenotipo, questi sono tuttavia a rischio di sviluppare la malattia, che può essere subclinica al momento della NCS⁴³.

3.3.1.2. Pazienti di età ≥65 anni o con fattori di rischio cardiovascolare

Nei pazienti di età ≥65 anni e in quelli che presentano fattori di rischio CV, come ipertensione, dislipidemia o fumo, esiste una maggiore probabilità che la MCV resti non diagnosticata. Per stimare il rischio di MCV a 10 anni al di fuori del contesto della NCS può essere utilizzato il sistema SCORE2⁴⁰. I pazienti

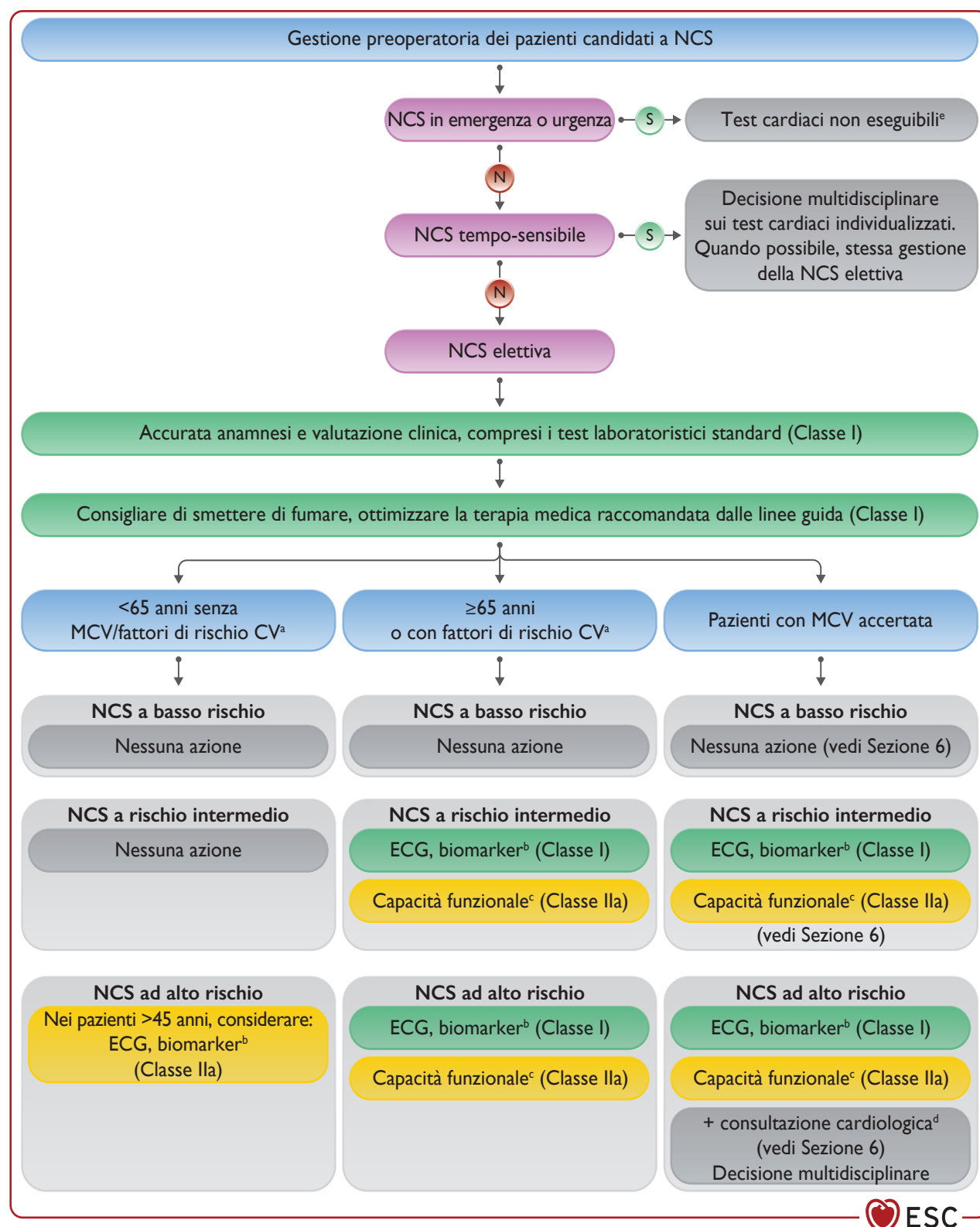


Figura 2. Valutazione preoperatoria dei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; hs-cTnT/I, troponina cardiaca T/I ad alta sensibilità; MCV, malattia cardiovascolare; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; S, sì.

^aFattori di rischio CV: ipertensione, fumo, dislipidemia, diabete, storia familiare di MCV.

^bBiomarker: hs-cTnT/I (Classe I) e/o BNP/NT-proBNP (Classe IIa). In caso di valori patologici, consultare un cardiologo.

^cCapacità funzionale basata sul Duke Activity Status Index (DASI) o sulla capacità di salire due piani di scale.

^dPer gli interventi diagnostici e terapeutici da prendere in considerazione, vedi Sezione 6.

^eSi consiglia uno stretto follow-up post-intervento con relativo trattamento della patologia cardiaca.

di età ≥ 65 anni e quelli con fattori di rischio CV sono gravati anche da un aumentato rischio di complicanze perioperatorie durante NCS^{41,44}; pertanto, prima di eseguire un intervento di chirurgia a rischio intermedio-alto è necessario eseguire un'ulteriore valutazione (Figura 2) ed ottimizzare il trattamento dei fattori di rischio. Lo stesso procedimento è da applicarsi ai pazienti con altre patologie che sono notoriamente associate ad alto rischio in concomitanza di MCV accertata o non diagnosticata (Sezioni 6.8 e 6.11-6.14).

3.3.1.3. Pazienti con malattia cardiovascolare accertata

Allo scopo di prevenire il potenziale rischio correlato alla chirurgia di un aggravamento della patologia e di un aumento della morbidità e mortalità nei pazienti con MCV accertata, può essere implementata un'appropriata stratificazione del rischio CV prima dell'intervento di NCS, adattando individualmente la terapia perioperatoria per mitigare tale rischio⁴⁵. Quando possibile, si raccomanda anche di ottimizzare il trattamento della patologia raccomandato dalle linee guida prima di eseguire l'intervento di NCS. Per maggiori dettagli sulla valutazione del rischio e sulla gestione dei pazienti con MCV nota si rimanda alla Sezione 6.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per tutti i pazienti candidati a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti candidati a NCS si raccomanda di eseguire un'anamnesi e una valutazione clinica accurate.	I	C
Si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria del rischio, possibilmente contestualmente a quando viene proposto l'intervento di NCS ⁴⁶⁻⁵³ .	I	B
Quando possibile, si raccomanda di ottimizzare il trattamento della MCV e dei fattori di rischio CV raccomandato dalle linee guida prima di eseguire l'intervento di NCS.	I	C

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti di età <65 anni senza segni, sintomi o storia di malattia cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di un intervento di NCS, nei pazienti con storia familiare di cardiomiopatia genetica si raccomanda di eseguire un ECG e un'ETT, indipendentemente dall'età e dalla sintomatologia.	I	C
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, nei pazienti di età 45-65 anni senza segni, sintomi o storia di MCV deve essere preso in considerazione di eseguire un ECG e la determinazione dei livelli dei biomarker.	Ila	C

ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

3.3.2. Pazienti con soffio cardiaco, dolore toracico, dispnea o edema periferico

I pazienti senza MCV accertata candidati a intervento di NCS elettivo o in acuto vengono spesso indirizzati ad un cardiologo per la presenza di sintomi o segni suggestivi di MCV. Il riscontro di soffio cardiaco, dolore toracico, dispnea o edema può essere indicativo di MCV severa ma può anche essere imputabile a cause extracardiache. Pertanto, è necessario ottenere ed esaminare la storia medica e familiare ed i fattori di rischio, così come deve essere valutata la capacità funzionale del paziente. L'opportunità di eseguire ulteriori accertamenti dipenderà dal rischio correlato al tipo di procedura o intervento chirurgico programmato.

3.3.2.1. Soffio cardiaco

In assenza di sintomi riconducibili ad una MCV, il valore dell'ecocardiografia nei pazienti con soffio cardiaco resta ancora da definire chiaramente, né esiste un consenso generale sull'opportunità della sua esecuzione⁵⁴⁻⁵⁶. Ciononostante, qualora prima dell'intervento di NCS venga rilevato un soffio cardiaco indicativo di una patologia clinicamente significativa, si raccomanda di eseguire l'esame ecocardiografico anche nei pazienti senza sintomi di MCV. L'età avanzata o elevati livelli di NT-proBNP possono determinare una maggiore probabilità pre-test di valvulopatia asintomatica ma emodinamicamente significativa. Se il paziente con soffio cardiaco presenta anche sintomi di MCV, prima di qualsiasi intervento di NCS è indicata l'esecuzione dell'ecocardiografia. La gestione della fase preoperatoria è alquanto complessa, in quanto dovendo considerare la necessità di NCS e il rischio di MCV come due fattori indipendenti, in alcuni pazienti l'ecocardiogramma può rivelarsi utile per la stratificazione del rischio, ma se questo poi si traduca in un miglior outcome è tuttora incerto. È importante comunque tenere presente che ogni ritardo derivante dall'esecuzione di ulteriori esami non strettamente necessari può comportare un peggioramento della prognosi del paziente⁵⁷. Per la valutazione preoperatoria, in alternativa all'auscultazione è stata anche proposta l'esecuzione dell'ecografia cardiaca mirata (FOCUS)⁵⁸, ma seppure l'auscultazione cardiaca sia gravata da molte limitazioni^{59,60}, il valore della FOCUS come modalità di valutazione preoperatoria standard rimane da definirsi e, pertanto, l'auscultazione cardiaca non deve essere sostituita dalla FOCUS.

3.3.2.2. Dolore toracico

I pazienti candidati a NCS possono anche manifestare sintomi precedentemente non rilevati indicativi di CAD. La patologia che richiede l'intervento di NCS può contribuire ad aggravare una CAD subclinica, così come il paziente può essere affetto da concomitante CAD non diagnosticata. Nel contesto elettivo, se i sintomi sono suggestivi di CAD, ci si deve attenere alle linee guida per la gestione dei pazienti con CAD in ambito non chirurgico (vedi Sezioni 4.5.3 e 6.1.2). In caso di intervento di NCS immediato, urgente o tempo-sensibile, i tempi e l'accesso agli appropriati strumenti diagnostici possono risultare ristretti, ma per identificare o escludere la presenza di SCA ci si può avvalere dell'ECG e dei livelli di troponina (vedi Sezioni 4.3 e 4.4).

3.3.2.3. Dispnea

La dispnea è un sintomo che si associa a svariate patologie e condizioni. In un'ampia casistica, la dispnea auto-riportata ha consentito di identificare un sottogruppo di pazienti altrimenti asintomatici ad aumentato rischio di morte CV e da ogni

causa⁶¹. Nel work-up diagnostico, la spirometria, la determinazione dei valori di D-dimero e NT-proBNP/BNP, l'emogasanalisi e l'ecocardiografia transtoracica (ETT) sono utili a fini diagnostici nell'identificare la causa della dispnea⁶¹, ma hanno una scarsa specificità. Qualora i livelli di NT-proBNP/BNP risultino elevati deve essere eseguito l'esame ecocardiografico, mentre se rientrano nella normalità devono essere indagate altre potenziali cause della dispnea.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria dei pazienti con soffio cardiaco, angina, dispnea o edema periferico di nuova rilevazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Soffio cardiaco di nuova rilevazione		
Prima di un intervento di NCS, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione associato a sintomi e segni di MCV si raccomanda di eseguire un'ETT.	I	C
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione indicativo di una patologia clinicamente significativa si raccomanda di eseguire un'ETT.	I	C
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione che non presentano altri segni o sintomi di MCV deve essere preso in considerazione di eseguire un'ETT.	IIa	C
Angina di nuova rilevazione		
Nei pazienti candidati a NCS elettiva che presentano dolore toracico o altri sintomi indicativi di CAD non diagnosticata si raccomanda di eseguire un ulteriore approfondimento diagnostico prima dell'intervento di NCS.	I	C
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento di NCS in acuto e che presentano anche dolore toracico o altri sintomi indicativi di CAD non diagnosticata si raccomanda di adottare un approccio di valutazione multidisciplinare per stabilire la modalità di trattamento che comporti il minor rischio per il paziente.	I	C
Dispnea e/o edema periferico		
Prima dell'intervento di NCS, nei pazienti con dispnea e/o edema periferico è indicata l'esecuzione di un ECG e la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che non sussista una chiara causa extracardiaca.	I	C
Nei pazienti con dispnea e/o edema periferico ed elevati livelli di BNP/NT-proBNP si raccomanda di eseguire un'ETT prima dell'intervento di NCS.	I	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cQualora non sia possibile effettuare la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di un'ETT.

3.3.2.4. Edema periferico

L'aumento della pressione idrostatica che contraddistingue l'edema è tipico di un'ampia gamma di MCV, ma anche la stazione eretta per periodi prolungati costituisce una causa comune di edema. Esistono anche svariate altre patologie, non riportate in questa sede, che possono indurre edema periferico.

3.4. La tempistica per un'adeguata valutazione del rischio

La valutazione CV preoperatoria deve essere eseguita preferibilmente contestualmente alla decisione di procedere all'intervento di NCS. Un processo decisionale informato da parte sia del medico che del paziente in merito all'appropriatezza dell'intervento chirurgico non può prescindere da una stima accurata dei rischi e dei benefici associati alla procedura. Tale stima contribuisce inoltre a guidare la scelta dell'approccio chirurgico (endovascolare/endoscopico vs a cielo aperto) e le attività di monitoraggio (cure intermedie, screening per complicanze CV), nonché a identificare un rischio CV inaspettatamente elevato⁴⁷. Di conseguenza, il valore prognostico della valutazione preoperatoria del rischio CV è molto più elevato nella chirurgia elettiva rispetto a quella immediata o urgente. Si raccomanda di comunicare in maniera esplicita il rischio CV perioperatorio, sulla base dell'incidenza attesa di eventi⁴⁷ e avvalendosi degli strumenti di comunicazione del rischio come l'A to Z Inventory of Decision Aids (<https://decisionaid.ohri.ca/AZinvent.php>).

3.5. La scelta di procedere o meno all'intervento chirurgico nel singolo paziente

Nel contesto clinico può essere difficile stabilire se una determinata MCV costituisca una controindicazione all'intervento di NCS. In linea generale, il rischio per il paziente, qualora non fosse operato, deve risultare nettamente superiore al rischio correlato al trattamento. I pazienti affetti da malattia cardiaca instabile è preferibile che vengano stabilizzati prima di procedere all'intervento di NCS, ma nei casi di chirurgia in acuto il differimento dell'intervento può rivelarsi deleterio. Non è possibile formulare un elenco preciso delle malattie cardiache che costituiscono una chiara controindicazione alla NCS, ma nei pazienti che presentano SC severo (classe New York Heart Association [NYHA] IV), shock cardiogeno, ipertensione polmonare severa o grave fragilità (per la valutazione della fragilità, vedi Sezione 4.1.2), la NCS ad alto rischio dovrebbe essere evitata. Ovviamente, occorre tenere conto anche dell'aspettativa di vita e della qualità di vita, ma ad ogni modo la decisione finale deve essere presa congiuntamente al paziente ed ai suoi familiari dopo aver consultato il chirurgo, l'anestesista, il cardiologo e un geriatra nel caso di pazienti anziani.

3.6. La prospettiva del paziente

I pazienti con MCV accertata possono essere preoccupati per la loro patologia sottostante e per la relativa terapia CV, per il coordinamento tra il team chirurgico ed il loro cardiologo (esempi forniti nella Figura 3) e per il potenziale rischio eccessivo in rapporto all'outcome chirurgico atteso. Deve essere concesso un tempo sufficiente per affrontare tali preoccupazioni e fornire informazioni basate sull'evidenza sul rapporto rischio/beneficio e le opzioni di trattamento chirurgico (comprese le alternative non chirurgiche o di non intervento) per garantire un consenso informato e facilita-



Figura 3. Esempi di domande e preoccupazioni sollevate dai pazienti.

re il coinvolgimento del paziente nell'ottica di supportare la migliore decisione. Il team deve essere in grado di comprendere le preoccupazioni e le aspettative del paziente sul trattamento e sugli obiettivi a breve e lungo termine, in quanto il rapporto rischio/beneficio dell'intervento non sempre coincide con le preferenze e i desideri del paziente. È di estrema importanza utilizzare un linguaggio semplice (sia verbale che per iscritto) e fare in modo che la comunicazione al paziente si adatti al livello individuale di alfabetizzazione sanitaria. In alcuni studi, nei pazienti con MCV (es. in quelli affetti da SC) è stata riportata una prevalenza relativamente elevata di una scarsa alfabetizzazione sanitaria⁶², che si associa ad outcome sfavorevoli⁶³. Un esempio di modulo da utilizzare nella

comunicazione rivolta ai pazienti è riportato nella Tabella S1 del materiale supplementare.

Recenti revisioni sistematiche e metanalisi sono state dedicate al processo decisionale condiviso nell'ambito della chirurgia di diverse patologie⁶⁴⁻⁶⁷. In linea generale, il processo decisionale condiviso ha un impatto positivo sui conflitti decisionali, sulle conoscenze acquisite, sulla soddisfazione e sull'ansia decisionale (anche se esistono differenze culturali)⁶⁷. In contesti specialistici quali il carcinoma mammario/endocrinologia e l'urologia, gli ausili decisionali e per la comunicazione sembrano efficaci nel favorire il coinvolgimento nel processo decisionale dei pazienti candidati a chirurgia elettiva. Inoltre, anche le informazioni educazionali fornite attraverso

so sistemi multimediali interattivi, computer o DVD, utilizzati prima della consultazione chirurgica, possono contribuire a migliorare il processo decisionale in aggiunta alla comunicazione di persona⁶⁶.

In Europa, nei pazienti candidati a procedure chirurgiche, la prevalenza dell'ansia preoperatoria varia tra il 27% e l'80%⁶⁸. Per quanto un certo livello di ansia nei pazienti sia prevedibile, l'ansia perioperatoria si associa ad outcome chirurgici sfavorevoli e a tempi di recupero più prolungati⁶⁹⁻⁷², il che evidenzia l'importanza della valutazione pre-intervento e, in alcuni casi, del trattamento dell'ansia. I fattori associati all'ansia preoperatoria sono complessi e possono dipendere da età, sesso, livello di istruzione, tipo di intervento chirurgico e timori di complicanze postoperatorie o dell'outcome⁶⁸. Le reazioni psicologiche nei pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio-alto o alto e/o nei pazienti con pregressa esperienza negativa di NCS possono richiedere una particolare attenzione. Le preoccupazioni e le paure espresse dai pazienti e dai loro parenti devono ricevere la massima considerazione. Alcune revisioni e metanalisi hanno riepilogato gli effetti degli interventi sull'outcome nella chirurgia addominale, cardiaca e ortopedica, che in questi contesti possono essere applicabili anche ai pazienti con patologie CV⁷³⁻⁷⁵.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni sulle informazioni da fornire al paziente

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di fornire a ciascun paziente istruzioni personalizzate sulle modifiche della terapia medica pre- e postoperatorie, in forma sia verbale che scritta, dando indicazioni chiare e concise.	I	C
Per i pazienti con MCV o ad alto rischio di complicanze CV candidati a NCS deve essere preso in considerazione di predisporre un elenco strutturato di informazioni (es. una check-list per aiutarli a risolvere i problemi più comuni).	Ila	C

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

4. STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE PREOPERATORIA

4.1. Score di rischio

4.1.1. Calcolatori generali del rischio

Negli ultimi 10 anni, sulla base delle analisi multivariate di dati osservazionali sono stati sviluppati e validati diversi score di rischio (Tabella 6)^{47,49,76}. La maggior parte degli strumenti per il calcolo del rischio contemplano sia i fattori di rischio correlati al paziente che quelli correlati all'intervento chirurgico, ma nessuno di essi prevede i biomarker fra le variabili. I calcolatori per la maggior parte degli indici di rischio comunemente utilizzati sono disponibili online (Tabella 6). I sistemi per il calcolo del rischio possono essere utilizzati in aggiunta o in alternativa alla valutazione dei fattori di rischio correlati al paziente e all'intervento chirurgico descritti nella Sezione 3.3. La Task Force ha optato per non raccomandare l'impiego di uno specifico score di rischio, ritenendo che i criteri di selezione per

eseguire ulteriori test preoperatori devono essere di ordine clinico piuttosto che basarsi su determinati score di rischio.

Il sistema RCRI stima il rischio di morte, IM o arresto cardiaco a 30 giorni, è basato su sei variabili^{46,47}, è stato validato in diversi paesi ed è facile da utilizzare⁴⁷. Uno score pari a 0 indica un rischio del 4% di morte, IM o arresto cardiaco a 30 giorni, mentre uno score pari a 1, 2 o ≥ 3 indica un rischio rispettivamente del 6%, 10% e 15%⁴⁷.

L'American College of Surgery National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) ha sviluppato un sistema interattivo per il calcolo del rischio che fornisce una stima della probabilità assoluta di complicanze gravi o di qualsiasi tipo di complicanza a 30 giorni in riferimento ad un paziente medio⁷⁶. È stato valutato nel database chirurgico statunitense, dimostrando una performance superiore rispetto al sistema RCRI, mentre in uno studio di validazione esterna condotto nelle Filippine entrambi i modelli hanno mostrato un'eccellente capacità discriminante nel predire l'occorrenza di MACE⁴⁸. Il sistema RCRI non necessita di una connessione web per poter essere utilizzato, mentre il modello ACS NSQIP è specifico per il tipo di procedura ed è disponibile solo su web. Per uso clinico, il sistema RCRI risulta più accessibile, ma di contro il calcolatore ACS NSQIP fornisce una stima del rischio assoluto specifica per il tipo di procedura, che si rivela particolarmente utile nel processo decisionale condiviso con il paziente. Nella chirurgia vascolare, entrambi i calcolatori hanno mostrato una moderata accuratezza con un'area sotto la curva (AUC) di 0.64 (IC 95% 0.57-0.70) per il modello ACS NSQIP e di 0.60 (IC 95% 0.54-0.65) per il sistema RCRI, dovuta ad una sottostima del rischio di IM. Nelle coorti di validazione, i tentativi effettuati per generare dei calcolatori specifici per le procedure vascolari non sono riusciti ad ottenere delle stime più accurate⁷⁷.

Il Surgical Outcome Risk Tool (SORT) consente di stimare la mortalità a 30 giorni dopo NCS in base alla classe ASA-PS (American Society of Anesthesiologists Physical Status), all'urgenza della chirurgia, al tipo e alla gravità della chirurgia, alla presenza di cancro e all'età ≥ 65 anni. Nello studio di validazione, la combinazione della valutazione soggettiva con il sistema SORT ha dimostrato una performance significativamente migliore rispetto all'uso separato di ciascun sistema^{78,79}. Il Surgical Risk Calculator è un altro strumento che consente di stimare il rischio intraoperatorio e a 30 giorni di IM o arresto cardiaco in base all'età, alla classe ASA-PS, allo stato preoperatorio di dipendenza funzionale, ai livelli di creatinina e al tipo di chirurgia⁸⁰.

L'American University of Beirut (AUB)-HAS2 Cardiovascular Risk Index è l'indice più recente sviluppato per stimare il rischio di eventi (morte, IM o ictus) a 30 giorni, che consente di stratificare i pazienti candidati a NCS nelle categorie di basso rischio (score 0-1), rischio intermedio (score 2-3) e alto rischio (score >3) sulla base di sei parametri (Tabella 6); uno score >3 è indicativo di un'incidenza di eventi del 10% nel postoperatorio⁴⁹. L'indice AUB-HAS2 è stato testato in numerose sottopopolazioni chirurgiche, dimostrando un potere discriminante superiore al sistema RCRI comunemente utilizzato (Tabella 6)^{50,51,81}.

Per quanto i diversi modelli forniscano una stima del rischio di complicanze cardiache estremamente variabile, sulla base delle attuali evidenze nessuno di essi può essere screditato⁸².

Tabella 6. Sistemi per il calcolo dello score di rischio.

	Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (1999)^a	Surgical Risk Calculator (2011)	American College of Surgery National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) (2013)	Surgical Outcome Risk Tool (SORT) (2014)	American University of Beirut (AUB)-HAS2 Cardiovascular Risk Index (2019)^b
Variabili	Cardiopatia ischemica Malattia cerebrovascolare Storia di SC congestizio Diabete in terapia insulinica Creatinina sierica ≥ 2 mg/dl Chirurgia ad alto rischio (1 punto ciascuno)	Età Classe ASA-PS Stato preoperatorio di dipendenza funzionale Creatinina >1.5 mg/dl Tipo di chirurgia	Età Sesso Stato funzionale Stato di emergenza Classe ASA Utilizzo di steroidi Ascite negli ultimi 30 giorni Sepsi sistemica nelle ultime 48h Dipendenza ventilatoria Cancro metastatico Diabete Ipertensione in trattamento SC congestizio Dispnea Fumatore Storia di BPCO severa Dialisi Insufficienza renale acuta Indice di massa corporea Codice chirurgico	Classe ASA-PS Urgenza della chirurgia Chirurgia ad alto rischio Gravità della chirurgia (da minore a maggiore complessa) Cancro Età ≥ 65 anni	Storia di malattia cardiaca Sintomi di malattia cardiaca (angina o dispnea) Età ≥ 75 anni Anemia (emoglobina <12 g/dl) Chirurgia vascolare Chirurgia in emergenza (2 H, 2 A e 2 S) (1 punto ciascuno)
Range dello score	Score 1: rischio 6.0% (4.9-7.4) Score 2: rischio 10.1% (8.1-10.6) Score ≥ 3 : rischio 15% (11.1-20.0)	Rischio assoluto: 0-100%	Rischio assoluto: 0-100%	Rischio assoluto: 0-100%	Basso rischio (score 0-1); (0.3 e 1.6%) ^c Rischio intermedio (score 2-3); (7.1 e 17%) ^c Alto rischio (score >3); ($>17\%$) ^c
Outcome	IM, arresto cardiaco o morte a 30 giorni	IM o arresto cardiaco intraoperatorio e a 30 giorni	Complicanze gravi e qualsiasi complicanza a 30 giorni	Mortalità a 30 giorni	Morte, IM o ictus a 30 giorni
Popolazione di derivazione	1422	211 410	1 414 006	11 219	3284
Popolazione di validazione	Validato esternamente in diverse popolazioni chirurgiche	257 385	Validato esternamente in diverse popolazioni chirurgiche	22 631	1 167 414
Performance del modello (AUC)	0.68-0.76	0.81-0.85	0.73	0.81-0.92	0.82
Calcolatore interattivo	https://www.mdcalc.com/revised-cardiacrisk-index-preoperative-risk	http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest	https://riskcalculator.facs.org	http://www.sortsurgery.com	

ASA-PS, American Society of Anesthesiology Physical Status; AUC, area sotto la curva; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; IM, infarto miocardico; SC, scompenso cardiaco.

^aIl sistema RCRI è stato aggiornato nel gennaio 2019.

^bDakik et al. 2019, 2020 e 2022 e Msheik et al.^{49-51,81}.

^cLe percentuali si riferiscono alla chirurgia generale⁵⁰.

4.1.2. Fragilità

La fragilità è uno stato multidimensionale correlato all'età caratterizzata da una riduzione della riserva fisiologica che si traduce in minore resilienza, perdita della capacità di adattamento e maggiore vulnerabilità ai fattori stressanti^{83,84}. La valutazione perioperatoria dei pazienti anziani (>70 anni) che necessitano di intervento di NCS elettiva a rischio intermedio-alto deve prevedere lo screening della fragilità, che si è dimostrato un eccellente predittore di outcome sfavorevole nella popolazione chirurgica di età avanzata.

La fragilità ha un impatto rilevante sulla mortalità e sul rischio di IM, ma non ha un valore additivo nella stima del rischio ottenuta con il calcolatore ACS NSQIP, in quanto è di per sé già associata a diverse variabili incluse nel modello principale. Con l'aggiunta di sei variabili, il sistema ACS NSQIP permette di stimare il rischio di delirio postoperatorio, declino funzionale, necessità di un nuovo sostegno motorio o di ulcere da pressione⁸⁵. L'utilizzo di questo score maggiormente inclusivo consente di identificare i soggetti che possono trarre il massimo vantaggio dal coinvolgimento di un geriatra nel team pre- e postoperatorio^{86,87}. Una misura di fragilità fornisce informazioni al paziente e al chirurgo sull'ulteriore aspettativa di vita e sulla possibilità di delirio postoperatorio, sulla dipendenza dal sostegno motorio e sulla necessità di assistenza infermieristica domiciliare o di assistenza di altro tipo nella fase post-intervento.

Tra gli strumenti disponibili di screening per la fragilità, l'indice di fragilità e il fenotipo fragile sono quelli più comunemente raccomandati^{88,89}. Da sottolineare che entrambi gli score consentono di valutare la performance fisica, ma l'indice di fragilità prevede anche la valutazione dello stato cognitivo^{90,91}. Un approccio più semplice è dato dalla Clinical Frailty Scale, che si basa sulle informazioni tratte dall'anamnesi ed è stata validata anche in rapporto all'indice di fragilità⁸⁸. Per poter incorporare lo screening della fragilità cognitiva nell'indice di fragilità può essere utilizzato il Mini-Cog[®], uno strumento semplice e veloce validato per lo screening preoperatorio⁹² (Figura S1 e Tabelle S2 e S3 del materiale supplementare).

Una volta confermata la diagnosi di fragilità, la prognosi dei pazienti fragili può essere migliorata attraverso un processo decisionale condiviso tra uno o più medici curanti (es. il chirurgo), l'anestesista, il geriatra, il paziente ed i suoi familiari, durante il quale devono essere accuratamente discussi gli obiettivi della cura in maniera tale che il paziente possa essere facilitato nel percepire le aspettative realistiche e nel prendere una decisione informata prima dell'intervento chirurgico. In seguito alla decisione condivisa di procedere con l'intervento di NCS, i programmi di pre-abilitazione multimodale – comprensivi di esercizio fisico, alimentazione e interventi psicologici – sono verosimilmente in grado di migliorare la prognosi perioperatoria dei pazienti fragili adottando un approccio individualizzato in base alla capacità funzionale, alle comorbidità e alla funzione cognitiva/psicologica in condizioni basali⁹⁰.

4.2. Capacità funzionale

La determinazione della capacità funzionale ha rappresentato uno step fondamentale nella valutazione preoperatoria del rischio cardiaco¹⁰. Sebbene sia stata messa in discussione la validità della valutazione della capacità funzionale basata sul colloquio⁹³, in un recente ampio studio prospettico di coorte su pazienti ad alto rischio sottoposti a NCS l'incapacità au-

to-riferita di salire due piani di scale è risultata avere un valore incrementale nel determinare l'incidenza di eventi cardiaci a 30 giorni rispetto al solo sistema RCRI⁹⁴.

Da sempre la capacità funzionale viene misurata in equivalenti metabolici (MET) dove <4 MET stanno ad indicare una scarsa capacità funzionale; tuttavia, gli studi che hanno utilizzato i MET sono stati basati su interviste soggettive e non hanno fornito risultati di comprovato valore. Nello studio Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS), l'utilizzo del Duke Activity Status Index (DASI) (<https://www.mdcalc.com/duke-activity-status-index-dasi#evidence>) ha determinato una stima più precisa del rischio cardiaco rispetto alla capacità funzionale basata sulla valutazione soggettiva, migliorando la stima del rischio ottenuta con il sistema RCRI⁹⁵. Un DASI score <34 è risultato associato ad un aumento del rischio di morte o IM a 30 giorni⁹⁶. Utilizzando il DASI score, i MET possono essere calcolati come consumo massimo di ossigeno ($VO_2 \text{ max}$)/3.5, dove $VO_2 \text{ max}$ (ml/kg/min) = $0.43 \times \text{DASI} + 9.6$. Anche la risposta al test da sforzo cardiopolmonare (CPET) non si è dimostrata un predittore di mortalità, IM postoperatorio o arresto cardiaco a 30 giorni^{94,95}, anche se il numero relativamente basso di eventi dell'outcome primario ha limitato il potere statistico dell'analisi.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria della fragilità e della capacità funzionale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti di età ≥70 anni candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto deve essere preso in considerazione lo screening della fragilità mediante l'utilizzo di strumenti validati ^{84-87,90,91} .	Ila	B
Nei pazienti indirizzati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto deve essere preso in considerazione di aggiustare la valutazione del rischio sulla base della capacità autoriferita di salire due piani di scale ⁹⁴ .	Ila	B

NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

4.3. Elettrocardiogramma

L'ECG a 12 derivazioni è uno strumento ampiamente disponibile, semplice e poco costoso in grado di fornire una valutazione semiquantitativa del rischio cardiaco (es. onde Q indicative di pregresso IM) e di rilevare condizioni CV non diagnosticate che necessitano di trattamento, come la fibrillazione atriale (FA) o il blocco atrioventricolare⁹⁷⁻⁹⁹. Si raccomanda di ottenere un ECG a 12 derivazioni preoperatorio nei pazienti di età ≥65 anni o che presentano MCV nota, fattori di rischio CV o sintomi indicativi di disturbi cardiaci e candidati a chirurgia a rischio intermedio-alto. L'esecuzione routinaria di un ECG preoperatorio non è raccomandata nei pazienti a basso rischio candidati ad intervento di NCS a basso rischio¹⁰⁰.

Il confronto con le registrazioni ECG precedenti è utile ogniquale volta vengano identificate anomalie rilevanti. Inoltre, l'ECG preoperatorio consente di identificare eventuali variazioni rispetto all'ECG intra- e postoperatorio.

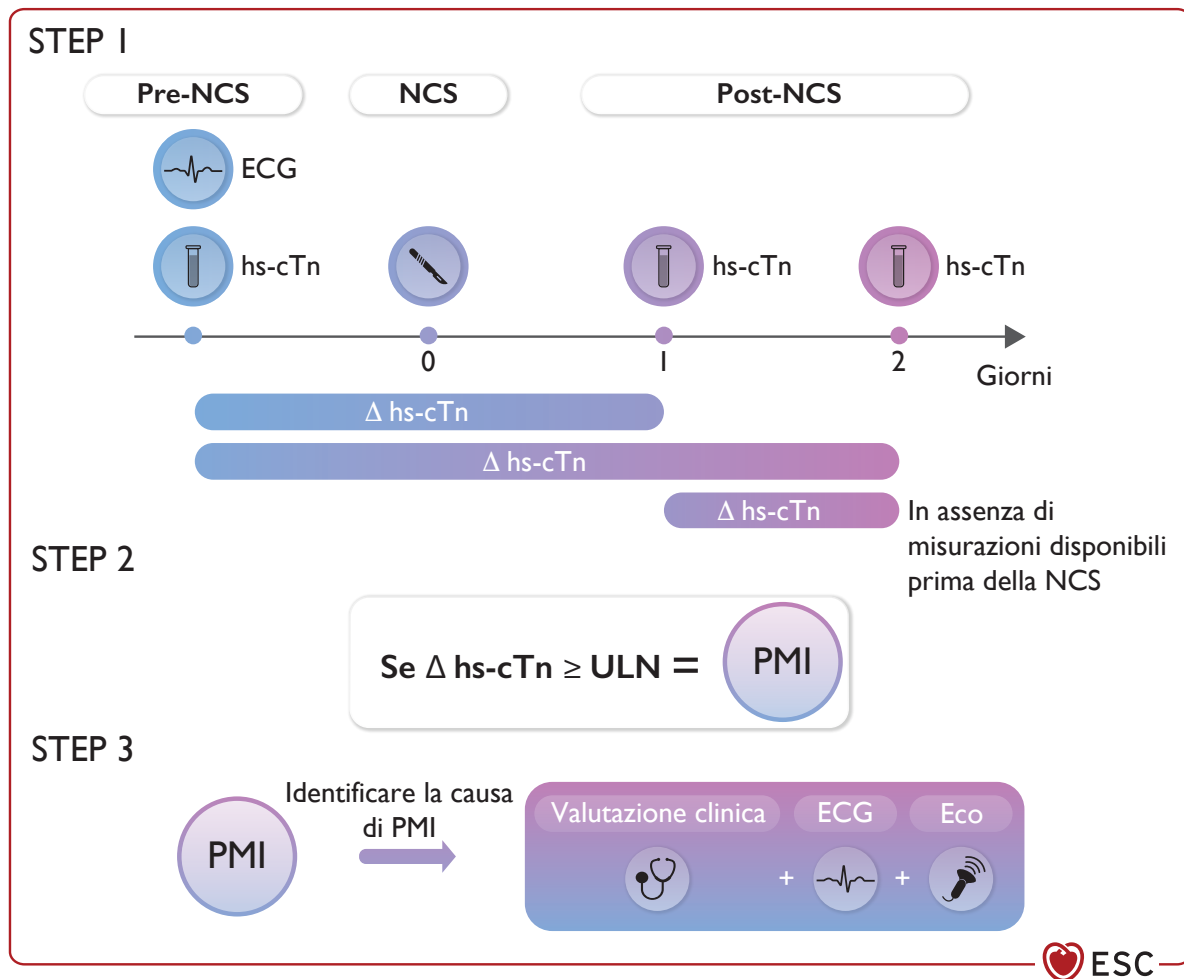


Figura 4. Misurazioni raccomandate per la valutazione e l'identificazione del rischio di complicanze cardiache postoperatorie.

ECG, elettrocardiogramma; hs-cTn, troponina cardiaca ad alta sensibilità; NCS, chirurgia non cardiaca; PMI, infarto/danno miocardico per operatorio; ULN, limite superiore di normalità.

Nei pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio-alto, la valutazione preoperatoria del rischio deve essere integrata con l'esecuzione dell'ECG e la determinazione dei livelli di hs-cTn e BNP/NT-proBNP. Per PMI si intende un aumento delle concentrazioni di hs-cTn al di sopra dell'ULN rispetto ai livelli preoperatori nei primi 2 giorni post-intervento¹⁰⁹⁻¹¹¹. In assenza di una misurazione preoperatoria della concentrazione di hs-cTn/TI, livelli molto elevati di hs-cTn/TI nel primo giorno post-intervento (es. oltre 5 volte superiori all'ULN) o una marcata variazione tra il primo e il secondo giorno post-intervento (aumento o riduzione assoluta al di sopra dell'ULN rispetto al primo giorno) costituiscono un riscontro affidabile per porre diagnosi di PMI. L'identificazione di PMI deve indurre ad eseguire un ECG ed un'accurata valutazione clinica per il work-up del PMI ed il relativo trattamento. Per la diagnosi differenziale di PMI in base alla quarta definizione universale di infarto miocardico si rimanda alla Sezione 8. L'algoritmo 0/1/2 h dell'ESC non può essere utilizzato in quanto non è stato validato nel contesto perioperatorio.

4.4. Biomarker

Tenuto conto che il rischio perioperatorio di complicanze cardiache dipende dalla presenza e dall'entità della malattia cardiaca, alcuni biomarker semplici e ampiamente disponibili in grado di rilevare e quantificare i principali aspetti prognostici fondamentali di coinvolgimento cardiaco possono essere utili ai fini della valutazione del rischio di complicanze CV. La determinazione dei livelli di troponina cardiaca T/I ad alta sensibilità (hs-cTnT/I) consente di quantificare il danno miocardico, mentre la misurazione dei livelli di BNP/NT-proBNP consente di valutare il profilo emodinamico quantificando lo stress parietale ventricolare (Figura 4). La hs-cTnT/I e il BNP/NT-proBNP sono entrambi di complemento alla valutazione clinica e all'ECG per la stima preoperatoria del rischio^{9,52,53,101-103}. Le concentrazioni di hs-cTnT/I e, in misura minore, di BNP/NT-proBNP, sono più elevate nei pazienti con ischemia miocardica indotta dallo sfor-

zo e livelli di hs-cTn T/I molto bassi hanno un valore predittivo negativo estremamente elevato nell'escludere la presenza di ischemia miocardica¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Alcuni studi prospettici di ampie dimensioni hanno dimostrato che i livelli di hs-cTnT/I e BNP/NT-proBNP hanno un elevato valore prognostico incrementale nel predire le complicanze cardiache perioperatorie, come morte CV, arresto cardiaco, SC acuto e tachiaritmie. In una coorte di quasi 1000 pazienti sottoposti a intervento elettivo di NCS maggiore, nei soggetti con concentrazioni preoperatorie di hs-cTnT >14 ng/l rispetto a quelli con valori $\leq$ 14 ng/l è stata riportata una mortalità intraospedaliera del 6.9% vs 1.2% ($p < 0.001$; AUC 0.81)⁵³. In un ampio studio prospettico di coorte su 10402 pazienti provenienti da 16 centri, la determinazione dei livelli di NT-proBNP si è tradotta in una migliore stima del rischio rispetto al sistema RCR¹⁵². In 2923 pazienti sottoposti a NCS, la misurazione dei

livelli di NT-proBNP si è rivelata di gran lunga superiore nello stimare gli eventi CV perioperatori rispetto al sistema RCRI e ai parametri ecocardiografici¹⁰³. Nell'insieme, le concentrazioni di hs-cTnT/I e BNP/NT-proBNP sembrano dotate di un'analogia accuratezza nel predire le complicanze cardiache^{52,53,98-103,108}. Tuttavia, rispetto ai livelli di BNP/NT-proBNP, la hs-cTnT/I presenta quattro vantaggi: (a) è maggiormente disponibile; (b) è meno costosa; (c) a fronte di valori normali, consente di escludere l'IM acuto nei giorni che precedono l'intervento; e (d) la determinazione delle concentrazioni nella fase preoperatoria consente una diagnosi accurata di PMI nelle 24h successive all'intervento¹⁰⁹⁻¹¹¹. Per maggiori dettagli sulla diagnosi e il trattamento del PMI si rimanda alla Sezione 8.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria del rischio – ECG e biomarker

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi o segni indicativi di MCV si raccomanda di acquisire un ECG a 12 derivazioni ⁹⁷⁻⁹⁹ .	I	C
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi indicativi di MCV si raccomanda di effettuare la determinazione dei livelli di hs-cTnT o hs-cTnI da ripetere a distanza di 24 h e 48 h dall'intervento ^{53,105-107,109-111,117} .	I	B
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi indicativi di MCV deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di BNP o NT-proBNP ^{52,104,112-114} .	IIa	B
Nei pazienti a basso rischio candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-basso non è raccomandata l'esecuzione routinaria dell'ECG preoperatorio o la determinazione dei livelli di hs-cTnT/I o BNP/NT-proBNP ^{109,111,117-119} .	III	B

BNP, peptide natriuretico di tipo B; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; hs-cTnI, troponina cardiaca I ad alta sensibilità; hs-cTnT, troponina cardiaca T ad alta sensibilità; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; ULN, limite superiore di normalità.

Alterazioni ECG: onde Q patologiche, anomalie del tratto ST-T, ritmo non sinusale, blocco di branca sinistra.

Livelli alterati di hs-cTnT/I: oltre l'ULN. Nell'interpretare le concentrazioni preoperatorie occorre tenere in considerazione anche l'età, il sesso e le patologie cardiache note⁹⁸.

Livelli alterati di BNP: ≥35 pg/ml; livelli alterati di NT-proBNP: ≥125 pg/ml. I livelli di BNP/NT-proBNP devono essere interpretati come marker quantitativi di scompenso cardiaco, tenendo in considerazione anche l'età, il sesso, l'obesità e le patologie cardiache note^{52,114}. Da sottolineare che l'età, la disfunzione renale e l'obesità costituiscono fattori confondenti importanti nella fascia di età in cui viene raccomandata la determinazione di BNP/NT-proBNP, mentre il sesso ha un impatto minore.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

La determinazione delle concentrazioni di BNP/NT-proBNP presenta due vantaggi. In primo luogo, i dati derivati da studi di screening randomizzati controllati condotti al di fuori del contesto perioperatorio evidenziano il concetto che il work-up cardiaco innescato dal riscontro di elevati livelli di BNP/NT-proBNP e l'intensificazione della terapia determinano un miglioramento dell'outcome^{112,113}. In secondo luogo, nella popolazione anziana, che è quella più frequentemente sottoposta a NCS e nella quale spesso lo SC viene sottodiagnosticato^{47,114}, l'interpretazione dei livelli di BNP/NT-proBNP come marker quantitativi di SC (con valori cut-off al di sopra dei quali aumenta proporzionalmente la probabilità di SC) può facilitare il rilevamento dello SC, l'ottimizzazione del monitoraggio intraoperatorio e l'inizio o l'ottimizzazione della terapia per lo SC dopo l'intervento chirurgico¹¹⁴.

Ad oggi, non esistono evidenze sufficienti a supporto di altri biomarker CV per questa specifica indicazione^{115,116}.

4.5. Esami non invasivi e invasivi

4.5.1. Ecocardiografia transtoracica a riposo

In studi di coorte retrospettivi di ampie dimensioni, l'esecuzione routinaria dell'ETT prima di un intervento di NCS ad alto rischio non ha determinato una riduzione del rischio di MACE nel postoperatorio, né ha fornito informazioni aggiuntive rispetto ai modelli di rischio clinico¹²⁰⁻¹²². L'indicazione all'ETT è appropriata nei pazienti che presentano ridotta capacità funzionale, alterazioni ECG, MCV significativa o di nuova insorgenza senza follow-up negli ultimi 3 mesi, dispnea inspiegata o coesistenti fattori di rischio clinici^{123,124}. L'ETT preoperatoria fornisce informazioni su tre principali marker di rischio per eventi cardiaci postoperatori: disfunzione VS, VHD e cardiomiopatie. La disfunzione sistolica VS rappresenta un importante fattore predittivo di SC postoperatorio¹²⁵, ma ridotti valori di frazione di eiezione ventricolare costituiscono un fattore predittivo indipendente borderline di complicanze CV maggiori postoperatorie¹²⁶⁻¹²⁸.

L'esame FOCUS preoperatorio – eseguito con ecografo portatile per la valutazione di soffi, instabilità emodinamica, funzione ventricolare e dispnea – può influire sulla gestione del paziente migliorando l'accuratezza diagnostica della valutazione clinica e rivelandosi utile nel triage dei pazienti da indirizzare ad ETT convenzionale, nel programmare l'intervento chirurgico e la tecnica anestesiológica e nel monitoraggio postoperatorio¹²⁹⁻¹³¹. Tuttavia, le evidenze attuali sono per lo più derivate da studi osservazionali non controllati o retrospettivi senza chiari benefici sull'outcome, anche se con un impatto positivo sulla gestione perioperatoria^{130,132}. In uno studio randomizzato multicentrico, i risultati preliminari hanno dimostrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause con l'esecuzione della FOCUS preoperatoria¹³³. Da sottolineare tuttavia che, tenuto conto che tale metodica non consente di ottenere immagini spettrali, l'esame risulta accurato unicamente nella valutazione delle principali anomalie strutturali e funzionali.

I pazienti con disfunzione diastolica sono generalmente anziani, spesso ipertesi, obesi, diabetici e in alcuni casi affetti da FA o malattia renale cronica. In diversi studi con differenti endpoint clinici è stata evidenziata l'associazione di disfunzione diastolica con eventi avversi postoperatori, come edema polmonare, FA e morte¹³⁴⁻¹³⁸. In una metanalisi che ha incluso 3876 pazienti sottoposti a NCS, la disfunzione diastolica preoperatoria è risultata un fattore di rischio indipendente per edema polmonare, SC congestizio e IM post-chirurgico¹³⁹. Tut-

tavia, in un recente studio retrospettivo su 7312 pazienti non è stata documentata alcuna associazione tra il grado di disfunzione diastolica e la mortalità intraospedaliera o la durata della degenza ospedaliera nei pazienti sottoposti a NCS¹⁴⁰. La consapevolezza della disfunzione diastolica o di elevate pressioni di riempimento VS (es. ipertensione polmonare, volume atriale sinistro, rapporto E/e') sembra necessaria allo scopo di ottimizzare la gestione perioperatoria, anche se le evidenze disponibili non sono a supporto dello screening per la disfunzione diastolica.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esecuzione dell'ecocardiografia transtoracica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'esecuzione dell'ETT è raccomandata nei pazienti con ridotta capacità funzionale ^c ed elevati livelli di BNP/NT-proBNP ^d , oppure quando venga rilevata la presenza di un soffio cardiaco prima di un intervento di NCS ad alto rischio, al fine di adottare una strategia per la riduzione del rischio ^{121,124,127,141-143} .	I	B
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, l'esecuzione dell'ETT deve essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta MCV di nuova insorgenza o con segni o sintomi inspiegati ^{59,124,125} .	IIa	B
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio, l'esecuzione dell'ETT può essere presa in considerazione nei pazienti con ridotta capacità funzionale, alterazioni ECG, elevati livelli di BNP/NT-proBNP ^d o che presentano almeno un fattore di rischio clinico ¹²⁶⁻¹²⁸ .	IIb	B
Per evitare di differire l'intervento chirurgico, per il triage preoperatorio in alternativa all'ETT può essere preso in considerazione di eseguire una FOCUS ad opera di specialisti addestrati ^{129,130,132,133,144} .	IIb	B
La valutazione preoperatoria di routine della funzione VS non è raccomandata ^{122,145} .	III	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FOCUS, ecografia cardiaca mirata; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Sezione 4.2.

^d≥125 pg/ml/35 pg/ml.

4.5.2. Stress test

4.5.2.1. Test da sforzo

Il test da sforzo al treadmill o al cicloergometro fornisce una stima della capacità funzionale, consente di valutare la risposta della pressione arteriosa (PA) e della frequenza cardiaca e identifica l'ischemia miocardica sulla base delle modificazioni patologiche del tratto ST, ma è dotato di una scarsa sensibilità (61-73%) e specificità (60-80%)¹⁴⁶. Il solo test da sforzo può rappresentare una valida alternativa per la diagnosi di CAD ostruttiva unicamente quando non siano disponibili i test di imaging non invasivi¹⁴⁶. Inoltre, non ha alcun valore diagnostico nei pazienti con alterazioni preesistenti del tratto ST (es. blocco di branca sinistro, ritmo ventricolare elettroindotto,

sindrome di Wolff-Parkinson-White [WPW], sottoslivellamento del tratto ST ≥0.1 mV all'ECG a riposo o assunzione di digitale) e non è idoneo nei pazienti con scarsa capacità di esercizio in quanto non in grado di raggiungere la frequenza cardiaca target. Pertanto, il solo test da sforzo può rappresentare una valida alternativa per la diagnosi di CAD ostruttiva unicamente quando non siano disponibili i test di imaging non invasivi o per la valutazione della capacità funzionale quando l'anamnesi clinica sia ambigua¹⁴⁶.

4.5.2.2. Imaging da sforzo

L'impiego dell'imaging da sforzo è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti con fattori di rischio clinici che presentano una ridotta capacità funzionale^{147,148}. La scelta del test è subordinata all'expertise locale. Per la selezione e l'esecuzione ottimale e in sicurezza dell'imaging da sforzo ci si deve attenere alle relative linee guida e raccomandazioni^{146,148,149}. L'imaging da sforzo non è raccomandato nei pazienti candidati a chirurgia d'urgenza o con instabilità clinica. Le evidenze sul ruolo dell'imaging da sforzo nella predizione del rischio e nella gestione dei pazienti nella fase perioperatoria si basano in gran parte sulla rilevazione di ischemia inducibile al test da sforzo farmacologico, anche se non esistono dati a favore della superiorità dello stress farmacologico rispetto all'imaging da sforzo nei pazienti in grado di eseguire un livello adeguato di esercizio fisico. Alcuni studi e metanalisi sono stati incentrati sull'utilità clinica dell'imaging con stress farmacologico per la valutazione del rischio perioperatorio nei pazienti sottoposti a NCS¹⁵⁰⁻¹⁵⁴. Sebbene non siano disponibili RCT che abbiano valutato l'outcome postoperatorio, in alcuni studi prospettici di ampie dimensioni è stata riportata un'associazione corretta per il rischio tra i risultati all'imaging da sforzo e le complicanze cardiache perioperatorie¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Diversi studi e metanalisi hanno dimostrato che l'ecocardiografia da sforzo e l'imaging di perfusione miocardica hanno valore prognostico sovrapponibile nella valutazione del rischio perioperatorio con un valore predittivo negativo leggermente più elevato a favore dell'ecocardiografia da sforzo¹⁵², ma con un'accuratezza complessiva variabile a seconda della prevalenza di cardiopatia ischemica¹⁵¹. Il riscontro con entrambi i test di difetti di perfusione moderati o ampi fornisce un'elevata sensibilità per gli eventi cardiaci postoperatori^{152,158}. Reperti normali all'imaging da sforzo senza alterazioni a riposo hanno un elevato valore predittivo negativo^{159,160}, mentre il valore predittivo positivo per eventi cardiaci perioperatori è relativamente basso e deve essere confermato mediante altri test^{150,152,161}.

In un recente studio retrospettivo che ha incluso 4494 pazienti, l'ecocardiografia da stress con dobutamina (DSE) ha dimostrato di avere un modesto valore predittivo incrementale per le complicanze CV perioperatorie rispetto alle variabili cliniche ma è risultata utile quando integrata nell'approccio graduale alla stratificazione del rischio nei pazienti sottoposti a intervento di NCS a rischio intermedio-alto¹⁵⁷. Ad oggi, i più forti fattori predittivi di eventi avversi postoperatori sono risultati il riscontro di ischemia significativa (in più di quattro segmenti ventricolari) durante DSE, la soglia ischemica (60% della frequenza cardiaca massima prevista per l'età) e storia di pregresso SC congestizio^{162,163}.

Una DSE negativa senza anomalie della cinesi parietale a riposo ha un eccellente valore predittivo negativo, anche quan-

do non può essere raggiunta la frequenza cardiaca target nonostante un regime aggressivo della DSE¹⁶⁴. Nei pazienti asintomatici in cui non sia nota la capacità funzionale, l'eco-stress consente anche la valutazione dinamica della funzione sistolica e diastolica VS, di malattie valvolari come la stenosi valvolare aortica (SA) o mitralica (SM), della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e dell'ipertensione polmonare¹⁶⁵. Tuttavia, resta ancora da definire il ruolo della DSE nella stima del rischio pre-NCS nelle cardiopatie ad eziologia non ischemica.

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esecuzione dell'imaging da sforzo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di un intervento di NCS elettiva ad alto rischio, l'imaging da sforzo è raccomandato nei pazienti con una ridotta capacità funzionale ^c ed un'elevata probabilità di CAD ^d o che presentano un elevato rischio clinico ^{e 146,156-58} .	I	B
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, l'imaging da sforzo deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con una ridotta capacità funzionale ^d che sono stati precedentemente sottoposti a PCI o BPAC ¹⁴⁷ .	IIa	C
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio, l'imaging da sforzo può essere preso in considerazione quando vi siano problemi per il controllo dell'ischemia in pazienti con fattori di rischio clinici e una ridotta capacità funzionale ^{d 152,157,158} .	IIb	B
L'imaging da sforzo non è raccomandato di routine prima di un intervento di NCS.	III	C

BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca; PCI, procedura coronarica percutanea; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cCapacità funzionale basata sul Duke Activity Status Index (DASI) o sulla difficoltà di salire due piani di scale.

^dProbabilità pre-test >15% in base ad età, sesso e natura dei sintomi o ≥2 fattori di rischio per MCV (dislipidemia, diabete, ipertensione, fumo, storia familiare di MCV) o alterazioni ECG a riposo (anomalie dell'onda Q o del tratto ST-T), o disfunzione VS indicativa di CAD¹⁴⁶.

^eUno o più fattori di rischio clinici in base al Revised Cardiac Risk Index (cardiopatologia ischemica, malattia cerebrovascolare, storia di scompenso cardiaco congestizio, creatinina sierica >2 mg/dl, diabete con necessità di terapia insulinica)^{46,47}.

L'imaging di perfusione miocardica è particolarmente adatto per i pazienti con una inadeguata finestra acustica alla DSE. Le metanalisi di pazienti sottoposti a NCS maggiore hanno dimostrato che i difetti di perfusione reversibili rispetto a quelli fissi sono associati a un rischio più elevato di morte cardiaca o IM non fatale. Il rischio di eventi cardiaci è correlato all'entità delle anomalie di perfusione reversibili (grave: >20% di miocardio). Reperti normali all'imaging di perfusione miocardica nei pazienti ad alto rischio identificano un sottogruppo di pazienti a basso rischio di outcome cardiaco sfavorevole paragonabile a quelli senza fattori di rischio clinici^{154,159,160}.

Anche la risonanza magnetica cardiaca da stress e la captazione tardiva di gadolinio sono degli strumenti accurati per identificare aree di ischemia e per fini prognostici¹⁶⁶.

4.5.3. Angiografia

4.5.3.1. Angio-tomografia computerizzata coronarica

L'angio-tomografia computerizzata coronarica (CCTA) è raccomandata come test iniziale per porre diagnosi di CAD nei pazienti stabili con una bassa probabilità clinica di CAD o senza diagnosi pregressa di CAD e che presentano caratteristiche tali da consentire molto probabilmente di acquisire immagini di buona qualità¹⁴⁶. Inoltre, la CCTA è raccomandata in alternativa all'angiografia coronarica invasiva per escludere la presenza di sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST nei pazienti che presentano una probabilità intermedia-bassa di CAD o concentrazioni di troponina cardiaca e/o reperti ECG nella norma o non dirimenti⁹⁸. L'utilità pratica della CCTA si riduce in presenza di elevati livelli di calcio coronarico¹⁶⁷. Alcuni studi osservazionali di piccole e medie dimensioni hanno valutato il ruolo della CCTA preoperatoria nell'escludere la presenza CAD nei pazienti sottoposti a NCS. Nello studio prospettico Coronary CTA VISION (Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation), che ha valutato il valore predittivo incrementale della CCTA rispetto al sistema RCRI in 955 pazienti sottoposti a NCS con storia o fattori di rischio per CAD o storia di SC congestizio, la CCTA ha determinato un miglioramento della stima del rischio dell'outcome primario di morte CV postoperatoria e IM non fatale a 30 giorni, ma ha comportato una sovrastima inappropriata del rischio di 5 volte più elevata nei pazienti nei quali non si erano verificati eventi dell'outcome primario¹⁶⁸. Il valore predittivo della CCTA risulta ancor più elevato quando l'esame viene eseguito in associazione ai test funzionali non invasivi, come l'imaging di perfusione miocardica, con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 50% (IC 95% 21-79) e 100% (IC 95% 79-100)¹⁶¹.

La CCTA in combinazione con un'ulteriore valutazione funzionale della stenosi coronarica mediante determinazione della riserva frazionale di flusso (FFR) derivata dalla tomografia computerizzata (TC) si è dimostrata in grado di identificare la presenza di stenosi coronarica funzionalmente severa nel 57% dei pazienti asintomatici senza storia di malattia cardiaca sottoposti a endoarterectomia carotidea (CEA)¹⁶⁹. In 135 pazienti asintomatici senza storia di malattia cardiaca sottoposti a chirurgia vascolare periferica, la FFR preoperatoria derivata dalla TC ha contribuito ad identificare la presenza di stenosi coronarica funzionalmente severa nel 53% dei pazienti, che hanno potuto trarre beneficio dal successivo intervento di rivascolarizzazione, con una riduzione dell'incidenza di morte CV e IM ad 1 anno¹⁷⁰.

4.5.3.2. Angiografia coronarica invasiva

Non esistono dati derivati da RCT circa l'utilità dell'angiografia coronarica invasiva nei pazienti candidati a NCS; inoltre, l'esecuzione di tale esame potrebbe ritardare inutilmente e inaspettatamente l'intervento chirurgico già programmato, comportando un rischio procedurale additivo indipendente rispetto al rischio complessivo. Anche se la presenza di CAD si riscontra in un numero considerevole di pazienti che devono essere sottoposti a NCS, le indicazioni all'angiografia coronarica e alla rivascolarizzazione preoperatoria sono analoghe a quelle previste per l'esame angiografico nel contesto non chirurgico^{98,146,171}. Si raccomanda il trattamento preoperatorio, sia farmacologico che interventistico, dei pazienti con ischemia miocardica.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esecuzione dell'angiografia coronarica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di applicare le stesse indicazioni all'ICA e alla rivascolarizzazione preoperatoria di quelle previste per il contesto non chirurgico ^{98,146} .	I	C
La CCTA deve essere presa in considerazione per escludere la presenza di CAD nei pazienti con sospetta SCC o con biomarker negativi per SCA-NSTE in caso di probabilità clinica di CAD intermedia-bassa, o nei pazienti non idonei ai test di valutazione funzionale non invasivi candidati ad intervento di NCS non urgente a rischio intermedio-alto.	IIa	C
L'ICA preoperatoria può essere presa in considerazione nei pazienti stabili con SCC candidati a CEA chirurgica elettiva ¹⁷² .	IIb	B
L'esecuzione routinaria dell'ICA preoperatoria non è raccomandata nei pazienti stabili con SCC candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-basso.	III	C

CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata; CEA, endoarterectomia carotidea; ICA, angiografia coronarica invasiva; NCS, chirurgia non cardiaca; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SCC, sindrome coronarica cronica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5. STRATEGIE GENERALI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO

5.1. Interventi sui fattori di rischio cardiovascolare e sullo stile di vita

Prima di ogni intervento di NCS è importante conseguire il controllo dei fattori di rischio CV, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete. Per la gestione preoperatoria dei valori pressori e del diabete si rimanda alle Sezioni 6.8 e 6.13.

Se da un lato le modifiche dello stile di vita attuate prima dell'intervento riducono il rischio di alcune complicanze perioperatorie, dall'altro il loro impatto sulle complicanze CV non è stato ancora adeguatamente indagato. Fra le modifiche dello stile di vita da implementare prima della procedura chirurgica, la cessazione del fumo è quella maggiormente documentata dagli RCT. L'abitudine al fumo si associa ad un'incidenza più elevata di complicanze postoperatorie a 30 giorni^{173,174}. Le revisioni di RCT hanno dimostrato un effetto della cessazione del fumo fino a 6 mesi post-intervento, con una netta riduzione di tutte le complicanze postoperatorie (hazard ratio [HR] 0.42; IC 95% 0.27-0.65), in particolare delle infezioni della ferita (HR 0.43; IC 95% 0.21-0.85)^{173,175}. Relativamente alla tempistica per la cessazione del fumo, le revisioni di studi osservazionali hanno univocamente dimostrato un'associazione con un miglior outcome chirurgico quando questa avviene più di 4 settimane prima dell'intervento chirurgico, dove ogni settimana aggiuntiva si traduce in un ulteriore miglioramento del 19%¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

I programmi di esercizio fisico preoperatori, che sono stati testati unicamente in RCT di piccole dimensioni e in recenti revisioni, sono risultati associati ad una riduzione del rischio relativo (RR) di complicanze postoperatorie del 67% (RR 0.33;

IC 95% 0.17-0.61)¹⁷⁹. L'invio ad un programma di esercizio fisico preoperatorio può essere preso in considerazione nei pazienti candidati ad intervento elettivo di chirurgia maggiore o complessa^{176,179,180}. Nei pazienti obesi non è raccomandato di conseguire un calo ponderale immediatamente prima dell'intervento chirurgico.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni sullo stile di vita e sui fattori di rischio cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In previsione di un intervento di NCS si raccomanda di smettere di fumare 4 settimane prima allo scopo di ridurre le complicanze postoperatorie e la mortalità ^{181,182} .	I	B
Prima di un intervento di NCS si raccomanda di conseguire il controllo dei fattori di rischio CV, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete ^{173,176-178,183} .	I	B

CV, cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.2 Trattamento farmacologico

5.2.1. Beta-bloccanti

I beta-bloccanti non solo riducono il consumo miocardico di ossigeno attraverso una diminuzione della forza di contrazione e della frequenza cardiaca ma sono anche efficaci agenti antiaritmici. Inoltre, alcuni beta-bloccanti come il metoprololo esercitano un effetto sulla risposta infiammatoria acuta inibendo l'iperattivazione dei neutrofili nel contesto acuto¹⁸⁴. Queste proprietà hanno fatto sì che divenissero fra gli agenti cardioprotettivi più frequentemente testati nei pazienti sottoposti a NCS. Alcuni RCT hanno valutato gli effetti del beta-blocco perioperatorio sugli endpoint clinici in pazienti con diversi profili di rischio (vedi Sezione 3.1.1 del materiale supplementare). Il tipo, il dosaggio e la titolazione, il timing di inizio, la durata della terapia beta-bloccante, il tipo di chirurgia e il profilo di rischio dei pazienti sono estremamente differenti nei vari studi, il che rende complesso un loro confronto.

La questione relativa a quando instaurare la terapia con beta-bloccanti nella fase preoperatoria è stata oggetto di un intenso dibattito (vedi Sezione 3.1.1.1 del materiale supplementare). Nello studio più recente e di più ampie dimensioni a riguardo, il POISE-1 (Perioperative Ischemic Evaluation), 8351 pazienti affetti da/a rischio di malattia aterosclerotica non in terapia beta-bloccante prima dell'intervento di NCS sono stati randomizzati a metoprololo succinato a rilascio prolungato alla dose di 200 mg/die o placebo¹⁸⁵. Il trattamento è stato iniziato 2-4 h prima della procedura ed è stato proseguito per 30 giorni. L'incidenza dell'outcome primario (un composito di morte CV, IM non fatale e arresto cardiaco non fatale) è risultata significativamente ridotta nel braccio metoprololo (5.8% vs 6.9%; p=0.04). Il trattamento con metoprololo ha determinato una riduzione significativa degli IM, della necessità di rivascolarizzazione coronarica e della FA, ma di contro è stata osservata un'incidenza più elevata di morte per tutte le cause, ictus e ipotensione o bradicardia clinicamente significativa. All'analisi post hoc, l'ipotensione è risultata il maggior rischio attribuibile per morte e ictus¹⁸⁶. L'elevato dosaggio di metoprololo a rilascio prolungato può aver avuto un ruolo negli eventi avversi osservati durante il follow-up.

Alcune metanalisi, revisioni sistematiche e studi osservazionali (Tabella S4 del materiale supplementare)¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ hanno evidenziato nel complesso come l'inizio del trattamento con beta-bloccanti prima dell'intervento di NCS non risulti associato ad un beneficio clinico netto, ma potrebbe rivelarsi utile nei pazienti con profili di alto rischio CV o candidati a procedure chirurgiche ad alto rischio (compresi gli interventi vascolari)^{188,190-192}. Qualora debba essere instaurato il trattamento con beta-bloccanti per via orale nei pazienti con CAD candidati ad intervento di NCS, come prima scelta può essere preso in considerazione l'impiego di atenololo o bisoprololo^{190,193-195}.

Nei pazienti in terapia cronica con beta-bloccanti prima dell'intervento chirurgico, si raccomanda di proseguire il trattamento nella fase perioperatoria. In 5 studi osservazionali è stato riportato un aumento della mortalità a seguito della sospensione preoperatoria della terapia beta-bloccante^{190,196-199}. L'interruzione di tale terapia per più di 2 giorni nel postoperatorio può comportare un rischio 2 volte superiore di FA²⁰⁰.

La correzione della tachicardia postoperatoria deve prevedere in prima istanza il trattamento della causa sottostante – come ipovolemia, dolore, perdite ematiche o infezione – invece di aumentare semplicemente la dose del beta-bloccante. La durata ottimale della terapia perioperatoria con beta-bloccanti, quando indicata, non può essere desunta dagli studi randomizzati.

Secondo una metanalisi di RCT che ha incluso 14967 pazienti, i beta-bloccanti sono efficaci nel ridurre il rischio di FA postoperatoria dopo NCS²⁰¹, ma a fronte di un aumentato rischio di bradicardia, ipotensione e ictus¹⁸⁷.

L'esmololo e il landiololo, beta-bloccanti con durata d'azione ultrabreve, presentano teoricamente il vantaggio di un'insorgenza ultrarapida degli effetti e una breve emivita. Da sottolineare che il landiololo riduce i valori pressori in misura inferiore rispetto all'esmololo. Le evidenze disponibili sulla capacità del landiololo di prevenire la FA dopo intervento di NCS sono meno solide e non univoche rispetto al contesto della cardiocirurgia²⁰²⁻²⁰⁵. Il timing ottimale per iniziare il trattamento con beta-bloccanti al fine di prevenire l'insorgenza di FA è tuttora da definire, e la maggior parte dei regimi profilattici che utilizzano agenti a breve durata d'azione vengono somministrati nella fase intraoperatoria¹⁸⁷.

5.2.2. Amiodarone

L'amiodarone è l'agente più frequentemente utilizzato per la prevenzione della FA postoperatoria²⁰⁶, con una riduzione del rischio del 58% nella NCS stando ai risultati di una metanalisi che ha valutato diversi farmaci antiaritmici, ma può indurre effetti collaterali non cardiaci rilevanti²⁰¹. In un'altra metanalisi, l'amiodarone (per via orale o endovenosa [e.v.]) e i beta-bloccanti hanno dimostrato una pari efficacia nel ridurre l'incidenza di FA postoperatoria²⁰⁷, mentre in un altro RCT prospettico, la combinazione di beta-bloccante più amiodarone è risultata di gran lunga superiore ai beta-bloccanti da soli nel ridurre la FA postoperatoria²⁰⁸. Da sottolineare, tuttavia, che questi ultimi due studi sono stati condotti in pazienti sottoposti ad interventi di cardiocirurgia.

Nell'insieme, mentre l'azione preventiva dell'amiodarone sembra ridurre l'incidenza di FA, restano da definire più chiaramente i benefici clinici associati al suo utilizzo routinario.

5.2.3. Statine

Nonostante il diffuso utilizzo delle statine nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche, esistono solo pochi RCT che abbiano valutato gli effetti dell'inizio della terapia nella fase perioperatoria. Questo aspetto deve essere considerato disgiuntamente dai pazienti già in terapia statinica. L'impiego a lungo termine di statine nei pazienti con MCV o ad alto rischio di MCV è ormai ben documentato⁴⁰.

I dati derivati da studi osservazionali depongono per un potenziale beneficio delle statine nella fase perioperatoria. In un'ampia coorte, retrospettiva e osservazionale, che ha incluso 180 000 veterani sottoposti a NCS, la somministrazione di statine il giorno stesso o il giorno dopo l'intervento è risultata associata ad una riduzione della mortalità (RR 0.82; IC 95% 0.75-0.89)²⁰⁹. Analoghi risultati sono stati osservati in uno studio di coorte retrospettivo basato sulle schede di dimissione ospedaliera e sui dati di dispensazione delle farmacie²¹⁰. In entrambi gli studi è stata utilizzata la metodologia del *propensity score* per ridurre il rischio di bias, che comporta delle analisi soggette a fattori di confondimento, in particolar modo quando vengono utilizzati i dati derivati dalle schede di dimissione ospedaliera e di dispensazione delle farmacie. Per tale motivo, gli RCT forniscono una stima dell'effetto maggiormente affidabile, come nel caso dello studio LOAD (Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) condotto in 648 pazienti naïve alle statine, di cui il 24% con storia di MCV e il 49% con diabete²¹¹. In questo studio randomizzato controllato con placebo, l'utilizzo di atorvastatina, somministrata alla dose di carico di 80 mg nelle 18h precedenti l'intervento chirurgico seguita da 40 mg/die per 7 giorni, non ha determinato una riduzione del rischio di eventi maggiori (mortalità per tutte le cause, IM non fatale o ictus a 30 giorni [HR 0.87; IC 95% 0.60-1.26; p=0.46]). Tuttavia, il trial non era dotato di adeguata potenza statistica per poter trarre conclusioni definitive. Inoltre, alcune metanalisi hanno riportato risultati ambigui e la maggior parte degli studi sono di dimensioni limitate essendo stati condotti in meno di 100 pazienti^{212,213}.

In conclusione, l'inizio di routine della terapia perioperatoria con statine non è raccomandato. Tuttavia, nei pazienti che presentano già un'indicazione al trattamento con statine, tale terapia deve essere presa in considerazione nella fase perioperatoria, in particolare nei pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio (es. chirurgia vascolare).

5.2.4. Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone

I dati disponibili sull'impiego perioperatorio degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) non consentono di giungere a conclusioni definitive. La maggior parte degli studi indica che la prosecuzione del trattamento con inibitori del SRAA si associa ad un rischio più elevato di ipotensione perioperatoria e, di conseguenza, ad un maggior utilizzo di farmaci vasopressori e inotropi. Inoltre, l'ipotensione intraoperatoria e la sua durata si associano a danno d'organo, come danno renale o miocardico e ictus²¹⁴. In uno studio di piccole dimensioni che ha arruolato 275 soggetti randomizzati a prosecuzione della terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o ad omissione dell'ultima dose di ACEI preoperatoria, i pazienti randomizzati ad omissione dell'ultima dose pre-inter-

vento hanno sviluppato meno frequentemente ipotensione intraoperatoria (76/137 [55%] vs 95/138 [69%]) con conseguente minore probabilità di necessitare della somministrazione di vasopressori²¹⁵, ma di contro hanno manifestato più frequentemente ipertensione postoperatoria. Inoltre, in uno studio di coorte osservazionale che ha incluso 4802 pazienti sottoposti a NCS in trattamento con ACEI o antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), la sospensione della terapia 24 h prima dell'intervento è risultata associata a un minor rischio di ipotensione intraoperatoria (RR aggiustato 0.80; IC 95% 0.72-0.93; $p < 0.001$), nonché ad una riduzione dell'incidenza dell'endpoint composito costituito da mortalità per tutte le cause, ictus e IM (RR aggiustato 0.82; IC 95% 0.70-0.96; $p = 0.01$)²¹⁶. Nell'8% dei pazienti di questa coorte è stata posta diagnosi di SC, per il quale gli inibitori del SRAA rappresentano il caposaldo della terapia medica. In una revisione sistematica che ha incluso 9 studi (5 RCT e 4 studi di coorte), la sospensione degli ACEI/ARB la mattina dell'intervento non è risultata correlata alla mortalità o all'occorrenza di MACE²¹⁷, ma la prosecuzione del trattamento si è nuovamente rivelata associata ad un minore sviluppo di ipotensione intraoperatoria (OR 0.63; IC 95% 0.47-0.85). Qualora il trattamento con ACEI/ARB venga sospeso prima dell'intervento di NCS, deve essere ripreso il prima possibile al fine di evitare omissioni involontarie a lungo termine. Non esistono dati sugli effetti peroperatori degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisin, anche se è stata documentata una maggiore frequenza degli episodi di ipotensione rispetto all'impiego degli ACEI²¹⁸.

Sono attualmente in corso alcuni importanti RCT in questo ambito: il trial STOPorNOT (NCT03374449) sull'impatto della prosecuzione vs interruzione degli inibitori del sistema renina-angiotensina sull'outcome dopo chirurgia maggiore²¹⁹ e il trial POISE-3 (NCT03505723) stanno entrambi valutando gli effetti di una strategia mirata a prevenire lo sviluppo di ipotensione o ipertensione sul rischio di morte vascolare e di eventi vascolari maggiori nei pazienti con follow-up a 30 giorni post-intervento di NCS.

5.2.5. Calcio-antagonisti

Gli effetti esercitati dai calcio-antagonisti (CCB) sull'equilibrio tra apporto e fabbisogno di ossigeno al miocardio li rendono in linea teorica adatti per essere inseriti in una strategia di riduzione del rischio. La rilevanza degli studi randomizzati che hanno valutato gli effetti peroperatori della somministrazione di CCB è attenuata dalle piccole dimensioni delle popolazioni esaminate, dalla mancanza di una stratificazione del rischio e dall'assenza di dati sistematici sull'incidenza della mortalità cardiaca e di IM. Una meta-analisi ha incorporato i risultati di 11 studi randomizzati per un totale di 1007 pazienti²²⁰. L'analisi dei dati raggruppati relativa all'uso dei CCB ha evidenziato una riduzione significativa del numero di episodi di ischemia miocardica e di tachicardia sopraventricolare (TSV). Tuttavia, la riduzione della mortalità e dell'IM raggiungeva la significatività statistica solo quando entrambi gli endpoint venivano combinati (RR 0.35; IC 95% 0.08-0.83; $p = 0.02$). Di contro, in uno studio caso-controllo condotto su 1000 pazienti sottoposti a chirurgia in acuto o elettiva dell'aneurisma aortico ha dimostrato che l'impiego dei CCB diidropiridinici si associa in maniera indipendente ad una maggiore incidenza di mortalità peroperatoria²²¹.

È possibile, tuttavia, che tali dati osservazionali siano influenzati da un bias derivante dalle indicazioni all'utilizzo dei CCB. Nei pazienti già in trattamento con CCB, in particolare in quelli con angina vasospastica, si raccomanda di proseguire la terapia nella fase peroperatoria, ma di omettere la somministrazione il giorno dell'intervento chirurgico al fine di prevenire l'insorgenza di ipotensione postoperatoria.

5.2.6. Alfa₂-agonisti

Gli alfa₂-agonisti inibiscono il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni postganglioniche e, di conseguenza, possono verosimilmente ridurre l'abnorme produzione di catecolamine durante la fase peroperatoria. Nello studio europeo Mivazero, che ha randomizzato 1897 pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti a NCS a rischio intermedio-alto²²², con l'impiego di mivazerol non è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di morte o IM nell'intera popolazione, ma è stata osservata una riduzione della mortalità in un sottogruppo di 904 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare²²². Nello studio internazionale POISE-2, che ha randomizzato 10010 pazienti sottoposti a NCS a clonidina o placebo²²³, l'impiego della clonidina non è risultato associato ad una riduzione della mortalità e dell'incidenza di IM non fatale sia nella popolazione generale che nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare (RR 1.08; IC 95% 0.93-1.26; $p = 0.29$), mentre è stato riportato un rischio più elevato di ipotensione clinicamente importante (RR 1.32; IC 95% 1.24-1.40; $p < 0.001$) e di arresto cardiaco non fatale (RR 3.20; IC 95% 1.17-8.73; $p = 0.02$).

5.2.7. Diuretici

I diuretici sono frequentemente utilizzati nei pazienti con ipertensione o affetti da SC. In linea generale, il trattamento antipertensivo deve essere mantenuto fino al giorno dell'intervento e ripresa per via orale non appena possibile. Tuttavia, il beneficio derivante dalla prosecuzione della terapia diuretica come trattamento antipertensivo resta ancora da definire chiaramente e, pertanto, possono essere presi in considerazione altri agenti antipertensivi. Nei pazienti con SC, il dosaggio dei diuretici deve essere accuratamente aggiustato con largo anticipo allo scopo di conseguire un bilancio dei liquidi ottimale prima dell'intervento e prevenire stati di ritenzione idrica o di disidratazione.

In ogni paziente che riceve una terapia diuretica deve essere valutata l'evenienza di disturbi elettrolitici. È stato riportato che l'ipokaliemia si verifica in una proporzione pari al 36% dei pazienti sottoposti a chirurgia (per lo più NCS)^{224,225}. Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti con propensione a sviluppare aritmie. Gli squilibri elettrolitici, soprattutto l'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia, devono essere corretti tempestivamente prima dell'intervento chirurgico. Nei pazienti asintomatici uno stato di replezione acuta in fase preoperatoria può tradursi in rischi superiori ai benefici; pertanto, il riscontro di squilibri elettrolitici asintomatici e di minore entità non deve comportare un ritardo nell'esecuzione della procedura chirurgica d'emergenza.

Nella fase peroperatoria, nei pazienti affetti da SC è necessario un attento monitoraggio della volemia e possono essere somministrati i diuretici dell'ansa o liquidi al fine di ridurre il sovraccarico volemico. Tuttavia, dati retrospettivi indicano che la prescrizione intraoperatoria di diuretici può comportare un aumentato rischio di danno renale acuto (AKI) dopo NCS²²⁶.

5.2.8. Ivabradina

La frequenza cardiaca costituisce un fattore di rischio indipendente e modificabile per IM periprocedurale (e verosimilmente per mortalità) dopo NCS. L'ivabradina è un agente ad attività cronotropa negativa senza effetto ipotensivo e rappresenta quindi una possibile alternativa ai beta-bloccanti. Tuttavia, esistono solamente pochi studi sul valore dell'ivabradina nei pazienti ad alto rischio sottoposti a NCS²²⁷. È attualmente in corso uno studio di piccole dimensioni (78 pazienti), il PROTECTIN (PeRi-OperaTive CardioproTectioN With Ivabradine in Non-cardiac Surgery) (NCT04436016).

5.2.9. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) sono sempre più utilizzati in seguito ai comprovati benefici CV nei pazienti affetti da diabete mellito (DM) di tipo 2 e agli effetti favorevoli sull'outcome dei pazienti con SC e insufficienza renale. Negli RCT, la somministrazione di inibitori di SGLT2 non ha comportato un aumento significativo del rischio di chetoacidosi diabetica euglicemica, una complicanza rara ma grave. Viceversa, alcuni casi clinici indicano che la chetoacidosi diabetica euglicemica può verificarsi occasionalmente dopo un intervento di chirurgia (non cardiaca) nei pazienti in trattamento con inibitori di SGLT2²²⁸. In una revisione sistematica sono stati riportati come fattori precipitanti le variazioni della terapia antidiabetica, le modifiche dell'alimentazione e le malattie concomitanti²²⁹. La US Food and Drug Administration raccomanda di sospendere il trattamento con inibitori di SGLT2 almeno 3-4 giorni prima dell'intervento programmato e di monitorare attentamente i sintomi correlati alla chetoacidosi diabetica euglicemica, con determinazione tempestiva dei corpi chetonici.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento farmacologico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Inizio		
Nei pazienti con indicazione alla terapia con statine deve essere preso in considerazione di iniziare il trattamento nella fase perioperatoria.	Ila	C
Nei pazienti con due o più fattori di rischio clinici ^c candidati ad intervento di NCS ad alto rischio può essere preso in considerazione di iniziare anticipatamente il trattamento con beta-bloccanti nella fase preoperatoria ^d allo scopo di ridurre l'incidenza di infarto miocardico perioperatorio ^{188,190-192} .	Ilb	A
Nei pazienti con CAD nota o ischemia miocardica candidati a NCS può essere preso in considerazione di iniziare anticipatamente il trattamento con beta-bloccanti nella fase preoperatoria ^{e230-232} .	Ilb	B
L'inizio di routine del trattamento con beta-bloccanti nella fase perioperatoria non è raccomandato ^{185,187,189,233,234} .	III	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Proseguimento		
Nei pazienti già in trattamento con beta-bloccanti è raccomandata la prosecuzione della terapia nella fase perioperatoria ^{190,196-199} .	I	B
Nei pazienti già in trattamento con statine è raccomandata la prosecuzione della terapia nella fase perioperatoria ²³⁵ .	I	B
Nei pazienti con SC stabile può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con inibitori del SRAA nella fase perioperatoria.	Ilb	C
Sospensione		
Nei pazienti senza SC deve essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con inibitori del SRAA il giorno dell'intervento di NCS allo scopo di prevenire l'insorgenza di ipotensione perioperatoria ^{215,216} .	Ila	B
Nei pazienti che assumono diuretici per il trattamento dell'ipertensione deve essere preso in considerazione di sospendere temporaneamente la terapia il giorno dell'intervento di NCS ²³⁶ .	Ila	B
Nel caso di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto deve essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con inibitori di SGLT2 almeno 3 giorni prima.	Ila	C

CAD, malattia coronarica; NCS, chirurgia non cardiaca; RCRI, Revised Cardiac Risk Index; SC, scompenso cardiaco; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterone.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cCardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, insufficienza renale o diabete mellito secondo l'RCRI score²³⁹.

^dPossibilmente almeno 1 settimana prima dell'intervento, iniziando a basse dosi e titolando il dosaggio in maniera da raggiungere la frequenza cardiaca target^{185,197,230,237}. Si deve mirare a conseguire una frequenza cardiaca a riposo compresa tra 60 e 70 b/min¹⁹¹ e una pressione arteriosa sistolica >100 mmHg^{230,238}.

^eIl trattamento deve essere iniziato possibilmente tra 30 e (almeno) 2 giorni prima dell'intervento, con somministrazione a basse dosi, e deve essere mantenuto nella fase postoperatoria^{197,230,237}.

5.3. Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica

La gestione dei pazienti in terapia antitrombotica che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o a procedura invasiva deve tenere in considerazione il rischio emorragico e trombotico correlato sia al paziente che alla procedura, nonché le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli agenti antitrombotici utilizzati (Tabelle 7 e 8). Il rischio emorragico associato ai diversi tipi di intervento chirurgico è indicato nella Tabella 9. La stima del rischio e il processo decisionale nei pazienti che necessitano di terapia antitrombotica a lungo termine sono problematici a causa delle considerevoli associazioni tra la gestione perioperatoria della terapia antitrombotica, il rischio di sanguinamento, gli eventi trombotici (IM e ictus) e la mortalità^{6,11-13}. Di conseguenza, è fondamentale effettuare una valutazione interdisciplinare del rischio prima dell'intervento per poter classificare il rischio ischemico ed

Tabella 7. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antiaggreganti piastrinici.

	ASA	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor	Eptifibatide	Tirofiban
Target (tipo di inibizione)	COX-1 (irreversibile)	P2Y ₁₂ (irreversibile)	P2Y ₁₂ (irreversibile)	P2Y ₁₂ (reversibile)	P2Y ₁₂ (reversibile)	GP1Ib/IIla (reversibile)	GP1Ib/IIla (reversibile)
Via di somministrazione	Orale	Orale	Orale	Orale	e.v.	e.v.	e.v.
Tempo al C_{max}	0.5-1.0 h	2 h (dopo LD 600 mg) ^a	0.5 h (dopo LD 60 mg) ^a	0.5 h (dopo LD 180 mg) ^a	2 min	5 min	5 min
Profarmaco	No	Sì	Sì	No	No	No	No
Biodisponibilità (%)	~50	~50	80	36	100	100	100
Interazioni farmacologiche	FANS (specie ibuprofene + naproxene)	Inibitori o induttori di CYP3A4, CYP3A5 o CYP2C19	Inibitori di CYP3A4/A5 e CYP2B6	Inibitori o induttori di CYP3A4	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Emivita plasmatica	20 min	0.5-1 h (metabolita attivo)	0.5-1 h (metabolita attivo)	6-12 h	3-6 min	2.5-2.8 h	1.2-2 h
Durata d'azione dopo l'ultima dose	7-10 giorni	3-10 giorni ^b	7-10 giorni ^b	3-5 giorni	1-2 h	4 h	8 h
Clearance renale del metabolita attivo (%)	NR	NR	NR	NR	58	~50	65
Posologia	qd	qd	qd	bid	Bolo, in infusione	Bolo, in infusione	Bolo, in infusione

ASA, acido acetilsalicilico; bid, due volte al giorno; C_{max}, picco di concentrazione plasmatica; COX, ciclossigenasi; CYP, citocromo P450; e.v., per via endovenosa; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; GP1Ib/IIla, glicoproteina IIb/IIIa; LD, dose di carico; NR, non rilevante; qd, una volta al giorno.

^aIn caso di somministrazione di oppiacei, il C_{max} può essere raggiunto dopo ≥8 h.

^bA seconda della risposta.

Tabella 8. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli anticoagulanti orali.

	Warfarin	Fenprocumone	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Target (tipo di inibizione)	VKORC1	VKORC1	FXa	FIIa	FXa	FXa
Via di somministrazione	Orale	Orale	Orale	Orale	Orale	Orale
Tempo al C_{max}	2-6 h	1.52 h ± 1.52	3-4 h	1.25-3 h	1-2 h	2-4 h
Profarmaco	No	No	No	Sì	No	No
Biodisponibilità (%)	>95	100	50	6.5	62	80-100
Interazioni farmacologiche	CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4, vitamina K	CYP2C9, CYP2C8, vitamina K	Inibitori o induttori di CYP3A4 e della P-glicoproteina	Inibitori o induttori della P-glicoproteina	Inibitori della P-glicoproteina	Inibitori o induttori di CYP3A4 e della P-glicoproteina
Emivita plasmatica	36-48 h	~100 h	12 h	12-14 h	6-11 h	7-11 h (11-13 h nell'anziano)
Durata d'azione dopo l'ultima dose	~5 giorni	~7 giorni	24 h	24 h	24 h	24 h
Clearance renale del metabolita attivo (%)	Non renale	Non renale	27	85	37-50	33
Posologia	Aggiustata in base all'INR	Aggiustata in base all'INR	bid	bid	qd	qd/bid

bid, due volte al giorno; C_{max}, picco di concentrazione plasmatica; CYP, citocromo P450; FIIa, fattore IIa; FXa, fattore Xa; INR, international normalized ratio; qd, una volta al giorno; VKORC1, subunità 1 del complesso della vitamina K epossido reductasi.

Tabella 9. Rischio emorragico in base al tipo di chirurgia non cardiaca.

Chirurgia con rischio di sanguinamento minore	Chirurgia a basso rischio emorragico (sanguinamenti rari o con impatto clinico limitato)	Chirurgia ad alto rischio emorragico (sanguinamenti frequenti o con impatto clinico significativo)
- Intervento di cataratta e glaucoma - Procedure odontoiatriche: estrazioni (1-3 denti), chirurgia parodontale, interventi di implantologia o endodonzia, detersione/pulizia sottogengivale - Endoscopia senza biopsia o resezione - Chirurgia superficiale (es. incisione di ascesso, piccola escissione/biopsia cutanea)	- Chirurgia addominale: colecistectomia, riparazione di ernia, resezione del colon - Chirurgia mammaria - Procedure odontoiatriche complesse (estrazioni dentarie multiple) - Endoscopia con semplice prelievo biptico - Gastrosopia o colonscopia con semplice prelievo biptico - Procedure che richiedo l'uso di aghi dal diametro largo (es. biopsia midollare o linfonodale) - Chirurgia oftalmica diversa dall'intervento di cataratta - Chirurgia ortopedica minore (del piede, artroscopia della mano)	- Chirurgia addominale con biopsia epatica, litotripsia extracorporea ad onde d'urto - Chirurgia oncologica estesa (es. pancreas, fegato) - Anestesia neuroassiale (spinale o epidurale) - Neurochirurgia (intracranica, spinale) - Chirurgia ortopedica maggiore - Procedure con prelievo biptico su organi vascolari (rene o prostata) - Chirurgia plastica ricostruttiva - Interventi particolari (polipectomia, puntura lombare, riparazione endovascolare di aneurisma) - Chirurgia toracica, resezione polmonare - Chirurgia urologica (prostatectomia, resezione di neoplasia vescicale) - Chirurgia vascolare (es. riparazione di AAA, bypass vascolare)

AAA, aneurisma dell'aorta addominale.
Adattata da Steffel et al.²⁴⁰

emorragico correlato al paziente (es. con la partecipazione di un cardiologo, neurologo, specialista vascolare ed ematologo) e il rischio chirurgico (con la partecipazione di un chirurgo e dell'anestesista). Le informazioni sul timing dell'intervento sulla base della durata della terapia antitrombotica devono essere condivise con il paziente e il suo medico curante.

5.3.1. Antiaggreganti piastrinici

5.3.1.1. Singola terapia antiaggregante

Nei pazienti in terapia con aspirina per la prevenzione primaria, il rischio di eventi ischemici è basso e la sua assunzione può essere sospesa prima dell'intervento di NCS. Sulla base dei risultati di studi neutri/negativi e delle raccomandazioni per la prevenzione primaria delle MCV riportate nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica, l'interruzione permanente della terapia con aspirina deve presa in considerazione nel postoperatorio nei pazienti con un rischio moderato-basso di MCV aterosclerotica e/o nei pazienti ad alto rischio di sanguinamenti^{40,241}.

In virtù del miglior rapporto rischio/beneficio, l'aspirina ha un ruolo ormai consolidato nella prevenzione a lungo termine di nuovi eventi CV nei pazienti con MCV accertata²⁴². Nello studio POISE-2, il più grande trial randomizzato controllato vs placebo che ha valutato l'utilizzo dell'aspirina nella fase perioperatoria²⁴³, 10010 pazienti candidati a NCS con MCV accertata o ad aumentato rischio CV sono stati randomizzati ad aspirina o placebo. I pazienti sono stati stratificati a seconda che non assumessero aspirina o che fossero già in trattamento con aspirina; il 33% dei pazienti era affetto da malattia vascolare (23% CAD, 9% PAD e 5% ictus). La somministrazione di aspirina non ha determinato una riduzione della mortalità o dell'incidenza di IM non fatale a 30 giorni (7.0% vs 7.1% nel gruppo placebo [HR 0.99; IC 95% 0.86-1.15; p=0.92]). I sanguinamenti

maggiori sono stati più frequenti nel gruppo aspirina rispetto al gruppo placebo (4.6% vs 3.8% [HR 1.23; IC 95% 1.01-1.49; p=0.04]). I dati relativi all'outcome primario sono risultati simili, indipendentemente dall'assunzione o meno di aspirina prima dello studio e dalla presenza o meno di malattia vascolare.

Ad un'analisi post hoc su 470 pazienti (<5%) con pregressa PCI, l'impiego di aspirina è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità o dell'incidenza di IM (HR 0.50; IC 95% 0.26-0.95; p=0.036) nonché della sola incidenza di IM (HR 0.44; IC 95% 0.22-0.87; p=0.021), mentre non è stato osservato un aumento significativo del rischio di sanguinamenti maggiori o potenzialmente fatali²⁴⁴. Per quanto l'analisi fosse gravata da una serie di limitazioni, sembra comunque suggerire che nei pazienti con pregressa PCI il beneficio ischemico conferito dall'utilizzo dell'aspirina nella fase perioperatoria sia superiore al rischio emorragico. Pertanto, nei pazienti precedentemente sottoposti a PCI, in assenza di un rischio emorragico molto elevato, la somministrazione di aspirina a basso dosaggio non deve essere sospesa nella fase perioperatoria.

Nei pazienti sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) senza un'indicazione di base alla terapia anticoagulante orale (TAO), sulla base dei risultati di un RCT le recenti linee guida raccomandano l'aspirina a basso dosaggio come terapia standard^{245,246}. Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato la sospensione vs prosecuzione della somministrazione di aspirina nei pazienti post-TAVI in terapia con sola aspirina candidati a NCS.

L'aspirina deve essere sospesa quando il rischio di sanguinamenti è superiore al potenziale beneficio CV. Nei pazienti ad elevato rischio emorragico perioperatorio (es. quelli sottoposti a chirurgia spinale o ad alcuni interventi di neurochirurgia od oftalmologia) l'aspirina deve essere interrotta per almeno 7 giorni.

A seguito dei risultati di recenti studi²⁴⁷ e sulla base delle raccomandazioni riportate nelle linee guida ESC 2020 sulla gestione delle sindromi coronariche croniche (SCC) nei pazienti senza soprasslivellamento persistente del tratto ST⁹⁸, è possibile che in alcuni rari casi i pazienti possano essere in monoterapia con clopidogrel, rendendo quindi necessaria la gestione periprocedurale della singola terapia antiaggregante (SAPT) con clopidogrel. Esiste un consenso nel raccomandare la sospensione della monoterapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ per un limitato periodo di tempo nei pazienti ad alto rischio emorragico.

Nei pazienti in monoterapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ come parte di una strategia di *de-escalation* post-PCI/SCA o a causa di recente ictus, PAD o intolleranza all'aspirina, verosimilmente sarà necessaria la gestione perioperatoria della monoterapia²⁴⁸⁻²⁵⁰. In tali circostanze è opportuno procedere ad un'accurata valutazione interdisciplinare del rischio perioperatorio emorragico vs ischemico, adottando decisioni su base individuale (es. chirurgia in corso di monoterapia con inibitori del recettore P2Y₁₂, passaggio all'aspirina, breve sospensione o *bridging* nella fase perioperatoria), per quanto non vi siano evidenze disponibili a supporto di questi diversi regimi. Occorre tenere presente che gli effetti sull'emostasi della monoterapia con ticagrelor o clopidogrel sono notevolmente inferiori rispetto alla loro somministrazione combinata con aspirina.

5.3.1.2. Duplice terapia antiaggregante

Nei pazienti che sono stati sottoposti a PCI è raccomandato il trattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ in combinazione con aspirina^{98,146}. La frequenza di NCS maggiore nel primo anno post-PCI è del 4% e si tratta principalmente di interventi di chirurgia ortopedica, addominale e vascolare²⁵¹. Altri dati osservazionali riportano un'incidenza cumulativa di NCS post-PCI dell'1%, 5% e 9% rispettivamente a 30 giorni, 6 mesi e 1 anno²⁵².

Nei pazienti con pregressa PCI sottoposti ad intervento di NCS, gli studi osservazionali hanno documentato una considerevole incidenza di MACE – morte cardiaca, IM e trombosi di stent – compresa tra il 2% e l'8%^{251,253,254}, con un rischio di oltre 2 volte più elevato rispetto ai pazienti non sottoposti ad impianto di stent^{255,256}. La percentuale di rischio attribuibile alla presenza di MCV sottostante o all'impianto di stent non è ancora stata ben definita²⁵⁴. I fattori di rischio per MACE dopo NCS comprendono: l'intervallo di tempo intercorso tra la PCI e l'intervento chirurgico, dove il rischio è massimo nei primi 30 giorni; l'esecuzione di PCI primaria per IM con soprasslivellamento del tratto ST; l'interruzione/sospensione della duplice terapia antiaggregante (DAPT); le caratteristiche delle lesioni, ad esempio se ostiali o distali^{252,257-259}; e l'urgenza della chirurgia. La classificazione ESC/ESA degli interventi di NCS è uno strumento validato per poter predire l'impatto del tipo di chirurgia sui MACE¹⁶.

In una metanalisi di studi osservazionali, la sospensione del trattamento con clopidogrel per almeno 5 giorni ha dimezzato il rischio di reintervento per sanguinamenti maggiori, senza comportare un aumento del rischio di MACE o di morte²⁶⁰, ma altri studi osservazionali indicano invece un aumento dei MACE in seguito ad una breve interruzione della DAPT²⁶¹. Tuttavia, è possibile che questi risultati derivati da studi non randomizzati siano stati condizionati dal tipo e dall'urgenza dell'intervento chirurgico²⁶⁰. Da sottolineare

che l'occorrenza di trombosi dello stent sembra essere gravata da una prognosi peggiore (variabile a seconda del sito di rilascio dello stent) rispetto all'occlusione coronarica *de novo*, e l'interruzione prematura della DAPT nei pazienti con recente impianto di stent coronarico è il più potente predittore di trombosi dello stent.

La gestione preferenziale dei pazienti sottoposti a PCI e trattati con DAPT consiste nel differire l'intervento elettivo di NCS fino al completamento dell'intero ciclo di DAPT (6 mesi post-PCI elettiva e 12 mesi post-SCA)^{98,146}. Tuttavia, diversi studi recenti indicano che, nei pazienti a rischio moderato-basso, una DAPT della durata di 1-3 mesi dopo impianto dei moderni DES si associa ad un'incidenza accettabile di MACE e di trombosi dello stent. Sulla base di questi dati più recenti, si raccomanda di differire la NCS tempo-sensibile fino a dopo almeno 1 mese di DAPT. Nei pazienti ad alto rischio CV, ad esempio quelli che sono andati incontro a SCA, deve essere presa in considerazione una durata della DAPT di almeno 3 mesi prima della NCS tempo-sensibile. Per la durata raccomandata della DAPT prima di un intervento di NCS tempo-sensibile, fare riferimento alla Figura 5. Una volta sospesa la somministrazione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂, l'intervento chirurgico deve essere eseguito fintanto che il paziente è ancora in trattamento con aspirina.

Sulla base di recenti indicazioni, la DAPT a lungo termine (>12 mesi) con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor in aggiunta all'aspirina deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio ischemico, così come può essere presa in considerazione nei pazienti a moderato rischio ischemico, in assenza in entrambi i casi di un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori o potenzialmente fatali⁹⁸. Relativamente a queste ulteriori indicazioni per la DAPT, in caso di NCS si raccomanda di sospendere la somministrazione degli inibitori del recettore P2Y₁₂ per 3-7 giorni (a seconda dell'agente utilizzato).

5.3.1.3. De-escalation dell'effetto antiaggregante

La gestione della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti sottoposti di recente a PCI e candidati a NCS deve essere discussa congiuntamente dal chirurgo e dal cardiologo, soppesando il rischio chirurgico di sanguinamenti potenzialmente fatali associato alla prosecuzione della terapia antiaggregante – meglio valutabile dal chirurgo – con il rischio di trombosi di stent potenzialmente fatale che deriverebbe dall'interruzione anticipata della DAPT – meglio valutabile dal cardiologo (Figure 5 e 6). Nel soppesare tali rischi deve essere tenuto conto anche del rischio più elevato di MACE che consegue al verificarsi di sanguinamenti (maggiori).

Nel caso in cui la chirurgia tempo-sensibile non possa essere differita e l'intervento debba essere eseguito quando il paziente è ancora in trattamento con la DAPT indicata, si raccomanda la *de-escalation* o una durata più breve della DAPT, prevedendo il passaggio dagli inibitori del recettore P2Y₁₂ più potenti prasugrel o ticagrelor al clopidogrel oppure la sospensione dell'aspirina e la somministrazione di prasugrel o ticagrelor in monoterapia. Qualora nessuna di tali opzioni sia ritenuta sufficiente, può essere presa in considerazione l'interruzione prematura dell'inibitore del recettore P2Y₁₂ che, nel caso di ticagrelor, deve avvenire 3-5 giorni prima, nel caso di clopidogrel 5 giorni prima e nel caso di prasugrel 7 giorni prima dell'intervento²⁶²⁻²⁶⁴.

Nei pazienti con un'indicazione alla DAPT, l'intervento chirurgico deve essere eseguito possibilmente senza sospendere

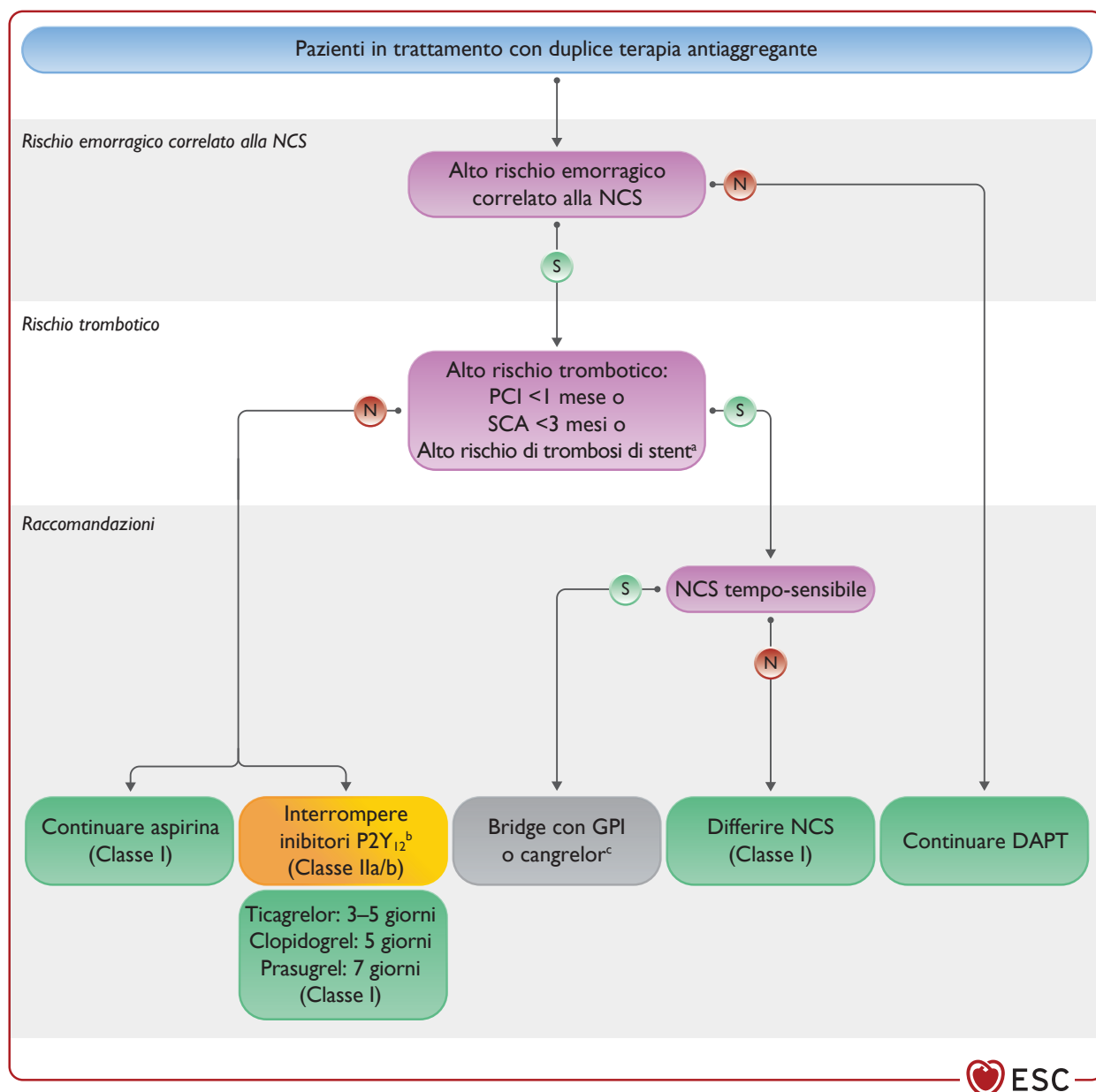


Figura 5. Raccomandazioni per la gestione della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca. DAPT, duplice terapia antiaggregante; GPI, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; PCI, procedura percutanea coronarica; S, sì; SCA, sindrome coronarica acuta.

^aPer elevato rischio perioperatorio di trombosi di stent si intende la presenza di almeno uno dei seguenti fattori: storia di trombosi di stent in corso di terapia antiaggregante piastrinica, ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (<40%), diabete poco controllato, disfunzione renale severa/emodialisi, recente PCI complessa (es. lesioni severamente calcifiche, PCI del tronco comune, occlusione cronica totale, stenting di biforcazione/"crush technique", PCI associata a bypass) o malapposizione di stent/dissezione residua.

^bDa riprendere il prima possibile post-intervento (entro 48 h) dopo valutazione interdisciplinare del rischio.

^cPer il dosaggio, vedi Figura 7.

il trattamento con aspirina. Tale terapia può essere interrotta come ultima opzione unicamente a fronte di un rischio di sanguinamenti molto elevato e di un rischio ischemico relativamente basso. Tuttavia, in questi casi l'intervento chirurgico deve essere eseguito in ospedali con operatività del laboratorio di emodinamica h24 e 7/7 giorni, in modo da poter trattare immediatamente i pazienti in caso di eventi ischemici perioperatori.

In linea generale, la terapia bridge con agenti e.v. (eptifibatide/tirofiban o cangrelor) non è raccomandata ma può essere somministrata in quei rari casi in cui la DAPT non può essere sospesa prima dell'intervento di NCS (es. in pazienti con rischio molto elevato di trombosi dello stent, storia di IM ricorrente, PCI recente) (Figure 5 e 7)²⁸².

Nei pazienti in trattamento antiaggregante piastrinico che mostrano sanguinamento eccessivo o potenzialmente

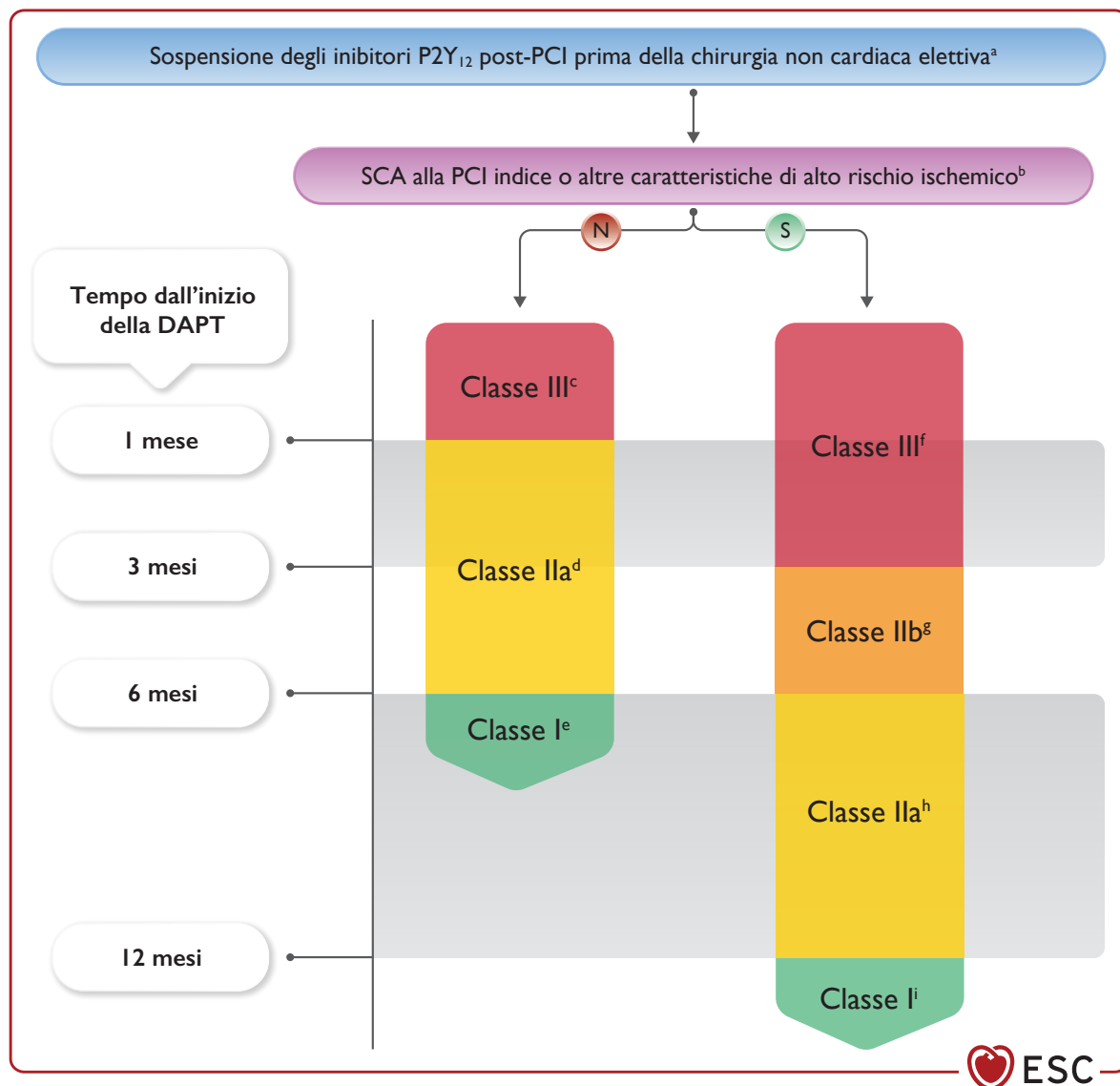


Figura 6. Sospensione del trattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ post-procedura coronarica percutanea prima dell'intervento di chirurgia non cardiaca elettiva.

DAPT, duplice terapia antiaggregante; IM, infarto miocardico; LoE, livello di evidenza; N, no; PCI, procedura coronarica percutanea; S, sì; SCA, sindrome coronarica acuta.

^aIn caso di chirurgia maggiore da eseguire entro 6 mesi in pazienti senza SCA/non ad alto rischio o entro 12 mesi in pazienti con SCA/ad alto rischio, è indicata la disponibilità di un laboratorio di emodinamica attivo h24.

^bPer elevato rischio perioperatorio di trombosi di stent si intende la presenza di almeno uno dei seguenti fattori: storia di IM ricorrente, storia di trombosi di stent in corso di terapia antiaggregante piastrinica, ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (<40%), diabete poco controllato, disfunzione renale severa/emodialisi, recente PCI complessa (es. lesioni severamente calcifiche, PCI del tronco comune, occlusione cronica totale, stenting di biforcazione/"crush technique", PCI associata a bypass) o malapposizione di stent/dissezione residua.

^cClasse III LoE C.

^dClasse IIa LoE B^{250,265-267}.

^eClasse I LoE A^{146,268}.

^fClasse III LoE B²⁶⁹.

^gClasse IIb LoE B^{270,271}.

^hClasse IIa LoE B²⁷²⁻²⁷⁸.

ⁱClasse I LoE A^{98,279-281}.

fatale nella fase perioperatoria si raccomanda una trasfusione di piastrine come strategia di salvataggio. Tuttavia, il ticagrelor e il suo metabolita attivo possono anche inibire l'aggregazione delle piastrine trasfuse. Alcuni dati sperimentali indicano che l'albumina, legandosi al ticagrelor,

è in grado di ridurre l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica²⁸³. Attualmente è in fase di sviluppo ma non ancora clinicamente disponibile un frammento di anticorpo monoclonale (PB2452) per contrastare gli effetti antiaggreganti del ticagrelor²⁸⁴.

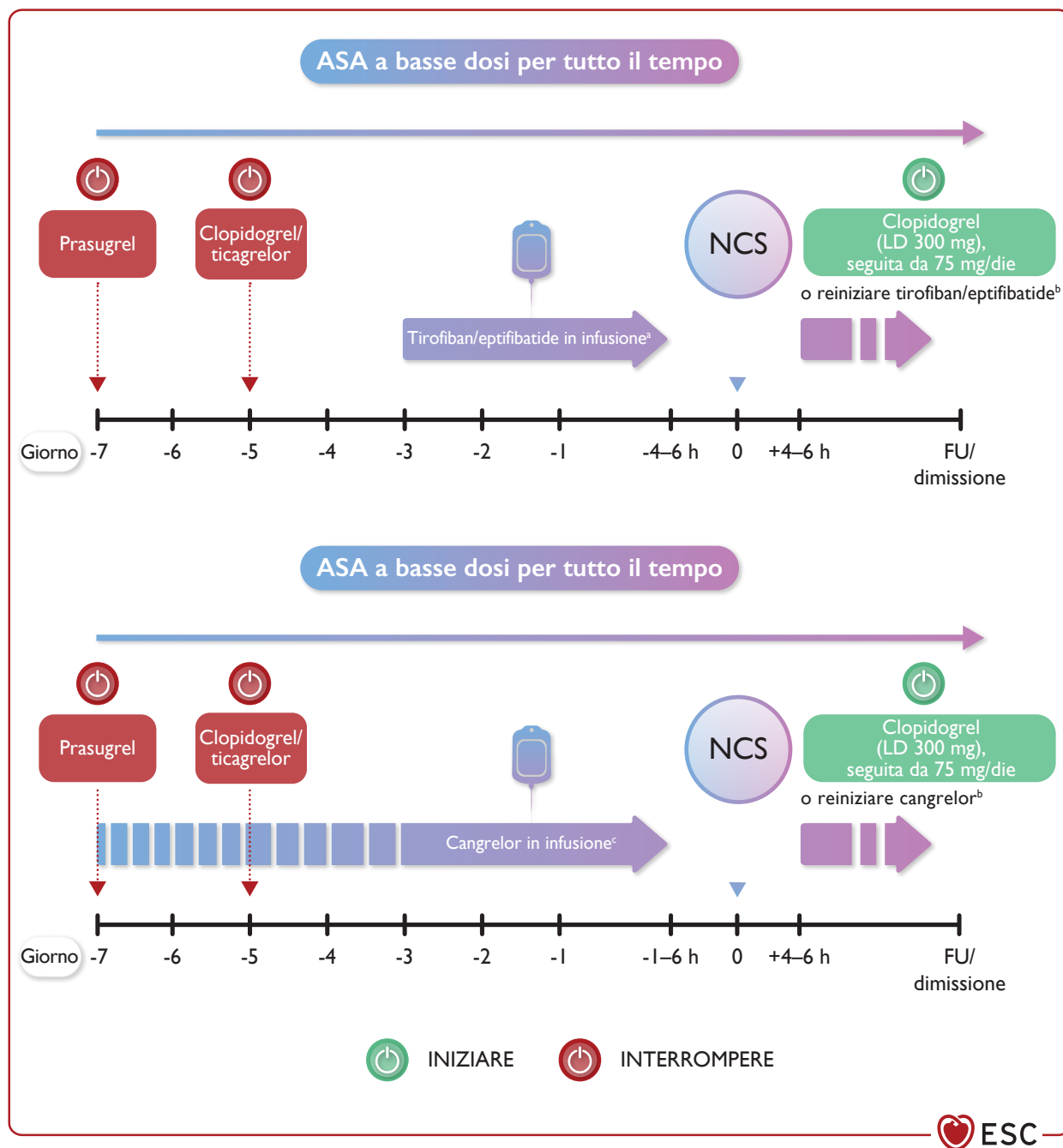


Figura 7. Terapia bridge con agenti antiaggreganti per via endovenosa.

ASA, acido acetilsalilico; FU, follow-up; LD, dose di carico; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aTirofiban: 0.1 µg/kg/min; in caso di clearance della creatinina <50 ml/min, aggiustare il dosaggio a 0.05 µg/kg/min. Eptifibatide: 2.0 µg/kg/min; in caso di clearance della creatinina <50 ml/min, aggiustare il dosaggio a 1.0 µg/kg/min.

^bFino a quando sia possibile somministrare la terapia orale con inibitori del recettore P2Y₁₂.

^cIniziare entro 72 h dalla sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ alla dose di 0.75 µg/kg/min per almeno 48 h e per non più di 7 giorni.

5.3.1.4. Gestione perioperatoria della terapia antiaggregante guidata dalla funzione piastrinica

I test di funzionalità piastrinica presentano teoricamente una serie di vantaggi nel contesto perioperatorio, in quanto consentono di (a) identificare i pazienti in terapia antiaggregante che sono ad aumentato rischio di sanguinamenti correlati alla

chirurgia; (b) personalizzare il timing dell'intervento di chirurgia elettiva dopo l'interruzione della terapia antiaggregante; e (c) guidare la terapia in caso di complicanze emorragiche²⁸⁵⁻²⁸⁷; tuttavia, nei pazienti candidati a NCS non sono stati ancora definiti e validati né il test ottimale né valori cut-off universali associati al sanguinamento.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impiego della terapia antiaggregante nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di differire la NCS elettiva di 6 mesi post-PCI elettiva e di 12 mesi post-SCA ^{264,271} .	I	A
Dopo PCI elettiva si raccomanda di differire la NCS tempo-sensibile dopo almeno 1 mese di trattamento con DAPT ^{266,271,288,289} .	I	B
Nei pazienti candidati a NCS recentemente sottoposti a PCI si raccomanda di discutere la gestione della terapia antiaggregante con un chirurgo, un anestesista e un cardiologo.	I	C
Nei pazienti ad alto rischio recentemente sottoposti a PCI (es. pazienti con STEMI o SCA-NSTE ad alto rischio), prima della NCS tempo-sensibile deve essere presa in considerazione la somministrazione della DAPT per almeno 3 mesi.	IIa	C
Prosecuzione della terapia		
Nei pazienti con pregressa PCI si raccomanda di proseguire il trattamento con aspirina nella fase perioperatoria laddove il rischio emorragico lo consenta ²⁴⁴ .	I	B
Intervallo di tempo raccomandato per la sospensione della terapia prima della NCS		
Qualora sia indicata la sospensione del trattamento con inibitori del recettore P2Y ₁₂ , prima dell'intervento di NCS si raccomanda di sospendere il ticagrelor per 3-5 giorni, il clopidogrel per 5 giorni e il prasugrel per 7 giorni ²⁶²⁻²⁶⁴ .	I	B
Nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia ad alto rischio emorragico (es. chirurgia intracranica, neurochirurgia spinale o chirurgia vitreo-retinica) si raccomanda di sospendere il trattamento con aspirina almeno 7 giorni prima dell'intervento.	I	C
Nei pazienti senza pregressa PCI può essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con aspirina almeno 3 giorni prima dell'intervento di NCS quando il rischio emorragico sia superiore a quello ischemico allo scopo di ridurre il rischio di sanguinamenti ²⁴³ .	IIb	B
Ripresa della terapia		
Quando la terapia antiaggregante sia stata sospesa prima di un intervento chirurgico si raccomanda di riprendere la terapia quanto prima possibile (entro 48h) nella fase postoperatoria dopo valutazione interdisciplinare del rischio.	I	C

DAPT, duplice terapia antiaggregante; NCS, chirurgia non cardiaca; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.3.2. Anticoagulanti orali

Circa un paziente su quattro in terapia anticoagulante viene sottoposto ad intervento chirurgico o ad altra procedura invasiva entro 2 anni²⁹⁰. La gestione perioperatoria della TAO dipende sia da fattori correlati al paziente e all'intervento chirurgico, sia dagli specifici agenti anticoagulanti orali utilizzati (antagonisti della vitamina K [AVK] o anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K [NOAC]). Le raccomandazioni per la gestione della TAO nei pazienti candidati a NCS sono riassunte nella Figura 8.

I fattori correlati alla chirurgia comprendono l'urgenza dell'intervento e il rischio emorragico correlato all'intervento chirurgico (inteso sia come rischio di sanguinamento sia come rischio di outcome sfavorevole in caso di sanguinamento) (Tabella 8). Le procedure chirurgiche nelle quali non possono essere eseguite le manovre di compressione meccanica comportano un maggior rischio di complicanze emorragiche gravi.

I fattori correlati al paziente comprendono l'età, il rischio trombotico individuale, una storia di complicanze emorragiche, la funzionalità renale, la terapia farmacologica concomitante, le comorbidità, ecc. I pazienti nei quali si renda necessario neutralizzare l'effetto anticoagulante devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio dei parametri emostatici e ad una valutazione del rischio trombotico ed emorragico nella fase perioperatoria, in quanto tale reversibilità potrebbe non essere sufficiente o potrebbe verificarsi un *rebound* protrombotico. In quest'ultimo caso, deve essere presa una decisione interdisciplinare relativamente alla ripresa precoce del trattamento anticoagulante.

5.3.2.1. Antagonisti della vitamina K

Attualmente vengono utilizzati tre farmaci: il warfarin (emivita 36-48h), l'acenocumarolo (emivita 12h) e il fenprocumone (emivita 100h).

5.3.2.1.1. Antagonisti della vitamina K nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica. Nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica (MHV) è fondamentale mantenere l'international normalized ratio (INR) in range terapeutico. Gli interventi di chirurgia minore e le procedure in cui il sanguinamento è facilmente controllabile possono essere eseguite senza sospendere la somministrazione di AVK, monitorando l'INR che deve essere mantenuto al limite inferiore del range terapeutico. Negli interventi di chirurgia maggiore che richiedono valori di INR ≤ 1.5 è necessario interrompere la somministrazione di AVK prendendo in considerazione la terapia bridge con eparina, anche se esistono scarse evidenze a supporto della terapia bridge per lo più derivate da studi di coorte senza o con gruppi di confronto limitati²⁹¹. Inoltre, le attuali MHV in posizione aortica si associano a un minor rischio tromboembolico rispetto a quelle di vecchia generazione²⁹¹. Alcuni RCT condotti in pazienti con FA senza MHV sottoposti o meno a terapia bridge hanno dimostrato un rischio più elevato di sanguinamenti senza variazioni nell'incidenza di eventi tromboembolici, sollevando crescenti preoccupazioni sul fatto che la terapia bridge esponga i pazienti ad un aumentato rischio emorragico senza ridurre il rischio tromboembolico^{292,293}. Il recente studio PERI-OP di confronto tra terapia bridge vs placebo in pazienti portatori di MHV o con fibrillazione/flutter atriale nei quali era necessaria la sospensione della TAO prima della procedura chirurgica, non è stato evidenziato alcun beneficio significativo della terapia

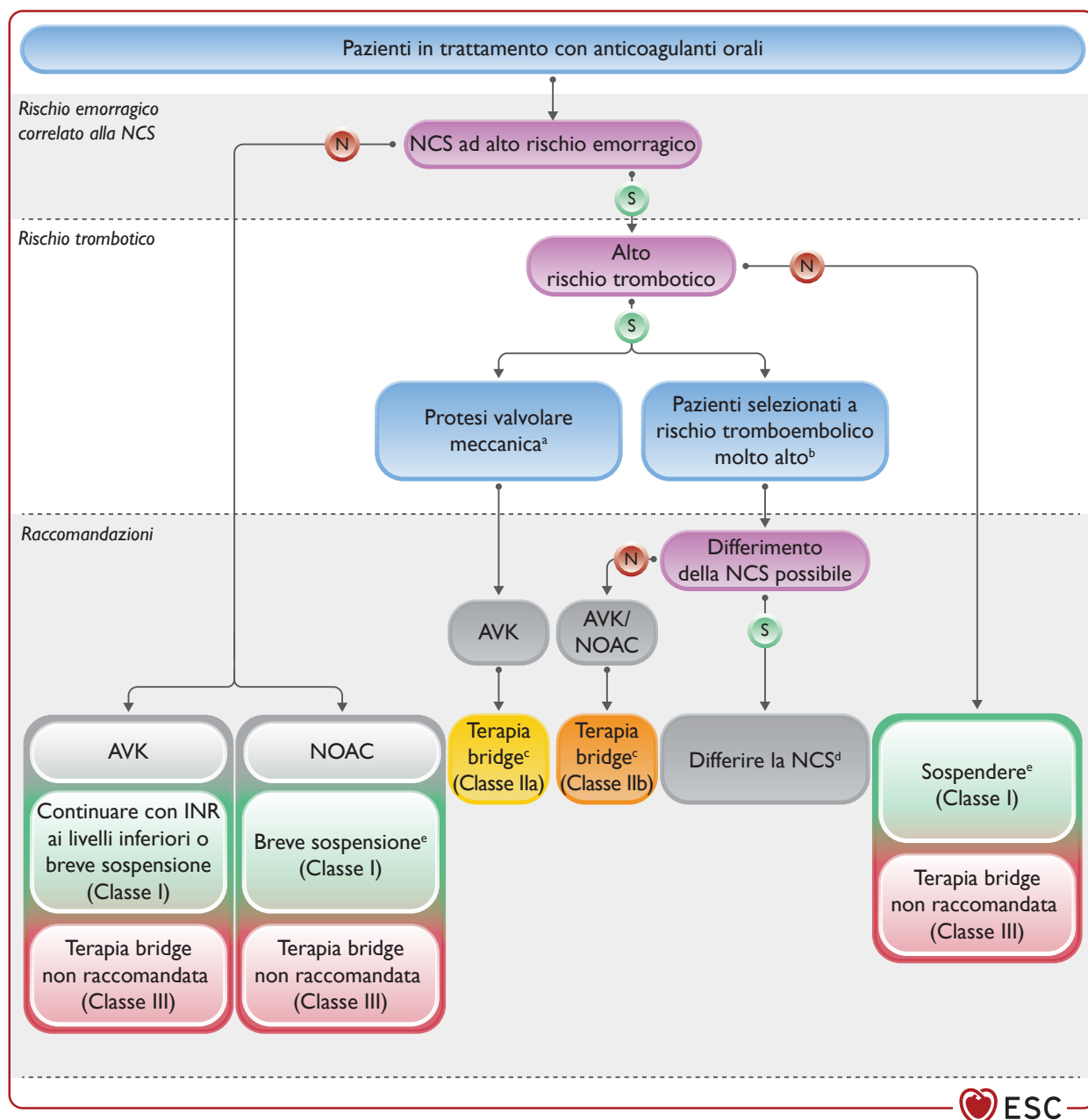


Figura 8. Raccomandazioni per la gestione della terapia anticoagulante orale nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca.

AVK, antagonisti della vitamina K; AVR, sostituzione valvolare aortica; INR, international normalized ratio; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; S, sì; TEV, tromboembolismo venoso.

^aAVR con protesi meccanica e qualsiasi fattore di rischio tromboembolico (fibrillazione atriale, pregressa tromboembolia, disfunzione ventricolare sinistra severa, stato di ipercoagulabilità), AVR con protesi meccanica di vecchia generazione o sostituzione valvolare mitralica con protesi meccanica.

^bIctus recente negli ultimi 3 mesi, elevato rischio di TEV ricorrente (es. deficit di antitrombina III o deficit di proteina C e/o S), trombosi apicale del ventricolo sinistro, fibrillazione atriale associata a rischio di ictus molto elevato.

^cTerapia bridge con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare.

^dEs. di oltre 3 mesi dopo ictus/TEV.

^ePer la gestione della terapia con NOAC, vedi Figure 9 e 10.

bridge postoperatoria con dalteparina in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici maggiori²⁹⁴, tanto nel gruppo AF (n=1166) quanto nel gruppo MHV (n=350). Pertanto, la terapia bridge può non essere necessaria nei pazienti con MHV a basso rischio tromboembolico (es. in caso di MHV aor-

tica bilembo nei pazienti in ritmo sinusale). Nei pazienti con MHV ad elevato rischio tromboembolico (es. in caso di sostituzione valvolare aortica [AVR] con MHV e fattori di rischio tromboembolico, o di AVR con MHV di vecchia generazione, o di sostituzione valvolare mitralica o tricuspidale con MHV),

quando l'INR non sia in range terapeutico deve essere presa in considerazione la terapia bridge con eparina nella fase perioperatoria (Figura 8). In ognuna di queste situazioni, il rischio emorragico deve essere soppesato rispetto ai benefici derivanti dalla prevenzione del tromboembolismo.

L'eparina non frazionata (ENF) e.v. è l'unico trattamento eparinico approvato per la terapia bridge nei pazienti portatori di MHV, ma è stata rimpiazzata dall'eparina a basso peso molecolare (EBPM) per via sottocutanea, sebbene utilizzata off-label, in virtù della minore incidenza di trombocitopenia, della maggiore convenienza, dell'effetto dose-risposta maggiormente prevedibile e dei costi significativamente inferiori grazie alla possibilità di somministrazione ambulatoriale. In una metanalisi di 9 studi per un numero complessivo di 1042 pazienti con MHV, non sono state riportate differenze tra EBPM ed ENF nel rischio di eventi tromboembolici o di eventi emorragici maggiori²⁹⁵. Qualora venga utilizzata l'EBPM, deve essere somministrata a dosi terapeutiche 2 volte al giorno aggiustate eventualmente in base al grado di compromissione renale. In caso di difficoltà nel determinare il dosaggio (es. nei pazienti con disfunzione renale o obesi) può essere utile il monitoraggio dell'attività anti-fattore Xa (FXa) con livelli target compresi tra 0.5 e 1.0 U/ml. Le strategie per la terapia bridge nei pazienti in trattamento con AVK sono illustrate nella Figura S2 del materiale supplementare.

5.3.2.1.2. Antagonisti della vitamina K nei pazienti con fibrillazione atriale/tromboembolismo venoso. Nei pazienti in trattamento con AVK perché affetti da FA o tromboembolismo venoso (TEV), le procedure invasive a basso rischio emorragico possono essere eseguite senza sospendere la somministrazione di AVK²⁹⁶⁻²⁹⁹, monitorando l'INR che deve essere mantenuto al limite inferiore del range terapeutico. Per le procedure ad alto rischio emorragico che rendono necessaria la sospensione del trattamento, nello studio BRIDGE condotto in pazienti con FA l'interruzione della somministrazione di warfarin per 3-5 giorni senza alcuna terapia bridge è risultata superiore alla terapia bridge con eparina, con analoga incidenza di tromboembolismo arterioso e venoso e una riduzione significativa dell'incidenza di sanguinamenti maggiori²⁹².

La terapia bridge può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio trombotico, cioè con FA e CHA₂DS₂-VASc (SC congestizio, ipertensione, età ≥75 anni, diabete mellito, ictus, malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile) score >6, recente ictus cardioembolico (<3 mesi) o ad alto rischio di TEV ricorrente, soppesando il rischio emorragico vs quello tromboembolico^{291,294,300} (Figura S3 del materiale supplementare).

5.3.2.1.3. Ripresa del trattamento con antagonisti della vitamina K dopo procedura chirurgica o invasiva. In caso di sospensione del trattamento con AVK prima dell'intervento chirurgico, la TAO deve essere ripresa 12-24h dopo la procedura invasiva quando il sanguinamento è ben controllato e sia stato ristabilito il riassorbimento gastrico e intestinale. La TAO deve essere ri-istaurata alla dose del 50% superiore a quella preoperatoria per 2 giorni consecutivi e alla dose di mantenimento successivamente. Nei pazienti nei quali è stata utilizzata la terapia bridge devono ricevere EBPM o ENF unitamente agli AVK 24h dopo l'intervento chirurgico quando il sanguinamento è ben controllato e fino al raggiungimento dell'INR in range terapeutico. Nei pazienti sottoposti a chirur-

gia ad alto rischio emorragico, la dose terapeutica di EBPM deve essere ritardata di 48-72h dopo che sia stato ottenuto un adeguato controllo dell'emostasi.

5.3.2.1.4. Reversibilità dell'effetto anticoagulante degli antagonisti della vitamina K. Al fine di neutralizzare l'azione anticoagulante degli AVK possono essere utilizzati la vitamina K, concentrati di complesso protrombinico (PCC) e plasma fresco congelato. La vitamina K (alla dose di 2-10 mg a seconda del valore di INR) può essere somministrata per via orale, con una riduzione prevedibile dell'INR in 18-24h, oppure e.v. (in 25-50 ml di soluzione fisiologica per 15-30 min) per ottenere una riduzione più rapida dell'INR (4-6h). Da tenere presente che i livelli dei fattori della coagulazione possono risultare ancora ridotti nonostante la normalizzazione dell'INR, ad indicare che il rischio di sanguinamenti potrebbe non essersi ancora normalizzato. Nei pazienti che necessitano di un'immediata neutralizzazione dell'effetto anticoagulante per essere sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore devono essere utilizzati i PCC o la somministrazione di plasma. I PCC a 4 fattori rappresentano l'opzione preferenziale³⁰¹ e il relativo dosaggio deve essere calcolato sulla base del valore di INR e del peso corporeo (25 U/kg se INR 2-4, 35 U/kg se INR 4-6, 50 U/kg se INR >6, con una dose massima di 5000 U per 100 kg di peso corporeo). Quando non siano disponibili i PCC a 4 fattori, possono essere utilizzati i PCC a 3 fattori o la somministrazione di plasma. I pazienti nei quali si renda necessario neutralizzare l'effetto anticoagulante devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio dei parametri emostatici e ad una valutazione del rischio trombotico ed emorragico nella fase perioperatoria, in quanto tale reversibilità potrebbe non essere sufficiente o potrebbe verificarsi un *rebound* protrombotico. In quest'ultimo caso, deve essere presa una decisione interdisciplinare relativamente alla ripresa precoce del trattamento anticoagulante.

5.3.2.2. Anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K

Attualmente sono utilizzati quattro farmaci – dabigatran (inibitore del fattore IIa), apixaban, rivaroxaban ed edoxaban (inibitori del FXa) – le cui caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche sono riportate nella Tabella 8.

5.3.2.2.1. Chirurgia non programmata nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K e reversibilità della terapia in caso di procedure d'emergenza. Nei casi di chirurgia d'urgenza si raccomanda di interrompere immediatamente la terapia con NOAC. Nelle Figure 9-11 sono illustrate le modalità gestionali perioperatorie del trattamento con NOAC in specifici contesti procedurali e le strategie suggerite per neutralizzare l'effetto anticoagulante dei NOAC^{99,240,302} (vedi anche Tabella S5 del materiale supplementare).

Nello studio prospettico in aperto che ha testato lo specifico agente inattivatore di dabigatran, idarucizumab, sono stati arruolati pazienti che hanno sviluppato sanguinamenti maggiori acuti o che necessitavano di intervento chirurgico urgente³⁰³, mentre nello studio che ha valutato lo specifico agente inattivatore degli inibitori FXa, andexanet alfa, sono stati inclusi unicamente pazienti con sanguinamenti maggiori acuti³⁰⁴. Ciononostante, l'uso off-label di andexanet alfa può essere preso in considerazione in situazioni potenzialmente fatali che richiedono un intervento immediato, tenendo pre-

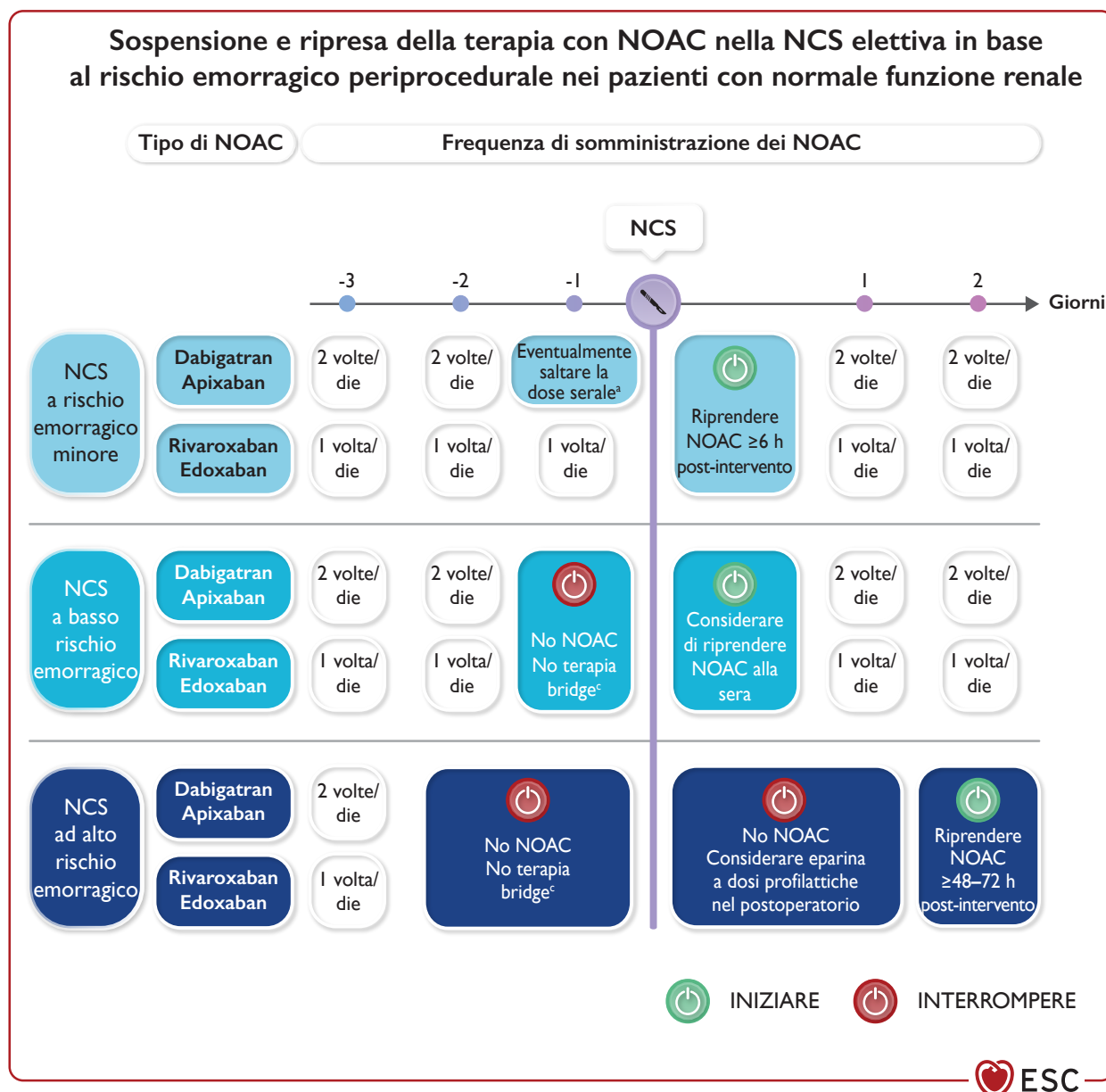


Figura 9. Gestione perioperatoria della terapia con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K in base al rischio emorragico periprocedurale.

NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K.

^aNei pazienti o nelle condizioni in cui possono verificarsi fenomeni di accumulo dei NOAC (es. in caso di disfunzione renale, età avanzata, terapia concomitante), la somministrazione del NOAC deve essere sospesa 12-24 h prima.

^bNei pazienti in trattamento con rivaroxaban o edoxaban, si può evitare l'assunzione della dose serale.

^cI NOAC hanno un calo dell'effetto anticoagulante prevedibile. In considerazione del maggior rischio emorragico associato alla terapia bridge, questa non è generalmente raccomandata nei pazienti in trattamento con NOAC. I rari casi in cui può essere presa in considerazione la terapia bridge con eparina nei pazienti in trattamento con NOAC sono rappresentati da condizioni ad alto rischio tromboembolico quali: 1) pazienti con recente (<3 mesi) evento tromboembolico (ictus, embolia sistemica o tromboembolismo venoso); 2) pazienti che sono andati incontro ad un evento tromboembolico durante una precedente interruzione del trattamento con NOAC.

sente che tale agente si lega in modo aspecifico agli anti-FXa, il che può avere delle importanti implicazioni in caso di ulteriori trattamenti, compresa la somministrazione di ENF o EBPM²⁴⁰. Quando non siano disponibili specifici antidoti, devono essere presi in considerazione l'utilizzo di PCC o PCC attivato, anche se non vi sono evidenze a supporto della loro efficacia e sicurezza nel contesto di procedure in emergenza

nei pazienti in trattamento con NOAC^{290,305}. Allo scopo di ridurre il rischio di ematoma epidurale è più prudente eseguire gli interventi chirurgici d'emergenza o d'urgenza in anestesia generale piuttosto che spinale.

Prima di ogni intervento chirurgico non programmato, deve essere ottenuto il pannello completo dei test della coagulazione (Tabella S6 del materiale supplementare) al fine

Tempo di somministrazione dell'ultima dose di NOAC prima della NCS elettiva in base alla funzione renale

NCS a rischio emorragico minore

Eseguire l'intervento a livelli minimi di NOAC (cioè 12 h o 24 h dopo l'ultima assunzione in caso, rispettivamente, di mono o bisomministrazione giornaliera).
Riprendere lo stesso giorno o al massimo il giorno successivo

NCS ad alto e basso rischio emorragico

	NCS a basso rischio emorragico	NCS ad alto rischio emorragico	NCS a basso rischio emorragico	NCS ad alto rischio emorragico
Funzione renale (eGFR, ml/min)	Dabigatran		Apixaban, rivaroxaban, edoxaban	
≥80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50-79	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
30-49	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
15-29	Non indicata	Non indicata	≥36 h	≥48 h
<15	Nessuna indicazione formale all'utilizzo			

Nessuna terapia bridge perioperatoria con ENF/EBPM



Figura 10. Tempo di somministrazione dell'ultima dose di anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC) prima della chirurgia non cardiaca (NCS) elettiva in base alla funzione renale.
EBPM, eparina a basso peso molecolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ENF, eparina non frazionata.

di valutare l'assetto coagulativo del paziente. L'indicazione alla somministrazione degli antidoti (e/o di agenti emostatici non specifici) dipende fondamentalmente dalla presentazione clinica, ma la valutazione iniziale dello stato emocoagulativo può avere importanti implicazioni per il trattamento delle ore/giorni successivi. Per l'interpretazione dei test di coagulazione routinari e per definire il livello di neutralizzazione dell'effetto anticoagulante possono essere d'aiuto alcuni test della coagulazione specifici, quali il tempo di trombina diluito o il tempo di coagulazione dell'ecarina nel caso di dabigatran e i test cromogenici anti-FXa nel caso degli inibitori di FXa, nonché la valutazione delle concentrazioni plasmatiche dei NOAC²⁴⁰.

5.3.2.2.2. Interventi programmati nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K. Nei pazienti in trattamento con NOAC candidati a intervento chirurgico invasivo può essere necessario sospendere temporaneamente la terapia, mentre molte delle procedure meno invasive associate ad un rischio emorragico relativamente basso possono essere eseguite senza dover interrompere la terapia, se non solo momentaneamente (Figura 9)²⁴⁰.

5.3.2.2.3. Terapia bridge. Nei pazienti in trattamento con NOAC, la terapia bridge perioperatoria con eparina o EBPM è risultata associata ad un aumento del rischio emorragico a fronte di nessuna riduzione degli eventi tromboembolici^{290,306-308}. Pertanto, quando sia necessario sospendere la somministrazione del NOAC prima di un intervento chirurgico non è raccomandata la terapia bridge ad eccezione di alcune circostanze gravate da un elevato rischio trombotico (Figura 9). Tuttavia, la tromboprofilassi postoperatoria con EBPM deve essere presa in considerazione nei pazienti nei quali non possa essere rapidamente ripresa la somministrazione del NOAC. Nei pazienti sottoposti a terapia bridge con EBPM può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'attività anti-FXa ed un aggiustamento del dosaggio mirato al raggiungimento di un livello target di 0.5-1.0 U/ml.

5.3.2.2.4. Test di laboratorio prima dell'intervento chirurgico. La valutazione preoperatoria dell'anticoagulazione nei pazienti in trattamento con NOAC candidati a chirurgia fornisce una stima diretta della concentrazione residua del farmaco. Come osservato nello studio PAUSE (Perioperative

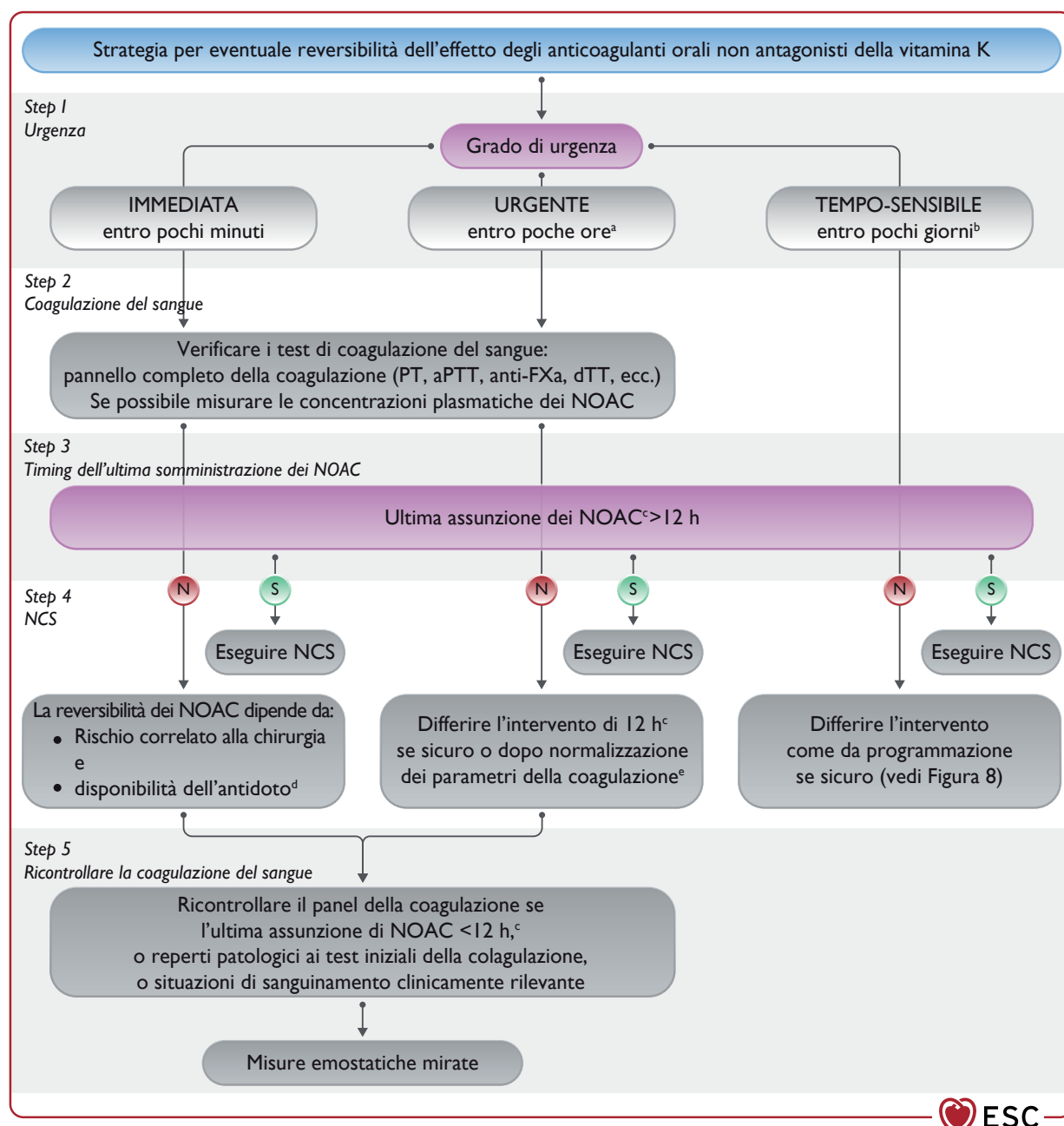


Figura 11. Strategia suggerita per l'eventuale reversibilità dell'azione degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC).

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; dTT, tempo di trombina diluito; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FXa, fattore Xa; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; PT, tempo di protrombina; S, sì.

^aCondizioni potenzialmente fatali o che possono compromettere la funzionalità di arti o organi.

^bCondizioni che possono essere gestite per le quali può essere rinviato di alcuni giorni l'intervento.

^c>24 h in caso di disfunzione renale significativa (eGFR <50 ml/min).

^dQuando non sia disponibile uno specifico antidoto, prendere in considerazione gli agenti emostatici aspecifici (concentrato di complesso pro-trombinico [PCC] o PCC attivato). L'idarucizumab è stato testato unicamente nei pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza. L'andexanet non è stato testato nei pazienti candidati a chirurgia d'urgenza e si lega agli inibitori del FXa (compresa l'eparina non frazionata) in maniera aspecifica.

^eSuccessivamente a nuovo controllo.

Anticoagulant Use for Surgery Evaluation)³⁰⁹, nei pazienti sottoposti a procedure a basso rischio la sospensione del NOAC per un breve periodo di tempo può comportare livelli di NOAC lievemente o moderatamente elevati, mentre nei pazienti sottoposti a chirurgia ad alto rischio una clearance della creatinina <50 ml/min, la somministrazione di NOAC

al dosaggio standard (rispetto al dosaggio ridotto), un peso corporeo <70 kg e il sesso femminile sono risultati associati ad elevate concentrazioni di NOAC. Nello studio prospettico CORIDA (Concentration of Direct Oral Anticoagulants) anche l'utilizzo di amiodarone, verapamil e diltiazem è risultato associato ad elevati livelli preoperatori di NOAC³¹⁰. Da

sottolineare che elevate concentrazioni di NOAC non sono risultate associate in maniera indipendente a complicanze emorragiche^{309,310}.

Non esistono evidenze a cui fare riferimento per modificare la durata dei periodi di sospensione dei NOAC in fase preoperatoria in base alle concentrazioni plasmatiche residue, così come restano in gran parte da definire le concentrazioni plasmatiche di NOAC ritenute "sicure" per diverse procedure. Nella maggior parte dei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia, la sospensione per un periodo di tempo della terapia con NOAC (Figura 9) sembra sicura^{311,312}. La probabilità di concentrazioni plasmatiche residue di NOAC è estremamente bassa quando la somministrazione viene sospesa per oltre 72 h^{309,310}.

5.3.2.2.5. Considerazioni relative a procedure specifiche. Prima di ogni intervento che comporta un rischio molto elevato di sanguinamento – come quelli eseguiti mediante anestesia spinale o epidurale o mediante puntura lombare che richiede un'emostasi ottimale – deve essere preso in considerazione la sospensione della somministrazione dei NOAC per un tempo pari a 5 emivite (vale a dire 3 giorni per gli anti-FXa o 4-5 giorni per dabigatran), che generalmente può essere ripresa 24 h ore post-intervento^{313,314}.

Le procedure odontoiatriche si associano generalmente ad un rischio di sanguinamenti minori e di solito può essere ottenuto un adeguato controllo dell'emostasi locale. Pertanto, la maggior parte delle procedure odontoiatriche può essere eseguita nel contesto ambulatoriale senza dover sospendere l'assunzione del NOAC (od omettendo una sola dose), adottando specifiche misure emostatiche locali (come l'applicazione di cellulosa ossidata o di una spugna di gelatina emostatica riassorbibile, suture, collutorio a base di acido tranexamico o garze compressive). La maggior parte degli statement da parte di professionisti della chirurgia odontoiatrica suggeriscono di non sospendere il trattamento con NOAC, anche se tali raccomandazioni sono per lo più basate sul consenso degli esperti, ma sono attualmente in corso alcuni studi³¹⁵⁻³¹⁷.

5.3.2.2.6. Quando riprendere la somministrazione degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K dopo l'intervento. In linea generale, la somministrazione dei NOAC può essere ripresa 6-8 h dopo gli interventi che consentono di raggiungere rapidamente un'emostasi completa. Quando il rischio emorragico successivo alla ripresa della terapia anticoagulante a dosaggio pieno sia superiore al rischio di eventi tromboembolici, l'anticoagulazione terapeutica può essere posticipata di 48-72 h post-procedura, e l'uso della trombofilassi profilattica postoperatoria fino alla ripresa del trattamento con NOAC a dosaggio pieno è considerato sicuro (Figura 9)²⁴⁰. Nei pazienti che non possono assumere la terapia orale deve essere presa in considerazione anche la somministrazione postoperatoria di eparina. L'utilizzo off-label dei NOAC a dosi ridotte per mitigare il rischio di sanguinamenti postoperatori non è raccomandato, in quanto non vi sono evidenze a supporto di tale approccio.

5.3.2.3. Terapia di combinazione (antiaggregante e anticoagulante)

In linea generale, secondo le linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA elaborate in collaborazio-

ne con la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), nella maggior parte dei pazienti con FA e recente PCI deve essere adottata la duplice terapia antitrombotica⁹⁹. La chirurgia elettiva deve essere differita fino a quando la terapia antiaggregante può essere interrotta in sicurezza (6 mesi post-PCI elettiva o 12 mesi post-SCA)²⁶⁸. La gestione perioperatoria dei NOAC deve attenersi alle raccomandazioni sopra-riportate (Figure 9 e 10). Negli interventi di chirurgia d'urgenza/emergenza ad alto rischio emorragico, possono essere applicate le misure intraoperatorie volte a ridurre il rischio di sanguinamenti e/o strategie di neutralizzazione dell'effetto anticoagulante. Nei pazienti in terapia di combinazione per altre indicazioni (es. TAVI e FA), sulla base dei risultati di recenti trial, la terapia antiaggregante può essere sospesa in sicurezza prima dell'intervento di NCS³¹⁸. Nei pazienti in trattamento con TAO a basse dosi nell'ambito di una strategia di protezione vascolare, deve essere sospesa la somministrazione di rivaroxaban almeno 24 h prima dell'intervento, riprendendo l'assunzione della terapia in base al rischio di sanguinamento postoperatorio.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sospensione e la ripresa della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Sospensione della terapia anticoagulante		
In caso di intervento chirurgico urgente si raccomanda di sospendere immediatamente il trattamento con NOAC.	I	C
Nei pazienti in trattamento con dabigatran che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza a rischio emorragico intermedio-alto deve essere presa in considerazione la somministrazione di idarucizumab ³⁰³ .	IIa	B
In caso di procedure che comportano un rischio di sanguinamento non minore in pazienti in trattamento con NOAC si raccomanda di adottare un regime di sospensione della terapia che tenga conto del tipo di NOAC, della funzione renale e del rischio emorragico ^{310,311} .	I	B
In caso di interventi che comportano un rischio di sanguinamento molto alto, come quelli eseguiti in anestesia spinale o epidurale, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con NOAC per un tempo pari a 5 emivite, con ripresa dopo 24 h.	IIa	C
Quando non siano disponibili antidoti specifici, per neutralizzare l'effetto dei NOAC deve essere preso in considerazione l'uso di PCC o di PCC attivato.	IIa	C
In caso di intervento chirurgico urgente deve essere preso in considerazione di eseguire specifici test della coagulazione e una valutazione dei livelli plasmatici dei NOAC allo scopo di interpretare i risultati dei test della coagulazione routinari ed attenuare l'effetto anticoagulante.	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prosecuzione della terapia		
In caso di interventi chirurgici che comportano un basso rischio emorragico o di altre procedure in cui i sanguinamenti possono essere facilmente tenuti sotto controllo, si raccomanda di procedere alla chirurgia senza sospendere la TAO ^{240,296-299} .	I	B
L'EBPM è raccomandata in alternativa all'ENF per la terapia bridge nei pazienti portatori di MHV e ad alto rischio chirurgico ²⁹⁵ .	I	B
Nei pazienti in trattamento con NOAC si raccomanda di eseguire le procedure associate ad un rischio di sanguinamento minore a livelli minimi di concentrazione del farmaco (generalmente dopo 12-24 h dall'ultima assunzione).	I	C
Nei portatori di MHV candidati a NCS deve essere presa in considerazione la terapia bridge con ENF o EBPM quando sia necessario sospendere la TAO in pazienti sottoposti a: (1) AVR con protesi meccanica che presentano un qualsiasi fattore di rischio tromboembolico; (2) AVR con protesi meccanica di vecchia generazione; o (3) sostituzione valvolare mitralica o tricuspidale con protesi meccanica.	IIa	C
La terapia bridge dopo sospensione della TAO non è raccomandata nei pazienti a rischio trombotico moderato-basso candidati a NCS ^{290,292,293,306-308,311} .	III	B
Inizio/ripresa della terapia		
Qualora alla ripresa della terapia anticoagulante a dosaggio pieno il rischio di sanguinamento sia superiore al rischio di eventi tromboembolici può essere preso in considerazione di posticipare l'anticoagulazione terapeutica di 48-72 h post-procedura, ricorrendo alla tromboprofilassi postoperatoria fino a quando la ripresa della TAO a dosaggio pieno non sia ritenuta sicura.	IIb	C
L'uso di NOAC a dosaggio ridotto per diminuire il rischio di sanguinamento postoperatorio non è raccomandato.	III	C

AVR, sostituzione valvolare aortica; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; MHV, protesi valvolare meccanica; NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; PCC, concentrato di complesso protrombinico; TAO, terapia anticoagulante orale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.4. Tromboprofilassi perioperatoria

Gli andamenti dimostrano che negli ultimi decenni gli eventi fatali di TEV perioperatorio sono andati diminuendo^{319,320}, ma il rapporto causale con le morti evitabili è stato messo in discussione da una recente metanalisi³²¹. Pertanto, il TEV perioperatorio deve essere considerato come un marker di rischio per aumentata mortalità piuttosto che un fattore causale. Allo scopo di identificare i pazienti a maggior rischio di TEV che possono trarre beneficio dalla tromboprofilassi perioperatoria

è fondamentale eseguire un'accurata valutazione preoperatoria. I fattori correlati alla procedura (es. il tipo di intervento chirurgico e la probabilità di immobilizzazione postoperatoria) e quelli correlati al paziente contribuiscono entrambi al rischio di TEV. Nei pazienti non sottoposti a chirurgia ortopedica a basso rischio di TEV si raccomanda di adottare i metodi meccanici per la profilassi del TEV (calze elastiche a compressione graduata, compressione pneumatica intermittente o una pompa venosa plantare) invece della profilassi farmacologica o nessun tipo di profilassi. I pazienti con MCV (es. con recente IM o SC) sono ad aumentato rischio di TEV perioperatorio³²². Per la stratificazione del rischio è stato sviluppato il Caprini score³²³, che è stato validato in diversi contesti chirurgici (Tabella S7 del materiale supplementare)³²⁴⁻³²⁷.

La tromboprofilassi, da prendere in considerazione nei pazienti con score intermedi (punteggio 5-8) ed elevati (punteggio ≥ 9), deve essere iniziata durante la degenza ospedaliera fino a 12 h prima dell'intervento di NCS e continuata nella fase postoperatoria sulla base del rischio emorragico individuale. Nella maggior parte dei casi, la tromboprofilassi deve essere proseguita fino alla completa mobilizzazione del paziente o fino alla dimissione ospedaliera (di solito per 10 giorni). Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia non ortopedica non è raccomandata di routine la profilassi farmacologica del TEV successivamente alla dimissione. Seppure non esistano dati sufficienti in merito alla tromboprofilassi dopo chirurgia oncologica (in particolare dopo chirurgia addominale e/o pelvica maggiore per il trattamento di neoplasie), il consenso è quello di estendere la durata del trattamento privilegiando l'utilizzo di EBPM per 3-4 settimane. Le decisioni sulla profilassi in popolazioni nelle quali non è stato validato il Caprini score (come la chirurgia ortopedica) devono basarsi sui fattori di rischio individuali e specifici della procedura, fra i quali una storia di pregresso TEV costituisce il più forte predittore di rischio (Tabella S7 del materiale supplementare)³²⁸. Per situazioni e popolazioni particolari (es. neurochirurgia, pazienti anziani o con obesità), si rimanda alle relative linee guida pratiche³²⁹⁻³³².

Ampi studi di fase 3 e 4 di confronto tra NOAC vs EBPM hanno riportato analoghi risultati per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore³³³. Negli RCT è stata riportata una durata della tromboprofilassi di 14 e 35 giorni dopo artroplastica totale rispettivamente del ginocchio e dell'anca³³⁴⁻³³⁹, ma dati su larga scala indicano che una durata limitata alla degenza ospedaliera dopo chirurgia "fast-track" sia altrettanto sicura³⁴⁰. Recenti linee guida pratiche e una metanalisi hanno fornito il razionale per la tromboprofilassi con aspirina nei moderni interventi di artroplastica elettiva totale dell'anca e del ginocchio^{341,342}, anche se sono necessari ulteriori studi clinici dotati di adeguata potenza statistica e con endpoint appropriati che confrontino l'aspirina con altre strategie farmacologiche. L'aspirina non deve essere utilizzata come unico agente iniziale per la profilassi del TEV, ma il passaggio all'aspirina dopo un breve ciclo di rivaroxaban (es. 5 giorni) può essere adatto in pazienti selezionati a basso rischio³⁴³. Si raccomanda di attuare programmi di assistenza al paziente – come quelli per la mobilizzazione postoperatoria, per le raccomandazioni sulla profilassi tramite avvisi elettronici e per le sessioni di addestramento sull'uso quotidiano della tromboprofilassi – in quanto si sono dimostrati utili nel ridurre il rischio di complicanze postoperatorie correlate al TEV³⁴⁴.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la tromboprofilassi

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di basare le decisioni sulla tromboprofilassi perioperatoria nella NCS sui fattori di rischio individuali e correlati alla specifica procedura ^{328,332} .	I	A
Quando sia necessaria la tromboprofilassi si raccomanda di stabilirne il tipo e la durata (EBPM, NOAC o fondaparinux) in base al tipo di NCS, alla durata dell'immobilizzazione e ai fattori correlati al paziente ^{328,332} .	I	A
Nei pazienti a basso rischio emorragico deve essere presa in considerazione la tromboprofilassi perioperatoria per 14 o 35 giorni dopo artroplastica totale rispettivamente del ginocchio o dell'anca ³³⁴⁻³³⁷ .	Ila	A
La terapia con NOAC a dosaggio tromboprofilattico può essere presa in considerazione in alternativa al trattamento con EBPM dopo artroplastica totale del ginocchio o dell'anca ³³³ .	Ilb	A

EBPM, eparina a basso peso molecolare; NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.5. Strategia del "Patient Blood Management"

La chirurgia maggiore è associata ad un elevato rischio di perdite ematiche perioperatorie. Il trattamento preferenziale dell'anemia acuta correlata alle perdite ematiche perioperatorie consiste nella trasfusione di emoderivati allogeneici, ma numerose evidenze indicano che trasfusioni inappropriate di globuli rossi possono determinare l'insorgenza di complicanze compromettendo l'outcome chirurgico. Pertanto, in tutti i pazienti candidati a chirurgia maggiore è importante identificare la presenza di anemia e istituire il relativo trattamento nella fase preoperatoria.

Uno studio importante che ha incluso oltre 200 000 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore ha dimostrato che anche un'anemia lieve comporta un aumento significativo del rischio di morbidità – come complicanze respiratorie, urinarie, correlate alle ferite, settiche e tromboemboliche – e di mortalità in tutte le fasce di età³⁴⁵. Inoltre, in uno studio di Baron et al.³⁴⁶ su oltre 39 000 pazienti chirurgici, l'anemia è risultata associata ad un aumento significativo della mortalità, della durata dell'ospedalizzazione e dei ricoveri in terapia intensiva

dopo l'intervento. Il 48% dei pazienti chirurgici è anemico e quindi l'anemia deve essere considerata un fattore di rischio in ogni momento del ricovero³⁴⁷. Von Heymann et al.³⁴⁸ hanno analizzato 4494 pazienti cardiocirurgici dimostrando che sia l'anemia preoperatoria che le trasfusioni intraoperatorie erano associate in maniera indipendente ad una ridotta sopravvivenza a lungo termine. Inoltre, nei pazienti anemici sottoposti a trasfusione di sangue rispetto a quelli che non erano stati trasfusi, la sopravvivenza a lungo termine è risultata ridotta del 50%.

L'anemia può contribuire all'ischemia miocardica, in particolare se è presente CAD. In circa il 50% dei casi, l'anemia è dovuta a carenza marziale³⁴⁷. Recentemente è stato documentato che la carenza marziale si associa ad un aumentato rischio di mortalità a 90 giorni sia nei pazienti anemici (4-14%) che in quelli non anemici (2-5%)³⁴⁹. Inoltre, i pazienti con carenza marziale hanno mostrato un'incidenza più elevata di eventi avversi gravi e di eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori, e hanno necessitato più frequentemente di trasfusioni di sangue allogeneico e di una durata più lunga dell'ospedalizzazione.

Sulla base della possibilità di preservare il patrimonio ematico individuale e di consentire una gestione sicura del sangue del donatore, l'Assemblea Mondiale della Sanità (AMS) ha approvato la strategia della gestione del sangue del paziente (*Patient Blood Management*, PBM) (WHA63.12), che consiste in un approccio multidisciplinare incentrato sul paziente mirato a gestire l'anemia, a limitare le perdite ematiche iatrogene e le emorragie e ad ottimizzare la tolleranza all'anemia nel tentativo di migliorare l'outcome del paziente³⁵⁰⁻³⁵⁵. Un programma di PBM completo che contemplava i tre pilastri del PBM è risultato associato ad una minore necessità di trasfusioni di globuli rossi, nonché ad una riduzione delle complicanze e della mortalità³⁵⁰.

5.5.1. Anemia preoperatoria – diagnosi e trattamento

Livelli di ferritina sierica <30 ng/ml, una saturazione della transferrina <20% e/o la presenza di globuli rossi microcitici e ipocromici (volume corpuscolare medio <80 fl, emoglobina corpuscolare media <27 mg/dl) sono tutti indicativi di carenza marziale. In presenza di stati infiammatori o di una saturazione della transferrina <20%, livelli di ferritina <100 ng/ml sono indicativi di carenza marziale funzionale (sequestro di ferro) (Tabella 10).

Ad eccezione dei casi con compromissione della funzionalità del midollo osseo, la maggior parte dei tipi di anemia sono correggibili nell'arco di 2-4 settimane. L'anemia da carenza marziale può essere trattata mediante la supplementazione di ferro per via orale o e.v. I preparati a base di ferro e.v. sono costituiti

Tabella 10. Parametri laboratoristici per la diagnosi di anemia da carenza marziale assoluta.

Parametro	Normale	Carenza marziale
Emoglobina corpuscolare media (g/dl)	28-33	<27
Volume corpuscolare medio (fl)	80-96	<80
Saturazione della transferrina (%)	16-45	<20
Ferritina (ng/ml)	18-360	<30 ^a
Emoglobina reticolocitaria (ng/ml)	18-360	<30

^aNei casi di insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco cronico o infezioni, la carenza marziale viene diagnosticata sulla base del riscontro di livelli di ferritina <100 ng/ml o di una saturazione della transferrina <20%³⁵⁸.

da un nucleo di ferro incorporato in un guscio carboidratico, che influenza la stabilità del farmaco, ad esempio il saccarato ferrico è costituito da un guscio meno stabile che consente la somministrazione in infusione di una dose massima di 200 mg, mentre il ferro carbossimaltoso, il derisomaltosio ferrico e il ferumoxitolo hanno un guscio più stabile associato a un lento rilascio di ferro che consente la somministrazione di dosi più elevate. La somministrazione e.v. di ferro si è dimostrata efficace nel correggere l'anemia nei pazienti con carenza marziale^{356,357}.

La supplementazione e.v. di ferro è efficace e sicura³⁵⁹ e deve essere utilizzata nei pazienti intolleranti alla somministrazione per via orale o quando l'intervento chirurgico viene programmato a distanza di poco tempo da quando è stata posta la diagnosi di carenza marziale. In uno studio osservazionale prospettico su 1728 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore è stata riscontrata una prevalenza di carenza marziale del 50%, 46.3% e 52.7% nei pazienti con valori di emoglobina rispettivamente <8.0, 8.0-8.9 e 9.0-9.9 g/dl³⁵⁷. Inoltre, tutti i pazienti con anemia da carenza marziale trattati con supplementazioni di ferro hanno necessitato meno frequentemente di trasfusioni di globuli rossi nella fase postoperatoria, così come sono stati osservati minori tassi di trasfusione intraoperatoria quando la supplementazione di ferro era avvenuta più di 7 giorni prima dell'intervento. Inoltre, la durata dell'ospedalizzazione è risultata significativamente ridotta di 2.8 giorni nei pazienti che avevano ricevuto la supplementazione di ferro. Nel recente studio PREVENTT condotto in pazienti anemici sottoposti a chirurgia addominale maggiore, la trasfusione preoperatoria di ferro non ha determinato alcun miglioramento dell'outcome³⁶⁰; tuttavia, a causa di un difetto nel disegno dello studio, tutti i pazienti anemici avevano ricevuto un'infusione e.v. di ferro ma non tutti (50-70%) soffrivano di carenza marziale.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le complicanze intra- e postoperatorie associate all'anemia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di misurare i valori di emoglobina in fase preoperatoria ^{350,354} .	I	B
Si raccomanda di trattare l'anemia prima della NCS allo scopo di prevenire la necessità di una trasfusione di globuli rossi durante l'intervento ^{357,361} .	I	A
Prima di un intervento di NCS deve essere preso in considerazione l'utilizzo di un algoritmo per la diagnosi e il trattamento dei pazienti anemici.	Ila	C

NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

L'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO) è stata spesso utilizzata in combinazione con la supplementazione di ferro per aumentare le concentrazioni preoperatorie di emoglobina. In una recente revisione Cochrane, la somministrazione di rHuEPO + ferro in pazienti anemici candidati a NCS, rispetto al trattamento di controllo, ha ridotto la necessità di trasfusione di globuli rossi ed ha aumentato le concentrazioni preoperatorie di emoglobina, ma non sono state osservate

differenze rilevanti né nel rischio di eventi avversi o di morte a 30 giorni né nella durata dell'ospedalizzazione³⁶¹. Sono necessari RCT ben disegnati e dotati di sufficiente potenza statistica per poter stimare con maggiore precisione l'impatto di questo trattamento combinato.

La gestione preoperatoria dei pazienti anemici può essere semplificata ricorrendo alle procedure operatorie standard o ad algoritmi che riportano i valori soglia per la diagnosi e il trattamento³⁶², come quello del programma PBM³⁶³ (Figura S4 del materiale supplementare) o delle linee guida del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) per l'identificazione e la gestione dell'anemia preoperatoria³⁶⁴.

5.5.2. Emorragie e riduzione delle perdite ematiche iatrogene correlate a procedure diagnostiche o chirurgiche

Le perdite ematiche associate agli esami di laboratorio possono provocare o aggravare l'anemia nosocomiale, che si associa ad una più lunga ospedalizzazione e a maggiori complicanze. In 1867 pazienti sottoposti ad intervento di cardiocirurgia, sono stati eseguiti in media 115 test per paziente, con un volume mediano cumulativo di 454 ml³⁶⁵. Per limitare la quantità di sangue prelevata per le analisi di laboratorio si può ridurre la frequenza di campionamento e utilizzare, ad esempio, contenitori di raccolta di dimensioni pediatriche. Per ottimizzare le perdite ematiche possono essere implementate una serie di procedure per il risparmio ematico (es. un sistema di prelievo ematico a circuito chiuso, provette di campionamento più piccole, riduzione del numero dei prelievi e dei campionamenti). Con l'adozione di tale strategia è stata osservata una riduzione media delle perdite ematiche per ogni giorno in unità di terapia intensiva da 43.3 ml a 15.0 ml ($p < 0.001$)³⁶⁶, riconducibile prevalentemente all'introduzione di sistemi di prelievo di sangue arterioso a circuito chiuso. Inoltre, le unità di globuli rossi trasfuse in 100 giorni di osservazione sono diminuite da 7 a 2.3 ($p < 0.001$)³⁶⁶.

Per prevenire l'evenienza di perdite ematiche correlate all'intervento chirurgico occorre intervenire innanzitutto nella fase preoperatoria adottando appropriate strategie di sospensione della terapia anticoagulante e antiaggregante. Gli approcci intraoperatori volti a limitare le perdite ematiche comprendono (a) le tecniche di anestesia avanzata; (b) le tecniche chirurgiche avanzate con emostasi meticolosa, come nel caso della chirurgia mini-invasiva o laparoscopica; (c) un utilizzo giudizioso della dissezione con diatermia; (d) l'accortezza del medico nel limitare le perdite ematiche; (e) l'impiego di agenti emostatici topici³⁶⁷⁻³⁶⁹.

Prima di prendere in considerazione una trasfusione di globuli rossi è fondamentale che venga instaurata un'adeguata gestione della coagulazione per limitare le perdite ematiche. A questo proposito, si raccomanda di utilizzare un algoritmo di coagulazione^{370,371}, che preveda la valutazione preoperatoria³⁷² e garantisca le condizioni basilari dell'emostasi, la reversibilità dell'effetto anticoagulante, la diagnostica "point-of-care" nei pazienti con emorragie e l'ottimizzazione della coagulazione mediante l'uso di concentrati di fattori della coagulazione^{373,374}.

L'acido tranexamico è un agente antifibrinolitico ampiamente utilizzato per la profilassi e il trattamento dei sanguinamenti causati da iperfibrinolisi. In una metanalisi di 129 studi con oltre 10000 pazienti mirata a valutare l'effetto dell'acido

tranexamico sulle trasfusioni di sangue, la somministrazione di acido tranexamico ha determinato una riduzione delle trasfusioni allogeniche del 38% ($p < 0.001$)³⁷⁵. Nel recente studio POISE-3 condotto su 9535 pazienti sottoposti a NCS e randomizzati ad acido tranexamico (1 g in bolo e.v.) o placebo all'inizio e alla fine dell'intervento, l'incidenza dell'outcome primario di efficacia (un composito di sanguinamenti) a 30 giorni è risultata significativamente inferiore nel gruppo acido tranexamico vs gruppo placebo (HR 0.76; IC 95% 0.67-0.87)³⁷⁶, mentre relativamente all'outcome primario di sicurezza (un composito di eventi CV) non sono stati raggiunti i criteri di non inferiorità (HR 1.02; IC 95% 0.92-1.14; $p = 0.04$ per non inferiorità).

I sistemi di emorecupero con lavaggio del sangue sono altamente raccomandati in quei contesti chirurgici nei quali di routine si verificano o sono previste perdite ematiche > 500 ml, in quanto riducono il tasso di esposizione a globuli rossi allogenici, il rischio di infezione e la durata dell'ospedalizzazione. In una metanalisi di 47 studi per un totale di 3433 pazienti candidati ad interventi di diverse discipline chirurgiche, l'utilizzo di tecniche per l'emorecupero con lavaggio ha determinato una riduzione dell'esposizione a trasfusioni allogeniche di globuli rossi del 39% ($p < 0.001$), del rischio di infezione del 28% ($p = 0.03$) e della durata dell'ospedalizzazione di 2.31 giorni ($p < 0.001$)³⁷⁷.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le complicanze intra- e postoperatorie associate alle perdite ematiche

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti sottoposti a chirurgia nei quali si preveda una perdita ematica ≥ 500 ml si raccomanda l'utilizzo di tecniche di emorecupero intraoperatorio ^{377,378} .	I	A
Se disponibile, si raccomanda l'utilizzo della diagnostica "point-of-care" allo scopo di guidare la terapia con emocomponenti ^{370,379-383} .	I	A
Nei pazienti sottoposti a NCS che sviluppino sanguinamento maggiore deve essere presa immediatamente in considerazione la somministrazione di acido tranexamico ^{375,376,384-386} .	Ila	A
Allo scopo di evitare le perdite ematiche deve essere preso in considerazione l'utilizzo di sistemi di prelievo ematico a circuito chiuso ^{366,387,388} .	Ila	B
Di routine deve essere eseguita un'emostasi meticolosa ^{350,389} .	Ila	B

NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.5.3. Utilizzo ottimale degli emocomponenti con supporto decisionale clinico incentrato sul paziente

Al fine di ottimizzare l'utilizzo di emocomponenti allogenici e di garantire l'adozione di strategie trasfusionali raccomandate dalle linee guida, devono essere presi in considerazione sistemi computerizzati per l'immissione delle richieste da parte del medico^{390,391}. Ad esempio, Kaserer et al.³⁹² hanno valutato l'efficacia di un programma di monitoraggio e feedback confrontando i tassi di trasfusione di oltre 210 000 pazienti prima e dopo la sua implementazione e riportando una riduzione complessiva delle trasfusioni di globuli rossi del 40%.

Prima di ogni trasfusione di emoderivati allogenici deve essere ottenuto il consenso informato del paziente, al quale è necessario comunicare efficacemente i rischi e i benefici associati ai potenziali interventi. Può inoltre essere opportuno annotare l'avvenuta trasfusione di emoderivati allogenici nella scheda di dimissione ospedaliera. Infine, nello sviluppare la pianificazione de trattamento occorre tenere conto delle preferenze e dei valori di ciascun paziente.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le complicanze intra- e postoperatorie associate alle trasfusioni di sangue allogenico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di un'emotrasfusione deve essere presa in considerazione l'opportunità di utilizzare un programma di feedback/monitoraggio o un sistema di supporto alle decisioni cliniche ³⁹²⁻³⁹⁶ .	Ila	B
Prima della trasfusione di sangue allogenico deve essere presa in considerazione l'opportunità di ottenere un ampio consenso sui rischi associati alla trasfusione.	Ila	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6. SPECIFICHE PATOLOGIE

I pazienti con MCV sono ad aumentato rischio di complicanze CV perioperatorie⁴⁵. Sia il rischio di complicanze sia la gestione perioperatoria dipendono dal tipo di MCV.

6.1. Malattia coronarica

6.1.1. Il rischio nei pazienti con malattia coronarica

Nei pazienti con CAD accertata, il rischio perioperatorio di complicanze CV dipende dal livello di rischio CV in condizioni basali, dal tipo di intervento chirurgico e dal grado di urgenza della NCS. I pazienti di età avanzata sono a più alto rischio rispetto a quelli più giovani, così come i pazienti con recente SCA presentano un rischio più elevato di quelli con SCC. Inoltre, anche la presenza di comorbidità può influire sul livello di rischio.

6.1.2. Valutazione e gestione del rischio preoperatorio

La valutazione diagnostica e la gestione preoperatoria dei pazienti affetti da CCS sottoposti a NCS sono descritte nella Sezione 4 e, nello specifico, il valore della CCTA e della coronarografia invasiva è discusso nelle Sezioni 4.5.3.1 e 4.5.3.2.

Nei pazienti che necessitano di NCS immediata, l'intervento deve essere eseguito senza ulteriori ritardi e il tempo per la valutazione preoperatoria è quindi limitato.

La gestione dei pazienti con SCA candidati a NCS elettiva deve attenersi alle linee guida per i pazienti con SCA in ambito non chirurgico^{98,171}. In tale contesto, sarebbe ragionevole prevedere il trattamento della lesione colpevole prima della NCS, prendendo in considerazione di modificare eventualmente il timing dell'intervento e la relativa gestione perioperatoria (es. tipo di intervento chirurgico, anestesia, terapia medica e monitoraggio perioperatorio).

Nei pazienti con CAD nota si raccomanda di ottenere informazioni sui precedenti esami diagnostici invasivi e non invasivi e sugli interventi effettuati per il trattamento della CAD prima della NCS, possibilmente contestualmente a quando viene proposto l'intervento.

6.1.3. Strategie di rivascularizzazione

L'indicazione alla rivascularizzazione coronarica dipende dalla presentazione clinica della CAD (SCA vs SCC), dall'urgenza e dal rischio cardiaco associato all'intervento di NCS. In linea generale, le evidenze disponibili sono a favore della rivascularizzazione di routine nei pazienti con SCA nei quali è stato documentato un miglioramento dell'outcome, mentre sono meno a supporto di tale strategia nei pazienti con SCC. Il processo decisionale relativo alla rivascularizzazione nei pazienti con SCC deve essere individualizzato, dando la priorità alla rivascularizzazione in caso di coinvolgimento di una quota significativa di miocardio ischemico o in presenza di sintomi refrattari, laddove la gestione medica resta un'opzione valida nei pazienti con manifestazioni di CAD meno rilevanti.

6.1.3.1. Sindromi coronariche croniche

Il razionale della rivascularizzazione coronarica prima dell'intervento di NCS è quello di prevenire l'ischemia miocardica perioperatoria che porta allo sviluppo di IM acuto, instabilità emodinamica e aritmie. I dati derivati da studi autoptici eseguiti successivamente ad IM perioperatorio fatale mostrano che oltre i due terzi dei pazienti sono affetti da significativa malattia trivale o del tronco comune³⁹⁷. In un registro retrospettivo basato sullo studio CASS (Coronary Artery Surgery Study), l'intervento di bypass aortocoronarico (BPAC) è risultato associato ad una riduzione della mortalità perioperatoria e dell'incidenza di IM nei pazienti sottoposti a NCS maggiore, in particolare nei soggetti con CAD trivale e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)³⁹⁸. Tuttavia, le evidenze a supporto della rivascularizzazione profilattica di routine prima della NCS si basano su studi clinici di dimensioni relativamente piccole e su registri retrospettivi non rappresentativi della pratica clinica attuale.

Nello studio CARP (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis), che ha incluso 510 pazienti con SCC randomizzati a terapia medica ottimale o a rivascularizzazione coronarica (chirurgica o percutanea) prima di essere sottoposti ad intervento di chirurgia vascolare maggiore³⁹⁹, non sono state osservate differenze tra i due gruppi di trattamento nell'incidenza di IM acuto a 30 giorni (8.4% vs 8.4%) e nella mortalità a 2.7 anni (22% vs 23%). Da sottolineare che nello studio erano stati esclusi i pazienti con malattia significativa del tronco comune, mentre un terzo dei pazienti presentava CAD trivale³⁹⁹. In un altro studio randomizzato su 426 pazienti senza evidenza di CAD e candidati a CEA, randomizzati a coronarografia di routine con rivascularizzazione in caso di necessità prima della CEA o a CEA senza precedente coronarografia, non sono state riportate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nella mortalità per tutte le cause, IM acuto e ictus a 30 giorni¹⁷². Una successiva metanalisi, che ha incluso 3949 pazienti, non ha mostrato alcun beneficio clinico associato alla rivascularizzazione profilattica di routine prima della NCS⁴⁰⁰. In una recente analisi retrospettiva su 4414 pazienti sottoposti ad artroplastica articolare totale, il rischio di eventi avversi CV è risultato più elevato nei pazienti affetti da CAD, indipendentemente dalla rivascularizzazione coronarica prima dell'intervento chirurgico. Tuttavia, i pazienti sottoposti a rivascularizzazione coronarica hanno mostrato un rischio inferiore di eventi avversi CV, dato che l'intervallo di tempo tra la rivascularizzazione e l'artroplastica articolare totale è stato di oltre 2 anni⁴⁰¹.

La mancanza di evidenze a supporto della rivascularizzazione profilattica di routine nei pazienti con SCC non preclude la

possibilità di un processo decisionale basato sulla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio nei pazienti che presentano una quota significativa di miocardio ischemico (come quelli con malattia del tronco comune) e/o sintomi refrattari. Nello studio ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), che ha randomizzato 5179 pazienti con CAD stabile e ischemia moderato-severa a una strategia invasiva iniziale (angiografia più rivascularizzazione se opportuna) o ad una strategia iniziale con sola terapia medica e angiografia di salvataggio in caso di insuccesso della terapia medica⁴⁰², non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nell'endpoint composito primario di morte e IM. È interessante notare che questi risultati neutri non erano applicabili ai pazienti con malattia severa del tronco comune in quanto esclusi dopo CCTA eseguita prima della randomizzazione. Resta da dimostrare se la CCTA rappresenti un valido strumento per la selezione dei pazienti con CAD stabile e/o ischemia moderato-severa che potrebbero trarre beneficio da una strategia invasiva iniziale. In un ampio registro basato sull'angiografia di 9016 pazienti con SCC ed anatomia coronarica ad alto rischio (malattia trivale con stenosi $\geq 70\%$ in tutti e tre i vasi epicardici o malattia del tronco comune con stenosi $\geq 50\%$), nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione (sia mediante PCI che BPAC) è stato riportato un miglioramento dell'outcome (mortalità da ogni causa o IM) rispetto ai pazienti in terapia medica conservativa (HR 0.62; IC 95% 0.58-0.66; $p < 0.001$)⁴⁰³.

Generalmente per questa popolazione di pazienti sono applicabili le linee guida ESC/EACTS 2018 sulla rivascularizzazione miocardica e le linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento delle SCC, a condizione che l'intervento di NCS possa essere differito per un tempo sufficiente a consentire la sospensione in sicurezza della DAPT^{146,404}. In maniera analoga, la scelta tra PCI e BPAC deve attenersi alle indicazioni generali delineate nelle linee guida sopramenzionate^{268,404}. Per la pianificazione e l'ottimizzazione della PCI si incoraggia l'utilizzo dell'imaging intravascolare^{405,406}.

6.1.3.2. Sindromi coronariche acute

Non esistono trial che abbiano valutato specificamente la strategia di rivascularizzazione nei pazienti con SCA candidati ad intervento di NCS. Nei pazienti ad alto e altissimo rischio deve essere attuata rispettivamente una strategia invasiva precoce (<24 h) o immediata (<2 h) secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESC 2020 per la gestione delle SCA nei pazienti senza sopraslivellamento persistente del tratto ST⁹⁸. Nei pazienti a basso rischio nei quali può essere adottata una strategia invasiva selettiva, il processo decisionale deve essere in linea con quanto previsto per i pazienti affetti da SCC.

Ad un'analisi post-hoc dello studio HIP-ATTACK (HIP Fracture Accelerated Surgical Treatment And Care track), nei pazienti con elevati livelli basali di troponina prima della randomizzazione è stato osservato un minor rischio di mortalità se sottoposti ad una strategia di chirurgia accelerata (entro 6 h dalla diagnosi) piuttosto che al trattamento standard (HR 0.38; IC 95% 0.21-0.66)⁵⁷.

La scelta del tipo di rivascularizzazione (PCI o CABG) deve basarsi sull'anatomia coronarica e sulla complessità dell'aterosclerosi, nonché sulla presenza o meno di diabete^{268,404}. Se si opta per la PCI è raccomandato l'impiego dei DES⁴⁰⁷. In caso della coesistenza di una condizione clinica potenzialmente fatale che richiede NCS d'urgenza e di SCA con sopraslivellamento

lamento del tratto ST con indicazione a rivascolarizzazione coronarica, può essere preso in considerazione un approccio minimalista con angioplastica con solo pallone e differimento

dell'impianto di stent^{408,409}. Nella Figura 12 è riportata una sintesi dei percorsi diagnostico-terapeutici nei pazienti affetti da CAD candidati a NCS.

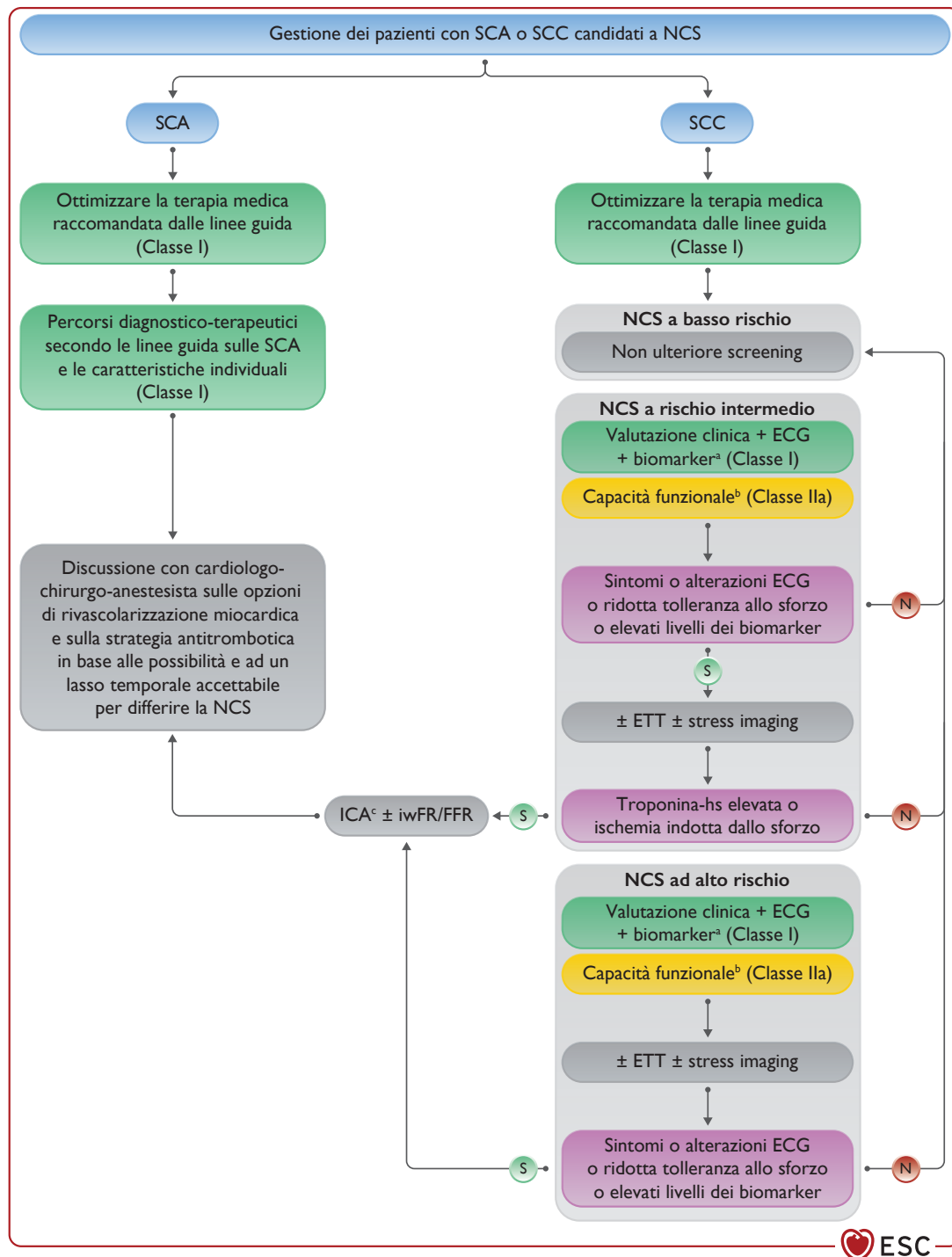


Figura 12. Gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta o cronica candidati a chirurgia non cardiaca.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPAC, bypass aortocoronarico; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FFR, riserva frazionale di flusso; hs-cTnT/I, troponina cardiaca T/I ad alta sensibilità; ICA, angiografia coronarica invasiva; iwFR, instantaneous wave-free ratio; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PCI, procedura coronarica percutanea; S, si; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica.

^aBiomarker: hs-cTnT/I (Classe I) ± BNP/NT-proBNP (Classe IIa).

^bCapacità funzionale basata sul Duke Activity Status Index (DASI) o sulla capacità di salire due piani di scale.

^cICA ± PCI/BPAC su base individuale secondo il parere dell'Heart Team.

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la tempistica dell'intervento di chirurgia non cardiaca e di rivascolarizzazione nei pazienti con malattia coronarica nota

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Pazienti con SCC		
Nei pazienti che devono essere sottoposti a PCI prima della NCS si raccomanda di utilizzare i DES di nuova generazione rispetto ai BMS e all'angioplastica con pallone ²⁶⁸ .	I	A
Prima di procedere alla NCS elettiva deve essere presa in considerazione la valutazione preoperatoria dei pazienti con indicazione a PCI da parte di un team di esperti (chirurgo e cardiologo).	IIa	C
La rivascolarizzazione miocardica può essere presa in considerazione prima di un intervento di NCS elettiva ad alto rischio tenendo conto dell'estensione del miocardio ischemico, della presenza di sintomi refrattari e dei reperti della coronarografia (es. nel caso di malattia del tronco comune) ^{399,402,403} .	IIb	B
La rivascolarizzazione miocardica di routine prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-basso nei pazienti con SCC non è raccomandata ^{399,400} .	III	B
Pazienti con SCA		
Quando l'intervento di NCS può essere differito in sicurezza (es. di almeno 3 mesi), nei pazienti con SCA candidati a NCS si raccomanda di adottare gli stessi approcci diagnostici e terapeutici indicati in generale per tutti i pazienti affetti da SCA ^{98,268} .	I	A
Nella remota possibilità della coesistenza di una condizione clinica potenzialmente fatale che richiede NCS d'urgenza e di SCA-NSTE con indicazione a rivascolarizzazione, la priorità dell'intervento chirurgico deve essere valutata su base individuale da un team di esperti ²⁶⁸ .	IIa	C

BMS, stent metallico; DES, stent medicato; NCS, chirurgia non cardiaca; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SCC, sindrome coronarica cronica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2. Scompenso cardiaco cronico

6.2.1. Il rischio nei pazienti con scompenso cardiaco

Lo SC è un fattore di rischio ampiamente riconosciuto di mortalità postoperatoria in moltissime specialità chirurgiche⁴¹⁰⁻⁴¹² ed è incluso come fattore predittivo di eventi avversi postoperatori in diversi strumenti per il calcolo del rischio nei pazienti candidati a NCS^{411,413}.

Il rischio di eventi avversi postoperatori associati allo SC è condizionato dalla funzione sistolica VS – se preservata o ridotta –, dal grado di compensazione emodinami-

ca e dalla presenza di sintomi^{414,415}. I pazienti sottoposti a NCS sono a rischio di riacutizzazione dello SC, con rapido sviluppo o aggravamento dei sintomi e/o segni di SC, precipitato dal sovraccarico volêmico e/o da condizioni di comorbilità⁴¹².

I pazienti con SC acuto o cronico perioperatorio sono ad aumentato rischio di mortalità quando sottoposti ad intervento di NCS. In una recente analisi relativa a 21 560 996 ospedalizzazioni per NCS, la presenza di una diagnosi di SC di qualsiasi eziologia è risultata associata a una mortalità intraospedaliera da ogni causa significativamente più elevata rispetto all'assenza di SC (4.8% vs 0.78%; OR aggiustato 2.15; IC 95% 2.09-2.22)⁴¹⁶. Fra i pazienti con SC cronico è stata riportata una maggiore mortalità perioperatoria in quelli che sono andati incontro a riacutizzazione dello SC rispetto a quelli con SC cronico stabile. In un recente studio di coorte di ampie dimensioni condotto in soggetti sottoposti a chirurgia ambulatoriale, la mortalità grezza a 90 giorni è risultata del 2.0% nei pazienti con SC e dello 0.4% nei pazienti senza SC⁴¹⁷, con un rischio grezzo di complicanze postoperatorie a 30 giorni rispettivamente del 5.7% e 2.7%. Da sottolineare che il rischio di mortalità è andato aumentando progressivamente in parallelo alla riduzione della funzione sistolica. Non è quindi raccomandato eseguire un intervento di NCS elettiva nei pazienti con riacutizzazione dello SC.

Il valore della valutazione preoperatoria della funzione VS all'ETT e della determinazione dei peptidi natriuretici (BNP o NT-proBNP) è discusso nel Sezione 4.4. In caso di aggravamento delle condizioni cliniche, l'esame ETT deve risalire a non più di 6 mesi prima o deve essere eseguito subito prima dell'intervento di NCS.

6.2.2. Strategie di gestione pre- e postoperatoria

Al fine di ridurre il rischio di riacutizzazione dello SC e di morte, si raccomanda che prima dell'intervento di NCS sia stata istituita la terapia medica ottimale raccomandata dalle linee guida⁴¹². Particolare attenzione dovrà essere rivolta al bilancio dei liquidi in previsione delle infusioni ad alto volume che si rendono spesso necessarie durante la fase perioperatoria. Nei pazienti affetti da SC sottoposti a NCS a rischio intermedio-alto è spesso necessario anche il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa con l'obiettivo di ottenere parametri ossimetrici e metabolici durante l'intervento. Inoltre, i parametri emodinamici derivati dalla forma d'onda della PA (portata cardiaca, variazioni della pressione di polso, variazioni della gittata sistolica) sono utili nel guidare i protocolli di trattamento mirati. Il ricorso a strumenti maggiormente invasivi, come il cateterismo cardiaco destro o l'ecocardiografia transesofagea (ETE), può essere preso in considerazione su base individuale (vedi Sezione 7.1).

La terapia medica somministrata in condizioni basali deve essere proseguita per l'intero periodo perioperatorio, secondo quanto indicato nella Sezione 5.2. Si raccomanda di eseguire un ECG, di misurare i livelli dei biomarker di danno miocardico (cTnT/I) e di eseguire un esame ecocardiografico per personalizzare la strategia terapeutica ottimale nei pazienti con riacutizzazione dello SC in fase postoperatoria.

La gestione dei pazienti con dispositivi cardiaci elettro-nici impiantabili (CIED) sottoposti a NCS è discussa nella

Sezione 6.4.5. Nei pazienti portatori di dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), si raccomanda di mantenere il dispositivo attivato allo scopo di conseguire una migliore stabilità emodinamica.

6.2.3. Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

I pazienti con cardiomiopatia ipertrofica con ostruzione del tratto di efflusso VS sono ad aumentato rischio di complicanze quando sottoposti a NCS e necessitano di ulteriori accorgimenti⁴¹⁸. Si raccomanda di eseguire un'ETT prima dell'intervento allo scopo di determinare l'estensione dell'ipertrofia, l'entità dell'ostruzione e la funzione diastolica⁴¹⁹. In fase preoperatoria, è importante evitare stati di digiuno prolungato e di disidratazione in maniera da mantenere un'adeguata gittata sistolica e prevenire il peggioramento dell'ostruzione. Inoltre, durante la fase perioperatoria è importante evitare la somministrazione di agenti anestetici vasodilatatori e mantenere un bilancio idrico neutro. La frequenza cardiaca deve essere mantenuta bassa (60-65 b/min) cercando di prevenire l'insorgenza di FA. Durante l'intervento di NCS non deve essere sospesa la somministrazione dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'ostruzione del tratto di efflusso VS.

6.2.4. I pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare sottoposti a chirurgia non cardiaca

I dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) svolgono un ruolo importante nel trattamento dei pazienti con SC allo stadio terminale come bridge al trapianto cardiaco o come terapia di destinazione permanente. In considerazione del numero crescente di pazienti sottoposti ad impianto di VAD come terapia di destinazione^{420,421}, è prevedibile che in futuro si assisterà ad un incremento delle procedure di NCS in questa particolare popolazione. Gli interventi di NCS devono essere eseguiti in centri chirurgici dotati di un team specializzato in VAD (Tabella 11).

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con SC sospetto o accertato candidati ad intervento di NCS ad alto rischio si raccomanda di valutare la funzione VS all'ecocardiografia e di misurare i livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che tali accertamenti non siano già stati eseguiti di recente ^{112,113,422,423} .	I	B
Si raccomanda che i pazienti con SC candidati a NCS siano in terapia medica ottimale secondo quanto raccomandato dalle attuali linee guida ESC ⁴¹² .	I	A
Nei pazienti con SC sottoposti a NCS si raccomanda di valutare periodicamente lo stato volumico ed i segni di perfusione d'organo.	I	C
Per la gestione perioperatoria dei pazienti con SC trattati con dispositivo di assistenza meccanica al circolo si raccomanda di coinvolgere un team multidisciplinare che comprenda specialisti in VAD.	I	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ESC, Società Europea di Cardiologia; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; SC, scompenso cardiaco; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.3. Valvulopatie

6.3.1. Il rischio nei pazienti con valvulopatie

La presenza di una VHD comporta un maggior rischio di complicanze CV perioperatorie durante NCS. L'entità del rischio è estremamente variabile e dipende dalla severità della VHD e dal tipo di NCS, risultando particolarmente elevato

Tabella 11. Approccio perioperatorio nei pazienti con dispositivi di assistenza ventricolare sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Fase preoperatoria	Fase intraoperatoria	Fase postoperatoria
- Identificare il team multidisciplinare (team di chirurgia e anestesia generale, cardiocirurgia, specialista SC, personale VAD) - Ottimizzare la terapia medica preoperatoria se possibile o necessaria - Esame obiettivo focalizzato sulle sequele di SC - ECG, ecocardiogramma e test di laboratorio in condizioni basali - Regolare le impostazioni di pacemaker/ICD se indicato - TC per valutare eventuali interferenze della driveline con il campo operatorio - Continuare la terapia anticoagulante, passare alla terapia bridge o neutralizzare l'effetto anticoagulante se indicato, previo consulto con il team VAD	- Monitoraggio standard secondo le indicazioni dell'American Society of Anesthesiologists - Ossigenazione del tessuto cerebrale, elettroencefalogramma, incannulamento eco-guidato, catetere venoso centrale se è previsto uno spostamento di liquidi, catetere in AP in caso di ipertensione polmonare severa, ETE disponibile - Console di controllo del monitor VAD - Posizionare le piastre per defibrillatore esterno - Ottimizzare il precarico, supportare la funzione VD, evitare un aumento del postcarico - Insufflazioni peritoneali graduali e cambiamenti di posizione	- Unità di cure post-anestesiologiche standard a meno che non vi sia indicazione ad UTI - Criteri di estubazione immutati - Evitare l'ipoventilazione, ottimizzare l'ossigenazione - Riprendere l'infusione di eparina se rischio di sanguinamento postoperatorio accettabile

AP, arteria polmonare; ECG, elettrocardiogramma; ETE, ecocardiografia transesofagea; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SC, scompenso cardiaco; TC, tomografia computerizzata; UTI, unità di terapia intensiva; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; VD, ventricolare destra.

nei pazienti con patologia valvolare ostruttiva (es. SA o SM sintomatica), in cui le variazioni volumiche perioperatorie e le aritmie possono portare rapidamente ad uno stato di scompenso⁴²⁴.

6.3.2. Strategie di gestione preoperatoria e strategia di riduzione del rischio

In tutti i pazienti con VHD sospetta o accertata candidati a NCS elettiva a rischio intermedio-alto è raccomandata una valutazione clinica ed ecocardiografica. Nei pazienti con diagnosi di VHD lieve o moderata posta da oltre 1 anno deve essere eseguita una nuova valutazione clinica ed ecocardiografica. Nei pazienti con VHD significativa può essere utile la discussione in Heart Team. Occorre effettuare una stima del rischio correlato alla procedura valvolare e all'intervento di NCS, da condividere con il paziente e il team chirurgico.

6.3.2.1. Stenosi valvolare aortica

Il rischio perioperatorio associato alla SA durante NCS dipende dalla presenza di sintomi, dalla gravità della stenosi e dalla coesistenza di malattia cardiaca (es. CAD, insufficienza mitralica o FEVS ridotta). La SA severa sintomatica rappresenta un fattore di rischio significativo per IM e SC postoperatori, nonché un fattore predittivo di mortalità a 30 giorni e a lungo termine dopo NCS^{425,426}. Nei pazienti sottoposti ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto è fondamentale un'accurata gestione perioperatoria, mentre le implicazioni della SA nei pazienti sottoposti a intervento di NCS a basso rischio sono state verosimilmente sovradimensionate negli studi condotti prima dei recenti progressi compiuti in ambito anestesilogico, nelle tecniche chirurgiche e nella gestione postoperatoria. La sostituzione valvolare aortica è risultata associata a una riduzione della mortalità e della morbilità intraospedaliera e a 30 giorni nei pazienti con SA sottoposti a NCS a rischio intermedio-alto^{425,426}. Tuttavia, la decisione relativa al timing della sostituzione valvolare aortica in rapporto all'intervento di NCS dovrebbe essere ponderata sulla base del profilo di rischio in condizioni basali e del rischio correlato alla NCS. La scelta tra sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) vs TAVI deve attenersi a quanto indicato nelle linee guida ESC/EACTS 2021 per il trattamento delle VHD²⁴⁵ tenendo conto delle preferenze del paziente informato (Figura 13).

Nei pazienti con SA severa nei quali può essere differita la NCS si raccomanda di eseguire la procedura valvolare (SAVR o TAVI) prima dell'intervento di NCS. Nei pazienti che devono essere sottoposti a NCS tempo-sensibile, la TAVI rappresenta un'opzione ragionevole⁴²⁷, mentre in quelli sintomatici con SA severa che necessitano di NCS tempo-sensibile nei quali la TAVI o la SAVR non siano opzioni percorribili, può essere preso in considerazione di eseguire la valvuloplastica percutanea prima della NCS come bridge all'intervento definitivo di riparazione valvolare. I pazienti asintomatici con SA severa e normale FEVS possono essere sottoposti in sicurezza a NCS a rischio intermedio-basso, a meno che l'intervento non comporti ampie dislocazioni di liquidi^{245,428}.

6.3.2.2. Stenosi valvolare mitralica

Nei pazienti con SM lieve (area valvolare >1.5 cm²) e nei pazienti asintomatici con SM moderato-severa (area valvolare ≤1.5 cm²) e pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPS) <50 mmHg all'ecocardiografia⁴²⁹, l'intervento di NCS può

essere eseguito con un rischio di complicanze relativamente basso. In considerazione del fatto che i gradienti trasmissurali sono sensibili alle variazioni del flusso, la comparsa di tachicardia e uno stato di sovraccarico volumico possono causare edema polmonare durante l'intervento e, pertanto, deve essere evitata la somministrazione di vasodilatatori arteriosi, così come è fondamentale la sorveglianza della FA perioperatoria. La gestione della terapia anticoagulante nei pazienti ad alto rischio trombotico è discussa nel Sezione 5.3.2. I pazienti asintomatici con SM moderato-severa e PAPS >50 mmHg così come i pazienti sintomatici presentano un rischio perioperatorio di eventi CV più elevato. In questi casi, prima di un intervento di NCS ad alto rischio deve essere presa in considerazione la commissurotomia mitralica percutanea (PMC). Qualora il paziente non fosse eleggibile alla PMC, i pazienti con SM moderato-severa devono essere gestiti da un team multidisciplinare ed essere sottoposti a NCS solo se strettamente necessario. Nei pazienti asintomatici con SM severa che presentano una morfologia valvolare non idonea alla PMC possono essere sottoposti a NCS a rischio intermedio con appropriato monitoraggio emodinamico intraoperatorio e postoperatorio.

6.3.2.3. Insufficienza aortica

Nei pazienti con insufficienza aortica lieve o moderata, l'intervento di NCS può essere eseguito senza rischi aggiuntivi, mentre quelli con insufficienza aortica severa che devono essere sottoposti a procedura valvolare devono essere trattati prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto (vedi Tabella 21 delle raccomandazioni e linee guida ESC/EACTS 2021 per il trattamento delle VHD)²⁴⁵.

6.3.2.4. Insufficienza mitralica

Nei pazienti con insufficienza mitralica sintomatica devono essere valutati il tipo di malattia valvolare (primaria o secondaria) e la funzione VS. I pazienti con insufficienza mitralica secondaria, in particolare ad eziologia ischemica, sono ad aumentato rischio di complicanze CV durante NCS⁴³⁰. I pazienti sintomatici con insufficienza mitralica severa ritenuti idonei all'intervento devono essere indirizzati al trattamento valvolare prima di eseguire l'intervento di NCS elettiva a rischio intermedio-alto. In caso di insufficienza mitralica secondaria sintomatica di grado moderato-severo, nei pazienti che rispondono ai criteri COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) deve essere presa in considerazione la riparazione valvolare transcateretere con tecnica "edge-to-edge" prima di eseguire l'intervento di NCS (Figura 14)^{245,431}. Nei pazienti con insufficienza mitralica primaria severa con sintomi o senza sintomi ma con disfunzione VS è raccomandata la riparazione valvolare (vedi Tabella 21 delle raccomandazioni e linee guida ESC/EACTS 2021 per il trattamento delle VHD)²⁴⁵.

Nei pazienti con FEVS ridotta e concomitante insufficienza aortica o mitralica è fondamentale procedere a monitoraggio emodinamico intraoperatorio, controllo della frequenza cardiaca e accurato bilancio idrico allo scopo di prevenire il deterioramento emodinamico, specialmente durante chirurgia ad alto rischio.

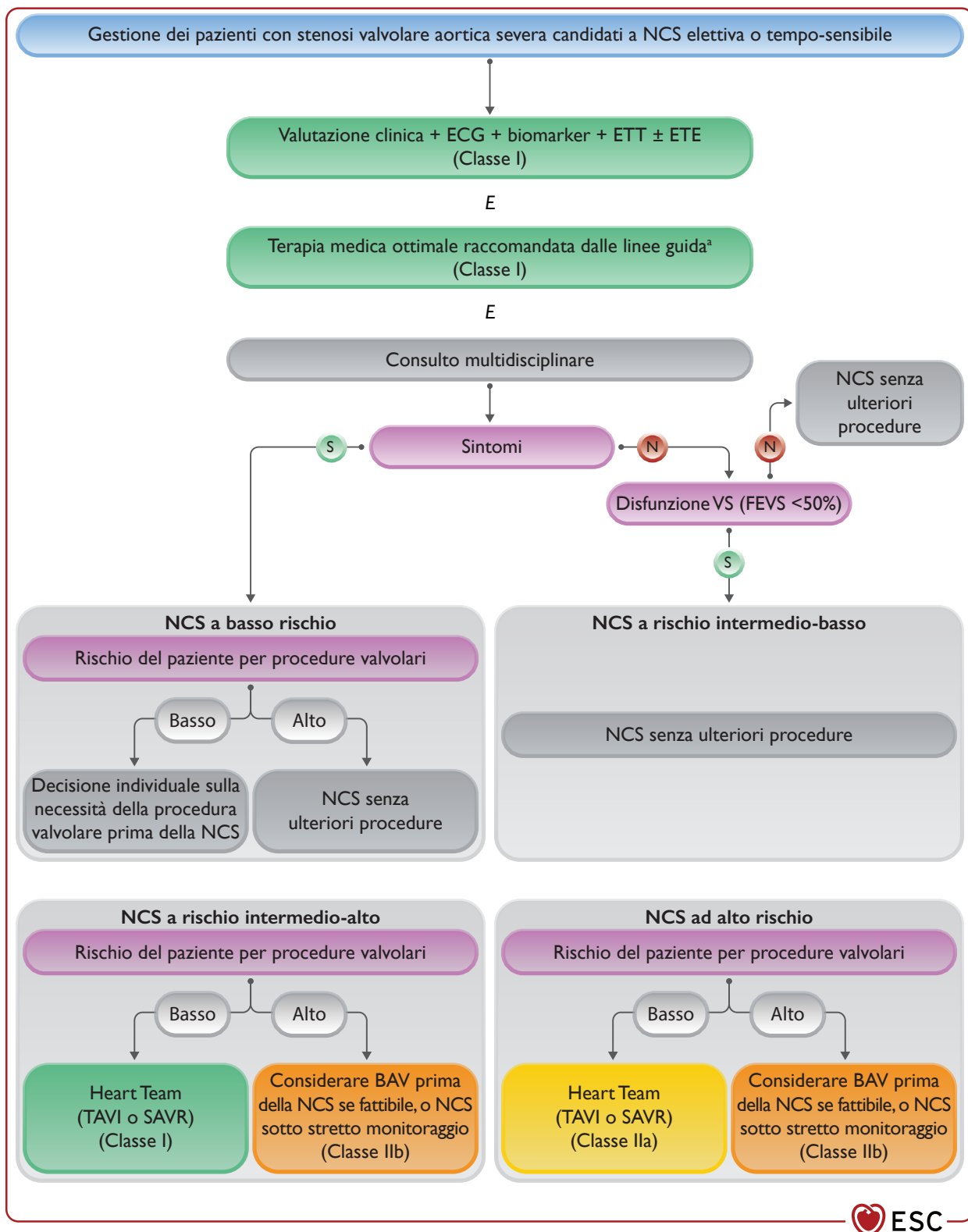


Figura 13. Gestione dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa candidati a chirurgia non cardiaca.

BAV, valvuloplastica aortica percutanea; ECG, elettrocardiogramma; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; S, sì; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; VS, ventricolare sinistra.

La figura fornisce una rappresentazione schematica delle indagini diagnostiche e del trattamento da implementare in base al rischio chirurgico e alla condizione clinica sottostante.

^aSi riferisce al trattamento delle complicanze (es. fibrillazione atriale, scompenso cardiaco). Per la sola stenosi aortica non è raccomandata alcuna terapia farmacologica.

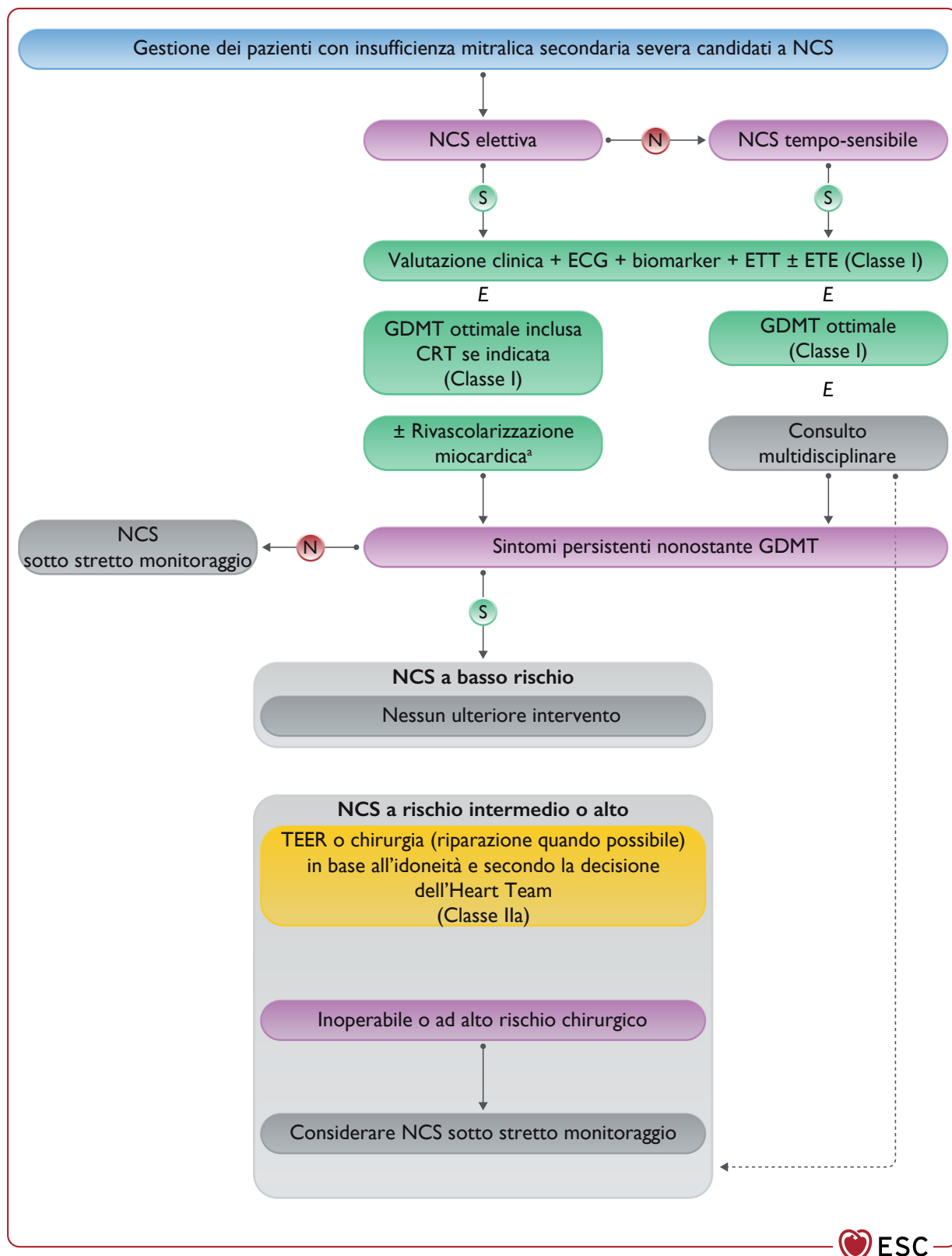


Figura 14. Gestione dei pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa candidati a chirurgia non cardiaca.

BPAC, bypass aortocoronarico; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; GDMT, terapia medica diretta dalle linee guida; N, no; NCS, chirurgia non cardiaca; PCI, procedura coronarica percutanea; S, sì; TEER, riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge".

^aAngiografia coronarica ± PCI/BPAC su base individuale secondo il parere del team di esperti.

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con valvulopatia sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La valutazione clinica ed ecocardiografica (se non già eseguita di recente) è raccomandata in tutti i pazienti con VHD sospetta o accertata candidati a NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
Stenosi valvolare aortica		
La AVR (SAVR o TAVI) è raccomandata nei pazienti sintomatici con SA severa candidati a NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
Nei pazienti asintomatici con SA severa candidati a NCS elettiva ad alto rischio deve essere presa in considerazione la AVR (SAVR o TAVI) dopo averne discusso in Heart Team.	Ila	C
Nei pazienti con SA severa sintomatica che devono essere sottoposti a NCS tempo-sensibile ma non sono candidabili a TAVI o SAVR può essere presa in considerazione la BAV prima di eseguire la NCS come bridge alla riparazione valvolare definitiva.	Ilb	C
Insufficienza valvolare aortica		
Nei pazienti con IA severa sintomatica o con IA severa asintomatica associata a DTSVS >50 mm o DTSVS indicizzato (DTSVS/BSA) >25 mm/m ² (nei pazienti di piccola corporatura) o FEVS ≤50% a riposo si raccomanda di eseguire la chirurgia valvolare prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
Stenosi valvolare mitralica		
Nei pazienti sintomatici con SM moderato-severa ad eziologia reumatica e PAPS >50 mmHg si raccomanda di eseguire la procedura valvolare (PMC o chirurgia) prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
Insufficienza valvolare mitralica		
Nei pazienti con IM primaria severa sintomatica o con IM primaria severa asintomatica associata a disfunzione VS (DTSVS ≥40 mm e/o FEVS ≤60%), la procedura valvolare (chirurgica o transcateretere) deve essere presa in considerazione possibilmente prima di eseguire la NCS a rischio intermedio-alto.	Ila	C
Nei pazienti con IM secondaria severa che permangono sintomatici nonostante terapia medica guidata dalle linee guida (inclusa la CRT quando indicata), la procedura valvolare (chirurgica o transcateretere) deve essere presa in considerazione prima di eseguire la NCS nei pazienti ritenuti eleggibili che presentano un rischio procedurale accettabile.	Ila	C

AVR, sostituzione valvolare aortica; BAV, valvuloplastica aortica percutanea; BSA, superficie corporea; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IA, insufficienza aortica; IM, insufficienza mitralica; NCS, chirurgia non cardiaca; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; PMC, commissurotomia mitralica percutanea; SA, stenosi aortica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SM, stenosi mitralica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; VS, ventricolare sinistra; VHD, valvulopatia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.3.2.5. Pazienti portatori di protesi valvolare

Quando non vi sia evidenza di disfunzione valvolare, i pazienti precedentemente sottoposti a correzione chirurgica della VHD e portatori di protesi valvolare possono essere avviati a NCS. Nella pratica attuale, il problema principale è dato dalla necessità di modificare il regime anticoagulante nella fase perioperatoria. Questo aspetto è analizzato in dettaglio nella Sezione 5.3.

6.3.2.6. Profilassi dell'endocardite infettiva

La profilassi dell'endocardite infettiva nei pazienti candidati a NCS deve attenersi a quanto indicato nelle linee guida ESC 2015 per il trattamento dell'endocardite infettiva⁴³².

6.4. Aritmie note o di nuova diagnosi

Le aritmie hanno un impatto significativo sui pazienti sottoposti ad intervento di NCS, comportando un eccesso di morbidità e mortalità^{433,434}.

6.4.1. Gestione perioperatoria – misure generali

Le aritmie – in particolare le TSV e le tachicardie ventricolari (TV) – possono svilupparsi contestualmente alla malattia chirurgica acuta, ma a meno che non siano potenzialmente fatali non devono comportare un differimento delle procedure chirurgiche urgenti. Tutti i pazienti con aritmia accertata candidati a NCS elettiva devono essere sottoposti preoperatoriamente ad ECG a 12 derivazioni e ad un check-up cardiologico. Nella fase pre-, intra e postoperatoria è di cruciale importanza evitare potenziali trigger aritmici, quali gli squilibri elettrolitici e acido-base, l'ischemia miocardica (dovuta anche a perdite ematiche eccessive o anemia) e importanti modificazioni volémique, che possono indurre iperattività autonoma. Nei pazienti con SC sistolico deve essere ottimizzata la terapia allo scopo di ridurre il rischio di mortalità totale e di morte cardiaca improvvisa⁴³⁵. In linea generale, nei pazienti già in trattamento con farmaci antiaritmici non deve essere sospesa la terapia. I pazienti ad alto rischio di aritmie maligne devono essere sottoposti a monitoraggio ECG continuo durante l'intera fase perioperatoria, prestando particolare attenzione a quei pazienti nei quali durante l'intervento di NCS è stato disattivato il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD).

6.4.2. Aritmie sopraventricolari

La presenza di aritmie sopraventricolari solitamente non comporta il differimento dell'intervento chirurgico, ma in alcuni rari casi, quando l'intervento non debba essere eseguito in emergenza, il riscontro di preeccitazione associata a FA a conduzione rapida attraverso la via accessoria è indicativo di paziente a rischio di morte cardiaca improvvisa, deponendo per la necessità di una procedura ablativa.

I battiti prematuri sopraventricolari non necessitano generalmente di trattamento. È estremamente importante identificare e correggere potenziali fattori scatenanti (squilibri elettrolitici e acido-base, sovraccarico volêmico, ecc.). Generalmente le manovre vagali risultano efficaci nell'interrompere la TSV ma, in caso di insuccesso, può essere somministrata l'adenosina in bolo e.v. In caso di refrattarietà o di recidiva, per la conversione dell'aritmia o il rallentamento del tempo di conduzione atrioventricolare possono essere utilizzati i beta-bloccanti e.v., il verapamil

o il diltiazem⁴³⁶. Nei rari casi di TSV emodinamicamente instabile deve essere eseguita tempestivamente la cardioversione. Qualora si renda necessaria la terapia profilattica per prevenire le recidive di TSV possono essere utilizzati i beta-bloccanti o i CCB non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) o, se inefficaci, la flecainide/il propafenone o l'amiodarone. Nei rari casi di TSV refrattaria alla terapia o di TSV incessante, nei pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio non d'emergenza deve essere presa in considerazione l'ablazione. I recenti risultati di un RCT hanno confermato la superiorità dell'ablazione con radiofrequenza rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici nel trattamento della tachicardia persistente da rientro nodale atrioventricolare. Ampi registri e metanalisi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione con radiofrequenza nella sindrome di WPW e in altre TSV, con un tasso di successo della singola procedura >90⁴³⁷⁻⁴⁴¹.

6.4.3. Fibrillazione/flutter atriale

La maggior parte dei pazienti con FA è in trattamento con TAO a tempo indeterminato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica⁹⁹ e la gestione perioperatoria della TAO dipende dal tipo di intervento chirurgico (vedi Sezione 5.3.2)^{99,240}. In alcuni casi la FA può essere asintomatica⁴⁴² ed essere rilevata solo al momento dell'ospedalizzazione, in altri può svilupparsi nella fase preoperatoria. La gestione iniziale della FA di nuova diagnosi consiste nella prevenzione del tromboembolismo e nel controllo dei sintomi e non deve essere procrastinata in attesa del consulto cardiologico⁹⁹. Nei pazienti con FA di nuova diagnosi che necessitano di TAO sistemica per la prevenzione dell'ictus, la scelta dell'anticoagulante nella fase preoperatoria dipende dal tipo di intervento chirurgico (vedi Sezione 5.3.2). In tutti i pazienti con FA è tassativo conseguire un controllo ottimale della frequenza (vale a dire una frequenza cardiaca a riposo <110 b/min)⁹⁹, mentre il controllo del ritmo (vale a dire il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale) nella fase preoperatoria può essere preso in considerazione solo in caso di persistenza dei sintomi nonostante il controllo ottimale della frequenza.

Per il controllo della frequenza ventricolare possono essere utilizzati i beta-bloccanti o i CCB non diidropiridinici (verapamil, diltiazem). L'amiodarone può essere utilizzato come terapia di prima scelta nei pazienti affetti da SC, mentre la digossina è solitamente inefficace nel contrastare condizioni di ipertono adrenergico come quelle che si verificano durante l'atto chirurgico. La cardioversione farmacologica della FA sintomatica ad esordio recente può essere tentata utilizzando la flecainide o il propafenone; nei pazienti che non presentano ipertrofia VS significativa, disfunzione sistolica VD o cardiopatia ischemica, la somministrazione di flecainide o propafenone è efficace nel conseguire un rapido (3-5 h) e sicuro ripristino del ritmo sinusale in oltre il 50% dei pazienti. La somministrazione e.v. di amiodarone ha un effetto limitato e ritardato ma può contribuire a rallentare la frequenza cardiaca nell'arco di 12 h; il vernakalant e.v. è il farmaco con il tempo di conversione più rapido, anche nei pazienti con SC e/o cardiopatia ischemica lieve^{99,443}. La dofetilide non è disponibile in Europa, mentre l'ibutilide è efficace nel convertire il flutter atriale in ritmo sinusale^{99,444}. Nei pazienti con FA e instabilità emodinamica è indicata la cardioversione im-

mediata (più comunemente la cardioversione elettrica)⁹⁹ o, in alternativa, deve essere tentata la cardioversione farmacologica mediante antiaritmici e.v., compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente. La TAO sistemica per la prevenzione di eventi tromboembolici deve essere instaurata quanto prima possibile⁹⁹. Per la FA postoperatoria si rimanda alla Sezione 8.6.

La gestione del flutter atriale segue gli stessi principi della FA per quanto riguarda la TAO. Nei pazienti con flutter atriale l'approccio iniziale consiste generalmente nel controllo della frequenza⁴³⁶; tuttavia, i farmaci che rallentano la conduzione atrioventricolare (digossina, beta-bloccanti o CCB non diidropiridinici) sono solitamente meno efficaci rispetto a quando somministrati per il trattamento della FA. Nei pazienti con elevata frequenza ventricolare si rende spesso necessaria la cardioversione elettrica⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁸. Per il controllo della frequenza in alternativa può essere utilizzato l'amiodarone, specialmente nei pazienti con SC o nei pazienti con compromissione critica⁴⁴⁹. La dofetilide e l'ibutilide sono efficaci nel convertire il flutter atriale in ritmo sinusale, mentre i farmaci di classe IA e IC e l'amiodarone sono meno efficaci e non devono essere utilizzati⁴⁵⁰⁻⁴⁵³.

6.4.4. Aritmie ventricolari

Nella popolazione generale e nei pazienti sottoposti a NCS è frequente il riscontro di battiti prematuri ventricolari (BPV) e di TV non sostenuta ed alcune caratteristiche cliniche specifiche sono state individuate quali fattori predittivi di una maggiore incidenza di BPV⁴⁵⁴. Tali aritmie sono state da sempre considerate di natura benigna, ma studi recenti hanno evidenziato che possono risultare associate ad un outcome sfavorevole, persino nei pazienti con cuore apparentemente sano, specialmente se frequenti (es. >10-20%)⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁹. Nei pazienti cardiopatici, l'impatto prognostico dei BPV e della TV non sostenuta dipende dal tipo e dall'entità di danno cardiaco⁴⁶⁰⁻⁴⁶⁶. Nei pazienti che devono essere sottoposti a NCS in urgenza non è necessario prevederne il trattamento a meno che gli episodi aritmici non ricorrano frequentemente e siano sintomatici. In caso di compromissione emodinamica si raccomanda la titolazione dei beta-bloccanti; l'amiodarone (300 mg in bolo e.v.) deve essere preso in considerazione in caso di intolleranza o controindicazione ai beta-bloccanti⁴⁶⁷. Nei pazienti candidati a NCS elettiva sono necessari ulteriori accertamenti diagnostici per escludere la presenza di patologie cardiache significative, specie se gli episodi aritmici sono frequenti, complessi (TV non sostenuta) e sintomatici o sussista con storia familiare di morte cardiaca improvvisa.

La TV polimorfa e la fibrillazione ventricolare (FV) possono essere innescate da ischemia o disordini elettrolitici ma possono anche essere una manifestazione di malattie elettriche primarie, come la sindrome del QT lungo o la sindrome di Brugada. La TV monomorfa è spesso associata alla presenza di tessuto miocardico cicatriziale; pertanto, a fronte del riscontro di TV o FV perioperatoria in un paziente candidato a chirurgia deve essere avviato un work-up diagnostico per escludere la presenza di disfunzione ventricolare severa (vedi Sezione 4.5.1), di CAD che richiede una tempestiva rivascolarizzazione (vedi Sezione 6.1) e di altre potenziali cause di aritmia (malattia elettrica primaria, dis-elettrolitemia). Nei pazienti senza cardiopatia strutturale o

elettrica conclamata (TV idiopatica, più frequentemente ad origine dal tratto di efflusso), la TV monomorfa si associa a una prognosi favorevole e non necessita di trattamento o, se sintomatica, può essere corretta mediante la somministrazione di beta-bloccanti, verapamil o farmaci bloccanti i canali del sodio. I pazienti con TV associata a compromissione emodinamica devono essere sottoposti a cardioversione elettrica (dopo sedazione e.v. se in stato di coscienza) e la FV deve essere interrotta ricorrendo prontamente alla defibrillazione. La TV e la FV ricorrenti nel contesto di ischemia acuta possono essere efficacemente trattate con beta-bloccanti e amiodarone o mediante rivascolarizzazione miocardica in caso di CAD ostruttiva⁴⁶⁸. La titolazione dei beta-bloccanti alle dosi massime tollerate è efficace nel prevenire le recidive aritmiche⁴⁶⁹.

Nei pazienti con TV sostenuta emodinamicamente stabile, il trattamento di prima scelta consiste nella cardioversione, riservando eventualmente la somministrazione di procainamide e.v. o di flecainide in quelli che non presentano SC o ischemia miocardica. Qualora tali farmaci non siano disponibili, può essere utilizzato l'amiodarone e.v. In casi selezionati, nell'evenienza di TV monomorfa ricorrente in pazienti con tessuto miocardico cicatriziale senza cause reversibili nonostante terapia ottimale, quando l'intervento di NCS può essere differito deve essere eseguito lo studio elettrofisiologico invasivo e la procedura di ablazione. Nei pazienti sottoposti ad estesa ablazione endocardica della TV, può essere ragionevole istituire la TAO per un breve periodo di tempo^{470,471}. Nella Tabella 12 è riportata una sintesi dei percorsi diagnostico-terapeutici nei pazienti con aritmie ventricolari o sopraventricolari.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle aritmie accertate o di nuova diagnosi

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Aritmie sopraventricolari		
Nei pazienti con TSV controllata dalla terapia medica si raccomanda di proseguire il trattamento farmacologico antiaritmico durante la fase perioperatoria.	I	C
La procedura di ablazione deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con TSV ricorrente o persistente nonostante terapia farmacologica prima di eseguire l'intervento non urgente di NCS ad alto rischio ⁴³⁷⁻⁴⁴¹ .	IIa	B
FA associata ad instabilità emodinamica nei pazienti sottoposti a NCS		
Nei pazienti con FA candidati a NCS che presentano instabilità emodinamica acuta o progressiva è raccomandata la cardioversione elettrica in emergenza ^{99,472,473} .	I	B
Nei pazienti con FA emodinamicamente instabili può essere presa in considerazione la somministrazione di amiodarone per il controllo della frequenza cardiaca in acuto ⁹⁹ .	IIb	B
Aritmie ventricolari		
Nei pazienti con TV sostenuta, monomorfa, sintomatica associata a tessuto miocardico cicatriziale e recidivante nonostante terapia medica ottimale, si raccomanda di eseguire l'ablazione dell'aritmia prima dell'intervento di NCS elettiva ⁴⁷⁴⁻⁴⁸⁰ .	I	B

(continua)

Tabella 12. Gestione perioperatoria dei pazienti con aritmie.

Tipo di aritmia	TSV	TV idiopatica in cuore strutturalmente/funzionalmente sano	TV nella cardiopatia strutturale
Indagini diagnostiche	ECG ± ETT^a	ECG ± ETT	- ECG ± ETT + biomarker^b ± Angiografia coronarica ± TC coronarica/RM
Trattamento in acuto	- Manovre vagali - Adenosina e.v., beta-bloccante, CCB - Cardioversione elettrica se instabile	- Manovre vagali - Beta-bloccanti/verapamil e.v. - Cardioversione elettrica se instabile	- Trattamento della cardiopatia sottostante - Beta-bloccante e.v. (con titolazione), amiodarone - Cardioversione elettrica se instabile
Prevenzione delle recidive	- Beta-bloccante per via orale, CCB - Ablazione transcateretere se recidivante nonostante OMT (solo prima di NCS ad alto rischio)	- Nessun trattamento o - Beta-bloccante per via orale, CCB, AAD di classe I - Ablazione transcateretere se recidivante nonostante AAD o intollerante alla terapia farmacologica prima di NCS ad alto rischio	- Beta-bloccante per via orale, amiodarone - Ablazione transcateretere se recidivante nonostante OMT

AAD, farmaci antiaritmici; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CCB, calcio-antagonista; ECG, elettrocardiogramma; e.v., per via endovenosa; ETT, ecocardiografia transtoracica; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; OMT, terapia medica ottimale; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare.

^aPrima di chirurgia ad alto rischio.

^bTroponina cardiaca T/I ad alta sensibilità e/o BNP/NT-proBNP.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Non è raccomandato iniziare il trattamento delle PVC asintomatiche durante l'intervento di NCS.	III	C

FA, fibrillazione atriale; NCS, chirurgia non cardiaca; PVC, contrazioni ventricolari premature; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.4.5. Bradiaritmie

Nei casi di bradicardia associata a compromissione emodinamica nonostante terapia con farmaci cronotropi e.v. o nei casi di episodi di tachiaritmia ventricolare bradicardia-dipendente, la stimolazione cardiaca temporanea nella fase perioperatoria deve essere limitata ai pazienti sottoposti a NCS d'urgenza⁴⁸¹, mentre nei pazienti candidati a NCS elettiva l'intervento deve essere possibilmente differito per procedere ad impianto di pacemaker permanente quando sussista un'indicazione alla stimolazione⁴⁸¹. La presenza di blocco bifascicolare asintomatico, associato o meno a blocco atrioventricolare di primo grado, non costituisce di per sé un'indicazione alla stimolazione profilattica, ma è generalmente efficace la somministrazione di farmaci cronotropi (atropina, isoprenalina, adrenalina o, in alternativa, aminofillina, dopamina o glucagone nei casi di sovradosaggio di beta-bloccanti o CCB). I pazienti con blocco di branca bifascicolare o intervallo HV prolungato sono ad aumentato rischio di blocco cardiaco completo^{482,483}. Nei pazienti con blocco bifascicolare, durante l'intervento di NCS si deve garantire l'immediata disponibilità della strumentazione necessaria per la stimolazione transcutanea in emergenza e di personale in grado di eseguire tale procedura; in alternativa, può essere preso in considerazione l'impianto di pacemaker permanente⁴⁸¹.

6.4.6. Gestione dei pazienti con dispositivi cardiaci elettronici impiantabili

I pazienti con CIED possono essere sottoposti ad intervento di NCS a condizione che il dispositivo venga gestito in maniera adeguata nella fase perioperatoria e devono essere sottoposti almeno una volta ad un controllo preoperatorio nei 12 mesi precedenti l'intervento se portatori di pacemaker o nei 6 mesi precedenti l'intervento se portatori di ICD, in assenza di malfunzionamenti (per il check-up può anche essere utilizzato il monitoraggio remoto)^{484,485}. Nei pazienti pacemaker-dipendenti, o portatori di dispositivi per CRT con stimolazione biventricolare o portatori di ICD che devono essere sottoposti a NCS elettiva associata al rischio di interferenze elettromagnetiche (IEM) (es. in caso di utilizzo di elettrocoagulazione monopolare, specie in sede sovra-ombelicale), il controllo e la riprogrammazione del CIED devono essere effettuati subito prima dell'intervento. Nei pazienti pacemaker-dipendenti, i dispositivi devono essere riprogrammati in modalità asincrona o senza funzione di sensing per evitare l'inibizione della stimolazione, che nella maggior parte dei modelli può essere effettuato posizionando un magnete sul generatore di implusi^{486,487}. Tuttavia, la funzione magnete dei pacemaker moderni, ad eccezione di quelli delle case produttrici Medtronic e Sorin/Livanova/Microport, essendo programmabile può non prevedere l'erogazione di una stimolazione asincrona; pertanto, l'applicazione del magnete non rappresenta un rimedio universale

contro i malfunzionamenti indotti dalle IEM. Inoltre, la modalità asincrona può portare ad un'erogazione inappropriata della stimolazione sull'onda T, dando inizio a TV/FV. Tuttavia, il rischio di IEM clinicamente significative è basso⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹ e una soluzione pratica potrebbe essere quella di monitorare il paziente mediante pletismografia o un catetere arterioso, limitando l'uso dell'elettrocauterizzazione nell'evenienza di pause durante il monitoraggio ECG.

I pazienti con pacemaker leadless possono essere sottoposti ad intervento chirurgico in sicurezza, adottando le stesse precauzioni previste per i pazienti portatori di pacemaker convenzionali, evitando le IEM e riprogrammando il dispositivo in modalità senza funzione di sensing nei pazienti pacemaker-dipendenti (essendo posizionati a livello intracardiaco e non essendo dotati di un sensore/interruttore a effetto Hall, questi dispositivi non possono essere riprogrammati temporaneamente in modalità asincrona mediante l'applicazione di un magnete)^{490,491}.

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con bradiaritmie o portatori di dispositivi cardiaci impiantabili

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di indicazione alla stimolazione sulla base delle linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca ⁴⁸¹ , l'intervento di NCS deve essere differito e deve essere preso in considerazione l'impianto di un pacemaker permanente.	Ila	C
Si raccomanda che i pazienti con ICD temporaneamente disattivati vengano sottoposti a monitoraggio ECG continuo e siano assistiti nella fase perioperatoria da personale esperto nel riconoscimento e trattamento tempestivo delle aritmie. Nei pazienti ad alto rischio (es. pacemaker-dipendenti o portatori di ICD) o quando l'accesso al torace risulti complicato durante la procedura, si raccomanda di posizionare gli elettrodi transcutanei per la stimolazione/defibrillazione prima dell'intervento di NCS.	I	C
Si raccomanda che tutti i pazienti in cui si sia reso necessario riprogrammare il CIED prima dell'intervento chirurgico siano sottoposti il prima possibile post-procedura a nuovo controllo e a riprogrammazione del dispositivo.	I	C
Nei pazienti con CIED ad alto rischio (es. portatori di ICD o pacemaker-dipendenti) candidati a NCS che presentano un'elevata probabilità di interferenze elettromagnetiche (es. nel caso di elettrochirurgia monopolare in sede sovra-ombelicale) deve essere preso in considerazione di effettuare subito prima della procedura il check-up del CIED e la necessaria riprogrammazione.	Ila	C

CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; ESC, Società Europea di Cardiologia; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Nei pazienti con ICD candidati a NCS nei quali è probabile che si verifichino IEM, la funzione di rilevamento dell'aritmia o le terapie antiaritmiche erogate dal dispositivo devono essere disattivate prima dell'intervento⁴⁹² oppure deve essere posizionato un magnete sopra il dispositivo^{488,489,492}. Tutti i moderni ICD rispondono all'applicazione del magnete inibendo la terapia antitachicardica ma continuando ad erogare la stimolazione antibradicardica. In questi casi occorre disporre dell'equipaggiamento necessario per consentire il monitoraggio telemetrico e la cardioversione fino alla riattivazione dell'ICD, cosa non sempre possibile. Inoltre, esiste il rischio che il paziente venga dimesso senza che sia stato riattivato il dispositivo. Questi fattori dovrebbero quindi far propendere per l'uso di un magnete anziché per la disattivazione del dispositivo. In quei pazienti in cui non sia possibile applicare un magnete per l'inaccessibilità del dispositivo, è da prevedere necessariamente la riprogrammazione. Successivamente, nel corso dell'intera procedura fino alla riattivazione dell'ICD, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio ECG continuo e deve essere presente personale esperto nel rilevamento precoce di eventuali aritmie, nelle procedure di defibrillazione e nelle manovre di rianimazione cardiopolmonare. Al termine dell'intervento, si raccomanda quanto prima possibile di controllare l'ICD e di riattivare l'erogazione delle terapie⁴⁸⁵.

I pazienti con ICD sottocutaneo possono essere sottoposti ad intervento chirurgico dopo aver disattivato la terapia antiaritmica o aver rimosso il magnete; tuttavia, in caso di chirurgia toracica, soprattutto se mediante sternotomia mediana, il chirurgo deve essere consapevole della presenza dell'ICD e del decorso dell'elettrodo sottocutaneo così da prevenire danni meccanici all'elettrocatteter, l'uso diretto dell'elettrocauterizzazione sull'elettrodo o il posizionamento di fili guida sternali in prossimità degli elettrodi di sensing.

Nei pazienti pacemaker-dipendenti e in quelli con CRT o ICD devono essere evitate le IEM con il dispositivo (es. quando viene effettuata l'elettrocauterizzazione). Al fine di ridurre al minimo il rischio di IEM può essere utilizzato l'elettrobisturi in modalità bipolare, erogando impulsi brevi di pochi secondi (<5 s), alla più bassa energia efficace e lavorando con una penna o uno stilo lontani dal dispositivo (>15 cm). In caso di elettrocoagulazione monopolare, l'unità elettrochirurgica deve essere collegata in maniera tale da mantenere il circuito elettrico distante dal generatore e dagli elettrodi del CIED. Tuttavia, occorre tenere conto delle raccomandazioni di ciascuna casa produttrice (che generalmente indicano di posizionare l'elettrodo neutro sul lato opposto del corpo rispetto a quello operato, ma possibilmente vicino al sito chirurgico, in un'area muscolare ben vascularizzata). Di conseguenza, l'elettrodo neutro deve essere posizionato il più lontano possibile dal CIED, mantenendo il sito chirurgico tra il CIED e l'elettrodo di ritorno (Figura 15)⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷.

Nei pazienti con loop recorder impiantabile (in particolare quelli non sottoposti a monitoraggio remoto e a download regolari della memoria del CIED), prima di un intervento associato a possibili IEM o che coinvolge il sito anatomico vicino al dispositivo deve essere valutata l'opportunità del download della memoria del dispositivo per evitare che il rumore venga rilevato ed erroneamente registrato come aritmia o che si cancelli la memoria^{498,499}.

6.5. Cardiopatie congenite dell'adulto

I pazienti ACHD rappresentano oltre il 60% della popolazione affetta da cardiopatie congenite^{500,501} e, di conseguenza, costituiscono una percentuale sempre più elevata delle ospedalizzazioni per NCS⁵⁰² e possono essere ad elevato rischio di eventi CV.

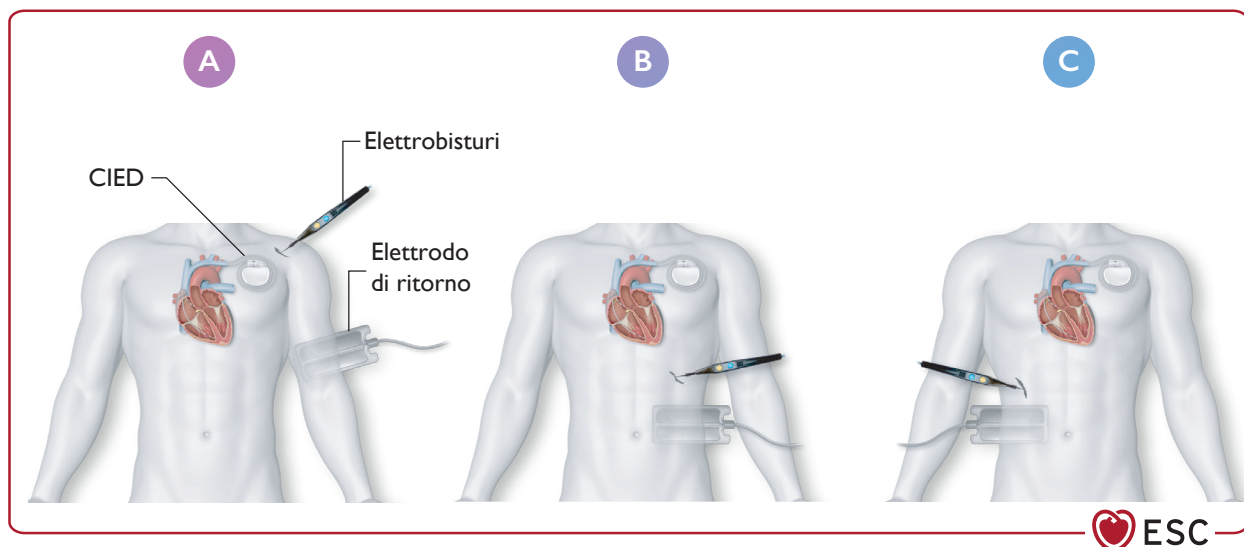


Figura 15. Posizionamento ottimale dell'elettrodo di ritorno durante elettrochirurgia monopolare nei pazienti portatori di dispositivi cardiaci elettronici impiantabili in base al sito chirurgico.

CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile.

Per ridurre al minimo il rischio di interferenze con il dispositivo, utilizzare l'elettrobisturi in modalità bipolare, erogare impulsi brevi (<5 s), impiegare la più bassa energia efficace e lavorare con una penna o uno stilo lontani (>15 cm) dal dispositivo. (A) Sito chirurgico in sede omolaterale al di sopra del CIED. (B) Sito chirurgico in sede omolaterale al di sotto del CIED. (C) Sito chirurgico in sede controlaterale⁴⁹⁴.

Nei pazienti ACHD la valutazione preoperatoria del rischio deve focalizzarsi sulla patologia sottostante, sul tipo di intervento, sui residui e sulle sequele⁵⁰³. La coesistenza di SC, ipertensione polmonare, aritmie, ipossiemia, endocardite e danno a carico di altri organi può avere un impatto significativo sul rischio basale di questi pazienti che, dal non avere alcun rischio aggiuntivo, possono arrivare a presentare un rischio molto alto di prognosi avversa^{503,504}. Pertanto, è importante ottenere i referti medici e chirurgici precedenti da valutare contestualmente ai dati aggiornati su sintomatologia, capacità di esercizio, saturazione di ossigeno, risultati dei test di laboratorio (BNP, emoglobina, creatinina, ecc.) e terapia farmacologica.

In un report recente, nei pazienti ACHD sottoposti a NCS è stata riscontrata una mortalità assoluta di oltre il 4%⁵⁰². La mortalità e la morbidità perioperatorie sono risultate più elevate nei pazienti ACHD rispetto a una coorte appaiata di confronto, e nei pazienti con ACHD severa è stato registrato il tasso più alto di mortalità. È ampiamente riconosciuto che i pazienti affetti da ipertensione polmonare o sindrome di Eisenmenger presentano un rischio più elevato di complicanze⁵⁰⁵, come confermato da un registro di grandi dimensioni nel quale i pazienti con cardiopatia congenita severa hanno mostrato un aumentato rischio di mortalità a 30 giorni, di mortalità totale e di reintubazione, mentre nei pazienti con cardiopatia congenita intermedia è stato documentato un moderato aumento della mortalità totale e del rischio di reintubazione⁵⁰⁶. Sulla base di queste osservazioni e delle recenti linee guida⁵⁰³, nella Tabella 13 viene proposta una classificazione per la stratificazione del rischio.

È opportuno un consulto con uno specialista in ACHD, soprattutto per i pazienti con ACHD intermedia o severa candidati a NCS a rischio intermedio-alto. Nei pazienti ACHD a rischio intermedio-severo si raccomanda che l'intervento di chirurgia elettiva venga eseguito presso centri esperti nella gestione di questa popolazione, adottando procedure operatorie e anestesologiche il meno invasive possibili con il minor impatto sull'emodinamica.

L'assistenza perioperatoria ottimale dei pazienti ACHD candidati a NCS consiste in prima istanza in un'appropriate valutazione preoperatoria. I pazienti ACHD possono presentare coinvolgimento multiorgano (reni, fegato, polmone e sistema endocrino) di cui occorre tenere conto durante il work-up diagnostico⁵⁰³. I pazienti ACHD hanno spesso un'indicazione

alla TAO a tempo indefinito o a trattamento antitrombotico, prevalentemente a causa di aritmie o di un aumentato rischio tromboembolico associato alla specifica ACHD. Nella fase perioperatoria deve essere rivalutata individualmente la TAO. Il CHA₂DS₂-VASC score non deve essere utilizzato, in quanto non è stato validato nei pazienti ACHD.

Nei pazienti ACHD può rendersi necessario il monitoraggio emodinamico continuo che deve prevedere il monitoraggio invasivo della PA, specialmente nei casi di ACHD complessa moderato-severa. È importante ricordare che, a seconda del tipo di ACHD e di intervento chirurgico (es. coartazione dell'aorta o in seguito a shunt di Blalock-Taussig), il posizionamento del catetere per il monitoraggio continuo della PA e degli scambi gassosi richiede particolare attenzione. Nei pazienti con shunt destro-sinistro persistente, per l'accesso venoso devono essere utilizzati i filtri d'aria. La gestione e l'estubazione del ventilatore possono essere complicate dalla presenza di malattia polmonare restrittiva⁵⁰⁷. La profilassi antibiotica dell'endocardite deve essere somministrata secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2015 per il trattamento dell'endocardite infettiva⁴³². Inoltre, è spesso necessaria l'assistenza postoperatoria in terapia intensiva con personale esperto nella gestione di pazienti ACHD.

In questo contesto, deve essere preso in considerazione un periodo di monitoraggio prolungato, prestando particolare attenzione alla comparsa di aritmie e alla gestione volumica ottimale, essendo stato dimostrato che il 50% degli eventi avversi sono imputabili a carenze nel monitoraggio e nell'assistenza postoperatoria⁵⁰⁸. I pazienti con cianosi cronica e quelli sottoposti ad intervento di Fontan sono a maggior rischio, in quanto la cianosi cronica è associata a coinvolgimento multiorgano e ad un rischio emorragico più elevato dovuto a collaterali multipli, disfunzione piastrinica e alterazioni della cascata coagulativa⁵⁰⁹. Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger devono essere evitate condizioni che possono indurre un aumento delle resistenze vascolari polmonari quali ipotermia, acidosi metabolica, ipercapnia e ipovolemia⁵⁰⁹. Ciò vale anche per i pazienti sottoposti a intervento di Fontan, in cui il ritorno venoso è assicurato dalle basse pressioni polmonari. In caso di un'elevazione eccessiva della pressione intra-addominale, in questi pazienti il ritorno venoso si riduce drasticamente, con conseguente calo della portata cardiaca. Questi aspetti emodinamici devono essere attentamente presi in considerazione quando l'intervento di NCS viene eseguito in laparoscopica o a cielo aperto.

Tabella 13. Stratificazione del rischio per chirurgia non cardiaca nei pazienti adulti con cardiopatie congenite.

Rischio minore	Pazienti con difetti non corretti di piccole dimensioni che non necessitano di terapia medica né di altro tipo di trattamento Pazienti con cardiopatia congenita sottoposta a correzione chirurgica con successo, senza sintomi né residui, che non necessitano di terapia medica
Rischio intermedio	Pazienti con condizioni sottoposte o meno a correzione che presentano alterazioni emodinamiche residue, con o senza necessità di terapia medica
Rischio severo	Pazienti con cardiopatia congenita cianotica non sottoposta a correzione, ipertensione polmonare, altre cardiopatie congenite complesse, disfunzione ventricolare che necessita di terapia medica e pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con cardiopatie congenite dell'adulto sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ACHD è raccomandato il consulto con uno specialista in ACHD prima di un intervento di chirurgia a rischio intermedio-alto.	I	C
Nei pazienti con ACHD si raccomanda che gli interventi di chirurgia elettiva a rischio intermedio-alto siano eseguiti presso centri dotati di esperienza nell'assistenza ai pazienti con ACHD.	I	C

ACHD, cardiopatia congenita dell'adulto.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.6. Malattie del pericardio

Raramente i pazienti presentano una malattia del pericardio in fase attiva al momento dell'intervento di NCS, ma può comunque essere potenzialmente fatale. Ai fini della gestione perioperatoria è di fondamentale importanza riuscire a definire l'eziologia sottostante (infezione virale o batterica, malattia maligna, sistemica autoimmune, metabolica o autoreattiva). Il trattamento di queste condizioni deve attenersi a quanto raccomandato nelle linee guida ESC 2015 per la diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio⁵¹⁰.

La pericardite acuta costituisce una chiara indicazione per posticipare una procedura chirurgica elettiva. Tuttavia, quando non è possibile differire l'intervento di NCS, occorre prestare attenzione alle interazioni farmacologiche. La colchicina, frequentemente utilizzata in questo contesto, viene metabolizzata prevalentemente attraverso il fegato, laddove l'escrezione renale rappresenta solo il 10-20%. La colchicina può aumentare la sensibilità ai farmaci con effetto depressivo sul sistema nervoso centrale ed esercitare un effetto depressivo respiratorio⁵¹¹. Gli eventi avversi di rilevanza perioperatoria comprendono diarrea, aggravamento dell'insufficienza renale e, più raramente, mielosoppressione, epatotossicità, paralisi, convulsioni e collasso cardiopolmonare. I farmaci immunosoppressori, come gli steroidi e gli antagonisti del recettore dell'interleuchina-1, inibiscono la risposta immunitaria e possono aumentare il rischio di infezione e ritardare la guarigione delle ferite nella fase perioperatoria⁵¹¹.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle malattie del pericardio

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con pericardite acuta deve essere preso in considerazione di differire l'intervento di NCS elettiva fino alla risoluzione completa del processo sottostante.	Ila	C
Nei pazienti con malattie del pericardio, fino a quando il trattamento con colchicina o farmaci immunosoppressori non sia stato completato, può essere preso in considerazione di evitare di eseguire interventi di NCS elettiva in anestesia generale.	Ilb	C

NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Il tamponamento cardiaco imminente costituisce una controindicazione assoluta a qualsiasi procedura chirurgica, specie se da eseguire in anestesia generale^{510,512}. Il versamento pericardico deve essere drenato per via percutanea, in anestesia locale, prima dell'intervento di NCS. In caso di versamento pericardico cronico lieve o moderato e di pericardite costrittiva, devono essere adottate misure atte ad aumentare il precarico cardiaco, che deve essere ottimizzato perioperatoriamente con fluidi e.v. prima dell'induzione dell'anestesia generale per facilitare il riempimento ventricolare. La manipolazione e la somministrazione di farmaci che inducono una riduzione del ritorno venoso al cuore devono essere evitate o ridotte al minimo. La ventilazione a pressione positiva può causare un drammatico calo del precarico e deve essere evitata. Se la respirazione spontanea è insufficiente, deve essere presa in considerazione la ventilazione con pressione inspiratoria minima (basso volume corrente, elevata frequenza respiratoria).

Devono essere selezionati anestetici che esercitino un impatto minimo sulla frequenza cardiaca, le resistenze vascolari sistemiche, il ritorno venoso e la contrattilità miocardica¹⁸⁹. La ketamina, uno stimolante del sistema simpatico che preserva la ventilazione spontanea, rappresenta il farmaco di prima scelta. L'uso di oppiacei, benzodiazepine e ossido nitrico, in associazione o meno a basse dosi di anestetici per via inalatoria, è un'opzione ragionevole per il mantenimento dell'anestesia. Devono essere preferiti i miorilassanti con effetti circolatori minimi, anche se un modesto incremento della frequenza cardiaca osservato con la somministrazione di pancuronio è comunque accettabile.

6.7. Malattie polmonari e ipertensione arteriosa polmonare

Nei pazienti cardiaci candidati a NCS la coesistenza di malattie polmonari può comportare un aumento del rischio correlato all'intervento. La concomitanza di patologie polmonari si ripercuote in maniera significativa sul rischio perioperatorio, ma ancor di più determina un aumentato rischio di complicanze polmonari postoperatorie, che si verificano più frequentemente dopo interventi di chirurgia toraco-addominale, con un rischio apparentemente più elevato nei fumatori. Alcune condizioni respiratorie sono associate a disturbi CV, quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la sindrome obesità-ipoventilazione e l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), che possono richiedere una specifica valutazione e gestione del rischio cardiaco, oltre al trattamento della malattia polmonare di per sé.

6.7.1. Malattie polmonari

La BPCO è una delle principali cause di morbidità e mortalità⁵¹³. Sebbene i pazienti con BPCO siano ad aumentato rischio di MCV, non esistono evidenze che correlino la BPCO ad un rischio più elevato di complicanze cardiache perioperatorie. Tuttavia, le complicanze polmonari postoperatorie comportano mortalità e morbidità significative. La valutazione preoperatoria, mediante specifici strumenti per la stima delle complicanze polmonari postoperatorie, può essere utilizzata per stratificare i pazienti a rischio e favorire una gestione ottimale pre- e perioperatoria⁵¹⁴. Nei pazienti con BPCO candidati a NCS, il trattamento preoperatorio deve essere mirato ad ottimizzare la funzione polmonare e ridurre al minimo le complicanze respiratorie postoperatorie, prevedendo eventualmente nella fase preoperatoria anche interventi educazionali, come incoraggiare la cessazione del fumo (2 mesi prima dell'intervento), le istruzioni riguardanti la fisioterapia toracica e le manovre di espansione polmonare, l'allenamento di resistenza muscolare e la ripresa dell'alimentazione. Gli agonisti beta-adrenergici e gli agenti anticolinergici devono essere continuati fino al giorno dell'intervento in tutti i pazienti sintomatici affetti da BPCO con iperreattività bronchiale. In alcuni casi possono essere presi in considerazione gli steroidi sistemici/inalatori a breve termine. In caso di infezione polmonare attiva deve essere somministrata un'antibiotico terapia appropriata per almeno 10 giorni, procrastinando possibilmente l'intervento di NCS elettiva⁵¹⁵.

La sindrome obesità-ipoventilazione è definita dalla triade di obesità, ipoventilazione diurna e disturbi respiratori del sonno. Sebbene distinta dalla semplice obesità e dall'apnea notturna, si stima che il 90% dei pazienti con sindrome obesità-ipoventilazione abbia anche un'apnea ostruttiva del

sonno. La prevalenza della sindrome obesità-ipoventilazione è dello 0.15-3% negli adulti e del 7-22% nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica⁵¹⁶. Tale sindrome è associata a una morbidità ancora più elevata, tra cui SC (e cardiomiopatia correlata all'obesità), angina pectoris, ipertensione polmonare (30-88%) e cuore polmonare, e ad un aumento della mortalità perioperatoria⁵¹⁶. Nei pazienti ad alto rischio per sindrome obesità-ipoventilazione candidati a NCS devono essere eseguite ulteriori indagini specialistiche per la valutazione dei disturbi respiratori del sonno e dell'ipertensione polmonare allo scopo di instaurare preoperatoriamente un'appropriate terapia a pressione positiva continua delle vie aeree, programmare le tecniche perioperatorie (anestesiologiche e chirurgiche) e definire la gestione postoperatoria con pressione positiva continua delle vie aeree in un ambiente appropriato sotto monitoraggio^{516,517}.

6.7.2. Ipertensione arteriosa polmonare

Nei pazienti sottoposti a NCS, l'IAP si associa ad un'aumentata morbidità e mortalità⁵¹⁸. In questi pazienti deve essere effettuato un meticoloso work-up diagnostico preoperatorio che comprenda la valutazione dello stato funzionale e della severità della patologia, tenendo in considerazione anche le comorbidità e il tipo di intervento. L'ecocardiografia e il cateterismo cardiaco destro (se clinicamente indicato) sono componenti fondamentali del work-up preoperatorio. La morbidità e la mortalità associate all'IAP sono determinate dalla risposta emodinamica del ventricolo destro all'aumento acuto del postcarico⁵¹⁹.

Nei pazienti con IAP severa è stata riportata una mortalità perioperatoria compresa tra il 3% e il 18% a seconda della severità della patologia sottostante e della natura e del carattere d'urgenza della procedura chirurgica. Anche gli interventi in emergenza sono associati ad un elevato rischio di complicanze^{520,521}. Nel valutare il rischio perioperatorio nei pazienti con IAP occorre tenere conto dei fattori correlati sia al paziente che all'intervento (Tabella 14)⁵²². In considerazione del fatto che in alcuni casi l'anestesia e l'intervento chirurgico possono essere complicati da SC destro acuto e da crisi ipertensiva polmonare, nei pazienti con IAP deve essere adeguatamente discussa in team multidisciplinare l'opportunità di procedere a NCS elettiva. In linea di principio, prima dell'intervento, nei pazienti con IAP deve essere identificato un regime terapeutico ottimale, prevedendo la gestione in un centro specialistico e la discussione con uno pneumologo, un cardiologo, un chirurgo e un anestesista⁵²³. Per la gestione dei pazienti con IAP

nel contesto perioperatorio ci si deve attenere a quanto raccomandato dalle linee guida ESC/European Respiratory Society (ERS) 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare⁵²⁴.

Per ridurre la pressione polmonare nei pazienti candidati a NCS vengono utilizzate nella fase preoperatoria alcune nuove terapie, più frequentemente gli antagonisti recettoriali dell'endotelina, gli inibitori della fosfodiesterasi e gli analoghi della prostaciclina⁵²⁵. La terapia deve essere mantenuta durante l'intera fase perioperatoria in quanto la sua sospensione può portare a un "rebound" critico dell'IAP. L'ossido nitrico per via inalatoria consente una vasodilatazione polmonare selettiva con rapidità d'azione e può essere somministrato nei pazienti che mostrano un aggravamento postoperatorio dell'ipertensione polmonare allo scopo di preservare la funzione ventricolare destra (VD) e la stabilità emodinamica⁵²⁶.

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di proseguire la terapia cronica per la IAP nella fase perioperatoria della NCS.	I	C
Si raccomanda di proseguire il monitoraggio emodinamico dei pazienti con IAP severa per almeno 24 h nella fase postoperatoria.	I	C
Nei pazienti con IAP che mostrano una progressione dello SC destro nella fase postoperatoria si raccomanda di ottimizzare il dosaggio dei diuretici e, se necessario, di iniziare il trattamento e.v. con analoghi della prostaciclina sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della IAP.	I	C
I farmaci inodilatatori (dobutamina, milrinone, levosimendan), che aumentano la portata cardiaca e riducono le resistenze vascolari polmonari, devono essere presi in considerazione nella fase perioperatoria in base allo stato emodinamico del paziente.	Ila	C

e.v., per via endovenosa; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; NCS, chirurgia non cardiaca; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 14. Fattori correlati al paziente e alla chirurgia da tenere in considerazione nel valutare il rischio perioperatorio nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

Fattori di rischio perioperatorio correlati al paziente nei pazienti con IAP	Fattori di rischio perioperatorio correlati alla chirurgia nei pazienti con IAP
• Classe funzionale >II • Ridotta distanza percorsa al test del cammino dei 6 min • Coronaropatia • Pregressa embolia polmonare • Insufficienza renale cronica • Disfunzione ventricolare destra severa	• Chirurgia in emergenza • Durata dell'anestesia >3 h • Somministrazione intraoperatoria di vasopressori

IAP, ipertensione arteriosa polmonare.

Adattata da Olsson et al.⁵²²

6.8. Ipertensione arteriosa

In Europa, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa negli adulti si attesta intorno al 30-45%⁵²⁷ e, fra questi, meno del 40% hanno valori di PA ben controllati (<140/90 mmHg). Un ampio studio osservazionale ha dimostrato che i pazienti con ipertensione non trattata 1 mese prima dell'intervento chirurgico avevano un rischio aumentato del 69% di mortalità postoperatoria a 90 giorni¹⁸³. Inoltre, la valutazione del rischio CV globale, comprensiva della ricerca di danno d'organo mediato dall'ipertensione, è di primaria importanza nei pazienti ipertesi ed è assolutamente necessaria quando si riscontri per la prima volta un'elevazione dei valori pressori⁵²⁸.

Nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 non è generalmente indicato differire l'intervento, mentre in quelli con PA sistolica ≥ 180 mmHg e/o PA diastolica ≥ 110 mmHg è consigliabile differire l'intervento fino a quando non sia stato conseguito il controllo dei valori pressori, ad eccezione degli interventi in emergenza^{236,527,529,530}. Sembra altresì importante evitare ampie fluttuazioni pressorie nella fase perioperatoria. In un recente studio randomizzato condotto in pazienti sottoposti a chirurgia addominale, una strategia personalizzata di trattamento intraoperatorio che prevedeva una differenza di PA sistolica contenuta entro il 10% rispetto alla misurazione ambulatoriale preoperatoria si è tradotta in un minor rischio di disfunzione d'organo postoperatoria⁵²⁸. In una metanalisi che ha incluso complessivamente 130862 pazienti sottoposti a intervento chirurgico, l'ipertensione intraoperatoria è risultata associata ad un aumentato rischio di morbidità (OR 2.08; IC 95% 1.56-2.77), mortalità (OR 1.94; IC 95% 1.32-2.84), complicanze cardiache (OR 2.44; IC 95% 1.52-3.93) e AKI (OR 2.68; IC 95% 1.31-5.55)⁵³¹. Nei pazienti ipertesi, l'ipoperfusione può verificarsi anche in presenza di valori pressori più elevati, quindi il controllo perioperatorio della PA deve essere personalizzato in base ai valori preoperatori⁵²⁸.

Nei pazienti candidati a NCS elettiva, è prioritario eseguire il controllo pressorio, specialmente in presenza di valori di PA sistolica >160 mmHg. Per la gestione dei pazienti ipertesi nella fase preoperatoria ci si deve attenere a quanto raccomandato nelle linee guida ESC/European Society of Hypertension (ESH) 2018 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa⁵²⁹, nelle quali in caso di ipertensione moderata viene suggerito l'impiego degli inibitori del SRAA (nei pazienti di età <70 anni) o dei CCB (nei pazienti di età >70 anni) in monoterapia o, se opportuno, come terapia di combinazione, con l'aggiunta di un diuretico e di un antialdosteronico quando necessari per conseguire un adeguato controllo pressorio. La somministrazione di beta-bloccanti deve essere circoscritta ai soli pazienti per i quali vi sia una chiara indicazione⁵²⁹, tenendo conto che quelli di terza generazione – come carvedilolo, celiprololo, labetalolo e nebivololo – hanno effetti antipertensivi superiori rispetto agli altri beta-bloccanti, nonché minori effetti avversi, anche se non esistono RCT che abbiano riportato l'outcome nei pazienti ipertesi⁵²⁹. In un ampio studio osservazionale, la prescrizione di beta-bloccanti prima dell'intervento di NCS è risultata associata a una riduzione della mortalità a 30 giorni nei pazienti con tre o quattro fattori di rischio cardiaco¹⁸⁸ ma, di contro, è risultata associata ad una mortalità significativamente più elevata nei pazienti senza fattori di rischio cardiaco^{188,532}.

La presenza di ipertensione di grado 3 al momento dell'intervento chirurgico viene classificata nella maggior parte dei pazienti come urgenza ipertensiva. In queste circostanze, le linee guida ESC/ESH 2018 raccomandano la somministrazione di ACEI, CCB o diuretici, ma né gli ACEI né i diuretici sono raccomandati il

giorno dell'intervento, mentre l'utilizzo dei CCB è supportato da una metanalisi di 11 studi sull'impiego dei CCB in pazienti sottoposti a NCS²²⁰. Inoltre, in uno studio condotto su 989 pazienti ipertesi con valori pressori ben controllati senza danno d'organo correlato all'ipertensione, nel quale è stato valutato l'uso della nifedipina ad azione rapida somministrata per via nasale il giorno stesso della NCS in pazienti con ipertensione di grado 3 (PA sistolica >180 mmHg e/o PA diastolica >110 mmHg), non sono state riportate differenze nell'outcome nei pazienti sottoposti all'intervento che avevano ricevuto la somministrazione di nifedipina rispetto ai pazienti in cui era stato differito l'intervento per procedere prima al controllo dell'ipertensione⁵³³. Il trattamento immediato con nifedipina è risultato associato ad una durata più breve dell'ospedalizzazione. Tenuto conto che si è trattato del primo studio che abbia valutato la necessità di differire l'intervento in presenza di ipertensione di grado 3, è stata messa in discussione l'opportunità di tale pratica. Per i pazienti con emergenze ipertensive (PA sistolica >180 mmHg e/o PA diastolica >110 mmHg e danno d'organo), le linee guida ESC/ESH 2018 raccomandano il trattamento con labetalolo, nitroglicerina, nitroprussiato, ecc., a seconda dell'organo interessato⁵²⁹.

Per la tempistica di somministrazione dei farmaci antipertensivi e la prosecuzione o sospensione della terapia nella fase perioperatoria si rimanda alla Sezione 5.2.

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione preoperatoria dell'ipertensione arteriosa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ipertensione cronica candidati a NCS elettiva si raccomanda di evitare ampie fluttuazioni della pressione arteriosa, in particolare stati ipotensivi, nella fase perioperatoria ^{528,531} .	I	A
Si raccomanda che i pazienti con ipertensione di nuova diagnosi candidati a NCS elettiva ad alto rischio siano sottoposti a screening preoperatorio per la ricerca di danno d'organo mediato dall'ipertensione e per la valutazione dei fattori di rischio CV.	I	C
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 non è raccomandato il differimento della NCS.	III	C

CV, cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.9. Arteriopatia periferica

I pazienti con PAD sono solitamente affetti da malattia aterosclerotica in stadio avanzato, che coinvolge in maniera più o meno grave multipli distretti vascolari, ed hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti senza PAD. In linea generale, i pazienti con PAD vengono contraddistinti da diversi profili di rischio a seconda che debbano essere sottoposti ad intervento di NCS vascolare o non vascolare.

6.9.1. Arteriopatia periferica e chirurgia non cardiaca non vascolare

Nei pazienti candidati a NCS non vascolare con PAD e AAA preesistenti, le decisioni sul trattamento preoperatorio devono essere prese su base individuale, tenendo in considerazione i sintomi e i rischi correlati all'intervento. Nei pazienti con PAD che devono essere sottoposti a rivascolarizzazione deve essere data la priorità all'intervento di NCS, da eseguire con accurato

monitoraggio perioperatorio della ridotta perfusione agli arti inferiori, in particolare in quei pazienti con ischemia cronica critica degli arti inferiori (es. PA periferica ≤ 50 -70 mmHg alla caviglia e ≤ 30 -50 mmHg a un dito del piede)⁵³⁹. Nei pazienti con AAA è fondamentale il controllo del dolore allo scopo di assicurare la stabilità pressoria e ridurre al minimo il rischio di rottura. Nei pazienti con AAA di grandi dimensioni (diametro >5 cm nelle donne e >5.5 cm negli uomini) deve essere valutata l'opportunità dell'intervento di riparazione dell'aneurisma (preferibilmente mediante approccio endovascolare)⁵⁴⁰⁻⁵⁴² prima di programmare la NCS non vascolare, soprattutto in presenza di tumori maligni e a seconda del relativo stadio.

6.9.2. Arteriopatia periferica e chirurgia vascolare non cardiaca

Le linee guida ESC 2017 sulla diagnosi e il trattamento della PAD⁵³⁵ e le linee guida 2019 della European Society for Vascular Surgery (ESVS) sulla gestione degli AAA e degli aneurismi aorto-iliaci³⁵ forniscono evidenze e raccomandazioni dettagliate sullo screening dei pazienti candidati a NCS vascolare e sulla scelta delle relative modalità di trattamento. In particolare, nei pazienti con SCC, le evidenze disponibili non depongono a favore dell'esecuzione della rivascolarizzazione coronarica profilattica prima della chirurgia vascolare maggiore in quanto è stato dimostrato che non determina un miglioramento dell'outcome perioperatorio e a lungo termine (follow-up medio di 2.7 anni)³⁹⁹. La valutazione della capacità funzionale può rivelarsi utile nel selezionare i pazienti che necessitano di una valutazione cardiaca prima dell'intervento di NCS maggiore, anche se l'esecuzione dei test può essere difficoltosa per la compromessa mobilità. Nei pazienti candidati a procedura elettiva di riparazione dell'AAA può essere utile l'impiego di modelli predittivi del rischio di morte precedentemente validati⁵⁴³. La somministrazione di rivaroxaban a basse dosi in combinazione con aspirina iniziata nei 10 giorni successivi alla procedura di rivascolarizzazione degli arti inferiori determina una riduzione degli eventi trombotici postoperatori (ischemia acuta degli arti, amputazione, IM, ictus ischemico e morte CV), sia che la procedura venga eseguita mediante approccio endovascolare che a cielo aperto⁵⁴⁴. Per la co-somministrazione di altri farmaci ci si deve attenere alle raccomandazioni riportate nella Sezione 5.2.

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con arteriopatia periferica e/o aneurisma dell'aorta addominale sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ridotta capacità funzionale o fattori di rischio significativi o sintomi (es. angina pectoris moderato-severa, riacutizzazione di SC, valvulopatia e aritmie significative) si raccomanda l'indirizzamento a work-up cardiaco e l'ottimizzazione del trattamento prima di eseguire la chirurgia elettiva per PAD o AAA.	I	C
L'indirizzamento routinario a work-up cardiaco, coronarografia o CPET prima della chirurgia elettiva per PAD o AA non è raccomandato.	III	C

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; PAD, arteriopatia periferica; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.10. Malattie cerebrovascolari

Nei pazienti candidati a NCS devono essere indagati eventuali sintomi neurologici pregressi e quelli con sintomi indicativi di attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus negli ultimi 6 mesi devono essere sottoposti ad un consulto neurologico preoperatorio e, se opportuno, a test di imaging cerebrale e neurovascolare. Non essendovi studi che abbiano valutato specificatamente questi aspetti, i criteri per la rivascolarizzazione carotidea nei pazienti asintomatici e sintomatici sono descritti in dettaglio nelle linee guida ESC 2017 sulla diagnosi e trattamento della PAD, elaborate in collaborazione con la ESVS, che contengono anche le indicazioni per il trattamento dei pazienti con malattia carotidea sottoposti ad intervento di NCS⁵³⁵.

Nei pazienti con malattia carotidea sintomatica, il beneficio della rivascolarizzazione carotidea è particolarmente elevato in quelli con episodio recente di ictus o TIA (<3 mesi) o stenosi carotidea $\geq 70\%$. Pertanto, in prima istanza deve essere eseguita la rivascolarizzazione carotidea, procrastinando l'intervento di NCS elettiva⁵⁴⁵.

È tuttora motivo di dibattito se i pazienti asintomatici affetti da patologia occlusiva carotidea severa candidati a NCS maggiore in elezione debbano essere sottoposti prima a rivascolarizzazione carotidea. Da sottolineare che, in questo contesto, la rivascolarizzazione carotidea ha principalmente lo scopo di prevenire gli episodi di ictus a lungo termine piuttosto che di ridurre il rischio di ictus perioperatorio; pertanto, quando vi sia l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea, questa può essere eseguita sia prima che dopo l'intervento programmato di NCS. Indipendentemente dalla strategia di rivascolarizzazione, i pazienti con stenosi carotidea possono trarre beneficio da interventi intensivi sui fattori di rischio CV ai fini della prevenzione di ischemia miocardica perioperatoria.

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con malattia carotidea nota o sospetta sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con storia di TIA o ictus negli ultimi 6 mesi che non sono stati sottoposti a rivascolarizzazione omolaterale si raccomanda di eseguire test di imaging carotideo e cerebrale.	I	C
Nei pazienti con malattia carotidea candidati a NCS devono essere prese in considerazione le stesse indicazioni alla rivascolarizzazione carotidea previste per gli altri pazienti affetti da stenosi carotidea.	IIa	C
L'esecuzione routinaria dell'imaging carotideo preoperatorio non è raccomandata nei pazienti candidati a NCS.	III	C

NCS, chirurgia non cardiaca; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.11. Insufficienza renale

L'insufficienza renale è associata a diverse comorbidità cardiache, come ipertensione arteriosa, SC, CAD e aritmie⁵⁴⁶ e, nei pazienti sottoposti ad intervento di NCS, comporta un aumento significativo del rischio postoperatorio di eventi CV, come IM, ictus e progressione dello SC. Di conseguenza, il grado di funzionalità renale risulta incluso nella maggior parte

degli indici di rischio per la quantificazione del rischio preoperatorio nei pazienti candidati a NCS.

Per insufficienza renale cronica (IRC) si intende una compromissione della funzionalità renale o un aumento della proteinuria, confermata in due o più occasioni ad almeno 3 mesi di distanza. La funzione renale può essere valutata sulla base della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata utilizzando la formula della Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) che include sesso, età, etnia e concentrazioni di creatinina sierica. Un valore cut-off di velocità di filtrazione glomerulare (GFR) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ha una correlazione significativa con il rischio di MACE. Nell'ottica di poter instaurare adeguate misure preventive, quali il mantenimento di un adeguato volume intravascolare per la perfusione renale e l'impiego di farmaci vasopressori, è di fondamentale importanza identificare i pazienti che verosimilmente possono manifestare un deterioramento della funzione renale nella fase perioperatoria della NCS⁵⁴⁷.

I pazienti con comorbidità cardiache tendono a sviluppare AKI dopo NCS maggiore, in conseguenza dell'aggravamento dello stato emodinamico associato allo spostamento di liquidi o alle perdite ematiche e per effetto della sospensione o prosecuzione di terapie cardioattive. Per la gestione perioperatoria dei pazienti sottoposti a NCS e trattati con farmaci cardioattivi si rimanda alla Sezione 5.2. La presenza di AKI comporta un aumento della mortalità a lungo termine nei pazienti con funzione renale normale in condizioni basali⁵⁴⁸. Da sottolineare che circa il 30-40% dei casi di AKI si verificano dopo l'intervento chirurgico e l'incidenza di AKI postoperatoria varia dal 18% al 47%. I fattori di rischio per lo sviluppo di AKI dopo intervento di NCS comprendono trigger cardiaci (SC cronico o riacutizzato, ipertensione, farmaci cardioattivi) e non cardiaci (età, sesso, chirurgia d'emergenza e/o intra-peritoneale, insufficienza renale lieve preoperatoria, aumento dei valori di creatinina preoperatoria, IRC e DM)^{549,550}. Un calo della portata cardiaca in associazione ad un'elevata pressione venosa e/o la somministrazione di mezzo di contrasto iodato durante le procedure diagnostiche o operatorie costituiscono le cause più frequenti di AKI nei pazienti cardiaci ospedalizzati, indipendentemente da una preesistente compromissione della funzione renale. L'AKI da mezzo di contrasto, definita da un aumento dei livelli di creatinina sierica di 44 mmol/l (0.5 mg/dl) o da un aumento relativo del 25% rispetto al basale dopo 48 h (o del 5-10% dopo 12 h) dalla somministrazione del mezzo di contrasto, si verifica nel 15% dei pazienti con IRC sottoposti ad indagini radiografiche⁵⁵¹. Nella maggior parte dei casi, l'AKI da mezzo di contrasto regredisce spontaneamente con ripristino di una normale funzione renale nell'arco di 7 giorni post-intervento, ma alcuni di questi pazienti (0.5-12%) sviluppano talvolta insufficienza renale conclamata con conseguente aumento della morbidità e mortalità. Nell'ottica di ridurre il rischio di AKI da mezzo di contrasto nei soggetti che necessitano di esami radiologici con contrasto, le linee guida di pratica clinica KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) raccomandano un'idratazione preoperatoria con soluzioni isotoniche e.v., l'impiego del minimo volume di mezzo di contrasto e l'uso di mezzi di contrasto iso-osmolare o a bassa osmolarità, indipendentemente dalla malattia renale preesistente⁵⁴⁷. Nella fase postoperatoria, deve essere monitorata la funzione renale applicando sistemi di AKI score validati per sensibilizzare e consentire di intervenire tempestivamente⁵⁵².

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con insufficienza renale sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con insufficienza renale che devono essere sottoposti ad indagini radiografiche con mezzo di contrasto nel perioperatorio deve essere presa in considerazione un'idratazione bilanciata con soluzioni isotoniche e.v., l'impiego del minimo volume di mezzo di contrasto e l'uso di mezzo di contrasto iso-osmolare o a bassa osmolarità ^{547,553-555} .	Ila	B
Nei pazienti con fattori di rischio noti (età >65 anni, BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, diabete, ipertensione, iperlipidemia, malattia CV o fumo) candidati a intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire uno screening preoperatorio per malattia renale con determinazione dei valori di creatinina sierica e GFR.	I	C
Qualora sia disponibile il test per la determinazione della cistatina C, la sua misurazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con valori ridotti di eGFR ($<45-59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) allo scopo di confermare la presenza di insufficienza renale ⁵⁵⁶ .	Ila	C

BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; e.v., per via endovenosa; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.12. Obesità

Nei paesi occidentali, la prevalenza di sovrappeso ed obesità sta assumendo proporzioni epidemiche⁵⁵⁷ e rappresenta la seconda causa di morte prevenibile dopo il fumo di tabacco⁵⁵⁸. L'obesità moderata è definita da un indice di massa corporea (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, l'obesità severa da un BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ e la super-obesità patologica da un BMI $\geq 50 \text{ kg/m}^2$. I soggetti obesi hanno una maggiore prevalenza dei fattori di rischio CV e un rischio più elevato di mortalità⁵⁵⁹ e costituiscono una popolazione a più alto rischio di eventi avversi nel caso di procedure chirurgiche. Esistono specifiche raccomandazioni per la valutazione preoperatoria del rischio nei pazienti obesi candidati a NCS indipendentemente dalla presenza o meno di condizioni cardiache preesistenti⁵⁶⁰. Tuttavia, se da un lato l'obesità favorisce la propensione a sviluppare MCV, dall'altro sembra che molte forme di MCV si associno ad una prognosi migliore nei pazienti in sovrappeso rispetto ai pazienti più magri, un fenomeno noto come "paradosso dell'obesità"^{561,562}. In maniera analoga, nel caso della NCS, i pazienti con obesità lieve presentano un rischio di mortalità inferiore rispetto ai pazienti sottopeso o normopeso, sia nella fase postoperatoria sia al follow-up a lungo termine⁵⁶³, verosimilmente per effetto di una minore prevalenza di PMI nei pazienti lievemente obesi sottoposti a NCS⁵⁶⁴.

Per la valutazione del rischio CV nei pazienti obesi è stato indicato di utilizzare come parametro la fitness cardiorespiratoria (CRF) invece del BMI. La classificazione basata sul BMI, anche se semplice, altamente riproducibile e ampiamente adottata nella pratica clinica, non riflette la distribuzione e la composizione del grasso corporeo. La CRF si riferisce alla capacità del sistema circolatorio e respiratorio di fornire os-

sigeno ai muscoli scheletrici durante attività fisica sostenuta, che è di fondamentale importanza, specialmente nei pazienti cardiopatici. La misura primaria della CRF è rappresentata dal $VO_2 \text{ max}^{565}$. In uno studio di coorte di circa 10 000 pazienti con CAD con follow-up di quasi 15 anni, quelli con una CRF relativamente buona presentavano una prognosi favorevole indipendentemente dalla composizione corporea⁵⁶⁶, mentre una CRF ridotta è risultata essere un importante predittore di mortalità, indipendentemente dal BMI^{561,567}. Resta tuttora motivo di dibattito se specifiche strategie di ottimizzazione e/o trattamento possano avere un impatto positivo sull'outcome dei pazienti obesi con comorbidità cardiache preesistenti o di nuova diagnosi che devono essere sottoposti a NCS. Gli studi che hanno valutato l'effetto degli interventi mirati ad una riduzione del peso corporeo (diete a basso contenuto calorico in associazione o meno ad esercizio fisico) sull'outcome clinico nei pazienti candidati a NCS hanno riportato risultati non univoci in termini di morbidità o mortalità perioperatoria^{568,569}.

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti obesi sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti obesi si raccomanda di valutare la capacità cardiorespiratoria allo scopo di stimare il rischio CV perioperatorio, specialmente se candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto ^{565,570} .	I	B
Nei pazienti ad alto rischio per sindrome obesità-ipoventilazione deve essere preso in considerazione di eseguire ulteriori indagini specialistiche prima di un intervento elettivo di NCS maggiore ⁵¹⁶ .	Ila	C

CV, cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.13. Diabete

In ragione dell'età sempre più avanzata della popolazione sottoposta a procedure chirurgiche e dell'aumentata prevalenza di obesità nel mondo, si stima che nei prossimi anni anche la prevalenza del diabete aumenterà fra i pazienti che devono essere sottoposti a NCS^{4,571}. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti diabetici sottoposti a NCS hanno una maggiore prevalenza di CAD rispetto ai pazienti non diabetici; inoltre, è più probabile che presentino ischemia silente a causa di un'alterata sensibilità al dolore neurale⁵⁷², il che comporterebbe di conseguenza un rischio maggiore di ischemia miocardica postoperatoria. Esistono diverse spiegazioni alla base della correlazione tra DM e aumentata mortalità perioperatoria nei pazienti sottoposti a NCS. In primo luogo, è ampiamente riconosciuto che i pazienti diabetici sono affetti da più comorbidità e/o CAD di grado avanzato al momento dell'intervento. In secondo luogo, il diabete è un ben noto fattore di rischio per lo sviluppo di episodi di ictus ed è associato a SC congestizio postoperatorio e infezioni della ferita. In molti pazienti diabetici si riscontra anche una compromissione della funzione renale. In presenza di alterato metabolismo glucidico preesistente o di nuova diagnosi nei pazienti candidati a NCS ci si deve attenere alle raccomandazioni fornite per la popolazione generale nelle linee guida ESC 2019 su diabete, pre-diabete e MCV⁵⁷³, compresa una maggiore consapevolezza in merito al danno d'organo subclinico.

In tutti i pazienti diabetici o con alterazioni del metabolismo glucidico candidati a NCS deve essere effettuata la determinazione dei valori di emoglobina glicata, a meno che non sia disponibile una misurazione ottenuta negli ultimi 3 mesi. Alcune evidenze indicano che, nei pazienti candidati a NCS elettiva, il trattamento ottimale dell'iperglicemia prima dell'ospedalizzazione risulta efficace nel ridurre il rischio postoperatorio di eventi CV, come IM, ictus e progressione dello SC⁵⁷⁴. Al contrario, non è stata dimostrata alcuna chiara associazione tra i livelli di glicemia intraoperatoria e il rischio di infezione della ferita chirurgica, IM, ictus e morte nei pazienti sottoposti a NCS⁵⁷⁵, così come resta ancora controverso il rischio di acidosi associato all'utilizzo della metformina⁵⁷⁶. Ciononostante, è raccomandato di monitorare più volte la glicemia il giorno dell'intervento ed esiste un consenso generale circa la necessità di mantenere i livelli glicemici perioperatori al di sotto di 10.0 mmol/l, evitando che si verifichino crisi ipoglicemiche (livelli target 5.6-10.0 mmol/l). A tale scopo, possono essere utilizzati gli analoghi dell'insulina ad azione rapida da somministrare per via sottocutanea o l'insulina per via endovenosa⁵⁷⁷. Per il trattamento con inibitori di SGLT2 nel contesto chirurgico si rimanda alla Sezione 5.2.

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti diabetici sottoposti a chirurgia non cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti diabetici o con alterato metabolismo glucidico si raccomanda la determinazione preoperatoria dei valori di HbA1c a meno che non sia stata già ottenuta negli ultimi 3 mesi. Nel caso di HbA1c $\geq 8.5\%$ ($\geq 69 \text{ mmol/mol}$), l'intervento di NCS elettiva deve essere possibilmente differito quando eseguibile in condizioni di sicurezza ⁵⁷⁸⁻⁵⁸¹ .	I	B
Nei pazienti diabetici con CAD nota o sospetta e in quelli affetti da neuropatia autonoma, retinopatia o insufficienza renale candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria per le coesistenti condizioni cardiache (vedi Sezioni 3 e 4).	I	C

CAD, malattia coronarica; HbA1c, emoglobina glicata; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.14. Cancro

In considerazione dell'età mediamente avanzata, generalmente i pazienti oncologici hanno una prevalenza maggiore di fattori di rischio CV e di MCV, rappresentando una popolazione a più alto rischio di eventi avversi in caso di NCS. Prima dell'intervento è quindi importante ottimizzare il trattamento dei fattori di rischio CV, nonché di eventuali MCV accertate, attenendosi alle raccomandazioni generali e per le specifiche patologie riportate nelle linee guida. Inoltre, nei pazienti oncologici l'intervento di NCS può risultare particolarmente problematico in caso di precedente chemioterapia potenzialmente cardiotossica o per la presenza di fibrosi da pregressa irradiazione. Ad esempio, le antracicline, farmaci antitumorali ampiamente utilizzati, hanno una relazione dose-dipendente con l'incidenza di SC, mentre la somministra-

zione di trastuzumab può indurre un'importante cardiotossicità, ed entrambe queste evenienze devono essere prese in considerazione nella valutazione preoperatoria. Inoltre, la radioterapia in aree che includono il cuore può portare allo sviluppo precoce di CAD e VHD, così come una pregressa radioterapia toracica può predisporre i pazienti più giovani a malattie cardiache per le quali, viceversa, non avrebbero presentato un rischio elevato. I pazienti sottoposti a chirurgia oncologica sviluppano frequentemente FA postoperatoria, con un'incidenza più elevata nei casi di chirurgia polmonare. I pazienti con cancro sono ad alto rischio di trombosi in conseguenza sia della patologia stessa sia di fattori correlati al paziente e al trattamento. In uno studio di piccole dimensioni condotto in pazienti oncologici sottoposti ad intervento programmato di chirurgia addominale o pelvica a cielo aperto, la profilassi con enoxaparina per 4 settimane vs 1 settimana ha determinato una riduzione dell'incidenza di trombosi (4.8% nel gruppo enoxaparina vs 12.0% nel gruppo placebo; $p=0.02$)⁵⁸². Anche se studi successivi hanno mostrato risultati piuttosto contrastanti, vi è consenso nel raccomandare l'estensione della tromboprofilassi a 4-5 settimane post-intervento, preferenzialmente con EBPM, dopo chirurgia maggiore addominale e/o pelvica⁵⁸³. Nella Tabella 15 è riportata una sintesi dei fattori correlati al paziente e alla terapia antitumorale che possono influire sul rischio perioperatorio. Per ulteriori informazioni si rimanda alle linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia⁵⁸⁴.

6.15. Malattia da coronavirus 2019

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una malattia infettiva dovuta a sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In un recente studio osservazionale

che ha incluso 140231 pazienti candidati a NCS, il 2.2% presentava una diagnosi preoperatoria di infezione da SARS-CoV-2⁵⁸⁵. I pazienti sottoposti a intervento chirurgico con infezione da SARS-CoV-2 recente o sviluppatasi in fase perioperatoria sembrano essere ad aumentato rischio di TEV postoperatorio e di mortalità rispetto ai pazienti senza storia di infezione da SARS-CoV-2⁵⁸⁶. Inoltre, la possibile evenienza di danno miocardico correlato al COVID-19 può verosimilmente comportare un aumentato rischio perioperatorio intrinseco di eventi cardiaci avversi^{587,588}.

Ad oggi, non esiste uno screening CV specifico da eseguire nei pazienti con COVID-19 candidati a NCS, nei quali la valutazione preoperatoria del rischio CV correlato all'intervento deve prevedere, oltre alla valutazione generale del rischio descritta in queste linee guida, anche la severità della malattia da COVID-19, la storia di complicanze CV durante l'infezione da SARS-CoV-2 e la capacità funzionale dopo la guarigione. Tali informazioni sono ritenute importanti allo scopo di ottimizzare ulteriormente la tempistica dell'intervento chirurgico e il trattamento delle condizioni CV associate al COVID-19 che impattano sul rischio perioperatorio della NCS⁵⁸⁹.

Nei pazienti con storia di infezione da SARS-CoV-2 resta in gran parte da definire il timing ottimale dell'intervento di NCS. In linea generale, le procedure elettive devono essere differite fino alla completa guarigione e dopo l'ottimizzazione delle comorbidità coesistenti. Dati di registro relativi a pazienti sottoposti a NCS dopo infezione da SARS-CoV-2 riportano un rischio di mortalità e morbidità più elevato nelle 7 settimane successive alla diagnosi di COVID-19⁵⁸⁶. In un altro studio è stato osservato un maggior rischio di complicanze postoperatorie fino a 8 settimane dopo la diagnosi⁵⁹⁰. Tuttavia, occorre sottolineare che quasi tutti i dati disponibili si basano su pe-

Tabella 15. Fattori che possono influire sul rischio perioperatorio durante chirurgia oncologica e strategie preventive.

	Fattori che possono influire sul rischio perioperatorio durante chirurgia oncologica	Strategie preventive
Fattori correlati al paziente	- Fattori di rischio relativi allo stile di vita – fumo, obesità, sedentarietà - Fattori di rischio CV scarsamente controllati – ipertensione, diabete - MCV preesistente, compresa la cardiotossicità da terapia antitumorale - Terapia farmacologica cardiaca associata a più elevato rischio emorragico perioperatorio (es. antiaggreganti e anticoagulanti) - Storia di tumore primario - Tipo di tumore attuale, stadio e localizzazione - Aritmie (dovute ad invasione tumorale del tessuto miocardico, prolungamento indotto del QT, FA o disturbi del sistema nervoso autonomo)	- Trattamento ottimale dei fattori di rischio CV e della MCV - Ottimizzare le strategie preventive contro il TEV e gli eventi tromboembolici arteriosi - Monitoraggio ECG per le aritmie - Correzione di tutte le condizioni pro-aritmiche
Terapia neoadiuvante	- Pregressa terapia antitumorale cardiotossica (specialmente chemioterapia con antracicline e/o trastuzumab; inibitori del checkpoint immunitario, inibitori del VEGF, fluoropirimidina e radioterapia) - Terapie antitumorali associate ad aumentato rischio emorragico perioperatorio (es. antiangiogenici, inibitori di BTK) - Terapie antitumorali associate ad aumentato rischio di aritmie	- Garantire un monitoraggio CV ottimale della terapia neoadiuvante - Ottimizzare le strategie preventive contro il TEV e gli eventi tromboembolici arteriosi

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; FA, fibrillazione atriale; MCV, malattia cardiovascolare; TBK, tirosinchinasi di Bruton; TEV, tromboembolismo venoso; VEGF, fattore di crescita vascolare endoteliale.

riodi di studio con una prevalenza di vaccinazione pari a zero o bassa e non esistono solide evidenze per i pazienti guariti dall'infezione dovuta alle varianti più recenti Delta e Omicron.

Nello statement congiunto dell'American Society of Anesthesiologists e dell'Anesthesia Patient Safety Foundation⁵⁹¹ sulla chirurgia elettiva e la gestione anestesiológica nei pazienti che hanno contratto il COVID-19 viene indicato di differire l'intervento di chirurgia elettiva di 7 settimane nei pazienti non vaccinati che sono asintomatici al momento dell'intervento. In questa categoria di soggetti occorre tenere in considerazione il decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV-2, la presenza e l'intensità dei sintomi cardiopolmonari durante la fase acuta e tardiva e le comorbidità preesistenti, prestando anche attenzione alla persistenza dei sintomi correlati al COVID-19, quali affaticabilità, affanno e discomfort toracico, in quanto tale condizione è associata ad una mortalità postoperatoria più elevata, indipendentemente dal tempo trascorso dalla diagnosi^{588,589}. Allo stato attuale, non esistono evidenze sufficienti per poter formulare delle raccomandazioni per i soggetti vaccinati che contraggono l'infezione.

7. MONITORAGGIO PERIOPERATORIO E GESTIONE ANESTESIOLOGICA

7.1. Monitoraggio perioperatorio

Non esistono RCT prospettici che abbiano valutato la rilevanza prognostica del monitoraggio perioperatorio, ma evidenze precedenti indicano chiaramente che l'utilizzo routinario del monitoraggio migliora la sicurezza delle procedure chirurgiche. In fase intraoperatoria si raccomanda pertanto tassativamente di eseguire il monitoraggio del sistema CV e respiratorio, della temperatura corporea, della trasmissione neuromuscolare e della profondità dell'anestesia^{592,593}.

Il monitoraggio CV di routine prevede l'esecuzione dell'ECG, la misurazione automatica non invasiva della PA a intervalli regolari e la saturazione periferica di ossigeno rilevata mediante pulsossimetro. Per valutare la perfusione tissutale e l'ossigenazione regionale è stata introdotta recentemente la spettroscopia nello spettro vicino all'infrarosso. In casi selezionati, possono essere applicate tecniche di monitoraggio più invasive quali la misurazione continua della PA tramite cateterismo arterioso e il monitoraggio della portata cardiaca. La pressione arteriosa media e la frequenza cardiaca rimangono stabili, anche a fronte di variazioni del 30% della volemia⁵⁹⁴. Il cateterismo cardiaco destro può essere utilizzato per misurare in continuo la pressione venosa centrale e/o la pressione arteriosa polmonare, la pressione di incuneamento capillare polmonare (come espressione della pressione diastolica VS) e la portata cardiaca. Anche se tutte queste variabili sono statiche e non riflettono in maniera affidabile lo stato di riempimento CV, si sono dimostrate in grado di guidare con accuratezza la somministrazione dei liquidi nella metà dei pazienti⁵⁹⁵.

L'utilizzo routinario del cateterismo polmonare è consigliato durante le procedure di NCS, mentre il "gold standard" è rappresentato dall'impiego di variabili dinamiche quali le variazioni di gittata sistolica o della pressione pulsatoria. Inoltre, nei pazienti con compromissione cardiaca sottoposti ad interventi di cardiocirurgia maggiore, come tecnica di monitoraggio intraoperatorio viene sempre più spesso utilizzata l'ETE. Le decisioni relative all'entità del monitoraggio perioperatorio e all'attuazione di strategie specifiche durante

l'intervento di NCS devono sempre basarsi su una valutazione personalizzata del singolo paziente, che tenga conto delle sue condizioni fisiche e della gravità della procedura. Il monitoraggio perioperatorio di base dell'apparato respiratorio consiste nella pulsossimetria e nella capnografia, metodi che sono entrambi non invasivi e facilmente applicabili. La pulsossimetria consente di misurare *in vivo* la saturazione arteriosa di ossigeno, mentre la capnometria permette di determinare le concentrazioni di anidride carbonica a fine espirazione; questi monitor forniscono anche informazioni sullo stato emodinamico globale.

Indipendentemente dalla tecnica anestesiológica adottata e dalle informazioni acquisite tramite i diversi sistemi di monitoraggio, i pazienti devono essere sottoposti a controlli regolari⁵⁹⁶, così come devono essere tenuti sotto controllo le perdite ematiche e il volume urinario e, se necessario, lo stato clinico generale⁵⁹⁷. Particolare attenzione deve essere posta nell'attivare e impostare gli allarmi acustici, giacché un loro utilizzo inadeguato o la mancata risposta agli allarmi intraoperatori possono comportare rischi per il paziente e outcome indesiderati⁵⁹⁸.

7.2. Gestione anestesiológica

La scelta della strategia perioperatoria ottimale deve basarsi su un intenso scambio di informazioni cliniche tra anestesista, cardiologo, chirurgo e altri specialisti di riferimento. Inoltre è assolutamente necessario che qualsiasi strategia proposta sia condivisa e discussa con il paziente, al quale deve essere fornita una descrizione chiara, concisa e facilmente comprensibile dei percorsi previsti e delle aspettative attese nel periodo di assistenza pre-, peri- e postoperatoria, unitamente ad informazioni su cosa aspettarsi dal personale medico e dall'ambiente circostante. Nel 2018 l'ESA ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida per la valutazione preoperatoria dei soggetti adulti candidati a NCS elettiva⁵⁶⁰ e in questa Sezione verranno discussi gli aspetti importanti che riguardano specificatamente i pazienti con fattori di rischio CV o con MCV, tenendo conto dei più recenti sviluppi nella gestione perioperatoria di questa categoria di pazienti.

7.2.1. Stato emodinamico intraoperatorio

La maggior parte delle tecniche anestesiológicas comportano una riduzione del tono simpatico, con conseguente diminuzione del ritorno venoso dovuta ad una maggiore compliance del sistema venoso, a vasodilatazione e al calo pressorio. Pertanto, il mantenimento di un adeguato flusso ematico e di un'adeguata perfusione d'organo è di fondamentale importanza nella gestione anestesiológica, specialmente nel paziente con compromissione CV. Da molti anni ormai è riconosciuta l'importanza di mantenere stabile l'emodinamica perioperatoria⁵⁹⁹.

Negli ultimi anni alcuni studi si sono concentrati sulla relazione tra ipotensione intraoperatoria e outcome postoperatorio. Sulla base dei risultati di una recente revisione sistematica, nella quale sono stati identificati 42 studi che hanno esaminato l'associazione di diverse definizioni di ipotensione intraoperatoria assoluta e relativa con gli outcome avversi post-NCS²¹⁴, sembrerebbe che lo sviluppo di danno d'organo (danno miocardico, ictus, AKI) sia correlato ad un calo della pressione arteriosa media al di sotto di 80 mmHg per almeno 10 min e che il rischio aumenta con il ridursi progressivamente dei valori pressori. Tuttavia, la maggior parte degli studi analizzati

avevano un disegno osservazionale retrospettivo, differivano ampiamente nelle caratteristiche dei pazienti, nonché presentavano definizioni di ipotensione intraoperatoria estremamente variabili. Un recente studio sull'incidenza di ipotensione intraoperatoria in funzione dei differenti cut-off selezionati ha riportato 48 diverse definizioni di ipotensione intraoperatoria che, quando applicate ad una coorte di 15 509 pazienti adulti consecutivi sottoposti a NCS in anestesia generale, si sono tradotte nel riscontro di un episodio di PA sistolica <80 mmHg nel 41% dei pazienti e di almeno un episodio di riduzione della PA sistolica di oltre il 20% rispetto ai valori basali nel 93% dei pazienti. La relazione tra i valori soglia riportati in letteratura e l'incidenza di ipotensione intraoperatoria ha mostrato una curva di incidenza cumulativa ad andamento sigmoide, con una frequenza di ipotensione intraoperatoria compresa tra il 5% e il 99%⁶⁰⁰. Sarebbe quindi che, allo stato attuale, non esista un target pressorio universale per definire l'ipotensione intraoperatoria. Inoltre, negli studi condotti in questo contesto, l'associazione tra ipotensione intraoperatoria e outcome è stata condizionata sia dai valori soglia adottati per definire l'ipotensione sia dal metodo scelto per la rilevazione di ipotensione intraoperatoria⁶⁰¹. Di conseguenza, non è possibile confrontare i diversi studi ed eventuali conclusioni cliniche in base ai risultati riportati sarebbero azzardate. Un recente documento di consenso di esperti è giunto alla conclusione che valori di pressione arteriosa media intraoperatoria <60-70 mmHg sono associati al rischio di danno miocardico, AKI e mortalità e che tali complicanze variano in funzione della severità e della durata dell'ipotensione⁶⁰². Resta

da stabilire se la correzione dell'ipotensione intraoperatoria possa contribuire a migliorare l'outcome postoperatorio ma, ad oggi, solamente uno studio ha affrontato specificamente questo aspetto valutando nell'ambito di un RCT multicentrico su 292 pazienti se una strategia di gestione della PA individualizzata si associ ad una riduzione delle complicanze postoperatorie. Una strategia di gestione individualizzata mirata a mantenere l'oscillazione dei valori di PA sistolica entro il 10% rispetto ai valori normali a riposo ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di disfunzione d'organo postoperatoria rispetto alla pratica standard (38.1% vs 51.7%)⁵²⁸. Questi risultati depongono a favore della personalizzazione delle cure, soprattutto nei pazienti chirurgici ad alto rischio di complicanze cardiache. È importante sottolineare la rilevanza di un approccio fisiopatologico volto al riconoscimento dei meccanismi sottostanti dell'ipotensione intraoperatoria, che tenga conto dell'entità e della severità delle comorbidità di ciascun paziente; solo allora sarà possibile un trattamento personalizzato mirato alla causa dell'ipotensione intraoperatoria (Figura 16).

La severità dell'ipotensione intraoperatoria è determinata sia dalla diminuzione dei valori soglia di PA rispetto al basale sia dalla durata dell'episodio ipotensivo. È importante individuare i meccanismi sottostanti l'ipotensione intraoperatoria, quali simpaticolisi con vasodilatazione, ipovolemia o altre cause più complesse come il danno miocardico perioperatorio. Una volta identificati i meccanismi sottostanti, sarà possibile adottare una strategia terapeutica mirata, che deve tenere conto anche dell'opportunità o meno di sospendere la

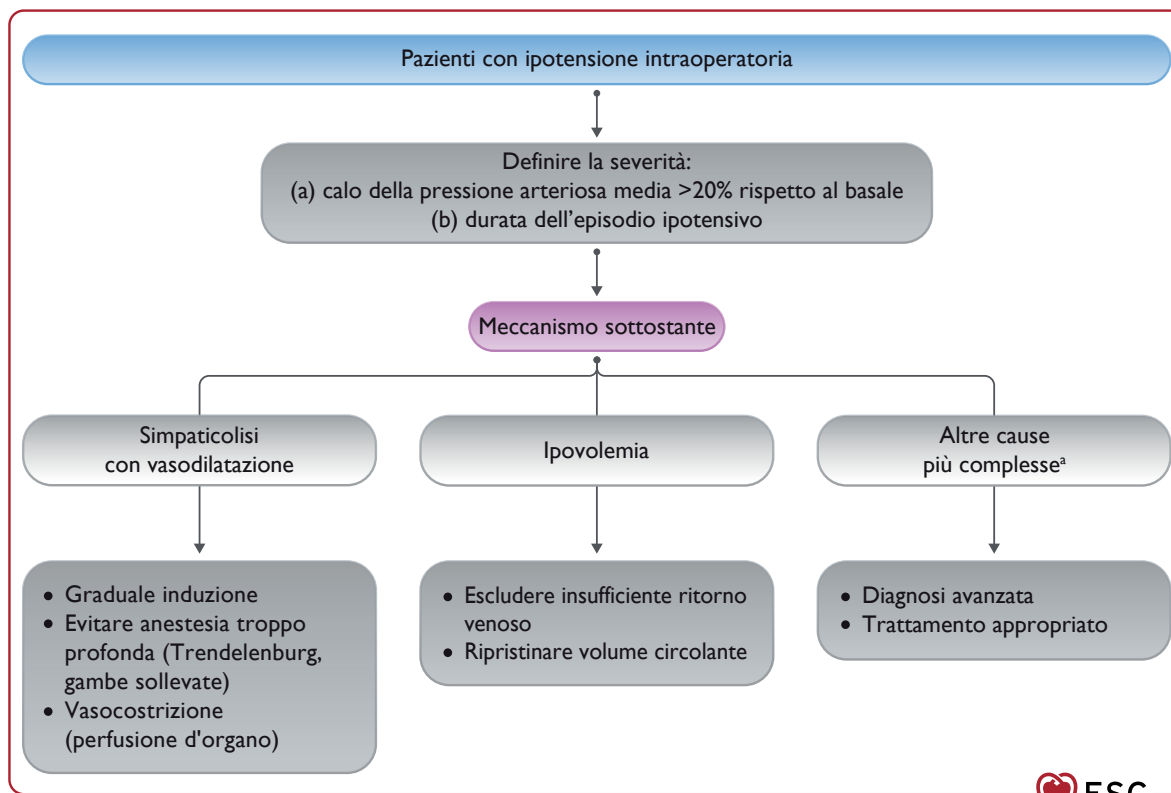


Figura 16. Approccio fisiopatologico all'ipotensione intraoperatoria.

^aEs. danno miocardico perioperatorio.

somministrazione di specifici farmaci vasoattivi cronici, come ACEI o ARB, 24 h prima dell'intervento²¹⁶.

Per l'analisi dettagliata delle strategie di terapia cronica CV si rimanda alla Sezione 5. Da sottolineare che l'outcome postoperatorio è influenzato negativamente non solo dall'occorrenza di ipotensione intraoperatoria, ma anche dallo sviluppo di eventi ipotensivi durante i primi 4 giorni post-intervento⁶⁰³. Per i pazienti adulti sottoposti a NCS non esistono sufficienti evidenze per raccomandare un determinato limite superiore di PA sulla base del quale deve essere istituita la terapia, sebbene valori pressori >160 mmHg sono risultati associati a danno miocardico e IM⁶⁰².

La tachicardia intraoperatoria può avere un impatto negativo sul bilancio di ossigeno miocardico, con conseguente danno miocardico perioperatorio. In un'analisi retrospettiva dei dati di 41 140 pazienti, una frequenza cardiaca ≥ 90 b/min è risultata associata ad un aumentato rischio di danno miocardico⁶⁰⁴, in linea con quanto osservato nello studio VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation)⁶⁰⁵. In un'analisi di pazienti chirurgici ad alto rischio, una frequenza cardiaca >87 b/min a riposo prima dell'esecuzione del CPET preoperatorio si è rivelata fortemente correlata a specifici fenotipi CV, il che spiegherebbe le conseguenze avverse accidentali di trattamenti non personalizzati mirati a prevenire la sola tachicardia intraoperatoria indipendentemente dagli altri fattori emodinamici⁶⁰⁶. Infine, in un recente studio che ha valutato l'associazione tra tachicardia intraoperatoria e un composito di danno miocardico postoperatorio e morte per tutte le cause, è stata evidenziata in particolare l'assenza di una correlazione tra frequenza cardiaca intraoperatoria >90 b/min e l'outcome composito; analogamente, anche valori di frequenza cardiaca >80 b/min o >100 b/min non sono risultati associati all'outcome composito⁶⁰⁷. Nel complesso, quindi, la presunta associazione tra tachicardia intraoperatoria ed outcome perioperatorio sfavorevole è tuttora oggetto di dibattito. Tuttavia, sembra opportuno considerare la tachicardia intraoperatoria come un indicatore di compromissione emodinamica.

7.2.2. Scelta dell'agente anestetico

La scelta del farmaco anestetico da utilizzare è stata sempre ritenuta di scarsa rilevanza ai fini dell'outcome, fermo restando un adeguato supporto delle funzioni vitali. Le evidenze derivate da studi sulla rivascolarizzazione miocardica chirurgica indicano che l'anestesia inalatoria rispetto a quella e.v. si associa a un minor rilascio di troponina dopo l'intervento senza alcun impatto sull'outcome clinico^{599,608}. In un recente studio randomizzato multicentrico di ampie dimensioni è stato riportato un effetto neutro sulla mortalità a 12 mesi in associazione ad un regime anestetico per via inalatoria vs e.v.⁶⁰⁹. Nel contesto della NCS, l'incidenza di eventi cardiaci postoperatori non è influenzata dalla scelta di un regime di anestesia inalatoria o e.v.⁶¹⁰.

7.3. Tecniche loco-regionali

Sono ampiamente noti gli effetti analgesici dell'analgisia neuroassiale. Le principali indicazioni perioperatorie all'analgisia epidurale includono la chirurgia addominale maggiore a cielo aperto e la toracotomia. I possibili benefici aggiuntivi dell'analgisia epidurale, come una più rapida ripresa e minori complicanze postoperatorie, sono ancora oggetto di dibattito^{611,612}.

L'analgisia neuroassiale può indurre un blocco del sistema simpatico che, una volta esteso al quarto dermatoma nella regione toracica, si assiste in alcuni casi ad una riduzione dell'attività simpatica cardiaca con conseguente riduzione della contrattilità miocardica e della frequenza cardiaca ed alterazione delle condizioni di carico cardiaco. Non esistono studi che abbiano valutato specificatamente gli effetti sull'outcome delle tecniche di anestesia neuroassiale in pazienti cardiopatici. I pazienti affetti da patologie cardiache spesso assumono vari tipi di farmaci che interferiscono con la coagulazione; pertanto, quando si ricorre all'uso del blocco neuroassiale si deve prestare attenzione a garantire un'adeguata capacità coagulativa⁶¹³.

La ricerca attuale si sta concentrando su possibili tecniche alternative all'analgisia neuroassiale con analoghi effetti sul controllo del dolore perioperatorio nei pazienti con comorbidità cardiache sottoposti a NCS, fra cui l'analgisia e.v., l'infiltrazione continua della ferita chirurgica, il blocco paravertebrale e blocchi nervosi selettivi.

7.4. Terapia emodinamica perioperatoria mirata

La terapia mirata si prefigge di ottimizzare la performance CV al fine di conseguire un apporto di ossigeno normale o addirittura sovranormale ai tessuti, ottimizzando il precarico e la funzione inotropica utilizzando target emodinamici predefiniti. A differenza dei segni clinici o della terapia standard guidata dalla pressione nelle arterie, la terapia emodinamica mirata si basa sulla reattività al flusso o a fluidi di variabili emodinamiche, come la gittata sistolica, la risposta ai carichi di liquidi, le variazioni della gittata sistolica e della pressione pulsatoria o un'analogia ottimizzazione della portata cardiaca. La terapia mirata prevedeva inizialmente l'uso di un catetere arterioso polmonare ma recentemente sono state sviluppate tecniche meno invasive, quali l'eco-Doppler transesofageo, tecniche di diluizione transpolmonare e l'analisi avanzata dei parametri dinamici derivati dalla forma d'onda della PA. La gestione dei liquidi mirata, istituita precocemente nella giusta coorte di pazienti e con un protocollo ben definito, si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità e la morbidità postoperatorie⁶¹⁴⁻⁶¹⁸.

7.5. Gestione postoperatoria

Alcuni studi hanno dimostrato che è possibile stratificare il rischio di complicanze postoperatorie e di mortalità utilizzando semplicemente lo score chirurgico di Apgar, in base al quale alcuni pazienti potrebbero venire reindirizzati in unità ad alta intensità di cura. L'importanza di tale stratificazione del rischio è sottolineata dai risultati dell'EuSOS, uno studio di coorte di 7 giorni che ha incluso 46 539 pazienti adulti consecutivi sottoposti a NCS in 498 ospedali di 28 paesi europei: 1855 pazienti (4%) sono deceduti prima della dimissione ospedaliera, dei quali 1358 (73%) non sono stati ricoverati in terapia intensiva nell'intero periodo postoperatorio⁷. Negli ultimi anni questo concetto di "failure-to-rescue" ha suscitato grande interesse nell'ambito della medicina perioperatoria e sono state proposte diverse strategie in merito a questo aspetto⁶¹⁹⁻⁶²².

Il 5-10% dei pazienti sviluppa dolore postoperatorio severo che può determinare un aumento dell'attività simpatica, ritardando così il processo di guarigione^{623,624}. In uno studio recente, l'intensità media del dolore nelle prime 72 h post-intervento è risultata significativamente associata a danno miocardico nei pazienti sottoposti a NCS⁶²⁵, evidenziando l'im-

portanza di un'efficace analgesia postoperatoria per ridurre il rischio CV postoperatorio.

Il ruolo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel trattamento del dolore postoperatorio nei pazienti cardiaci sottoposti a NCS è tutt'oggi fonte di dibattito. Fra tutti i FANS non selettivi, il diclofenac è quello che comporta il più alto rischio CV^{626,627}. L'ibuprofene e il celecoxib sembrano comportare lo stesso rischio CV⁶²⁸, mentre il naproxene ha un profilo di sicurezza CV migliore rispetto a diclofenac ed ibuprofene^{629,630}. Uno studio randomizzato ha dimostrato che parecoxib e valdecoxib non inducono un aumento degli eventi tromboembolici nei pazienti sottoposti a NCS, così come in una metanalisi di 32 studi randomizzati non è stato riscontrato un aumento del rischio CV con l'impiego di parecoxib/valdecoxib vs placebo⁶³¹, e in uno studio osservazionale monocentrico su oltre 10.000 pazienti sottoposti ad artroplastica non è stata rilevata alcuna associazione tra l'uso di FANS e lo sviluppo di IM postoperatorio⁶³². Viceversa, in un'altra metanalisi di 3 studi randomizzati per un numero complessivo di 2604 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, è stato evidenziato un rischio di 2.3 volte superiore di MACE nel gruppo trattato con inibitori della ciclossigenasi-2. Secondo quanto raccomandato nel position paper del Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy dell'ESC, i FANS, ad eccezione dell'aspirina, non devono generalmente essere utilizzati nei pazienti con MCV accertata o ad alto rischio di MCV⁶³³.

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il monitoraggio perioperatorio e la gestione anestesiológica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS ad alto rischio si raccomanda di applicare una terapia emodinamica mirata allo scopo di mantenere una stabilità CV ottimale ⁶¹⁴⁻⁶¹⁸ .	I	A
Si raccomanda di prevenire l'insorgenza di dolore acuto postoperatorio ⁶¹⁴ .	I	B
Nella fase intraoperatoria si raccomanda di prevenire un calo della pressione arteriosa media di oltre il 20% rispetto ai valori basali o valori <60-70 mmHg per ≥10 min allo scopo di ridurre al minimo il rischio di disfunzione d'organo nel postoperatorio ^{214,600-602,634} .	I	B
I FANS, ad eccezione dell'aspirina, non sono raccomandati come analgesici di prima scelta nei pazienti con MCV accertata o ad alto rischio di MCV ^{633,635} .	III	B

CV, cardiovascolare; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; MCV, malattia cardiovascolare; NCS, chirurgia non cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8. COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI PERIOPERATORIE

La rilevazione delle complicanze CV perioperatorie implica alcune particolari problematiche. Innanzitutto, a causa dell'anestesia e dell'analgesia, lo sviluppo di PMI, che rappresenta la complicanza CV più frequente, decorre in maniera quasi del tutto asintomatica in circa il 90% dei pazienti, rimanendo quindi non diagnosticato nella pratica clinica di routine in assenza della sorveglianza per PMI^{41,101,111,413,636-641}. Inoltre, il dolore postope-

riorio, la nausea, le ferite chirurgiche e i drenaggi possono interferire con l'identificazione precoce di disturbi cardiaci acuti, quali PMI, sindrome Takotsubo, tachiaritmie e SC acuto. Infine, generalmente i cardiologi non sono direttamente coinvolti nell'assistenza postoperatoria e quindi la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo delle complicanze cardiache vengono eseguiti da medici non cardiologi, a volte non sufficientemente addestrati ad identificare precocemente eventuali disturbi cardiaci acuti. In considerazione della prevalenza relativamente elevata di complicanze cardiache, della loro elevata morbilità e mortalità e della disponibilità di terapie efficaci, nei pazienti ad alto rischio (con CAD accertata, PAD, DM insulino-dipendente o sintomi indicativi di disturbi cardiaci) sottoposti a NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda un alto grado di consapevolezza unitamente alla sorveglianza per PMI allo scopo di prevenire tali problematiche^{41,101,109-111,118,413,636-639,642,643}. Ogni misura che si intende adottare deve essere rigorosamente concordata con il chirurgo di riferimento.

I disturbi cardiaci cronici, come la CAD, sembrano fornire un substrato per le complicanze cardiache sia durante che dopo l'intervento chirurgico^{41,413,636,637}. Diverse condizioni croniche correlate (es. diabete e insufficienza renale), che sono probabilmente surrogati di malattie cardiache non diagnosticate, sono anche fortemente associate a complicanze cardiache perioperatorie (Figura 17)^{41,413,636,637}.

Condizioni acute come traumi, interventi chirurgici e l'anestesia stessa inducono l'attivazione del sistema nervoso simpatico, infiammazione, stress, stati di ipercoagulabilità e catabolici, che possono innescare lo sviluppo di complicanze cardiache^{41,413,636,637}. Il rischio di complicanze CV dopo NCS è più alto nell'immediato periodo perioperatorio, ma sembra comunque rimanere elevato per un "periodo vulnerabile" prolungato di 3-5 mesi⁸.

8.1. Infarto/danno miocardico perioperatorio

Per PMI si intende un danno acuto dei cardiomiociti (con rilascio postoperatorio di hs-cTnT/I) accompagnato o meno da sintomatologia, con o senza evidenza di ischemia miocardica acuta all'ECG o ai test di imaging. La presenza di PMI può essere identificata in maniera rapida ed affidabile unicamente con un'attività di sorveglianza mediante la determinazione dei livelli di hs-cTnT/I sia prima che più volte dopo l'intervento (es. dopo 24 e 48 h). Nello studio BASEL-PMI, circa il 15% dei pazienti con CAD/PAD preesistente o di età >65 anni sottoposti a intervento di NCS hanno sviluppato PMI⁸. Considerato che la maggior parte dei PMI si verifica durante l'intervento o nell'immediato postoperatorio, quando cioè vengono somministrate alte dosi di anestetici e/o analgesici, il 90% dei pazienti con PMI non manifesta sintomi tipici e quindi la sua presenza sfugge alla rilevazione nella pratica clinica routinaria^{41,101,111,413,636-639}. Ciò è motivo di estrema preoccupazione, in quanto il rischio di mortalità associato a PMI è elevato sia nei pazienti asintomatici^{41,101,111,413,636-639}, sia nei pazienti senza evidenze suggestive di ischemia miocardica all'ECG e/o ai test di imaging^{8,41,101,109-111,118,413,564,636-639,641}. Complessivamente, nei pazienti che sviluppano PMI la mortalità a 30 giorni si aggira intorno al 10%^{8,41,101,109-111,118,413,564,636-639,641} e, ad oggi, non esiste un intervento che si sia inequivocabilmente dimostrato efficace nel prevenirne l'occorrenza^{185,644}.

È importante sottolineare che il PMI non è una malattia omogenea; al contrario, diverse fisiopatologie e fenotipi clinici possono sottendere il PMI (Figura 18). Per poter classifi-

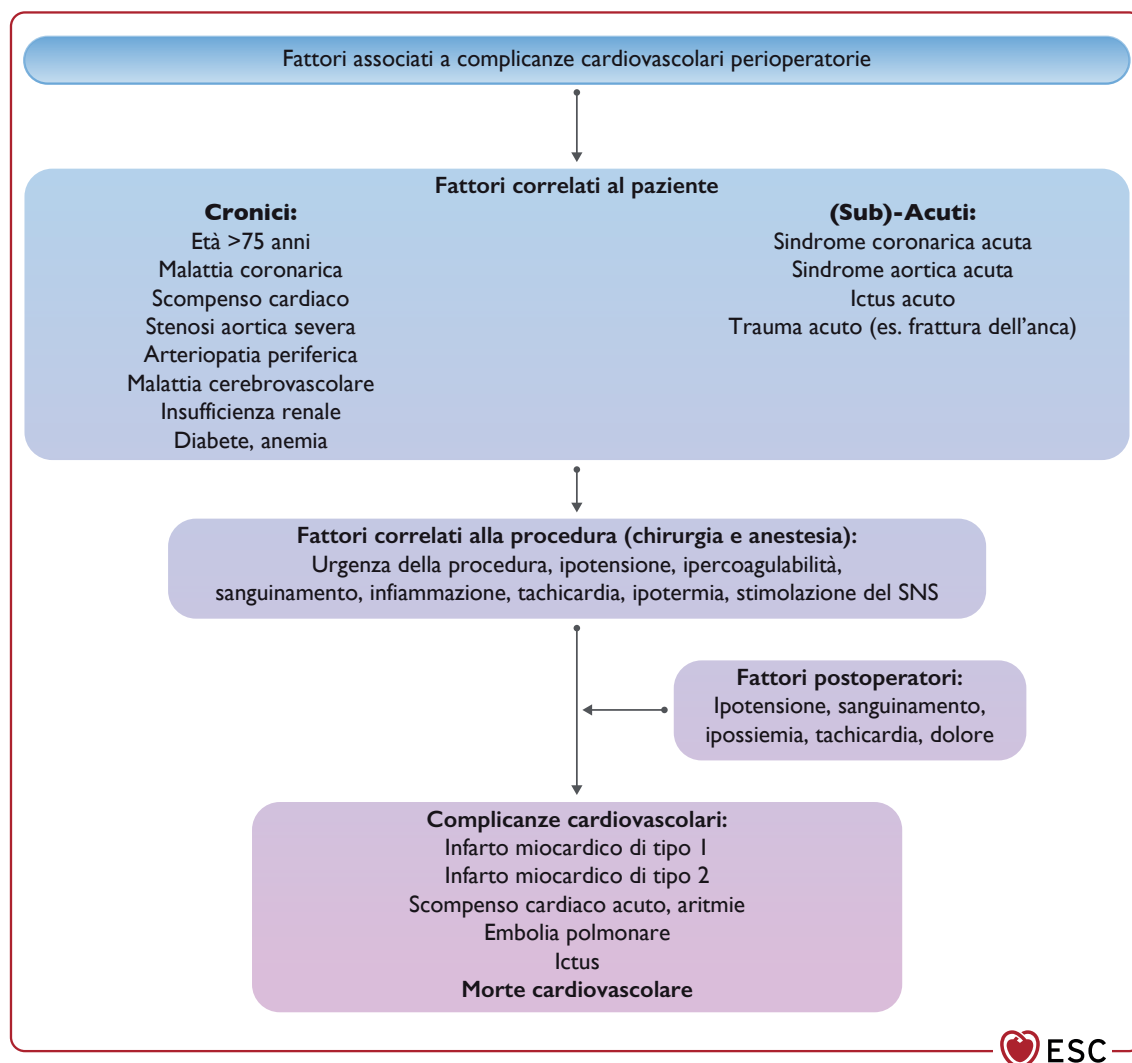


Figura 17. Fattori associati a complicanze cardiovascolari perioperatorie. SNS, sistema nervoso simpatico.

care un paziente con PMI come colpito da IM perioperatorio, secondo la quarta definizione universale di IM, deve presentare almeno un criterio aggiuntivo (dolore ischemico; alterazioni ischemiche all'ECG; evidenza ai test di imaging di nuova perdita di miocardio vitale o di nuove anomalie della cinesi parietale regionale dal pattern compatibile con un'eziologia ischemica; e identificazione di un trombo alla coronarografia)⁶⁴³. Poiché spesso inizialmente non è chiaro se il paziente finirà col presentare i criteri per IM perioperatorio, nella valutazione iniziale si preferisce utilizzare il termine più ampio di PMI. Al fine di interpretare correttamente l'eziologia di concentrazioni elevate postoperatorie di hs-cTnT/I, è necessaria una concentrazione preoperatoria al basale per determinare se l'aumento è acuto o cronico (vedi Sezione 4)⁶⁴³. Allo scopo di identificare la fisiopatologia sottostante e di stabilire la terapia causale, è molto importante eseguire un work-up sistematico e differenziare precocemente le cause primarie non cardiache (es. sepsi severa, embolia polmonare) da quelle cardiache, come l'IM di tipo 1 o 2, le

tachiaritmie e lo SC acuto (Figure 18 e 19). Per il work-up, l'ETT si rivela utile nella maggior parte dei pazienti con PMI.

L'espressione "danno miocardico dopo NCS" (MINS) è stata utilizzata per identificare un sottogruppo selezionato di pazienti con PMI cardiaco, nei quali si riteneva che il danno cardiomiocitario fosse verosimilmente dovuto a CAD con ischemia miocardica (vale a dire secondaria a uno squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno o a trombosi), in assenza di uno stress fisiologico chirurgico atipico e di evidenze suggestive di un'eziologia cardiaca diversa dalla CAD, come FA rapida o SC acuto^{101,109,638,641,642,645,646}. In circa la metà dei pazienti con PMI non è possibile accertare la fisiopatologia sottostante in maniera affidabile sulla base dei reperti comunemente disponibili, ma si presume che sia ascrivibile ad IM di tipo 2 dovuto ad ipotensione relativa o non documentata, oppure imputabile ad IM di tipo 1 o a EP rimasti non diagnosticati nel caso in cui l'angio-TC non sia stata ancora eseguita in fase postoperatoria^{110,647}. È quindi importante sottolineare che la sorveglianza per PMI

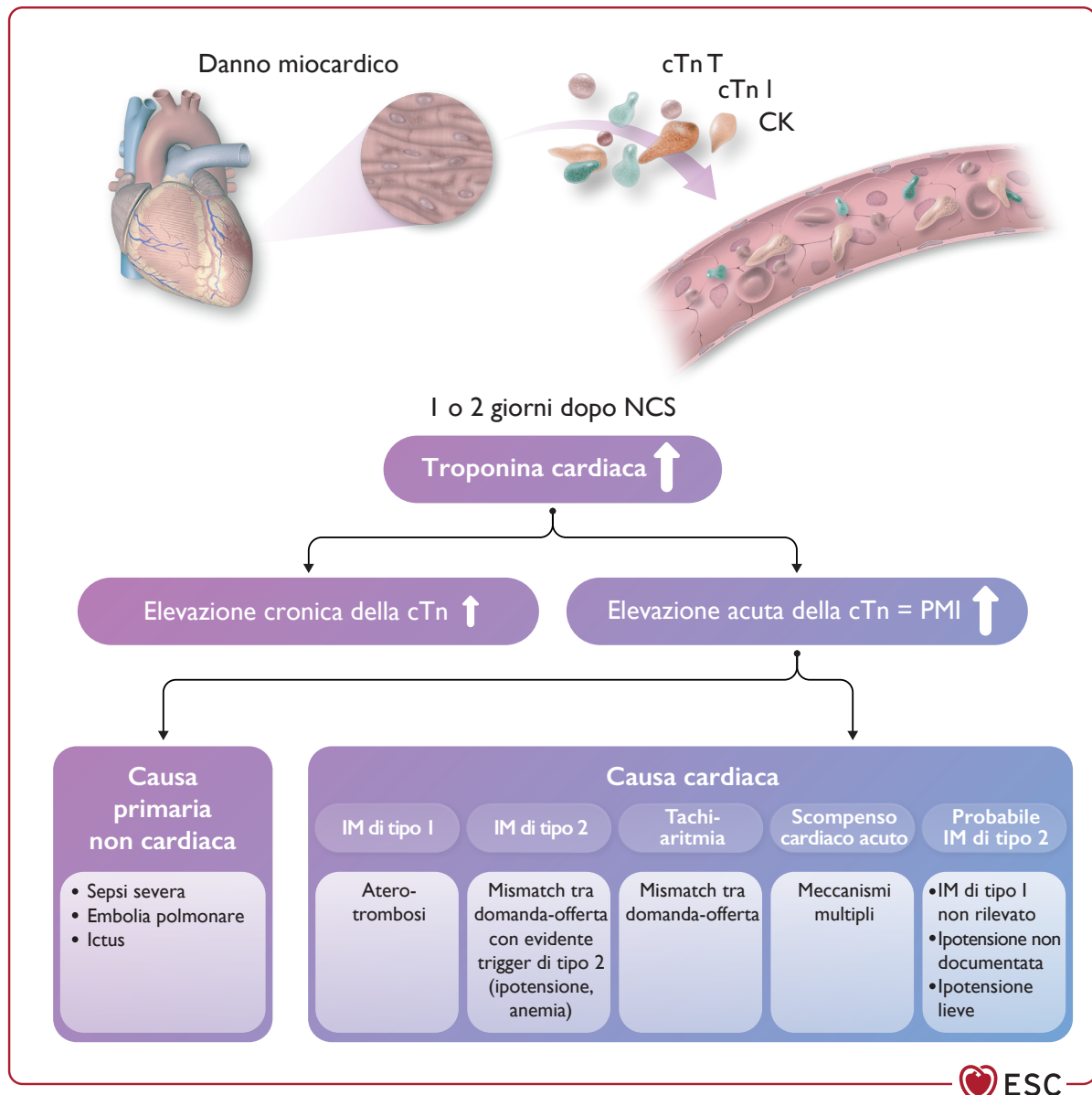


Figura 18. Diagnosi differenziale sulla base dell'elevazione dei livelli di troponina cardiaca nella fase postoperatoria.

CK, creatininas; cTnI, troponina cardiaca I; cTnT, troponina cardiaca T; IM, infarto/danno miocardico perioperatorio. Occorre essere consapevoli che il giudizio del medico nel classificare l'IM di tipo 1 vs 2 nel contesto perioperatorio può rivelarsi meno accurato rispetto ai contesti non chirurgici⁶⁴⁷.

può contribuire anche ad identificare quei disturbi essenzialmente non cardiaci che comportano conseguenze terapeutiche immediate, come nel caso dell'EP, e che viceversa non verrebbero rilevati.

La prevalenza di PMI dipende sia da fattori correlati al paziente e alla procedura che da fattori postoperatori, nonché dall'estensione minima richiesta di danno miocardico acuto, quantificata sulla base dell'aumento assoluto dei livelli di hs-cTnT/I (es. al di sopra del 99° percentile del limite superiore di normalità [ULN]) rispetto ai valori pre-intervento^{8,41,101,109-111,118,413,564,636-639,641,648}. Un aumento assoluto al di sopra dell'ULN rispetto alle concentrazioni preoperatorie, che può essere facilmente determinato utilizzando qualsiasi test

per la hs-cTnT/I, si è sistematicamente dimostrato associato a un aumento rilevante della mortalità a 30 giorni e a lungo termine e ad altre complicanze cardiache postoperatorie non fatali; tale valore soglia è quindi raccomandato per l'utilizzo clinico^{8,41,101,109-111,118,413,564,636-639,641,648}, anche se sono necessari ulteriori studi per definire i valori soglia ottimali. Dati recenti indicano che la sorveglianza per PMI è costo-efficace^{117,119}.

L'identificazione della fisiopatologia maggiormente plausibile è fondamentale per poter selezionare la terapia più appropriata. I dati derivati da un'ampia coorte retrospettiva monocentrica indicano che il coinvolgimento di un cardiologo nel work-up e nel procedimento terapeutico di questi pazienti si associa ad una minore mortalità⁶⁴⁹. La mortalità

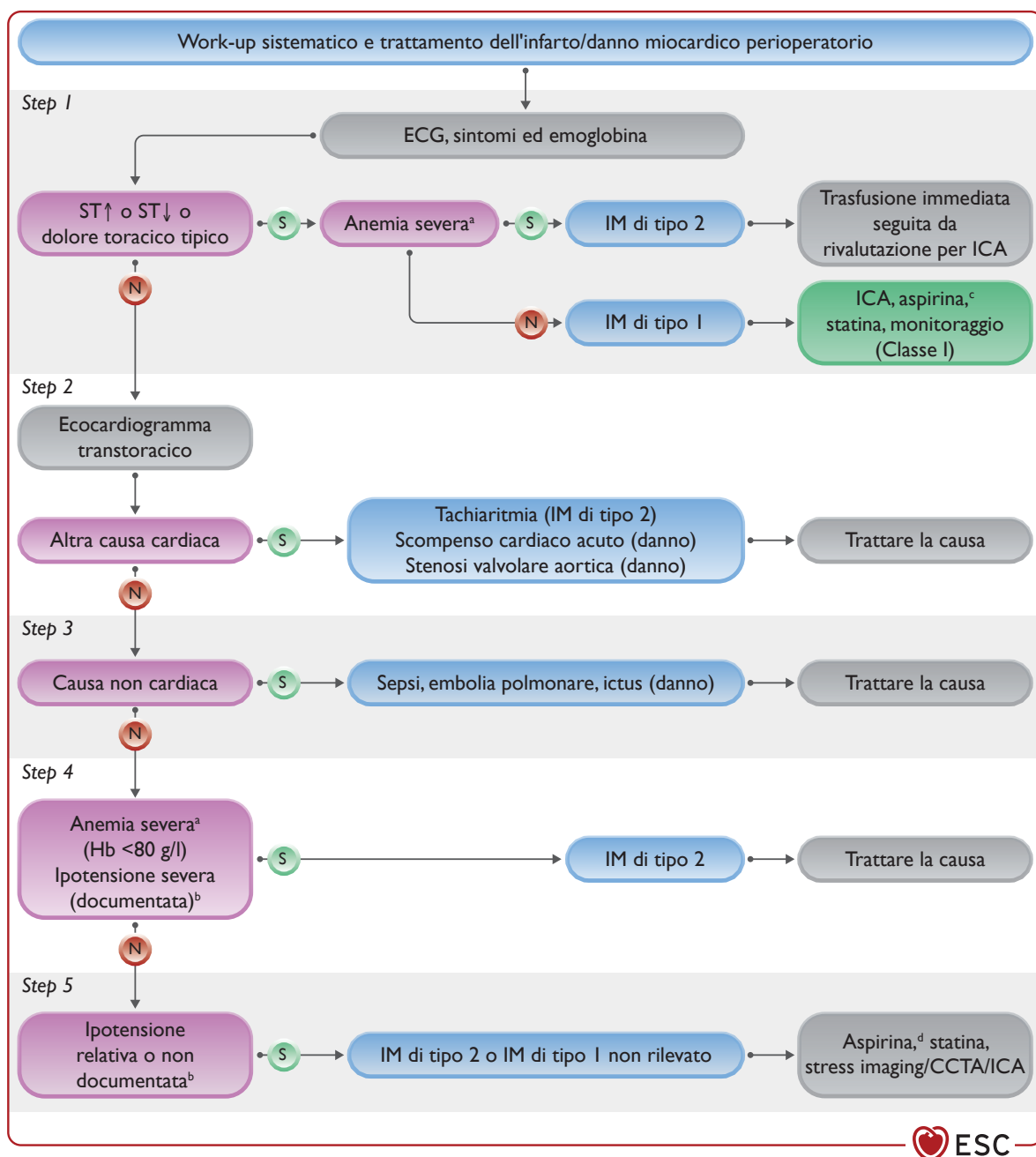


Figura 19. Work-up sistematico (eziologia) e trattamento dell'infarto/danno miocardico perioperatorio.

CCTA, angio-tomografia computerizzata; ECG, elettrocardiogramma; Hb, emoglobina; ICA, angiografia coronarica invasiva; IM, infarto miocardico; N, no; S, sì; ST, tratto ST.

Nella maggior parte dei pazienti con IM di tipo 2 o IM di tipo 1 silente deve essere programmato stress imaging o CCTA/ICA ambulatoriale dopo la dimissione in base ai sintomi prima e dopo l'intervento e alla presenza di malattia coronarica nota.

^aO sanguinamento attivo.

^bO altro trigger di IM di tipo 2 come ipossiemia, tachicardia, ipertensione.

^cDuplicata terapia antiaggregante dopo impianto di stent coronarico.

^dPossibilmente in combinazione con dabigatran 110 mg bid.

differisce in maniera considerevole a seconda del fenotipo: la mortalità da ogni causa a 30 giorni e il composito di morte CV a 30 giorni, aritmie potenzialmente fatali, IM acuto dopo 3 giorni dall'intervento e deterioramento della funzione cardiaca sono più elevati nei pazienti con SC acuto e PMI ad eziologia primariamente extracardiaca, come sepsi severa o

EP, mentre sono moderatamente elevati nei pazienti con IM di tipo 1 e tachiaritmie e lievemente più elevati nei pazienti con probabile IM di tipo 2¹¹⁰. I pazienti con IM di tipo 2 sono generalmente trattati alla stregua di quelli che presentano IM di tipo 1, pur in mancanza di sufficienti evidenze a supporto di tale pratica.

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, 1754 pazienti (età media 70 anni) che avevano sviluppato MINS (prevalentemente dopo interventi di chirurgia ortopedica, generale e vascolare) sono stati randomizzati (in un rapporto 1:1) nei 35 giorni successivi a trattamento con dabigatran 110 mg bid per via orale o placebo⁶⁵⁰. Il 60% dei pazienti assumeva già aspirina o un inibitore del recettore P2Y₁₂. La concentrazione mediana di picco di hs-cTn associata alla diagnosi di MINS era pari a 82 ng/l. Oltre il 90% degli eventi di MINS si è verificato in assenza di sintomi o segni clinici di ischemia cardiaca. La somministrazione di dabigatran/placebo è stata iniziata con una mediana di 6 giorni post-intervento e il tempo medio in terapia è stato di 9 mesi. Nei pazienti con MINS, l'outcome primario composito di efficacia costituito da complicanze vascolari maggiori – mortalità vascolare, IM, ictus non emorragico, trombotosi arteriosa periferica, amputazione e TEV sintomatico – si è verificato in un minor numero di pazienti randomizzati a dabigatran vs placebo (97 [11%] su 877 pazienti vs 133 [15%] su 877 pazienti; HR 0.72; IC 95% 0.55-0.93; p=0.0115). Non è stato osservato un aumento dei sanguinamenti maggiori. Sulla base di questi dati, nei pazienti con MINS a basso rischio emorragico può essere preso in considerazione di iniziare il trattamento con dabigatran 110 mg bid per via orale circa 1 settimana dopo l'intervento di NCS.

8.2. Infarto miocardico spontaneo (dopo 48h)

Nei pazienti sottoposti a NCS maggiore con CAD accertata, PAD o di età >65 anni, l'incidenza di IM spontaneo dopo 48h dall'intervento sembra attestarsi intorno allo 0.5% a 30 giorni e all'1-2% a 1 anno⁸. Nell'immediato periodo postoperatorio (<5 giorni), il rischio di sanguinamenti rappresenta una delle principali preoccupazioni che limita l'utilizzo della terapia antiaggregante e anticoagulante, a seconda del sito chirurgico e dell'entità dell'intervento. Per gli altri aspetti, in linea generale devono essere applicati gli stessi principi previsti per il trattamento dell'IM attenendosi alle raccomandazioni riportate nelle linee guida specifiche^{98,171}.

8.3. Sindrome Takotsubo

Nessuno degli studi nei quali era previsto lo screening per PMI ha utilizzato l'ecocardiografia in tutti i pazienti durante il work-up e quindi l'incidenza di sindrome Takotsubo perioperatoria non è nota. Una maggiore consapevolezza nel contesto extrachirurgico ha portato ad un aumento sostanziale dei casi rilevati di sindrome Takotsubo e pertanto si incoraggia fortemente l'esecuzione dell'ETT nel work-up del PMI. Evidenze aneddotiche indicano che l'incidenza possa verosimilmente essere superiore a quanto stimato nel contesto perioperatorio^{8,41,101,109-111,118,413,564,636-639,641,644}.

8.4. Scompenso cardiaco acuto

Nei pazienti sottoposti a NCS maggiore con CAD accertata, PAD o di età >65 anni, l'incidenza di SC acuto postoperatorio sembra essere dell'1-2% a 30 giorni e del 4-6% a 1 anno⁸, a cui contribuisce in modo determinante la presenza di SC cronico preesistente sia diagnosticato che non diagnosticato e il carico volumico nella fase perioperatoria e postoperatoria. In mancanza di studi che abbiano valutato specificatamente lo SC acuto postoperatorio, devono essere applicati gli stessi principi generali previsti per il work-up diagnostico e terapeutico dello SC acuto⁶⁵¹.

8.5. Tromboembolismo venoso

L'incidenza di TEV nella fase perioperatoria non è attualmente nota ed è verosimilmente sottostimata a causa della mancanza di metodi di screening sistematici e della limitata validità degli strumenti diagnostici in questo contesto (es. D-dimero, sintomi tipici del dolore). Il TEV è associato ad un'elevata mortalità perioperatoria (17%)³²². Il tipo di chirurgia (es. artroplastica dell'anca ad alto rischio, prostatectomia a cielo aperto, chirurgia a cielo aperto per neoplasia maligna), l'insufficienza renale acuta, l'IM e l'infezione postoperatoria sono tutti fattori di rischio per TEV/EP postoperatori³²². La stratificazione dell'estensione dell'embozia (es. massiva, submassiva o subsegmentaria; ad alto rischio, a rischio intermedio alto/basso o a basso rischio) è importante ai fini della stima del rischio di mortalità e per guidare la strategia terapeutica⁶⁵². L'EP deve essere sospettata nei pazienti che presentano PMI non imputabile ad una specifica causa. Allo scopo di identificare i pazienti con EP che necessitano di terapia aggressiva è essenziale effettuare uno stretto monitoraggio dello stato emodinamico e della funzione VD (mediante ecocardiografia o TC). Allo stato attuale non esistono sufficienti evidenze per stabilire quale sia la terapia antitrombotica più adeguata per i pazienti che sviluppano EP nella fase postoperatoria, in quanto nei precedenti trial un recente intervento di chirurgia maggiore o condizioni di trauma maggiore costituivano una controindicazione alla terapia trombolitica o anticoagulante⁶⁵³. Nei pazienti con EP massiva, alcune casistiche di piccole dimensioni depongono a favore dell'utilizzo della trombolisi sistemica, della trombectomia chirurgica⁶⁵⁴ o delle terapie transcateretere. In linea generale, la terapia anticoagulante, preferibilmente con EBPM o fondaparinux, deve essere istituita quanto prima possibile⁶⁵² e la TAO, preferibilmente con NOAC che comportano un minor rischio di sanguinamento, deve essere iniziata il prima possibile e proseguita per almeno 3 mesi, a seconda della funzione renale postoperatoria e del rischio di sanguinamento⁶⁵².

La terapia trombolitica di salvataggio, quando possibile, è raccomandata nei pazienti con EP e deterioramento emodinamico in trattamento anticoagulante nella fase postoperatoria, tenendo conto del rischio di sanguinamento⁶⁵². In alternativa alla terapia trombolitica per EP massiva, nei pazienti con deterioramento emodinamico in trattamento anticoagulante, in particolare se ad alto rischio emorragico, devono essere presi in considerazione l'embolectomia chirurgica o il trattamento percutaneo transcateretere.

8.6. Fibrillazione atriale e altre aritmie rilevanti

La FA postoperatoria, intesa come FA di nuova insorgenza che si sviluppa nell'immediato periodo postoperatorio, ha un'incidenza compresa tra il 2% e il 30%, con un picco nei 2-4 giorni post-intervento^{655,656}. Anche se molti episodi di FA terminano spontaneamente ed alcuni sono anche asintomatici, la FA postoperatoria si associa ad un rischio 4-5 volte più elevato di recidiva nei 5 anni successivi ad un intervento di cardiocirurgia, mentre il rischio di ricorrenza dopo NCS risulta meno definito⁶⁵⁶⁻⁶⁶⁰. Da sottolineare che la FA postoperatoria costituisce fattore di rischio per ictus, IM e morte rispetto ai pazienti che non sviluppano FA postoperatoria^{656,658,661}. La FA postoperatoria può anche indurre instabilità emodinamica, prolungare la durata dell'ospedalizzazione, causare infezioni, complicanze renali e sanguinamenti, e comportare un aumento della mortalità intraospedaliera e dei costi sanitari⁶⁶²⁻⁶⁶⁴. Nella Figura 20 sono delineati i principi fondamentali della prevenzione e del trattamento della FA postoperatoria.

Prevenzione preoperatoria della FA

- Ottimizzare l'emodinamica
- Correggere lo squilibrio elettrolitico
- Identificare i pazienti ad aumentato rischio di FA postoperatoria

Profilassi farmacologica della FA:

- Continuare i beta-bloccanti (se terapia cronica)
- Altri AADs in pazienti selezionati

Nella fase perioperatoria

Gestione dei pazienti con FA intra- e postoperatoria

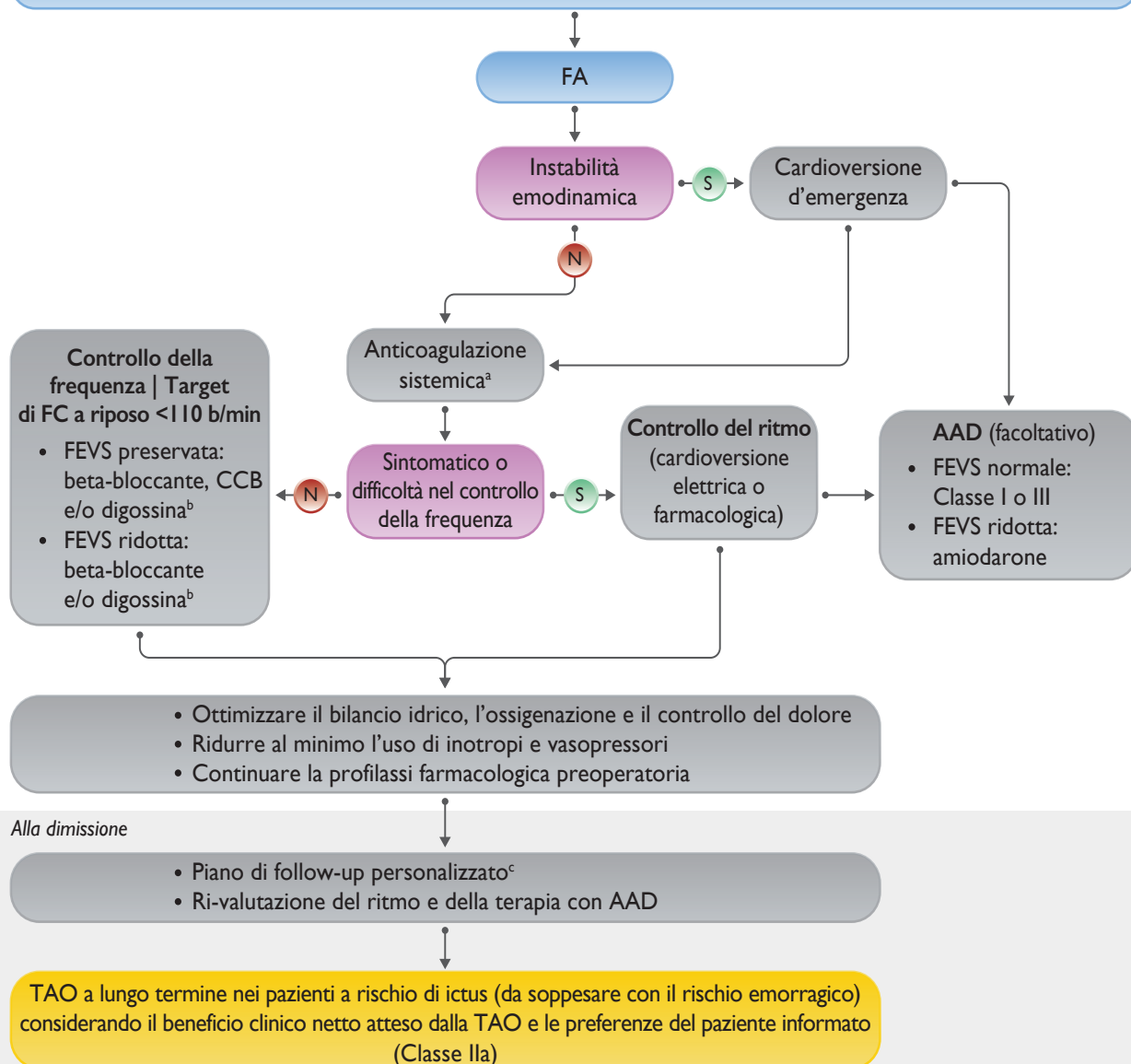


Figura 20. Prevenzione e gestione della fibrillazione atriale (FA) postoperatoria.

AAD, farmaci antiaritmici; CCB, calcio-antagonisti; FC, frequenza cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; N, no; S, sì; TAO, terapia anticoagulante orale.

^aIn base al CHA₂DS₂-VASc score e al rischio emorragico postoperatorio.

^bNella fase acuta postoperatoria, a meno che non si riscontrino elevati valori pressori, è preferibile la combinazione di beta-bloccante a basse dosi con dose di carico di digossina allo scopo di evitare l'insorgenza di ipotensione.

^cDeve comprendere una visita cardiologica entro i primi 3 mesi.

Adattata da Linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA⁹⁹.

8.6.1. Prevenzione della fibrillazione atriale postoperatoria

L'utilizzo preoperatorio di beta-bloccanti è associato a una ridotta incidenza di FA postoperatoria^{204,665-667}, ma non di eventi avversi maggiori quali morte, ictus o AKI⁶⁶⁸. Da sottolineare che in un RCT di ampie dimensioni la somministrazione perioperatoria di metoprololo è risultata associata ad un aumentato rischio di mortalità¹⁸⁵. In una metanalisi, l'amiodarone (per via orale o e.v.) si è dimostrato altrettanto efficace dei beta-bloccanti nel ridurre la FA postoperatoria²⁰⁷ e la loro combinazione è risultata più efficace rispetto alla sola terapia beta-bloccante²⁰⁸. Dosi cumulative più basse di amiodarone (<3000 mg) possono teoricamente essere efficaci comportando minori eventi avversi⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹. I dati disponibili a supporto di altre opzioni terapeutiche, come statine^{672,673}, magnesio⁶⁷⁴, sotalolo⁶⁶⁶, colchicina⁶⁷⁵ o corticosteroidi⁶⁷⁶, non sono sufficientemente solidi^{677,678}.

8.6.2. Gestione della fibrillazione atriale postoperatoria

8.6.2.1. Controllo della frequenza e/o del ritmo

Nei pazienti emodinamicamente instabili con FA postoperatoria è indicata la cardioversione elettrica in emergenza o, quando possibile, la cardioversione farmacologica (mediante somministrazione e.v. di amiodarone⁶⁶⁶ o vernakalant⁶⁷⁹, compatibilmente con la situazione clinica)⁹⁹. Nei pazienti emodinamicamente stabili con FA postoperatoria deve invece assolutamente essere conseguito un controllo ottimale della frequenza ventricolare durante l'aritmia (utilizzando, ad esempio, beta-bloccanti o verapamil a seconda della necessità). La FA postoperatoria si risolve spesso spontaneamente e non richiede quindi la cardioversione d'emergenza, ma qualora debba essere eseguita nei pazienti che mostrano FA persistente per oltre 48h, devono essere ottemperati i principi della tromboprofilassi peri-cardioversione (vale a dire può essere eseguita solo dopo aver escluso la presenza di trombi in atrio sinistro all'ETE e dopo un periodo di anticoagulazione orale di 3 settimane). Da sottolineare che in un RCT condotto in pazienti con FA postoperatoria dopo intervento di cardiocirurgia non è stato documentato alcun beneficio clinico netto sul ritmo (in termini di raggiungimento e mantenimento del ritmo sinusale) rispetto ad una strategia di controllo della frequenza⁶⁸⁰. Pertanto, nei pazienti con FA postoperatoria emodinamicamente stabile, la scelta se adottare una strategia di controllo della frequenza piuttosto che del ritmo deve essere basata sulla sintomatologia e su un processo decisionale informato condiviso con il paziente⁹⁹.

8.6.2.2. Prevenzione delle complicanze

tromboemboliche correlate alla fibrillazione atriale

In tutti i pazienti con FA deve essere valutata l'opportunità di instaurare quanto prima l'anticoagulazione terapeutica durante il trattamento intraospedaliero sulla base del rischio individuale di ictus (CHA₂DS₂-VASC score) e del rischio emorragico post-chirurgia. In un'ampia metanalisi, nei pazienti con FA postoperatoria è stato riportato un rischio più elevato del 62% di ictus precoce e del 37% di ictus a lungo termine rispetto ai pazienti che non avevano sviluppato FA postoperatoria (con un'incidenza di ictus a lungo termine del 2.4% vs 0.4%) e un rischio più elevato del 44% e 37% rispettivamente di mortalità precoce e a lungo termine⁶⁶¹. Da sottolineare che la FA postoperatoria è risultata più frequentemente associata al rischio di ictus a lungo termine nei pazienti sottoposti a NCS

(HR 2.00; IC 95% 1.70-2.35) rispetto ai pazienti sottoposti a cardiocirurgia (HR 1.20; IC 95% 1.07-1.34; p<0.0001)⁶⁶¹.

Le evidenze disponibili sugli effetti della TAO a lungo termine per la prevenzione dell'ictus o dell'embolia sistemica nei pazienti con FA postoperatoria sono derivate da studi osservazionali^{664,681-685}. In uno studio recente, la FA post-intervento di NCS è risultata associata a un rischio tromboembolico a lungo termine analogo a quello di FA non correlata alla chirurgia e l'impiego della TAO ha determinato una riduzione del rischio di tromboembolia e mortalità per tutte le cause di pari entità nei due gruppi (CHA₂DS₂-VASC score medio 3.0 ± 1.7)⁶⁸⁶.

Sulla base delle evidenze disponibili, la TAO a lungo termine deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con FA postoperatoria a rischio di ictus. Nel caso l'anticoagulazione venga instaurata per via parenterale, nella maggior parte dei pazienti è raccomandata la somministrazione di EBPM o fondaparinux (piuttosto che di ENF). I NOAC sono da preferire rispetto agli AVK per il trattamento a lungo termine. Dopo 3 mesi di trattamento può essere rivalutata l'opportunità di proseguire o meno la TAO. È attualmente in corso un RCT di piccole dimensioni (ASPIRE-AF; NCT03968393) mirato a valutare l'utilizzo ottimale a lungo termine della TAO nei pazienti sottoposti a NCS che sviluppano FA postoperatoria.

8.7. Ictus perioperatorio

Nel contesto della NCS, l'ictus perioperatorio è stato riportato nello 0.08-0.70% dei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia generale, nello 0.2-0.9% di quelli sottoposti a chirurgia ortopedica, nello 0.6-0.9% delle procedure polmonari e nello 0.8-3.0% degli interventi chirurgici a carico dei distretti periferici^{687,688}. La mortalità associata è compresa tra il 18-26%^{687,688}. In un'analisi più recente di 523 059 pazienti sottoposti a NCS è stata riportata una minore incidenza di ictus perioperatorio (0.1%), ma l'occorrenza di tale evento avverso è risultata comunque associata ad una mortalità perioperatoria a 30 giorni 8 volte più elevata, pari ad un aumento del rischio assoluto di oltre il 20%⁶⁸⁹. L'ictus perioperatorio è prevalentemente di natura ischemica e cardioembolica e la condizione predisponente sottostante è spesso costituita dalla FA. I fattori scatenanti sono rappresentati dalla sospensione della terapia anticoagulante e dallo stato di ipercoagulabilità correlato alla chirurgia. Ulteriori eziologie comprendono l'ateroembolia da lesione dell'aorta o dei vasi sovra-aortici e l'aterotrombosi locale in presenza di malattia cerebrale a carico dei vasi di piccolo calibro. Meno frequentemente l'ictus perioperatorio è dovuto ad ipoperfusione, correlata ad ipotensione arteriosa perioperatoria e/o stenosi severa dei vasi cerebrali⁶⁹⁰, e ancor più raramente a embolia gassosa, adiposa o paradossa.

Nell'ottica di cercare di ridurre il rischio perioperatorio di ictus, la terapia antiaggregante/anticoagulante non deve essere interrotta durante l'intera fase perioperatoria o, se necessario, deve essere sospesa per il minor tempo possibile soppesando il rischio emorragico e tromboembolico (vedi Sezione 5.2). Un'adeguata selezione della tecnica anestesio-logica (loco-regionale vs neuroassiale vs anestesia generale), la prevenzione e il trattamento della FA, il controllo glicemico (evitando episodi di iper- e ipoglicemia), oltre ad un meticoloso controllo perioperatorio dei valori pressori, possono tutti contribuire a ridurre il rischio di ictus perioperatorio.

L'occorrenza di ictus perioperatorio richiede un'azione immediata: angio-TC e consulto neurologico/neurochirurgico allo scopo di intervenire in caso di occlusione trombotica acuta.

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle complicanze cardiovascolari perioperatorie

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di essere pienamente consapevoli delle possibili complicanze CV perioperatorie e di effettuare la sorveglianza per PMI perioperatorio ^{41,101,109-111,118,413,636-639} .	I	B
Si raccomanda un work-up sistematico per PMI perioperatorio allo scopo di identificare la fisiopatologia sottostante e di definire la terapia ^{41,101,109-111,118,413,636-639} .	I	B
Nei pazienti che sviluppano STEMI, SCA-NSTE, SC acuto o tachiaritmie nella fase postoperatoria, si raccomanda di instaurare il trattamento secondo quanto indicato dalle linee guida dopo discussione interdisciplinare con il chirurgo per la valutazione del rischio emorragico ^{98,99,171,651,652} .	I	C
Nei pazienti con probabilità clinica di EP intermedia-alta nella fase postoperatoria che presentano un basso rischio emorragico si raccomanda di iniziare immediatamente la terapia anticoagulante già durante il work-up diagnostico ^{650,652} .	I	C
Nei pazienti che sviluppano EP nella fase postoperatoria si raccomanda di somministrare la TAO per almeno 3 mesi ^{99,650} .	I	C
Nei pazienti con indicazione a TAO nella fase postoperatoria, generalmente sono raccomandati i NOAC rispetto agli AVK ⁹⁹ .	I	A
Nei pazienti che sviluppano FA dopo NCS e presentano un elevato rischio di ictus deve essere presa in considerazione la TAO a lungo termine tenendo conto del beneficio clinico netto atteso dalla terapia e le preferenze del paziente informato ^{99,682,683,685,686} .	IIa	B
Nei pazienti con MINS a basso rischio emorragico può essere preso in considerazione il trattamento con dabigatran 110 mg bid per via orale dopo circa 1 settimana dall'intervento di NCS ⁶⁵⁰ .	IIb	B
L'impiego routinario dei beta-bloccanti per la prevenzione della FA postoperatoria non è raccomandato nei pazienti sottoposti a NCS ^{185,201} .	III	B

AVK, antagonisti della vitamina K; CV, cardiovascolare; EP, embolia polmonare; FA, fibrillazione atriale; MINS, danno miocardico dopo chirurgia non cardiaca; NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anti-coagulanti orali non antagonisti della vitamina K; PMI, infarto/danno miocardico perioperatorio; SC, scompenso cardiaco; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TAO, terapia anticoagulante orale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. MESSAGGI CHIAVE

- Lo sviluppo di complicanze CV nella fase perioperatoria della NCS ha un impatto fortemente negativo sulla prognosi.
- Il rischio di complicanze CV nei pazienti sottoposti a NCS è determinato da fattori correlati al paziente, dal tipo di chirurgia o di procedura e dalle circostanze in cui viene eseguito l'intervento (procedura elettiva vs d'emergenza, ospedale locale o terziario).
- Specifici fattori di rischio correlati al paziente possono essere mitigati mediante un'adeguata valutazione del rischio preoperatorio e l'instaurazione di efficaci strategie di riduzione del rischio.
- La stratificazione del rischio chirurgico in basso, intermedio e alto è utile allo scopo di identificare quei pazienti che possono trarre maggiore beneficio da un approccio preventivo, diagnostico e terapeutico per il trattamento delle condizioni CV concomitanti.
- Una selezione appropriata del tipo e del timing della procedura chirurgica può determinare una riduzione del rischio di complicanze.
- È importante che i valori, la qualità di vita e le preferenze del paziente in relazione ai benefici e ai rischi della chirurgia siano presi in considerazione e che i pazienti ben informati siano coinvolti nelle decisioni. Il rischio deve essere comunicato al paziente in termini assoluti (es. 1 su 100).
- L'analisi clinica, la capacità funzionale auto-riferita e i test non invasivi rappresentano le fondamenta della valutazione cardiaca preoperatoria.
- Gli esami per la valutazione clinica e strumentale della funzione cardiaca devono essere selezionati tenendo conto del rischio chirurgico, della relativa affidabilità diagnostica e dell'utilizzo e dei costi delle risorse sanitarie.
- La valutazione perioperatoria dei pazienti anziani che devono essere sottoposti a intervento elettivo di NCS maggiore deve prevedere lo screening per la fragilità, che si è dimostrata essere un forte predittore di outcome della salute sfavorevole nella popolazione chirurgica di età avanzata.
- Il trattamento di condizioni CV preesistenti o di nuova diagnosi (es. coronaropatia e PAD, disturbi del ritmo e SC) deve essere individualizzato in base al rischio preoperatorio di NCS e tenendo conto delle raccomandazioni delle linee guida specialistiche.
- È incoraggiata l'adozione di un approccio multidisciplinare per valutare se nei pazienti candidati a NCS il trattamento preoperatorio di condizioni cardiache concomitanti può migliorare la sicurezza perioperatoria senza comportare inutili ritardi.
- Un'efficiente gestione perioperatoria della terapia antitrombotica nei pazienti candidati a NCS deve mirare a conferire un potenziale beneficio nel prevenire lo sviluppo di eventi trombotici senza comportare un eccesso di complicanze emorragiche.
- È importante comunicare in modo esplicito e conciso con i pazienti, fornendo loro istruzioni verbali e scritte facilmente comprensibili sulle variazioni da apportare alla terapia farmacologica nella fase pre- e postoperatoria.
- La gestione nella fase perioperatoria della NCS mira a prevenire squilibri emodinamici, garantendo al contempo un'adeguata azione cardioprotettiva.

- Si raccomanda agli operatori sanitari di avere un'elevata consapevolezza delle complicanze CV perioperatorie oltre che dell'importanza della sorveglianza per PMI nei pazienti ad alto rischio sottoposti a NCS a rischio intermedio-alto.
- La valutazione routinaria della qualità del trattamento mediante l'utilizzo di indicatori specifici è importante per documentare e misurare il successo delle strategie preventive e terapeutiche nei pazienti sottoposti a NCS.

10. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

- Resta da definire il cut-off di età per i soggetti (ritenuti sani dal punto di vista CV) che possono trarre beneficio della stratificazione del rischio prima dell'intervento di NCS.
- Sono necessari ulteriori studi nel contesto della NCS per caratterizzare le differenze di outcome tra uomini e donne e tra i vari paesi, allo scopo di individualizzare la gestione perioperatoria e di migliorare la sicurezza del paziente.
- Mancano tuttora evidenze sul valore additivo dei biomarker cardiaci, dell'ecografia portatile, della FOCUS e dell'ecocardiografia da sforzo per la stratificazione del rischio cardiaco nei pazienti candidati a NCS che presentano soffio cardiaco, dispnea, edema o dolore toracico di nuova rilevazione. Sono necessari ulteriori studi dedicati a valutare l'impatto della FOCUS sull'outcome della chirurgia d'urgenza o tempo-sensibile.
- Sono necessari ulteriori studi mirati a valutare l'impatto dell'imaging da sforzo (ecocardiografia o risonanza magnetica) prima della NCS sulla riduzione delle complicanze CV perioperatorie nei pazienti con cardiopatia ad eziologia non ischemica.
- Resta da definire il ruolo del cateterismo cardiaco destro nei pazienti affetti da SC avanzato o ipertensione polmonare severa sottoposti a NCS.
- Resta da definire se i sistemi basati sull'intelligenza artificiale possano facilitare l'identificazione tempestiva e la risposta ad eventi avversi imminenti nei pazienti cardiaci ad alto rischio sottoposti a NCS ad alto rischio.
- Sono necessari studi sistematici e strutturati mirati a valutare la fisiopatologia, le cause e la distribuzione temporale degli eventi aritmici perioperatori gravi nei pazienti sottoposti a NCS.
- Al fine di garantire la massima sicurezza del paziente resta da sviluppare strategie per il timing del controllo preoperatorio dei CIED in base al tipo di dispositivo, all'urgenza e al tipo di NCS e al rischio di IEM durante l'intervento.
- Resta da definire chiaramente il beneficio della rivascolarizzazione miocardica di routine nei pazienti con SCC ad alto rischio (fatta eccezione per i casi di malattia del tronco comune e CAD trivale, ridotta funzione VS) prima dell'intervento elettivo di NCS a rischio intermedio-alto.
- Sono necessarie ulteriori evidenze sulla necessità della terapia bridge dopo la sospensione del trattamento anticoagulante nei pazienti portatori di MHV.
- Mancano evidenze riguardo alle strategie ottimali da adottare prima della NCS d'emergenza o tempo-sensibile nei pazienti in trattamento antitrombotico ad alto rischio di eventi tromboembolici, come (a) l'utilizzo dell'emoperfusione extracorporea o degli antidoti dei NOAC (studio in corso NCT04233073); (b) l'utilizzo dell'albumina, dell'emoperfusione extracorporea o dell'antidoto PB2452, agente inattivatore specifico del ticagrelor (studio in corso NCT04286438 su PB2452); e (c) l'interruzione anticipata o la terapia bridge dopo sospensione degli inibitori orali del recettore P2Y12 (inibitori del recettore della glicoproteina IIb/IIIa o cangrelor).
- Mancano studi dotati di adeguata potenza statistica sul ruolo dei test di funzionalità piastrinica per guidare la strategia di trattamento nei pazienti in terapia antiaggregante che devono essere sottoposti a NCS.
- Mancano evidenze sulla necessità ed i benefici della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a NCS che sviluppano FA postoperatoria (studio in corso ASPIRE-AF, NCT03968393).
- Restano da valutare le strategie profilattiche mirate a ridurre l'incidenza di FA postoperatoria nei pazienti sottoposti a NCS in aggiunta alla terapia di mantenimento con beta-bloccanti.
- Resta da valutare il work-up ottimale cardiaco e terapeutico nei pazienti con PMI nel contesto intra- ed extraospedaliero.
- Sono necessari studi mirati a valutare l'impatto del trattamento dell'ipotensione perioperatoria sull'outcome postoperatorio, l'utilizzo di nuove classi di farmaci per il trattamento dello SC (inibitori di SGLT2 e vericiguat) e l'impiego temporaneo dei FANS come terapia per il dolore acuto postoperatorio.
- Sono necessari studi prospettici sul valore incrementale degli algoritmi per l'anemia e delle strategie di risparmio ematico (mediante l'utilizzo di provette) per ridurre il rischio di outcome avverso correlato agli stati anemici nei pazienti sottoposti a NCS.

11. DIFFERENZE DI GENERE

Il sesso e il genere possono influenzare in maniera significativa la gestione e l'outcome dei pazienti sottoposti a NCS affetti da specifiche patologie. Alcuni fenotipi clinici per le comorbidità ed i fattori di rischio sesso- e genere-correlati possono avere un impatto sulla morbidità e mortalità perioperatoria, ma esistono solo pochi dati sull'interazione tra sesso, età e comorbidità nei pazienti candidati a NCS.

La valutazione preoperatoria prima di un intervento di NCS potrebbe prendere in considerazione il sesso, in quanto l'incidenza di MCV aggiustata per età è inferiore nelle donne rispetto agli uomini e il rischio di malattia non rilevata potrebbe quindi essere più basso nelle donne, ma non esistono dati sulle strategie di valutazione sesso-specifiche.

Analisi recenti hanno riportato che la mortalità intraospedaliera durante intervento chirurgico è inferiore nelle donne rispetto agli uomini^{41,691}. Viceversa, nell'ambito di una popolazione di 609735 pazienti con SC sottoposti a NCS elettiva tra il 2009 e il 2016, il rischio di mortalità postoperatoria a 90 giorni è risultato più elevato nelle donne rispetto agli uomini⁶⁹². Sono necessari ulteriori studi che possano fornire maggiori informazioni sulle differenze di outcome tra uomini e donne nel contesto della NCS.

Alcuni studi hanno riportato un rischio di sanguinamento più elevato nelle donne rispetto agli uomini, che tuttavia non è stato confermato in analisi successive. Nessun trial ha valutato in maniera sistematica l'impatto delle differenze di genere in termini di efficacia e sicurezza della prosecuzione vs sospensione della terapia antitrombotica nei pazienti sottoposti a NCS.

La prevalenza di anemia nelle donne in età fertile è pari al 30% (secondo le stime dell'OMS)⁶⁹³, il che significa che ogni anno milioni di donne vengono sottoposte ad intervento chirurgico nonostante presentino anemia preoperatoria. Inoltre, le donne sono esposte a un rischio molto più elevato di complicanze postoperatorie in quanto hanno volumi di sangue e valori di emoglobina più bassi rispetto agli uomini, ma vanno incontro ad analoghe perdite ematiche durante l'intervento. Sempre nelle donne sono stati riportati tassi e volumi trasfusionali più elevati rispetto agli uomini quando sottoposte a chirurgia elettiva⁶⁹⁴. È quindi estremamente importante che i medici adottino la strategia del "Patient Blood Management" nelle donne sottoposte a NCS. Altre

differenze di genere nella fisiologia e nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci anestetici possono influenzare la gestione anestesologica, il trattamento del dolore, il processo di guarigione postoperatorio e la soddisfazione del paziente.

Sono state riportate differenze di genere anche per quanto riguarda la presentazione, il substrato elettrofisiologico, le complicanze e l'outcome a lungo termine nei pazienti sottoposti a impianto di CIED^{695,696} e il sesso femminile rappresenta un fattore di rischio ampiamente noto per ictus nei pazienti con FA⁶⁹⁷. Tuttavia, non esistono dati specifici che evidenzino differenze di genere nel profilo di rischio o nell'outcome dei pazienti portatori di CIED o con aritmie sottoposti a NCS.

12. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la valutazione del rischio clinico		
In tutti i pazienti candidati a NCS si raccomanda di eseguire un'anamnesi e una valutazione clinica accurate.	I	C
Si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria del rischio, possibilmente contestualmente a quando viene proposto l'intervento di NCS.	I	B
Quando possibile, si raccomanda di ottimizzare il trattamento della MCV e dei fattori di rischio CV raccomandato dalle linee guida prima di eseguire l'intervento di NCS.	I	C
Prima di un intervento di NCS, nei pazienti con storia familiare di cardiomiopatia genetica si raccomanda di eseguire un ECG e un'ETT, indipendentemente dall'età e dalla sintomatologia.	I	C
Prima di un intervento di NCS, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione associato a sintomi e segni di MCV si raccomanda di eseguire un'ETT.	I	C
Prima di un intervento di NCS ad alto rischio, nei pazienti con soffio cardiaco di nuova rilevazione indicativo di una patologia clinicamente significativa si raccomanda di eseguire un'ETT.	I	C
Nei pazienti candidati a NCS elettiva che presentano dolore toracico o altri sintomi indicativi di CAD non diagnosticata si raccomanda di eseguire un ulteriore approfondimento diagnostico prima dell'intervento di NCS.	I	C
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento di NCS in acuto e che presentano anche dolore toracico o altri sintomi indicativi di CAD non diagnosticata si raccomanda di adottare un approccio di valutazione multidisciplinare per stabilire la modalità di trattamento che comporti il minor rischio per il paziente.	I	C
Prima dell'intervento di NCS, nei pazienti con dispnea e/o edema periferico è indicata l'esecuzione di un ECG e la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che non sussista una chiara causa extracardiaca.	I	C
Nei pazienti con dispnea e/o edema periferico ed elevati livelli di BNP/NT-proBNP si raccomanda di eseguire un'ETT prima dell'intervento di NCS.	I	C
Raccomandazioni sulle informazioni da fornire al paziente		
Si raccomanda di fornire a ciascun paziente istruzioni personalizzate sulle modifiche della terapia medica pre- e postoperatorie, in forma sia verbale che scritta, dando indicazioni chiare e concise.	I	C
Raccomandazioni per l'utilizzo degli strumenti di valutazione del rischio		
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi o segni indicativi di MCV si raccomanda di acquisire un ECG a 12 derivazioni.	I	C
Prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-alto, nei pazienti con MCV nota, fattori di rischio CV (compresa un'età ≥65 anni) o sintomi indicativi di MCV si raccomanda di effettuare la determinazione dei livelli di hs-cTnT o hs-cTnI da ripetere a distanza di 24h e 48h dall'intervento.	I	B
L'esecuzione dell'ETT è raccomandata nei pazienti con ridotta capacità funzionale ed elevati livelli di BNP/NT-proBNP, oppure quando venga rilevata la presenza di un soffio cardiaco prima di un intervento di NCS ad alto rischio, al fine di adottare una strategia per la riduzione del rischio.	I	B
Prima di un intervento di NCS elettiva ad alto rischio, l'imaging da sforzo è raccomandato nei pazienti con una ridotta capacità funzionale ed un'elevata probabilità di CAD o che presentano un elevato rischio clinico.	I	B
Si raccomanda di applicare le stesse indicazioni all'ICA e alla rivascolarizzazione preoperatoria di quelle previste per il contesto non chirurgico.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti a basso rischio candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-basso non è raccomandata l'esecuzione routinaria dell'ECG preoperatorio o la determinazione dei livelli di hs-cTnT/I o BNP/NT-proBNP.	III	B
La valutazione preoperatoria di routine della funzione VS non è raccomandata.	III	C
L'imaging da sforzo non è raccomandato di routine prima di un intervento di NCS.	III	C
L'esecuzione routinaria dell'ICA preoperatoria non è raccomandata nei pazienti stabili con SCC candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-basso.	III	C
Raccomandazioni per gli interventi sui fattori di rischio CV e sullo stile di vita		
In previsione di un intervento di NCS si raccomanda di smettere di fumare 4 settimane prima allo scopo di ridurre le complicanze postoperatorie e la mortalità.	I	B
Prima di un intervento di NCS si raccomanda di conseguire il controllo dei fattori di rischio CV, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete.	I	B
Raccomandazioni per le strategie farmacologiche di riduzione del rischio		
Beta-bloccanti		
Nei pazienti già in trattamento con beta-bloccanti è raccomandata la prosecuzione della terapia nella fase perioperatoria.	I	B
L'inizio di routine del trattamento con beta-bloccanti nella fase perioperatoria non è raccomandato.	III	A
Statine		
Nei pazienti già in trattamento con statine è raccomandata la prosecuzione della terapia nella fase perioperatoria.	I	B
Raccomandazioni per la gestione perioperatoria della terapia antitrombotica		
Antiaggreganti piastrinici		
Si raccomanda di differire la NCS elettiva di 6 mesi post-PCI elettiva e di 12 mesi post-SCA.	I	A
Dopo PCI elettiva si raccomanda di differire la NCS tempo-sensibile dopo almeno 1 mese di trattamento con DAPT.	I	B
Nei pazienti candidati a NCS recentemente sottoposti a PCI si raccomanda di discutere la gestione della terapia antiaggregante con un chirurgo, un anestesista e un cardiologo.	I	C
Nei pazienti con pregressa PCI si raccomanda di proseguire il trattamento con aspirina nella fase perioperatoria laddove il rischio emorragico lo consenta.	I	B
Qualora sia indicata la sospensione del trattamento con inibitori del recettore P2Y ₁₂ , prima dell'intervento di NCS si raccomanda di sospendere il ticagrelor per 3-5 giorni, il clopidogrel per 5 giorni e il prasugrel per 7 giorni.	I	B
Nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia ad alto rischio emorragico (es. chirurgia intracranica, neurochirurgia spinale o chirurgia vitreo-retinica) si raccomanda di sospendere il trattamento con aspirina almeno 7 giorni prima dell'intervento.	I	C
Quando la terapia antiaggregante sia stata sospesa prima di un intervento chirurgico si raccomanda di riprendere la terapia quanto prima possibile (entro 48h) nella fase postoperatoria dopo valutazione interdisciplinare del rischio.	I	C
Anticoagulanti orali		
In caso di intervento chirurgico urgente si raccomanda di sospendere immediatamente il trattamento con NOAC.	I	C
In caso di interventi chirurgici che comportano un basso rischio emorragico o di altre procedure in cui i sanguinamenti possono essere facilmente tenuti sotto controllo, si raccomanda di procedere alla chirurgia senza sospendere la TAO.	I	B
In caso di procedure che comportano un rischio di sanguinamento non minore in pazienti in trattamento con NOAC si raccomanda di adottare un regime di sospensione della terapia che tenga conto del tipo di NOAC, della funzione renale e del rischio emorragico.	I	B
Nei pazienti in trattamento con NOAC si raccomanda di eseguire le procedure associate ad un rischio di sanguinamento minore a livelli minimi di concentrazione del farmaco (generalmente dopo 12-24h dall'ultima assunzione).	I	C
L'EBPM è raccomandata in alternativa all'ENF per la terapia bridge nei pazienti portatori di MHV e ad alto rischio chirurgico.	I	B
La terapia bridge dopo sospensione della TAO non è raccomandato nei pazienti a rischio trombotico moderato-basso candidati a NCS.	III	B
L'uso di NOAC a dosaggio ridotto per diminuire il rischio di sanguinamento postoperatorio non è raccomandato.	III	C
Raccomandazioni per la tromboprofilassi perioperatoria		
Si raccomanda di basare le decisioni sulla tromboprofilassi perioperatoria nella NCS sui fattori di rischio individuali e correlati alla specifica procedura.	I	A
Quando sia necessaria la tromboprofilassi si raccomanda di stabilirne il tipo e la durata (EBPM, NOAC o fondaparinux) in base al tipo di NCS, alla durata dell'immobilizzazione e ai fattori correlati al paziente.	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la strategia del “Patient Blood Management” negli interventi di NCS		
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di misurare i valori di emoglobina in fase preoperatoria.	I	B
Si raccomanda di trattare l’anemia prima della NCS allo scopo di prevenire la necessità di una trasfusione di globuli rossi durante l’intervento.	I	A
Nei pazienti sottoposti a chirurgia nei quali si preveda una perdita ematica ≥ 500 ml si raccomanda l’utilizzo di tecniche di emorecupero intraoperatorio.	I	A
Se disponibile, si raccomanda l’utilizzo della diagnostica “point-of-care” allo scopo di guidare la terapia con emocomponenti.	I	A
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti sottoposti a NCS affetti da specifiche patologie		
A) Pazienti con CAD		
Nei pazienti che devono essere sottoposti a PCI prima della NCS si raccomanda di utilizzare i DES di nuova generazione rispetto ai BMS e all’angioplastica con pallone.	I	A
Quando l’intervento di NCS può essere differito in sicurezza (es. di almeno 3 mesi), nei pazienti con SCA candidati a NCS si raccomanda di adottare gli stessi approcci diagnostici e terapeutici indicati in generale per tutti i pazienti affetti da SCA.	I	A
La rivascolarizzazione miocardica di routine prima di un intervento di NCS a rischio intermedio-basso nei pazienti con SCC non è raccomandata.	III	B
B) Pazienti con SC		
Nei pazienti con SC sospetto o accertato candidati ad intervento di NCS ad alto rischio si raccomanda di valutare la funzione VS all’ecocardiografia e di misurare i livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che tali accertamenti non siano già stati eseguiti di recente.	I	B
Si raccomanda che i pazienti con SC candidati a NCS siano in terapia medica ottimale secondo quanto raccomandato dalle attuali linee guida ESC.	I	A
Nei pazienti con SC sottoposti a NCS si raccomanda di valutare periodicamente lo stato volêmico ed i segni di perfusione d’organo.	I	C
Per la gestione perioperatoria dei pazienti con SC trattati con dispositivo di assistenza meccanica al circolo si raccomanda di coinvolgere un team multidisciplinare che comprenda specialisti in VAD.	I	C
C) Pazienti con VHD		
La valutazione clinica ed ecocardiografica (se non già eseguita di recente) è raccomandata in tutti i pazienti con VHD sospetta o accertata candidati a NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
La AVR (SAVR o TAVI) è raccomandata nei pazienti sintomatici con SA severa candidati a NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
Nei pazienti con IA severa sintomatica o con IA severa asintomatica associata a DTSVS >50 mm o DTSVS indicizzato (DTSVS/BSA) >25 mm/m ² (nei pazienti di piccola corporatura) o FEVS $\leq 50\%$ a riposo si raccomanda di eseguire la chirurgia valvolare prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
Nei pazienti sintomatici con SM moderato-severa ad eziologia reumatica e PAPS >50 mmHg si raccomanda di eseguire la procedura valvolare (PMC o chirurgia) prima della NCS elettiva a rischio intermedio-alto.	I	C
D) Pazienti con ACHD		
Nei pazienti con ACHD è raccomandato il consulto con uno specialista in ACHD prima di un intervento di chirurgia a rischio intermedio-alto.	I	C
Nei pazienti con ACHD si raccomanda che gli interventi di chirurgia elettiva a rischio intermedio-alto siano eseguiti presso centri dotati di esperienza nell’assistenza ai pazienti con ACHD.	I	C
E) Pazienti con aritmie		
Nei pazienti con TSV controllata dalla terapia medica si raccomanda di proseguire il trattamento farmacologico antiaritmico durante la fase perioperatoria.	I	C
Nei pazienti con FA candidati a NCS che presentano instabilità emodinamica acuta o progressiva è raccomandata la cardioversione elettrica in emergenza.	I	B
Nei pazienti con TV sostenuta, monomorfa, sintomatica associata a tessuto miocardico cicatriziale e recidivante nonostante terapia medica ottimale, si raccomanda di eseguire l’ablazione dell’aritmia prima dell’intervento di NCS elettiva.	I	B
Si raccomanda che i pazienti con ICD temporaneamente disattivati vengano sottoposti a monitoraggio ECG continuo e siano assistiti nella fase perioperatoria da personale esperto nel riconoscimento e trattamento tempestivo delle aritmie. Nei pazienti ad alto rischio (es. pacemaker-dipendenti o portatori di ICD) o quando l’accesso al torace risulti complicato durante la procedura, si raccomanda di posizionare gli elettrodi transcutanei per la stimolazione/defibrillazione prima dell’intervento di NCS.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che tutti i pazienti in cui si sia reso necessario riprogrammare il CIED prima dell'intervento chirurgico siano sottoposti il prima possibile post-procedura a nuovo controllo e a riprogrammazione del dispositivo.	I	C
Non è raccomandato iniziare il trattamento delle PVC asintomatiche durante l'intervento di NCS.	III	C
F) Pazienti con ipertensione polmonare		
Si raccomanda di proseguire la terapia cronica per la IAP nella fase perioperatoria della NCS.	I	C
Si raccomanda di proseguire il monitoraggio emodinamico dei pazienti con IAP severa per almeno 24 h nella fase postoperatoria.	I	C
Nei pazienti con IAP che mostrano una progressione dello SC destro nella fase postoperatoria si raccomanda di ottimizzare il dosaggio dei diuretici e, se necessario, di iniziare il trattamento e.v. con analoghi della prostaciclina sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della IAP.	I	C
G) Pazienti con ipertensione arteriosa		
Nei pazienti con ipertensione cronica candidati a NCS elettiva si raccomanda di evitare ampie fluttuazioni della pressione arteriosa, in particolare stati ipotensivi, nella fase perioperatoria.	I	A
Si raccomanda che i pazienti con ipertensione di nuova diagnosi candidati a NCS elettiva ad alto rischio siano sottoposti a screening preoperatorio per la ricerca di danno d'organo mediato dall'ipertensione e per la valutazione dei fattori di rischio CV.	I	C
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 non è raccomandato il differimento della NCS.	III	C
H) Pazienti con PAD		
Nei pazienti con ridotta capacità funzionale o fattori di rischio significativi o sintomi (es. angina pectoris moderato-severa, riacutizzazione di SC, valvulopatia e aritmie significative) si raccomanda l'indirizzamento a work-up cardiaco e l'ottimizzazione del trattamento prima di eseguire la chirurgia elettiva per PAD o AAA.	I	C
L'indirizzamento routinario a work-up cardiaco, coronarografia o CPET prima della chirurgia elettiva per PAD o AA non è raccomandato.	III	C
I) Pazienti con malattie cerebrovascolari		
Nei pazienti con storia di TIA o ictus negli ultimi 6 mesi che non sono stati sottoposti a rivascolarizzazione omolaterale si raccomanda di eseguire test di imaging carotideo e cerebrale.	I	C
L'esecuzione routinaria dell'imaging carotideo preoperatorio non è raccomandata nei pazienti candidati a NCS.	III	C
J) Pazienti con insufficienza renale		
Nei pazienti con fattori di rischio noti (età >65 anni, BMI >30 kg/m ² , diabete, ipertensione, iperlipidemia, malattia CV o fumo) candidati a intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire uno screening preoperatorio per malattia renale con determinazione dei valori di creatinina sierica e GFR.	I	C
K) Pazienti con obesità		
Nei pazienti obesi si raccomanda di valutare la capacità cardiorespiratoria allo scopo di stimare il rischio CV perioperatorio, specialmente se candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto.	I	B
L) Pazienti con diabete mellito		
Nei pazienti diabetici con CAD nota o sospetta e in quelli affetti da neuropatia autonoma, retinopatia o insufficienza renale candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria per le coesistenti condizioni cardiache.	I	C
Nei pazienti diabetici o con alterato metabolismo glucidico si raccomanda la determinazione preoperatoria dei valori di HbA1c a meno che non sia stata già ottenuta negli ultimi 3 mesi. Nel caso di HbA1c ≥8.5% (≥69 mmol/mol), l'intervento di NCS elettiva deve essere possibilmente differito quando eseguibile in condizioni di sicurezza.	I	B
Raccomandazioni per il monitoraggio perioperatorio e la gestione anestesiológica		
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS ad alto rischio si raccomanda di applicare una terapia emodinamica mirata allo scopo di mantenere una stabilità CV ottimale.	I	A
Si raccomanda di prevenire l'insorgenza di dolore acuto postoperatorio.	I	B
Nella fase intraoperatoria si raccomanda di prevenire un calo della pressione arteriosa media di oltre il 20% rispetto ai valori basali o valori <60-70 mmHg per ≥10 min allo scopo di ridurre al minimo il rischio di disfunzione d'organo nel postoperatorio.	I	B
I FANS, ad eccezione dell'aspirina, non sono raccomandati come analgesici di prima scelta nei pazienti con MCV accertata o ad alto rischio di MCV.	III	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze CV postoperatorie		
Nei pazienti candidati ad intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di essere pienamente consapevoli delle possibili complicanze CV perioperatorie e di effettuare la sorveglianza per PMI perioperatorio.	I	B
Si raccomanda un work-up sistematico per PMI perioperatorio allo scopo di identificare la fisiopatologia sottostante e di definire la terapia.	I	B
Nei pazienti che sviluppano STEMI, SCA-NSTE, SC acuto o tachiaritmie nella fase postoperatoria, si raccomanda di instaurare il trattamento secondo quanto indicato dalle linee guida dopo discussione interdisciplinare con il chirurgo per la valutazione del rischio emorragico.	I	C
Nei pazienti con probabilità clinica di EP intermedia-alta nella fase postoperatoria che presentano un basso rischio emorragico si raccomanda di iniziare immediatamente la terapia anticoagulante già durante il work-up diagnostico.	I	C
Nei pazienti che sviluppano EP nella fase postoperatoria si raccomanda di somministrare la TAO per almeno 3 mesi.	I	C
Nei pazienti con indicazione a TAO nella fase postoperatoria, generalmente sono raccomandati i NOAC rispetto agli AVK.	I	A
L'impiego routinario dei beta-bloccanti per la prevenzione della FA postoperatoria non è raccomandato nei pazienti sottoposti a NCS.	III	B

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; ACHD, cardiopatia congenita dell'adulto; AVK, antagonisti della vitamina K; AVR, sostituzione valvolare aortica; BMI, indice di massa corporea; BMS, stent metallico; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BSA, superficie corporea; CAD, malattia coronarica; CIED, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; DES, stent medicato; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ECG, elettrocardiogramma; ENF, eparina non frazionata; EP, embolia polmonare; ESC, Società Europea di Cardiologia; ETT, ecocardiografia transtoracica; FA, fibrillazione atriale; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; HbA1c, emoglobina glicata; hs-cTnI, troponina cardiaca I ad alta sensibilità; hs-cTnT, troponina cardiaca T ad alta sensibilità; IA, insufficienza aortica; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; ICA, angiografia coronarica invasiva; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; MCV, malattia cardiovascolare; MHV, protesi valvolare meccanica; NCS, chirurgia non cardiaca; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAD, arteriopatia periferica; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; PCI, procedura coronarica percutanea; PMC, commissurotomia mitralica percutanea; PMI, infarto/danno miocardico perioperatorio; PVC, contrazioni ventricolari premature; SA, stenosi aortica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SCC, sindrome coronarica cronica; SM, stenosi mitralica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TAO, terapia anticoagulante orale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TIA, attacco ischemico transitorio; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; VHD, valvulopatia; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

13. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di procedimenti strutturali, processi di cura ed outcome clinico⁶⁹⁸, sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza^{699,700}. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento delle cure e dell'outcome delle MCV è sempre più riconosciuto e suscita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato⁶⁹⁸.

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure CV e, in quest'ottica, ha elaborato un metodo per sviluppare degli indicatori di qualità mirati a quantificare le cure e gli outcome relativi alle MCV⁶⁹⁸. Ad oggi, sono stati sviluppati dei set di indicatori di qualità per diverse MCV⁷⁰¹⁻⁷⁰³ inclusi nelle relative linee guida di pratica clinica (linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA; linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico e linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e CRT)^{99,412,481,704}. Inoltre, l'ESC ha previsto l'integrazione di tali indicatori di qualità nei registri clinici, come l'EORP e il progetto EuroHeart (European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized

Trials)⁷⁰⁵, allo scopo di fornire dati di mondo reale sui pattern e sugli outcome dell'assistenza per le MCV nei diversi paesi europei.

Parallelamente alla stesura di queste linee guida, è stato avviato un procedimento per sviluppare una serie di indicatori di qualità per i pazienti sottoposti a intervento di NCS, applicando la metodologia ESC e in collaborazione con i rappresentanti dei pazienti e gli esperti del settore. Tali indicatori di qualità possono essere utilizzati per valutare la qualità dell'assistenza in questa popolazione di pazienti, consentendo di catturare gli aspetti importanti dell'erogazione delle cure. La lista completa di tali indicatori di qualità, insieme alle loro specifiche e al processo di sviluppo, saranno oggetto di un'altra pubblicazione.

14. ILLUSTRAZIONE CENTRALE

Esiste una complessa interazione tra il rischio chirurgico intrinseco e il rischio correlato al paziente di complicanze CV perioperatorie. Quest'ultimo dipende dalle condizioni generali e CV al basale dei pazienti candidati a NCS. In ciascun paziente la quantificazione e la comunicazione appropriata del rischio chirurgico richiede una stretta collaborazione tra cardiologo, chirurgo, anestesista, medico di medicina generale e altri professionisti sanitari (Figura 21).

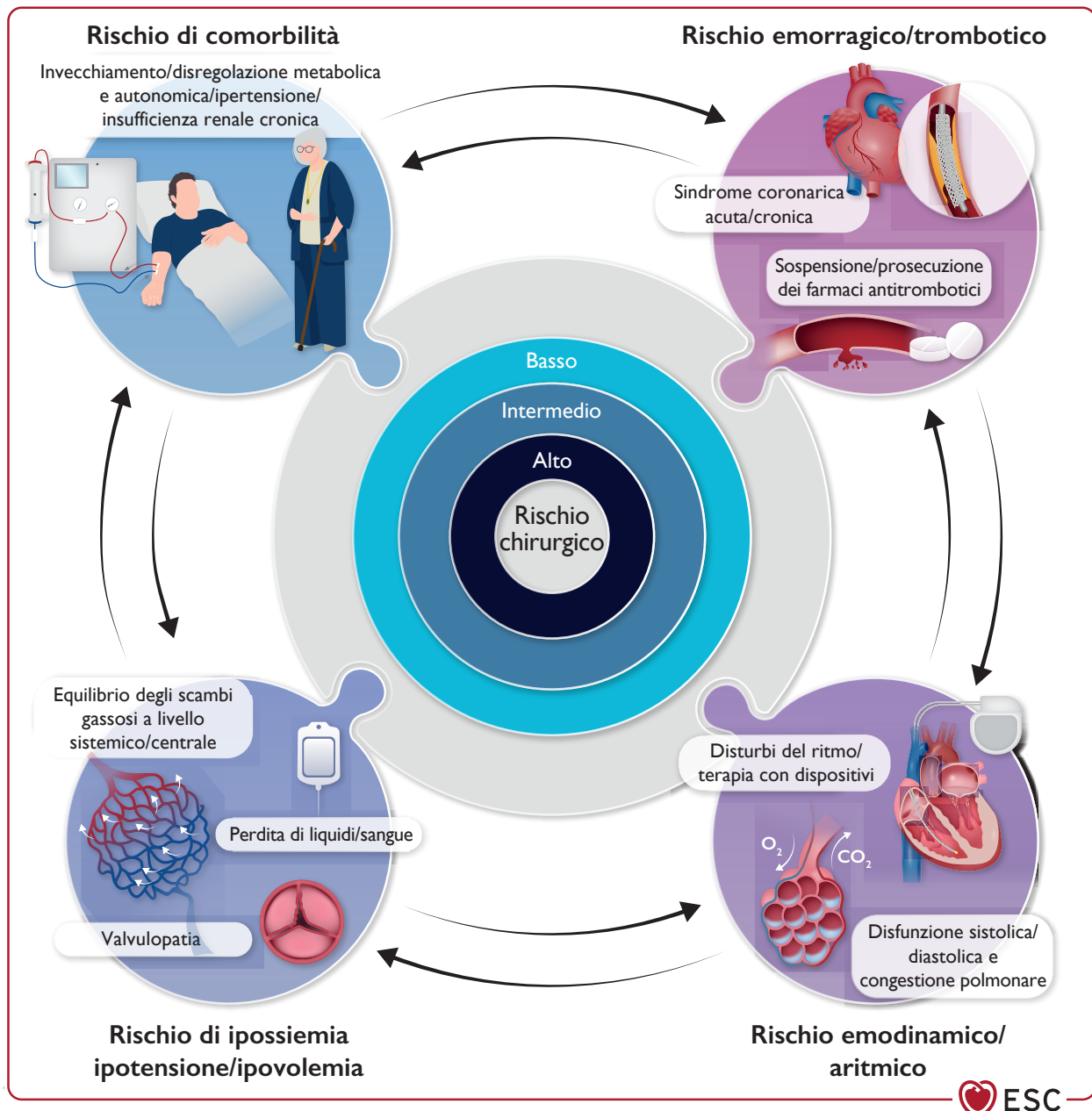


Figura 21. Illustrazione centrale: la complessa interazione tra il rischio chirurgico intrinseco e il rischio correlato al paziente di complicanze cardiovascolari perioperatorie.

15. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*.

BIBLIOGRAFIA

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139-144.
- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet* 2015;385:S11.
- Eurostat. EU population in 2020: almost 448 million. <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/11081093/3-10072020-AP-EN.pdf/d2f799bf-4412-05cca357-7b49b93615f1> (31 March 2022).
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Beckman JA, Bangalore S, Berger JS. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2018;104:1180-1186.
- Lee OH, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, et al. The incidence of noncardiac surgery in patients treated with drug-eluting stents according to age. *J Invasive Cardiol* 2019;31:E9-E14.
- Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators, Spence J, LeManach Y, Chan MTV, Wang CY, Sigamani A, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ* 2019;191:E830-E837.
- Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-1065.
- Sazgary L, Puelacher C, Lurati Buse G, Glarner N, Lampart A, Bolliger D, et al. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;10:550-558.
- Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review. *JAMA* 2020;324:279-290.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al.

2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-2431.

11. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:207-212.
12. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
13. Kougas P, Sharath S, Barshes NR, Chen M, Mills JL, Sr. Effect of postoperative anemia and baseline cardiac risk on serious adverse outcomes after major vascular interventions. *J Vasc Surg* 2017;66:1836-1843.
14. Cohn SL. The cardiac consult for patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;102:1322-1332.
15. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD010108.
16. Norderud K, Egholm G, Thim T, Olesen KKW, Madsen M, Jensen LO, et al. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:22-27.
17. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:1-6.
18. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 2012;255:696-702.
19. Muller MD, Lyrer P, Brown MM, Bonati LH. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD000515.
20. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:836-844.
21. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:602-609.
22. Martin D, Mantziari S, Demartines N, Hubner M, Study Group ESA. Defining major surgery: a Delphi consensus among European Surgical Association (ESA) members. *World J Surg* 2020;44:2211-2219.
23. Bolliger M, Kroehner JA, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg* 2018;50:256-261.
24. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Goncalves F, Cochenne F, Debus ES, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the management of acute limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:173-218.
25. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000;87:1480-1493.
26. Popescu WM, Bell R, Duffy AJ, Katz KH, Perrino AC. A pilot study of patients with clinically severe obesity undergoing laparoscopic surgery: evidence for impaired cardiac performance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:943-949.
27. Lestär M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, Wiklund P, Odeberg-Wernerman S. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position. *Anesth Analg* 2011;113:1069-1075.
28. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:949-955.
29. Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg* 2005;241:219-226.
30. Keus F, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD008318.
31. Mamidanna R, Burns EM, Bottle A, Aylin P, Stonell C, Hanna GB, et al. Reduced risk of medical morbidity and mortality in patients selected for laparoscopic colorectal resection in England: a population-based study. *Arch Surg* 2012;147:219-227.
32. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, Sciannone F, Audisio RA. Elective sigmoid colectomy for diverticular disease. Laparoscopic vs open surgery: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:671-683.
33. Murr MM, Martin T, Haines K, Torrella T, Dragotti R, Kandil A, et al. A state-wide review of contemporary outcomes of gastric bypass in Florida: does provider volume impact outcomes? *Ann Surg* 2007;245:699-706.
34. Grailey K, Markar SR, Karthikesalingam A, Aboud R, Ziprin P, Faiz O. Laparoscopic versus open colorectal resection in the elderly population. *Surg Endosc* 2013;27:19-30.
35. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical

Practice Guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8-93.

36. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg* 2017;104:166-178.
37. Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, Freischlag JA, Padberg FT, Jr., Matsumura JS, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2019;380:2126-2135.
38. Bauer SM, Cayne NS, Veith FJ. New developments in the preoperative evaluation and perioperative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 2010;51:242-251.
39. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;57:242-253.
40. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
41. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564-578.
42. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, Feringa HH, Schreiner F, Schouten O, et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2006;97:1103-1106.
43. Chivulescu M, Lie Ø, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, et al. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;41:1401-1410.
44. Hallqvist L, Granath F, Bell M. Myocardial infarction after noncardiac surgery in Sweden: a national, retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020;125:47-54.
45. Chaudhry W, Cohen MC. Cardiac screening in the noncardiac surgery patient. *Surg Clin North Am* 2017;97:717-732.
46. Ford MK, Beattie WS, Wijesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med* 2010;152:26-35.
47. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2017;33:17-32.
48. Yap MKC, Ang KF, Gonzales-Porciuncula LA, Esposo E. Validation of the American College of Surgeons Risk Calculator for preoperative risk stratification. *Heart Asia* 2018;10:e010993.
49. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Abou Hassan O, et al. A new index for pre-operative cardiovascular evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3067-3078.
50. Dakik HA, Sbaity E, Msheik A, Kaspar C, Eldirani M, Chehab O, et al. AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index: performance in surgical subpopulations and comparison to the Revised Cardiac Risk Index. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016228.
51. Dakik HA, Eldirani M, Kaspar C, Chehab O, Msheik A, Makki M, et al. Prospective validation of the AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:96-97.
52. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, Berwanger O, Ackland G, Kavsak PA, et al. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2020;172:96-104.
53. Weber M, Luchner A, Seeberger M, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853-862.
54. Kueh SH, Pasley T, Wheeler M, Pemberton J. The not so innocent heart murmur: a 5-year experience. *Intern Med J* 2017;47:199-205.
55. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-267.
56. Friedman JM, Couso R, Kitchens M, Vakhshori V, Hillin CD, Wu CH, et al. Benign heart murmurs as a predictor for complications following total joint arthroplasty. *J Orthop* 2017;14:470-474.
57. Hip Attack Investigators. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;395:698-708.
58. Cowie B. The preoperative patient with a systolic murmur. *Anesth Pain Med* 2015;5:e32105.
59. Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, Seifert B, Amann FW, Buechi M, et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med* 2000;108:614-620.

60. Kobal SL, Trento L, Baharami S, Tolstrup K, Naqvi TZ, Cercek B, et al. Comparison of effectiveness of hand-carried ultrasound to bedside cardiovascular physical examination. *Am J Cardiol* 2005;96:1002-1006.
61. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889-1898.
62. Cajita MI, Cajita TR, Han HR. Health literacy and heart failure: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2016;31:121-130.
63. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, et al. Health literacy and cardiovascular disease. Fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e48-e74.
64. Shinkunas LA, Klipowicz CJ, Carlisle EM. Shared decision making in surgery: a scoping review of patient and surgeon preferences. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020;20:190.
65. de Mik SML, Stubenruch FE, Balm R, Ubbink DT. Systematic review of shared decision-making in surgery. *Br J Surg* 2018;105:1721-1730.
66. Pham C, Lizarondo L, Karnon J, Aromataris E, Munn Z, Gibb C, et al. Strategies for implementing shared decision making in elective surgery by health care practitioners: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2020;26:582-601.
67. Niburski K, Guadagno E, Abbasgholizadeh-Rahimi S, Poenaru D. Shared decision making in surgery: a meta-analysis of existing literature. *Patient* 2020;13:667-681.
68. Abate SM, Cheko YA, Basu B. Global prevalence and determinants of pre-operative anxiety among surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Open* 2020;25:6-16.
69. Takagi H, Ando T, Umemoto T, Group ALICE. Perioperative depression or anxiety and postoperative mortality in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Vessels* 2017;32:1458-1468.
70. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:197-208.
71. Rosenberger PH, Jokl P, Ickovics J. Psychosocial factors and surgical outcomes: an evidence-based literature review. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:397-405.
72. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain* 2012;28:819-841.
73. Szeverenyi C, Kekes Z, Johnson A, Elkins G, Csernatony Z, Varga K. The use of adjunct psychosocial interventions can decrease postoperative pain and improve the quality of clinical care in orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain* 2018;19:1231-1252.
74. Villa G, Lanini I, Amass T, Bocciero V, Scire Calabrisotto C, Chelazzi C, et al. Effects of psychological interventions on anxiety and pain in patients undergoing major elective abdominal surgery: a systematic review. *Perioper Med (Lond)* 2020;9:38.
75. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD002902.
76. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg* 2013;217:833-842.e831-833.
77. Bertges DJ, Goodney PP, Zhao Y, Schanzer A, Nolan BW, Likosky DS, et al. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2010;52:674-683.683.e1-683.e3.
78. Protopapa KL, Simpson JC, Smith NC, Moonesinghe SR. Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT). *Br J Surg* 2014;101:1774-1783.
79. Wong DJN, Harris S, Sahni A, Bedford JR, Cortes L, Shawyer R, et al. Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: an international prospective cohort study. *PLoS Med* 2020;17:e1003253.
80. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011;124:381-387.
81. Msheik A, Kaspar C, Mailhac A, Hoballah JJ, Tamim H, Dakik HA. Performance of the AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index in vascular surgery patients. *Vasc Med* 2021;26:535-541.
82. Glance LG, Faden E, Dutton RP, Lustik SJ, Li Y, Eaton MP, et al. Impact of the choice of risk model for identifying low-risk patients using the 2014 American College of Cardiology/American Heart Association Perioperative Guidelines. *Anesthesiology* 2018;129:889-900.
83. Robinson TN, Walston JD, Brummel NE, Deiner S, Brown C, Kennedy M, et al. Frailty for surgeons: review of a National Institute on Aging Conference on frailty for specialists. *J Am Coll Surg* 2015;221:1083-1092.
84. Richter D, Guasti L, Walker D, Lambrinou E, Lionis C, Abreu A, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:216-227.
85. Hornor MA, Ma M, Zhou L, Cohen ME, Rosenthal RA, Russell MM, et al. Enhancing the American College of Surgeons NSQIP Surgical Risk Calculator to predict geriatric outcomes. *J Am Coll Surg* 2020;230:88-100.e101.
86. Tjeertes EKM, van Fessem JMK, Mattace-Raso FUS, Hoofwijk AGM, Stolker RJ, Hoeks SE. Influence of frailty on outcome in older patients undergoing non-cardiac surgery - a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis* 2020;11:1276-1290.
87. Mosquera C, Spaniolas K, Fitzgerald TL. Impact of frailty on surgical outcomes: the right patient for the right procedure. *Surgery* 2016;160:272-280.
88. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495.
89. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
90. Alvarez-Nebreda ML, Bentov N, Urman RD, Setia S, Huang JC, Pfeifer K, et al. Recommendations for preoperative management of frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *J Clin Anesth* 2018;47:33-42.
91. Grigoryan KV, Javedan H, Rudolph JL. Orthogeriatric care models and outcomes in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma* 2014;28:e49-e55.
92. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1451-1454.
93. Bicard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005;60:588-593.
94. Lurati Buse GAL, Puelacher C, Menosi Gualandro D, Genini AS, Hidvegi R, Bolliger D, et al. Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Anaesth* 2020;126:102-110.
95. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018;391:2631-2640.
96. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Hillis GS, Abbott TEF, Shulman MA, Ackland GL, et al. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2020;124:261-270.
97. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, Lippuner T, Pfisterer ME, Seeberger MD, et al. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151:508-513.
98. Collet JP, Thiele H, Barbo E, Barthelmy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
99. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
100. Ganguli I, Lupo C, Mainor AJ, Raymond S, Wang Q, Orav EJ, et al. Prevalence and cost of care cascades after low-value preoperative electrocardiogram for cataract surgery in fee-for-service medicare beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2019;179:1211-1219.
101. Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Lampart A, Strunz C, Cardozo FA, et al. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery. *Am Heart J* 2018;203:67-73.
102. Humble CAS, Huang S, Jammer I, Bjork J, Chew MS. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0215094.
103. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, Chang SA, Choi JO, Lee SC, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J* 2011;41:505-511.
104. Lee G, Sou SM, Twerenbold R, Reichlin T, Oshima S, Hochgruber T, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Med* 2014;127:427-435.
105. Walter J, de Lavallaz J dF, Koehlin L, Zimmermann T, Boeddinghaus J, Honegger U, et al. Using high-sensitivity cardiac troponin for the exclusion of inducible myocardial ischemia in symptomatic patients: a cohort study. *Ann Intern Med* 2020;172:175-185.
106. Walter JE, Honegger U, Puelacher C, Mueller D, Wagener M, Schaeferli N, et al. Prospective validation of a biomarker-based rule out strategy for functionally relevant coronary artery disease. *Clin Chem* 2018;64:386-395.
107. Mueller D, Puelacher C, Honegger U, Walter JE, Badertscher P, Schaeferli N, et al. Direct comparison of cardiac troponin T and I using a uniform and a sex-specific approach in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Clin Chem* 2018;64:1596-1606.

108. Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, Edwards MR, Sultan P, Karmali SN, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019;122:180-187.
109. Writing Committee for the Vision Study Investigators, Devereaux PJ, Bickard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017;317:1642-1651.
110. Puelacher C, Gualandro DM, Lurati Buse G, Bolliger D, Marbot S, Kindler C, et al. Etiology of peri-operative myocardial infarction/injury after noncardiac surgery and associated outcome. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1910-1912.
111. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szegedy L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018;137:1221-1232.
112. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365-1372.
113. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66-74.
114. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
115. De Hert SG, Lurati Buse GA. Cardiac biomarkers for the prediction and detection of adverse cardiac events after noncardiac surgery: a narrative review. *Anesth Analg* 2020;131:187-195.
116. Mauermann E, Bolliger D, Seeberger E, Puelacher C, Corbiere S, Filipovic M, et al. Incremental value of preoperative copeptin for predicting myocardial injury. *Anesth Analg* 2016;123:1363-1371.
117. Buse GL, Manns B, Lamy A, Guyatt G, Polanczyk CA, Chan MTV, et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Can J Surg* 2018;61:185-194.
118. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-2304.
119. Mantha S, Foss J, Ellis JE, Roizen MF. Intense cardiac troponin surveillance for long-term benefits is cost-effective in patients undergoing open abdominal aortic surgery: a decision analysis model. *Anesth Analg* 2007;105:1346-1356.
120. Levitan EB, Graham LA, Valle JA, Richman JS, Hollis R, Holcomb CN, et al. Pre-operative echocardiography among patients with coronary artery disease in the United States Veterans Affairs healthcare system: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:173.
121. Chang HY, Chang WT, Liu YW. Application of transthoracic echocardiography in patients receiving intermediate- or high-risk noncardiac surgery. *PLoS One* 2019;14:e0215854.
122. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Karkouti K, Neuman MD, Austin PC, Laupacis A. Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d3695.
123. Faris JG, Hartley K, Fuller CM, Langston RB, Royse CF, Veltman MG. Audit of cardiac pathology detection using a criteria-based perioperative echocardiography service. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:702-709.
124. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1191-1204.
125. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijenbroek-Kal MH, Hunink MG, L'Talien G J, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003;89:1327-1334.
126. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, Tateo IM, Mangano DT. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1996;125:433-441.
127. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001;87:505-509.
128. Galasko GI, Barnes SC, Collinson P, Lahiri A, Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? *Eur Heart J* 2006;27:193-200.
129. Cardim N, Dalen H, Voigt JU, Ionescu A, Price S, Neskovic AN, et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20: 245-252.
130. Canty DJ, Royse CF, Kilpatrick D, Bowman L, Royse AG. The impact of focused transthoracic echocardiography in the pre-operative clinic. *Anaesthesia* 2012;67:618-625.
131. Heiberg J, El-Ansary D, Canty DJ, Royse AG, Royse CF. Focused echocardiography: a systematic review of diagnostic and clinical decision-making in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia* 2016;71:1091-1100.
132. Canty DJ, Royse CF. Audit of anaesthetist-performed echocardiography on perioperative management decisions for non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2009;103:352-358.
133. Canty DJ, Heiberg J, Yang Y, Royse AG, Margale S, Nanjappa N, et al. One-year results of the pilot multicentre randomised trial of preoperative focused cardiac ultrasound in hip fracture surgery. *Anaesth Intensive Care* 2019;47:207-208.
134. Matyal R, Hess PE, Subramaniam B, Mitchell J, Panzica PJ, Pomposelli F, et al. Perioperative diastolic dysfunction during vascular surgery and its association with postoperative outcome. *J Vasc Surg* 2009;50:70-76.
135. Saito S, Takagi A, Kurokawa F, Ashihara K, Hagiwara N. Usefulness of tissue Doppler echocardiography to predict perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Heart Vessels* 2012;27:594-602.
136. Higashi M, Yamaura K, Ikeda M, Shimauchi T, Saiki H, Hoka S. Diastolic dysfunction of the left ventricle is associated with pulmonary edema after renal transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:1154-1160.
137. Brecher O, Gulati H, Roistacher N, Zhang H, Shi W, Thaler HT, et al. Pre-operative echocardiographic indices of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2017;124:1099-1104.
138. Zhou Y, Liu L, Cheng T, Wang DX, Yang HY, Zhang BW, et al. Grade 3 echocardiographic diastolic dysfunction is associated with increased risk of major adverse cardiovascular events after surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2019;129:651-658.
139. Fayad A, Ansari MT, Yang H, Ruddy T, Wells GA. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2016;125:72-91.
140. Willingham M, Ayoubi SA, Doan M, Wingert T, Scovotti J, Howard-Quigley K, et al. Preoperative diastolic dysfunction and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34:679-686.
141. Sougawa H, Ino Y, Kitabata H, Tanimoto T, Takahata M, Shimamura K, et al. Impact of left ventricular ejection fraction and preoperative hemoglobin level on perioperative adverse cardiovascular events in noncardiac surgery. *Heart Vessels* 2021;36:1317-1326.
142. Heybey H, Zahid M, Sonel A, Good CB, Shaver J, Saba S. Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2006;29:65-68.
143. Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004;116:8-13.
144. Marbach JA, Almufleh A, Di Santo P, Jung R, Simard T, McInnes M, et al. Comparative accuracy of focused cardiac ultrasonography and clinical examination for left ventricular dysfunction and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:264-272.
145. Lurati Buse GAL, Puelacher C, Gualandro DM, Kilinc D, Glarner N, Hidvegi R, et al. Adherence to the European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology recommendations on preoperative cardiac testing and association with positive results and cardiac events: a cohort study. *Br J Anaesth* 2021;127:376-385.
146. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
147. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:380-406.
148. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1-41.e8.
149. Koh AS, Flores JL, Keng FY, Tan RS, Chua TS. Correlation between clinical outcomes and appropriateness grading for referral to myocardial perfusion imaging for preoperative evaluation prior to non-cardiac surgery. *J Nucl Cardiol* 2012;19:277-284.
150. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, Laurin JM, Satoskar R, Shetty K, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1741-1748.
151. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Miller DD. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:787-798.
152. Beattie WS, Abdelnaem E, Wijeyesundera DN, Buckley DN. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 2006;102:8-16.
153. Bach DS, Eagle KA. Dobutamine stress echocardiography. Stressing the indications for preoperative testing. *Circulation* 1997;95:8-10.
154. Etchells E, Meade M, Tomlinson G, Cook D. Semiquantitative dipyridamole

le myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2002;36:534-540.

155. Ballal RS, Kapadia S, Secknus MA, Rubin D, Arheart K, Marwick TH. Prognosis of patients with vascular disease after clinical evaluation and dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J* 1999;137:469-475.

156. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001;285:1865-1873.

157. Cullen MW, McCully RB, Widmer RJ, Schroeder DR, Salonen BR, Raslau D, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiography and clinical factors for assessment of cardiac risk after noncardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:423-432.

158. Van Damme H, Pierard L, Gillain D, Benoit T, Rigo P, Limet R. Cardiac risk assessment before vascular surgery: a prospective study comparing clinical evaluation, dobutamine stress echocardiography, and dobutamine Tc-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Cardiovasc Surg* 1997;5:54-64.

159. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-237.

160. Cohen MC, Siewers AE, Dickens JD, Jr., Hill T, Muller JE. Perioperative and long-term prognostic value of dipyridamole Tc-99m sestamibi myocardial tomography in patients evaluated for elective vascular surgery. *J Nucl Cardiol* 2003;10:464-472.

161. Dowsley TF, Sheth T, Chow BJW. Complementary pre-operative risk assessment using coronary computed tomography angiography and nuclear myocardial perfusion imaging in non-cardiac surgery: a VISION-CTA sub-study. *J Nucl Cardiol* 2020;27:1331-1337.

162. Das MK, Pellikka PA, Mahoney DW, Roger VL, Oh JK, McCully RB, et al. Assessment of cardiac risk before nonvascular surgery: dobutamine stress echocardiography in 530 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1647-1653.

163. Torres MR, Short L, Baglin T, Case C, Gibbs H, Marwick TH. Usefulness of clinical risk markers and ischemic threshold to stratify risk in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2002;90:238-242.

164. Labib SB, Goldstein M, Kinnunen PM, Schick EC. Cardiac events in patients with negative maximal versus negative submaximal dobutamine echocardiograms undergoing noncardiac surgery: importance of resting wall motion abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:82-87.

165. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1191-1229.

166. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343-1353.

167. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification - a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011;261:100-108.

168. Sheth T, Chan M, Butler C, Chow B, Tandon V, Nagele P, et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1907.

169. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, Jegere S, Kumsars I, Kaufmanis K, et al. Diagnosis and management of silent coronary ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2021;73:533-541.

170. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, Erglis A, Zvaigzne L, Kumsars I, et al. Pre-operative diagnosis of silent coronary ischemia may reduce post-operative death and myocardial infarction and improve survival of patients undergoing lower extremity surgical revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;60:411-420.

171. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.

172. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, Mangieri E, Calio F, Ceccanei G, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:139-145.

173. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012;147:373-383.

174. Gourgoutis S, Aloizos S, Aravosita P, Mystakelli C, Isaia EC, Gakis C, et al. The effects of tobacco smoking on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adults. *Surgeon* 2011;9:225-232.

175. World Health Organization. WHO Tobacco and postsurgical outcomes. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1265388/retrieve>.

176. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2011;124:144-154.e8.

177. Lee SM, Landry J, Jones PM, Buhrmann O, Morley-Forster P. Long-term

quit rates after a perioperative smoking cessation randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2015;120:582-587.

178. Wong J, Abrishami A, Riaz S, Siddiqui N, You-Ten E, Korman J, et al. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline, counseling, and fax referral to a telephone quitline versus a brief intervention: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2017;125:571-579.

179. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD012020.

180. Tew GA, Ayyash R, Durrand J, Danjou GR. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018;73:750-768.

181. Musallam KM, Rosendaal FR, Zaatari G, Soweid A, Hoballah JJ, Sfeir PM, et al. Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg* 2013;148:755-762.

182. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, Turner PL, You J, Kurz A, et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology* 2011;114:837-846.

183. Im C, Oh TK, Song IA. Association between use of preoperative antihypertensive medication and 90-day mortality after noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Am J Hypertens* 2020;33:534-542.

184. Clemente-Moragon A, Gomez M, Villena-Gutierrez R, Lalama DV, Garcia-Prieto J, Martinez F, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J* 2020;41:4425-4440.

185. Poise Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-1847.

186. Alonso-Coello P, Paniagua P, Mizera R, Devereaux PJ. Should physicians initiate beta-blocker therapy in patients undergoing non-cardiac surgery? Insights from the POISE trial. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:616-618.

187. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD013438.

188. Friedell ML, Van Way CW, 3rd, Freyberg RW, Almenoff PL. Beta-blockade and operative mortality in noncardiac surgery: harmful or helpful? *JAMA Surg* 2015;150:658-663.

189. Wijesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2406-2425.

190. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA* 2013;309:1704-1713.

191. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Gentile G, Reboli G. β -Blockers reduce mortality in patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:247-259.

192. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-361.

193. Wallace AW, Au S, Cason BA. Perioperative beta-blockade: atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anesthesiology* 2011;114:824-836.

194. Redelmeier D, Scales D, Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:932.

195. Ashes C, Judelman S, Wijesundera DN, Tait G, Mazer CD, Hare GM, et al. Selective β_1 -antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology* 2013;119:777-787.

196. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141:148-153.

197. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113:794-805.

198. Kwon S, Thompson R, Florence M, Maier R, McIntyre L, Rogers T, et al. Beta-blocker continuation after noncardiac surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Arch Surg* 2012;147:467-473.

199. Kertai MD, Cooter M, Pollard RJ, Buhrman W, Aronson S, Mathew JP, et al. Is Compliance With Surgical Care Improvement Project Cardiac (SCIP-Card-2) measures for perioperative beta-blockers associated with reduced incidence of mortality and cardiovascular-related critical quality indicators after noncardiac surgery? *Anesth Analg* 2018;126:1829-1838.

200. Longrois D, Couffignal C, Ait-Hamou N, Amour J, Cholley B, Dilly M, et al. Indispensable optimisation de la réintroduction des bêtabloquants après chirurgie cardiaque. Résultats de l'étude Bêtabloquants Avant et Après Chirurgie Cardiaque (BBAACC). *Anesthésie & Réanimation* 2015;1:A248.

201. Oesterle A, Weber B, Tung R, Choudhry NK, Singh JP, Upadhyay GA. Preventing postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Am J Med* 2018;131:795-804.e795.

202. Aoki Y, Kawasaki Y, Ide K, Shimizu Y, Sato S, Yokoyama J. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation during esophagectomy: a randomized controlled trial. *JA Clin Rep* 2020;6:34.

203. Aoyama H, Otsuka Y, Aoyama Y. Landiolol infusion during general anesthesia does not prevent postoperative atrial fibrillation in patients undergoing lung resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:735-741.
204. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, et al. Randomized clinical trial of landiolol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2017;104:1003-1009.
205. Horikoshi Y, Goyagi T, Kudo R, Kodama S, Horiguchi T, Nishikawa T. The suppressive effects of landiolol administration on the occurrence of postoperative atrial fibrillation and tachycardia, and plasma IL-6 elevation in patients undergoing esophageal surgery: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Anesth* 2017;38:111-116.
206. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang CC, Xu X, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:12-26.
207. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, et al. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;42:1078-1087.
208. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147:636-643.
209. London MJ, Schwartz GG, Hur K, Henderson WG. Association of perioperative statin use with mortality and morbidity after major noncardiac surgery. *JAMA Intern Med* 2017;177:231-242.
210. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004;291:2092-2099.
211. Berwanger O, de Barros ESPG, Barbosa RR, Precoma DB, Figueiredo EL, Hajjar LA, et al. Atorvastatin for high-risk statin-naïve patients undergoing noncardiac surgery: the Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J* 2017;184:88-96.
212. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009971.
213. Putzu A, de Carvalho ESC, de Almeida JP, Belletti A, Cassina T, Landoni G, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2018;8:95.
214. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth* 2018;121:706-721.
215. Shiffermiller JF, Monson BJ, Vokoun CW, Beachy MW, Smith MP, Sullivan JN, et al. Prospective Randomized Evaluation of Preoperative Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition (PREOP-ACEI). *J Hosp Med* 2018;13:661-667.
216. Roshanov PS, Rochwerg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Cote EP, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the Vascular Events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology* 2017;126:16-27.
217. Hollmann C, Fernandes NL, Biccari BM. A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018;127:678-687.
218. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
219. Legrand M, Futier E, Leone M, Deniau B, Mebazaa A, Plaud B, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors continuation versus discontinuation on outcome after major surgery: protocol of a multicenter randomized, controlled trial (STOP-or-NOT trial). *Trials* 2019;20:1-7.
220. Wijeyesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97:634-641.
221. Kertai MD, Westerhout CM, Varga KS, Acsady G, Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 2008;101:458-465.
222. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999;91:951-961.
223. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1504-1513.
224. Hager B, Betschart M, Krapf R. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:666-673.
225. Arora P, Pourafkari L, Visnjec O, Anand EJ, Porhomayon J, Nader ND. Preoperative serum potassium predicts the clinical outcome after non-cardiac surgery. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:145-153.
226. Tagawa M, Ogata A, Hamano T. Pre- and/or intra-operative prescription of diuretics, but not renin-angiotensin-system inhibitors, is significantly associated with acute kidney injury after non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0132507.
227. Lo Sapio P, Gensini GF, Bevilacqua S, Chiti E, Paperetti L, Pratesi C, et al. The role of ivabradine in the incidence of perioperative coronary complications in patients undergoing vascular surgery. *Int J Cardiol* 2013;168:4352-4353.
228. Thiruvengadarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019;123:27-36.
229. Patoulis D, Manafis A, Mitas C, Avranas K, Lales G, Zografou I, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis: from pathophysiology to clinical practice. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2018;18:139-146.
230. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996;335:1713-1720.
231. McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005;138:171-179.
232. Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 1998;88:7-17.
233. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in noncardiac surgery. *Heart* 2014;100:456-464.
234. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Effect of betablockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118:11-21.
235. Xia J, Qu Y, Yin C, Xu D. Preoperative rosuvastatin protects patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery. *Cardiology* 2015;131:30-37.
236. McEvoy MD, Gupta R, Koepke EJ, Feldheiser A, Michard F, Levett D, et al. Perioperative Quality Initiative Consensus Statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019;122:575-586.
237. Ellenberger C, Tait G, Beattie WS. Chronic beta blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute beta blockade: a single-center propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2011;114:817-823.
238. Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, Lucchinetti E, Boltres A, Schulz C, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007;107:33-44.
239. Faloye AO, Gebre MA, Bechtel AJ. Predicting cardiac risk in noncardiac surgery: a narrative review. *J Anesth* 2021;35:122-129.
240. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-1676.
241. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-287.
242. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
243. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-1503.
244. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccari BM, Guyatt G, Leslie K, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-244.
245. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
246. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;383:1447-1457.
247. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021;397:2487-2496.
248. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-2042.
249. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-949.
250. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month

dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2414-2427.

251. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhilber SR, Jeremias A, et al. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:920-927.

252. Saia F, Belotti LMB, Guastaroba P, Berardini A, Rossini R, Musumeci G, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:39-47.

253. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR, Jr. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992;67:15-21.

254. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622-2632.

255. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KMF, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg* 2016;263:924-930.

256. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1038-1049.

257. Holcomb CN, Hollis RH, Graham LA, Richman JS, Valle JA, Itani KM, et al. Association of coronary stent indication with postoperative outcomes following noncardiac surgery. *JAMA Surg* 2016;151:462.

258. Rodriguez A, Guileria N, Mases A, Sierra P, Oliva JC, Colilles C, et al. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: association with adverse events. *Br J Anaesth* 2018;120:67-76.

259. Armstrong EJ, Graham L, Waldo SW, Valle JA, Maddox TM, Hawn MT. Patient and lesion-specific characteristics predict risk of major adverse cardiovascular events among patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:617-627.

260. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, Huber K, Ay C, Lordkipanidze M, et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:753-770.

261. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-1722.

262. So DYF, Wells GA, Lordkipanidze M, Ruel M, Perrault LP, Yeong Chong A, et al. A randomized study of early vs. delayed coronary artery bypass surgery among patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor: the RAPID CABG study. http://clinicaltrialsresults.org/wp-content/uploads/2021/11/So_RAPID_CABG.pdf.

263. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.

264. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.

265. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Juni P, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021;385:1643-1655.

266. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-2047.

267. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2020;382:1208-1218.

268. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

269. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy with 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:407-417.

270. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340-1348.

271. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510-2522.

272. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252-1263.

273. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-513.

274. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-2026.

275. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003145.

276. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. 6-Month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1438-1446.

277. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1274-1284.

278. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C, Roolink V, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2018;363:k3793.

279. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.

280. Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gotlib S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

281. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

282. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, Bhatt DL, Angiolillo DJ, Mehran R, et al. Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1550-1563.

283. Angheloiu GO, Gugiu GB, Ruse C, Pandey R, Dasari RR, Whatling C. Ticagrelor removal from human blood. *JACC Basic Transl Sci* 2017;2:135-145.

284. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, Jennings LK, Xu S, Arnold SE, et al. Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2019;380:1825-1833.

285. Mahla E, Metzler H, Bornemann-Cimenti H, Pruller F, Raggam R, Pregartner G, et al. Platelet inhibition and bleeding in patients undergoing non-cardiac surgery —the BIANCA Observational Study. *Thromb Haemost* 2018;118:864-872.

286. Mahla E, Tantry US, Pruller F, Gurbel PA. Is there a role for preoperative platelet function testing in patients undergoing cardiac surgery during antiplatelet therapy? *Circulation* 2018;138:2145-2159.

287. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-269.

288. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation* 2019;140:1921-1932.

289. Genereux P, Rutledge DR, Palmerini T, Caixeta A, Kedhi E, Hermiller JB, et al. Stent thrombosis and dual antiplatelet therapy interruption with everolimus-eluting stents: insights from the Xience V Coronary Stent System Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001362.

290. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-1896.

291. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e35-e71.

292. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.

293. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, Cherng YG, Tam KW, Tai YH. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2020;43:441-449.

294. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for

patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2021;373:n1205.

295. Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:650-659.
296. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacing-maker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084-2093.
297. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, Sant'anna JR, Kalil RA, Lima GG, et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:417-423.
298. Eichhorn W, Barsukov E, Al-Dam A, Gröbe A, Smeets R, Eichhorn M, et al. Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2014;42:608-611.
299. Nandoe Tewarie RDS, Bartels RHMA. The perioperative use of oral anticoagulants during surgical procedures for carpal tunnel syndrome. A preliminary study. *Acta Neurochirurgica* 2010;152:1211-1213.
300. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871-898.
301. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:879-890.
302. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623-627.
303. Pollack CV, Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
304. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335.
305. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-1712.
306. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation* 2012;126:343-348.
307. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124:3692-3698.
308. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;129:1850-1859.
309. Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, Spyropoulos AC, Syed S, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Advances* 2020;4:3520-3527.
310. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431-2439.
311. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-1478.
312. Colonna P, von Heymann C, Santamaria A, Saxena M, Vanassche T, Wolpert D, et al. Routine clinical practice in the periprocedural management of edoxaban therapy is associated with low risk of bleeding and thromboembolic complications: the prospective, observational, and multinational EMIT-AF/VTE study. *Clin Cardiol* 2020;43:769-780.
313. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:391-399.
314. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvarandran A, De Andres J, Deer TR, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:182-212.
315. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:618-630.
316. Sivoilella S, De Biagi M, Brunello G, Berengo M, Pengo V. Managing dentofacial surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants. *Odontology* 2015;103:258-263.
317. Ockerman A, Vanhaverbeke M, Mielotte I, Belmans A, Vanassche T, Politis C, et al. Tranexamic acid to reduce bleeding after dental extraction in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants: design and rationale of the EXTRACT-NOAC trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019;57:1107-1112.
318. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;382:1696-1707.
319. Xu K, Chan NC, Ibrahim Q, Kruger P, Sinha S, Bhagirath V, et al. Reduction in mortality following elective major hip and knee surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:668-674.
320. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Maldonado TS, Eikelboom JW, Goldhaber SZ, et al. Trends in perioperative venous thromboembolism associated with major noncardiac surgery. *TH Open* 2017;1:e82-e91.
321. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020;7:e583-e593.
322. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007;45:335-341; discussion 341-332.
323. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199:S3-S10.
324. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, Abdullah N, Alvarez R, Bahl V, et al. Validation of the Caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. *JAMA Surg* 2015;150:941-948.
325. Lobastov K, Barinov V, Schastlivtsev I, Laberko L, Rodoman G, Boyarintsev V. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016;4:153-160.
326. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, Ridyard DG, Rosenkrantz P, McAneny D, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:37-44 e31.
327. Sterbling HM, Rosen AK, Hachey KJ, Vellanki NS, Hewes PD, Rao SR, et al. Caprini risk model decreases venous thromboembolism rates in thoracic surgery cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2018;105:879-885.
328. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
329. Faraoni D, Comes RF, Geerts W, Wiles MD, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: neurosurgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:90-95.
330. Kozek-Langenecker S, Fenger-Eriksen C, Thienpont E, Barauskas G, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: surgery in the elderly. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:116-122.
331. Venclauskas L, Maleckas A, Arcelus JI, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:147-153.
332. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77-83.
333. Cimminiello C, Prandoni P, Agnelli G, Di Minno G, Polo Friz H, Scaglione F, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin and direct oral anticoagulants in major orthopedic surgery and acutely ill medical patients: a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12:1291-1305.
334. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-2498.
335. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
336. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
337. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
338. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010;126:175-182.
339. Kawai Y, Fujii T, Fujita S, Kimura T, Ibusuki K, Abe K, et al. Edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: pooled analysis of coagulation biomarkers and primary efficacy and safety endpoints from two phase 3 trials. *Thromb J* 2016;14:48.
340. Petersen PB, Kehlet H, Jorgensen CC. Lundbeck Foundation Centre for Fast-track, Hip, Group KRC. Safety of in-hospital only thromboprophylaxis after fast-track total hip and knee arthroplasty: a prospective follow-up study in 17,582 procedures. *Thromb Haemost* 2018;118:2152-2161.
341. Wilson DG, Poole WE, Chauhan SK, Rogers BA. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2016;98-B:1056-1061.

342. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: aspirin. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:123-129.
343. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707.
344. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg* 2014;218:1095-1104.
345. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1396-1407.
346. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, Javidrooz M, Klein AA, Lasocki S, et al. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia* 2020;75:1105-1113.
347. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 2015;13:370-379.
348. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, Spies C, Schmidt K, Gombotz H, et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:1412-1420.
349. Rossler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V, et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth* 2020;124:25-34.
350. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Fullenbach C, et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269:794-804.
351. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, et al. Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg* 2016;264:203-211.
352. Frew N, Alexander D, Hood J, Acornley A. Impact of a blood management protocol on transfusion rates and outcomes following total hip and knee arthroplasty. *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98:380-386.
353. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017;57:1347-1358.
354. So-Osman C, Nelissen R, Koopman-van GA, Kluyver E, Pöll R, Onstenk R, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (Part 1): a randomized controlled trial on erythropoietin and blood salvage as transfusion alternatives using a restrictive transfusion policy in erythropoietin-eligible patients. *Anesthesiology* 2014;120:839-851.
355. Theusinger OM, Kind SL, Seifert B, Borgeat I, Gerber C, Spahn DR. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus* 2014;12:195-203.
356. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016;264:41-46.
357. Triphaus C, Judd L, Glaser P, Goehring MH, Schmitt E, Westphal S, et al. Effectiveness of preoperative iron supplementation in major surgical patients with iron deficiency: a prospective observational study. *Ann Surg* 2021;274:e212-e219.
358. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068-1078.
359. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus* 2014;12:296-300.
360. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abey Siri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1353-1361.
361. Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, et al. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012451.
362. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72:233-247.
363. World Health Assembly. Availability, safety and quality of blood products. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf (27 October 2017).
364. Kotze A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Davies N, Richards T, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the identification and management of pre-operative anaemia. *Br J Haematol* 2015;171:322-331.
365. Koch CG, Reineks EZ, Tang AS, Hixson ED, Phillips S, Sabik JF, 3rd, et al. Contemporary bloodletting in cardiac surgical care. *Ann Thorac Surg* 2015;99:779-784.
366. Riessen R, Behnenburg M, Blumenstock G, Guenon D, Enkel S, Schaffer R, et al. A simple "blood-saving bundle" reduces diagnostic blood loss and the transfusion rate in mechanically ventilated patients. *PLoS One* 2015;10:e0138879.
367. Shander A, Kaplan LJ, Harris MT, Gross I, Nagarsheth NP, Nemeth J, et al. Topical hemostatic therapy in surgery: bridging the knowledge and practice gap. *J Am Coll Surg* 2014;219:570-579.e574.
368. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)* 2012;7:229-241.
369. Anastasiadis K, Murkin J, Antonitis P, Bauer A, Ranucci M, Gygas E, et al. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTIS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:647-662.
370. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-547.
371. Weber CF, Zacharowski K, Meybohm P, Adam EH, Hofer S, Brün K, et al. Hemotherapy algorithms for coagulopathic cardiac surgery patients. *Clin Lab* 2014;60:1059-1063.
372. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langenecker S. Pre-operative haematological assessment in patients scheduled for major surgery. *Anaesthesia* 2016;71 Suppl 1:19-28.
373. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
374. Meybohm P, Zacharowski K, Weber CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine. *Crit Care* 2013;17:218.
375. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
376. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2022;386:1986-1997.
377. Meybohm P, Chooraopikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR. Washed cell salvage in surgical patients: a review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4490.
378. Santos AA, Silva JP, Silva Lda F, Sousa AG, Piotto RF, Baumgratz JF. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: a systematic review. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:606-621.
379. Haensig M, Kempfert J, Kempfert PM, Girdauskas E, Borger MA, Lehmann S. Thrombelastometry guided blood-component therapy after cardiac surgery: a randomized study. *BMC Anesthesiol* 2019;19:201.
380. Dias JD, Sauer A, Achneck HE, Hartmann J, Moore EE. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: a systematic review and analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:984-994.
381. Chutipongtanate A, Yasaeng C, Virankabut T, Chutipongtanate S. Systematic comparison of four point-of-care methods versus the reference laboratory measurement of hemoglobin in the surgical ICU setting: a cross-sectional method comparison study. *BMC Anesthesiol* 2020;20:92.
382. Terada R, Ikeda T, Mori Y, Yamazaki S, Kashiwabara K, Yamauchi H, et al. Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery - a pilot prospective observational study in Japan. *Transfusion* 2019;59:3525-3535.
383. Cohen J, Scorer T, Wright Z, Stewart IJ, Sosnov J, Pidcock H, et al. A prospective evaluation of thromboelastometry (ROTEM) to identify acute traumatic coagulopathy and predict massive transfusion in military trauma patients in Afghanistan. *Transfusion* 2019;59:1601-1607.
384. Yates J, Perelman I, Khair S, Taylor J, Lampron J, Tinmouth A, et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2019;59:806-824.
385. CRASH-2 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713-1723.
386. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1927-1936.
387. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, Chan YH, Phua J, Lim TK, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care* 2010;14:R7.
388. Peruzzi WT, Parker MA, Lichtenthal PR, Cochran-Zull C, Toth B, Blake M. A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1993;21:501-506.
389. Kataife ED, Said S, Braun J, Roche TR, Rossler J, Kaserer A, et al. The Haemostasis Traffic Light, a user-centred coagulation management tool for acute bleeding situations: a simulation-based randomised dual-centre trial. *Anaesthesia* 2021;76:902-910.

390. Goodnough LT, Shieh L, Hadhazy E, Cheng N, Khari P, Maggio P. Improved blood utilization using real-time clinical decision support. *Transfusion* 2014;54:1358-1365.
391. Oliver JC, Griffin RL, Hannon T, Marques MB. The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices. *Transfusion* 2014;54:2617-2624.
392. Kaserer A, Rössler J, Braun J, Farokhzad F, Pape HC, Dutkowski P, et al. Impact of a patient blood management monitoring and feedback programme on allogeneic blood transfusions and related costs. *Anaesthesia* 2019;74:1534-1541.
393. Sardar M, Azharuddin M, Subedi A, Ghatage P, Du D, Szallasi A. Improving blood transfusion practices in a community hospital setting: our experience with real-time clinical decision support. *Med Sci (Basel)* 2018;6:67.
394. Jenkins I, Doucet JJ, Clay B, Kopko P, Phipps D, Hemmen E, et al. Transfusing wisely: clinical decision support improves blood transfusion practices. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2017;43:389-395.
395. Staples S, Salisbury RA, King AJ, Polzella P, Bakhishli G, Staves J, et al. How do we use electronic clinical decision support and feedback to promote good transfusion practice. *Transfusion* 2020;60:1658-1665.
396. Derzon JH, Clarke N, Alford A, Gross I, Shander A, Thurer R. Restrictive transfusion strategy and clinical decision support practices for reducing RBC transfusion overuse. *Am J Clin Pathol* 2019;152:544-557.
397. Dawood MM, Gupta DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
398. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Coronary Artery Surgery Study*. *Circulation* 1997;96:1882-1887.
399. McFall EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
400. Wong EY, Lawrence HP, Wong DT. The effects of prophylactic coronary revascularization or medical management on patient outcomes after noncardiac surgery - a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2007;54:705-717.
401. Feng B, Lin J, Jin J, Qian W, Cao S, Weng X. The effect of previous coronary artery revascularization on the adverse cardiac events ninety days after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33:235-240.
402. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-1407.
403. Bainey KR, Alemayehu W, Welsh RC, Kumar A, King SB, 3rd, Kirtane AJ. Long-term clinical outcomes following revascularization in high-risk coronary anatomy patients with stable ischemic heart disease. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018104.
404. Windecker S, Neumann FJ, Juni P, Sousa-Uva M, Falk V. Considerations for the choice between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention as revascularization strategies in major categories of patients with stable multivessel coronary artery disease: an accompanying article of the task force of the 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:204-212.
405. Raber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2018;14:656-677.
406. Johnson TW, Raber L, Di Mario C, Bourantas CV, Jia H, Mattesini A, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2019;15:434-451.
407. Richardt G, Abdelghani M, Allali A, Toelg R, Abdellaoui M, Krackhardt F, et al. Polymer-free drug-coated vs. bare-metal coronary stents in patients undergoing non-cardiac surgery: a subgroup analysis of the LEADERS FREE trial. *Clin Res Cardiol* 2021;110:162-171.
408. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, Bosson JL, Fusaro M, Lonborg J, et al. Deferred vs immediate stenting in primary percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of randomized trials with cardiac magnetic resonance imaging data. *Can J Cardiol* 2018;34:1573-1580.
409. Belle L, Motreff P, Mangin L, Range G, Marcaggi X, Marie A, et al. Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: the MIMI Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003388.
410. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:559-567.
411. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-850.
412. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
413. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
414. Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, Kuiper R, Schouten O, Goei D, et al. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2010;112:1316-1324.
415. Cohn SL. Preoperative evaluation for noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2016;165:ITC81-ITC96.
416. Smilowitz NR, Banco D, Katz SD, Beckman JA, Berger JS. Association between heart failure and perioperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:68-75.
417. Lerman BJ, Popat RA, Assimes TL, Heidenreich PA, Wren SM. Association between heart failure and postoperative mortality among patients undergoing ambulatory noncardiac surgery. *JAMA Surg* 2019;154:907-914.
418. Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamarasani M, et al. Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;102:1627-1632.
419. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:473-498.
420. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:114-126.
421. Roberts SM, Hovord DG, Kodavatiganti R, Sathishkumar S. Ventricular assist devices and non-cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* 2015;15:185.
422. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:170-180.
423. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599-1606.
424. Agarwal S, Rajamanickam A, Bajaj NS, Griffin BP, Catacutan T, Svensson LG, et al. Impact of aortic stenosis on postoperative outcomes after noncardiac surgeries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:193-200.
425. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Shirai S, Kanamori N, et al. Elective non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis - observations from the CURRENT AS Registry. *Circ J* 2020;84:1173-1182.
426. Luis SA, Dohaie A, Chandrashekar P, Scott CG, Padang R, Lokineni S, et al. Impact of aortic valve replacement for severe aortic stenosis on perioperative outcomes following major noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2020;95:727-737.
427. Okuno T, Yahagi K, Horiuchi Y, Sato Y, Tanaka T, Koseki K, et al. The role of transcatheter aortic valve replacement in the patients with severe aortic stenosis requiring major non-cardiac surgery. *Cardiovasc Interv Ther* 2019;34:345-351.
428. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged 75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010;105:1159-1163.
429. Sohrabi B, Kazemi B, Mehryar A, Teimouri-Dereshtki A, Toufan M, Aslanabadi N. Correlation between pulmonary artery pressure measured by echocardiography and right heart catheterization in patients with rheumatic mitral valve stenosis (a prospective study). *Echocardiography* 2016;33:7-13.
430. Bajaj NS, Agarwal S, Rajamanickam A, Parashar A, Poddar KL, Griffin BP, et al. Impact of severe mitral regurgitation on postoperative outcomes after non-cardiac surgery. *Am J Med* 2013;126:529-535.
431. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-2318.
432. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
433. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, Orav EJ, Lee TH. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 1998;129:279-285.
434. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation* 2011;124:289-296.
435. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S87-S95.
436. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Baj JX, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2020;41:655-720.
437. Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul JP, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clin-

- ical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1999;99:262-270.
- 438.** Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, Cheng CC, Wu TJ, Wang SP, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994;90:1262-1278.
- 439.** Katritsis DG, Zografos T, Katritsis GD, Giazitzoglou E, Vachliotis V, Paxinos G, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial. *Europace* 2017;19:602-606.
- 440.** Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Pappone A, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation* 2014;130:811-819.
- 441.** Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009;104:671-677.
- 442.** Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol* 2013;168:4744-4749.
- 443.** Mujovic N, Dobrev D, Marinkovic M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res* 2020;151:104521.
- 444.** Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;20:731-732an.
- 445.** Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:891-897.
- 446.** Phillips BG, Gandhi AJ, Sanosita CA, Just VL, Bauman JL. Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Pharmacotherapy* 1997;17:1238-1245.
- 447.** Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63:925-929.
- 448.** Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0193924.
- 449.** Karth GD, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:1149-1153.
- 450.** Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;79:568-575.
- 451.** Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385-2390.
- 452.** Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, Lewis WR, Dunn GH, Perry KT, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414-1419.
- 453.** Bianconi L, Castro A, Dinelli M, Alboni P, Pappalardo A, Richiardi E, et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000;21:1265-1273.
- 454.** Kerola T, Dewland TA, Vittinghoff E, Heckbert SR, Stein PK, Marcus GM. Modifiable predictors of ventricular ectopy in the community. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010078.
- 455.** Yang J, Dudum R, Mandyam MC, Marcus GM. Characteristics of unselected highburden premature ventricular contraction patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1671-1680.
- 456.** Parreira L, Marinheiro R, Amador P, Mesquita D, Farinha J, Lopes A, et al. Frequent premature ventricular contractions. Association of burden and complexity with prognosis according to the presence of structural heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021;26:e12800.
- 457.** Agarwal V, Vittinghoff E, Whitman IR, Dewland TA, Dukes JW, Marcus GM. Relation between ventricular premature complexes and incident heart failure. *Am J Cardiol* 2017;119:1238-1242.
- 458.** Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Sisovick DS, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:101-109.
- 459.** Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation* 2020;141:1404-1418.
- 460.** Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ, Jr., Strauss HW, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984;54:31-36.
- 461.** Chen J, Johnson G, Hellkamp AS, Anderson J, Mark DB, Lee KL, et al. Rapid-rate nonsustained ventricular tachycardia found on implantable cardioverter-defibrillator interrogation: relationship to outcomes in the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2161-2168.
- 462.** Makimoto H, Zielke S, Clasen L, Lin T, Gerguri S, Muller P, et al. Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients. *Eur J Med Res* 2020;25:5.
- 463.** Sanchez Munoz JJ, Garcia-Alberola A, Martinez-Sanchez J, Penafiel-Verdu P, Caro-Martinez C, Manzano-Fernandez S, et al. Premature ventricular complexes as a trigger for ventricular fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:798-801.
- 464.** Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Shimizu W, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1646-1653.
- 465.** Sriyathsan K, Gami AS, Ackerman MJ, Asirvatham SJ. Treatment of ventricular fibrillation in a patient with prior diagnosis of long QT syndrome: importance of precise electrophysiologic diagnosis to successfully ablate the trigger. *Heart Rhythm* 2007;4:1090-1093.
- 466.** Almendral J, Villacastin JP, Arenal A, Tercedor L, Merino JL, Delcan JL. Evidence favoring the hypothesis that ventricular arrhythmias have prognostic significance in left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995;76:60D-63D.
- 467.** Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867.
- 468.** Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165-171.
- 469.** Brodine WN, Tung RT, Lee JK, Hockstad ES, Moss AJ, Zareba W, et al. Effects of beta-blockers on implantable cardioverter defibrillator therapy and survival in the patients with ischemic cardiomyopathy (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II). *Am J Cardiol* 2005;96:691-695.
- 470.** Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D, Haugaa KH, Iliodromitis K, Purerfellner H, et al. Management of ventricular tachycardia in the ablation era: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2018;20:209-213.
- 471.** Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Nambodiri N, et al. 2019 HRS/ EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace* 2019;21:1143-1144.
- 472.** Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Innes G, Heslop C, MacPhee J, et al. Thirty-day and 1-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical cause. *Ann Emerg Med* 2012;60:755-765.e752.
- 473.** Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, et al. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6:64-69.
- 474.** Kheiri B, Barbarawi M, Zayed Y, Hicks M, Osman M, Rashdan L, et al. Antiarrhythmic drugs or catheter ablation in the management of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007600.
- 475.** Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado ES, Frankel DS, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverterdefibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016;13:1552-1559.
- 476.** Martinez BK, Baker WL, Konopka A, Giannelli D, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review and meta-analysis of catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic heart disease. *Heart Rhythm* 2020;17:e206-e219.
- 477.** Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AWW, Taborisky M, Jongnarangsing K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657-2665.
- 478.** Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med* 2016;375:111-121.
- 479.** Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:31-40.
- 480.** Briceño DF, Gupta T, Romero J, Kolte D, Khera S, Villablanca PA, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy: a propensity score-matched analysis of in-hospital outcomes in the United States. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:771-779.
- 481.** Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427-3520.
- 482.** Marti-Almor J, Cladellas M, Bazan V, Delclos J, Altaba C, Guijo MA, et al. Novel predictors of progression of atrioventricular block in patients with chronic bifascicular block. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:400-408.
- 483.** Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, et al. Preven-

tion of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:101-107.

484. Stone ME, Salter B, Fischer A. Perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. *Br J Anaesth* 2011;107:116-126.

485. Cardiac implantable electronic device management (corrected). *Anesthesiology* 2020;132:225-252.

486. Gifford J, Larimer K, Thomas C, May P. ICD-ON Registry for perioperative management of CIEDs: most require no change. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:128-134.

487. Mahlow WJ, Craft RM, Misulia NL, Cox JW, Jr., Hirsh JB, Snider CC, et al. A perioperative management algorithm for cardiac rhythm management devices: the PACED-OP protocol. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:238-248.

488. Neubauer H, Wellmann M, Herzog-Niescery J, Wutzler A, Weber TP, Mugge A, et al. Comparison of perioperative strategies in ICD patients: the perioperative ICD management study (PIM study). *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1536-1542.

489. Feldman JB, Stone ME. Anesthesia teams managing pacemakers and ICDs for the perioperative period: enhanced patient safety and improved workflows. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:441-447.

490. Mickus GJ, Soliman GI, Reed RR, Martin AK. Perioperative management of a leadless pacemaker: the paucity of evidence-based guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1594-1598.

491. Karuppiyah S, Prielipp R, Banik RK. Anesthetic consideration for patients with micra leadless pacemaker. *Ann Card Anaesth* 2020;23:493-495.

492. Gifford J, Larimer K, Thomas C, May P, Stanhope S, Gami A. Randomized controlled trial of perioperative ICD management: magnet application versus reprogramming. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1219-1224.

493. Winter J, Kohlmeier A, Shin DI, O'Connor S. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators and sternal wires: a cautionary tale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:986-987.

494. Schulman PM, Treggiari MM, Yanez ND, Henrikson CA, Jessel PM, Dewland TA, et al. Electromagnetic interference with protocolized electrosurgery dispersive electrode positioning in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Anesthesiology* 2019;130:530-540.

495. Baeg MK, Kim SW, Ko SH, Lee YB, Hwang S, Lee BW, et al. Endoscopic electrosurgery in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Endosc* 2016;49:176-181.

496. Mangar D, Atlas GM, Kane PB. Electrocautery-induced pacemaker malfunction during surgery. *Can J Anaesth* 1991;38:616-618.

497. Rozner MA. Review of electrical interference in implanted cardiac devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:923-925.

498. de Cock CC, Spruijt HJ, van Campen LM, Plu AW, Visser CA. Electromagnetic interference of an implantable loop recorder by commonly encountered electronic devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1516-1518.

499. Suarez-Fuster L, Oh C, Baranchuk A. Transcutaneous electrical nerve stimulation electromagnetic interference in an implantable loop recorder. *J Arrhythm* 2018;34:96-97.

500. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010;122:2254-2263.

501. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014;130:749-756.

502. Maxwell BG, Wong JK, Kin C, Lobato RL. Perioperative outcomes of major noncardiac surgery in adults with congenital heart disease. *Anesthesiology* 2013;119:762-769.

503. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645.

504. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.

505. Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, Warnes CA. Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:222-227.

506. Faraoni D, Zurakowski D, Vo D, Goobie SM, Yuki K, Brown ML, et al. Post-operative outcomes in children with and without congenital heart disease undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:793-801.

507. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013;127:882-890.

508. Maxwell BG, Posner KL, Wong JK, Oakes DA, Kelly NE, Domino KB, et al. Factors contributing to adverse perioperative events in adults with congenital heart disease: a structured analysis of cases from the closed claims project. *Congenit Heart Dis* 2015;10:21-29.

509. Lui GK, Saidi A, Bhatt AB, Burchill LJ, Deen JF, Earing MG, et al. Diagnosis and management of noncardiac complications in adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e348-e392.

510. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivas G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921-2964.

511. Tuck BC, Townsley MM. Clinical update in pericardial diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:184-199.

512. Ristic AD, Imazio M, Adler Y, Anastasakis A, Badano LP, Brucato A, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2279-2284.

513. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-1959.

514. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010;113:1338-1350.

515. Edrich T, Sadovnikoff N. Anesthesia for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:18-24.

516. Chau EH, Lam D, Wong J, Mokhesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2012;117:188-205.

517. Kaw R, Gali B, Collop NA. Perioperative care of patients with obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:496-507.

518. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.

519. Bowker D, Banks D. Pulmonary hypertension in noncardiac surgical patients. In: Kaplan JA Cronin B and Maus TM, editors. *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p138-164.

520. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gombert-Maitland M, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302-1307.

521. Price LC, Montani D, Jais X, Dick JR, Simonneau G, Sitbon O, et al. Non-cardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1294-1302.

522. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, Fistera D, Gall H, Kaehler C, et al. De-compensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272:46-52.

523. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2015;70:56-70.

524. ESC. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-3731.

525. Thunberg CA, Gaitan BD, Grewal A, Ramakrishna H, Stansbury LG, Grigore AM. Pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery: pathophysiology, perioperative management, and outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:551-572.

526. Hayward CS, Kelly RP, Macdonald PS. Inhaled nitric oxide in cardiology practice. *Cardiovasc Res* 1999;43:628-638.

527. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959-968.

528. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1346-1357.

529. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.

530. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004;92:570-583.

531. Messina A, Robba C, Calabro L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care* 2021;25:43.

532. Jorgensen ME, Hlatky MA, Kober L, Sanders RD, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Beta-blocker-associated risks in patients with uncomplicated hypertension undergoing noncardiac surgery. *JAMA Intern Med* 2015;175:1923-1931.

533. Weksler N, Klein M, Szendro G, Rozentsveig V, Schily M, Brill S, et al. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin Anesth* 2003;15:179-183.

534. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.

535. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European

- an Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
- 536.** Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-350.
- 537.** Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-229.
- 538.** Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1993;118:504-510.
- 539.** Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S1-S109.e33.
- 540.** Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standard therapy. *Health Technol Assess* 2012;16:1-218.
- 541.** Paravastu SC, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD004178. doi:10.1002/14651858.CD004178.pub2.
- 542.** Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013;100:863-872.
- 543.** Eslami MH, Rybin DV, Doros G, Siracuse JJ, Farber A. External validation of Vascular Study Group of New England risk predictive model of mortality after elective abdominal aorta aneurysm repair in the Vascular Quality Initiative and comparison against established models. *J Vasc Surg* 2018;67:143-150.
- 544.** Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994-2004.
- 545.** Cutlip DE, Pinto DS. Extracranial carotid disease revascularization. *Circulation* 2012;126:2636-2644.
- 546.** Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:572-586.
- 547.** Section 3: Prevention and Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:37-68.
- 548.** Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. Perioperative acute kidney injury: prevention, early recognition, and supportive measures. *Nephron* 2018;140:105-110.
- 549.** Khetarpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 2009;110:505-515.
- 550.** Rebholz CM, Inker LA, Chen Y, Liang M, Foster MC, Eckfeldt JH, et al. Risk of ESRD and mortality associated with change in filtration markers. *Am J Kidney Dis* 2017;70:551-560.
- 551.** McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1465-1473.
- 552.** Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:19-36.
- 553.** Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 2015;115:ii3-ii14.
- 554.** Zealley I, Wang H, Donnan PT, Bell S. Exposure to contrast media in the perioperative period confers no additional risk of acute kidney injury in surgical patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1751-1756.
- 555.** STARSurg Collaborative. Perioperative intravenous contrast administration and the incidence of acute kidney injury after major gastrointestinal surgery: prospective, multicentre cohort study. *Br J Surg* 2020;107:1023-1032.
- 556.** Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Patient with chronic renal failure undergoing surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:413-420.
- 557.** NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-2642.
- 558.** Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:45-56.
- 559.** Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118:1752-1770.
- 560.** De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:407-465.
- 561.** Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis - the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:537-547.
- 562.** Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:142-150.
- 563.** Valentijn TM, Galal W, Tjeertes EK, Hoeks SE, Verhagen HJ, Stolker RJ. The obesity paradox in the surgical population. *Surgeon* 2013;11:169-176.
- 564.** Hidvegi R, Puelacher C, Gualandro DM, Lampart A, Lurati Buse G, Hamerer-Lerchner A, et al. Obesity paradox and perioperative myocardial infarction/injury in non-cardiac surgery. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1140-1147.
- 565.** Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e653-e699.
- 566.** McAuley PA, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Lavie CJ, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:443-451.
- 567.** Pedersen BK. Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality. *Scand J Med Sci Sports* 2007;17:196-204.
- 568.** Roman M, Monaghan A, Serrano GF, Miller D, Pathak S, Lai F, et al. Meta-analysis of the influence of lifestyle changes for preoperative weight loss on surgical outcomes. *Br J Surg* 2019;106:181-189.
- 569.** McCullough PA, Gallagher MJ, Dejong AT, Sandberg KR, Trivax JE, Alexander D, et al. Cardiorespiratory fitness and short-term complications after bariatric surgery. *Chest* 2006;130:517-525.
- 570.** Smith TB, Stonell C, Purkayastha S, Paraskevas P. Cardiopulmonary exercise testing as a risk assessment method in non cardio-pulmonary surgery: a systematic review. *Anaesthesia* 2009;64:883-893.
- 571.** Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.
- 572.** Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part II: intraoperative and postoperative management of patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2010;24:748-756.
- 573.** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- 574.** American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care* 2021;44:S211-S220.
- 575.** Shah NJ, Leis A, Khetarpal S, Englesbe MJ, Kumar SS. Association of intraoperative hyperglycemia and postoperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery: a multicenter retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2020;20:106.
- 576.** Aharaz A, Pottegard A, Henriksen DP, Hallas J, Beck-Nielsen H, Lassen AT. Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metformin: a case control study. *PLoS One* 2018;13:e0196122.
- 577.** Vogt AP, Bally L. Perioperative glucose management: current status and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020;34:213-224.
- 578.** Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, Oyedokun F, Haw JS, Vellanki P, et al. Predictive value of admission hemoglobin A1c on inpatient glycemic control and response to insulin therapy in medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:e202-e203.
- 579.** Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, Buchman TG, Coopersmith CM. Prevalence and impact of unknown diabetes in the ICU. *Crit Care Med* 2015;43:e541-e550.
- 580.** van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. *Diabetes Care* 2018;41:782-788.
- 581.** Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med* 2012;29:420-433.
- 582.** Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980.
- 583.** Kirschner M, do OHN, Parmentier S, Hart C, Henze L, Bisping G, et al. Primary thromboprophylaxis in patients with malignancies: Daily Practice recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), and the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO). *Cancers (Basel)* 2021;13:2905.
- 584.** Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361.
- 585.** COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* 2021;76:748-758.
- 586.** COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* 2022;77:28-39.
- 587.** Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-1687.
- 588.** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-1273.
- 589.** Rohatgi N, Smilowitz NR, Reehsinghani R. Perioperative cardiovascular considerations prior to elective noncardiac surgery in patients with a history of COVID-19. *JAMA Surg* 2022;157:187-188.
- 590.** Deng JZ, Chan JS, Potter AL, Chen YW, Sandhu HS, Panda N, et al. The risk of postoperative complications after major elective surgery in active or resolved COVID-19 in the United States. *Ann Surg* 2022;275:242-246.
- 591.** Anesthesia Patient Safety Foundation. American Society of Anesthesiologists.

- ologists and Anesthesia Patient Safety Foundation Joint Statement on Elective Surgery and Anesthesia for Patients after COVID-19 Infection. <https://www.apsf.org/newsupdates/asa-and-apsf-joint-statement-on-elective-surgery-and-anesthesia-for-patients-after-covid-19-infection/> (30 March 2022).
592. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:592-597.
 593. De Hert S. Perioperative monitoring: anaesthesiology. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G and Serruys PW, editors. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2018. p2683-2686.
 594. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997;23:276-281.
 595. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-1781.
 596. Gaba DM. Improving anesthesiologists' performance by simulating reality. *Anesthesiology* 1992;76:491-494.
 597. Runciman WB. Commentary on equipment recommendations. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1993;7:16-18.
 598. Block FE, Jr, Nuutinen L, Ballast B. Optimization of alarms: a study on alarm limits, alarm sounds, and false alarms, intended to reduce annoyance. *J Clin Monit Comput* 1999;15:75-83.
 599. De Hert S, Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:1135-1136.
 600. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 2007;107:213-220.
 601. Vernooij LM, van Klei WA, Machina M, Pasma W, Beattie WS, Peelen LM. Different methods of modelling intraoperative hypotension and their association with postoperative complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2018;120:1080-1089.
 602. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019;122:563-574.
 603. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vasquez SM, et al. Period-dependent associations between hypotension during and for four days after noncardiac surgery and a composite of myocardial infarction and death: a substudy of the POISE-2 trial. *Anesthesiology* 2018;128:317-327.
 604. Ladha KS, Beattie WS, Tait G, Wijesundera DN. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2018;121:722-729.
 605. Abbott TE, Ackland GL, Archbold RA, Wragg A, Kam E, Ahmad T, et al. Preoperative heart rate and myocardial injury after non-cardiac surgery: results of a predefined secondary analysis of the VISION study. *Br J Anaesth* 2016;117:172-181.
 606. Abbott TEF, Minto G, Lee AM, Pearse RM, Ackland GL, POM-HR, POM-O and OPTIMISE study groups. Elevated preoperative heart rate is associated with cardiopulmonary and autonomic impairment in high-risk surgical patients. *Br J Anaesth* 2017;119:87-94.
 607. Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A, Zimmerman NM, Mao G, Hung MH, et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:105-113.
 608. Straarup TS, Hausenloy DJ, Rolighed Larsen JK. Cardiac troponins and volatile anaesthetics in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:396-407.
 609. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, et al. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2019;380:1214-1225.
 610. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2012;126:2696-2704.
 611. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
 612. Bos EME, Hollmann MW, Lirk P. Safety and efficacy of epidural analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30:736-742.
 613. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
 614. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011;112:1392-1402.
 615. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004082.
 616. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: goal-directed therapy - what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013;17:209.
 617. Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112:648-659.
 618. Nicklas JY, Diener O, Leistenschneider M, Sellhorn C, Schon G, Winkler M, et al. Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *Br J Anaesth* 2020;125:122-132.
 619. Taenzer AH, Pyke JB, McGrath SP. A review of current and emerging approaches to address failure-to-rescue. *Anesthesiology* 2011;115:421-431.
 620. Pyke J, Taenzer AH, Renaud CE, McGrath SP. Developing a continuous monitoring infrastructure for detection of inpatient deterioration. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2012;38:428-431.
 621. McGrath SP, Taenzer AH, Karon N, Blike G. Surveillance monitoring management for general care units: strategy, design, and implementation. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2016;42:293-302.
 622. Taenzer AH, Spence BC. The afferent limb of rapid response systems: continuous monitoring on general care units. *Crit Care Clin* 2018;34:189-198.
 623. Liu SS, WuCL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2007;105:789-808.
 624. White PF, Kehlet H. Postoperative pain management and patient outcome: time to return to work!. *Anesth Analg* 2007;104:487-489.
 625. Turan A, Leung S, Bajracharya GR, Babazade R, Barnes T, Schacham YN, et al. Acute postoperative pain is associated with myocardial injury after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2020;131:822-829.
 626. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlott M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-1963.
 627. Schmidt M, Sorensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018;362:k3426.
 628. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227-1237.
 629. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, Stein CM, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:155-163.
 630. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-1642.
 631. Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesth Analg* 2009;108:299-307.
 632. Liu SS, Bae JJ, Bieltz M, Ma Y, Memtsoudis S. Association of perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with postoperative myocardial infarction after total joint replacement. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:45-50.
 633. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbol E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1015-1023.
 634. Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, Smischney NJ, Boero JJ, Chen Q, et al. Intraoperative hypotension is associated with adverse clinical outcomes after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2021;132:1654-1665.
 635. Aldington S, Shirlcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and meta-analysis. *N Z Med J* 2005;118:U1755.
 636. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:2258-2269.
 637. Sabate S, Mases A, Guileria N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in noncardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011;107:879-890.
 638. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev* 2019;27:267-273.
 639. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2409-2417.
 640. Master AM, Dack S, Jaffe HL. Postoperative coronary artery occlusion. *JAMA* 1938;110:1415-1418.
 641. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523-528.
 642. Borges FK, Devereaux PJ. Physicians should obtain perioperative cardiac troponin measurements in at-risk patients undergoing noncardiac surgery. *Clin Chem* 2021;67:50-53.
 643. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618-e651.
 644. Toda H, Nakamura K, Shimizu K, Ejiri K, Iwano T, Miyoshi T, et al. Effects of

- bisoprolol transdermal patches for prevention of perioperative myocardial injury in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2020;84:642-649.
- 645.** Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2020;41:3083-3091.
- 646.** Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, Devereaux PJ, Maron BA, Newby LK, et al. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e287-e305.
- 647.** Borges FK, Sheth T, Patel A, Marcucci M, Yung T, Langer T, et al. Accuracy of physicians in differentiating type 1 and type 2 myocardial infarction based on clinical information. *CJC Open* 2020;2:577-584.
- 648.** Gualandro DM, Puelacher C, Lurati Buse G, Glarner N, Cardozo FA, Vogt R, et al. Incidence and outcomes of perioperative myocardial infarction/injury diagnosed by high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Res Cardiol* 2021;110:1450-1463.
- 649.** Park J, Oh AR, Kwon JH, Kim S, Kim J, Yang K, et al. Association between cardiologist evaluation and mortality in myocardial injury after non-cardiac surgery. *Heart* 2022;108:695-702.
- 650.** Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccari BM, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2325-2334.
- 651.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
- 652.** Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- 653.** Marti C, John G, Konstantinides S, Combescur C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
- 654.** Neely RC, Byrne JG, Gosev I, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, et al. Surgical embolectomy for acute massive and submassive pulmonary embolism in a series of 115 patients. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1245-1251; discussion 1251-1242.
- 655.** Conen D, Alonso-Coello P, Douketis J, Chan MTV, Kurz A, Sigamani A, et al. Risk of stroke and other adverse outcomes in patients with perioperative atrial fibrillation 1 year after non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2020;41:645-651.
- 656.** Alturki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, et al. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e007437.
- 657.** Chebbout R, Heywood EG, Drake TM, Wild JRL, Lee J, Wilson M, et al. A systematic review of the incidence of and risk factors for postoperative atrial fibrillation following general surgery. *Anaesthesia* 2018;73:490-498.
- 658.** Albini A, Malavasi VL, Vitolo M, Imberti JF, Marietta M, Lip GYH, et al. Long-term outcomes of postoperative atrial fibrillation following non cardiac surgery: a systematic review and metanalysis. *Eur J Intern Med* 2021;85:27-33.
- 659.** Hyun J, Cho MS, Nam GB, Kim M, Do U, Kim J, et al. Natural course of new-onset postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018548.
- 660.** Heywood EG, Drake TM, Bradburn M, Lee J, Wilson MJ, Lee MJ. Atrial fibrillation after gastrointestinal surgery: incidence and associated risk factors. *J Surg Res* 2019; 238:23-28.
- 661.** Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke* 2019;50:1364-1371.
- 662.** Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:417-436.
- 663.** Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-1729.
- 664.** Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elyada M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-748.
- 665.** Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, et al. Prevention of atrial fibrillation in high-risk patients undergoing lung cancer surgery: the PRESAGE Trial. *Ann Surg* 2016;264:244-251.
- 666.** Arsenaault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD003611.
- 667.** Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, et al. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2013;34:597-604.
- 668.** O'Neal JB, Billings F, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, et al. Effect of preoperative beta-blocker use on outcomes following cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2017;120:1293-1297.
- 669.** Buckley MS, Nolan PE, Jr., Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;27:360-368.
- 670.** Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;94:339-344; discussion 345-336.
- 671.** Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, et al. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2009;88:886-893; discussion 894-885.
- 672.** Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;228:958-966.
- 673.** Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744-1753.
- 674.** Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;42:69-77.
- 675.** Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J* 2016;178:102-107.
- 676.** Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:80-85.
- 677.** Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1761-1767.
- 678.** Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1243-1253.
- 679.** Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-659.
- 680.** Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911-1921.
- 681.** Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol* 2012;109:219-225.
- 682.** Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014;312:616-622.
- 683.** Horwich P, Butth KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg* 2013;28:8-13.
- 684.** Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1353-1359.
- 685.** Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rorth R, Gundlund A, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2018;3:417-424.
- 686.** Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2027-2036.
- 687.** Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007;356:706-713.
- 688.** Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Perioperative stroke risk in nonvascular surgery. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:175-181.
- 689.** Mashour GA, Shanks AM, Khetarpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology* 2011;114:1289-1296.
- 690.** Ng JL, Chan MT, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology* 2011;115:879-890.
- 691.** Walicka M, Tuszynska A, Chlebus M, Sanchak Y, Sliwczynski A, Brzozowska M, et al. Predictors of in-hospital mortality in surgical wards: a multivariable retrospective cohort analysis of 2,800,069 hospitalizations. *World J Surg* 2021;45:480-487.
- 692.** Mattingly AS, Lerman BJ, Popat R, Wren SM. Association of sex with postoperative mortality among patients with heart failure who underwent elective noncardiac operations. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1914420.
- 693.** World Health Organization. Prevalence of anaemia in women of reproductive age (aged 15-49) (%). In: Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2022. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-(-))
- 694.** Gombotz H, Schreier G, Neubauer S, Kastner P, Hofmann A. Gender disparities in red blood cell transfusion in elective surgery: a post hoc multicentre cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e012210.
- 695.** Riesenhuber M, Spannauer A, Rauscha F, Schmidinger H, Boszotta A, Pezawas T, et al. Sex differences and long-term outcome in patients with pacemakers. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:569060.
- 696.** Varma N, Mittal S, Prillinger JB, Snell J, Dalal N, Piccini JP. Survival in women versus men following implantation of pacemakers, defibrillators, and cardiac

resynchronization therapy devices in a large, nationwide cohort. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005031.

697. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687-1691.

698. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4-13.

699. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948-957.

700. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252-263.

701. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:494-495.

702. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, et al. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper

of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224-233.

703. Aktaa S, Abidin A, Arbelo E, Burri H, Vernooij K, Blomstrom-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;24:165-172.

704. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:2298.

705. Batra G, Aktaa S, Wallentin L, Maggioni AP, Wilkinson C, Casadei B, et al. Methodology for the development of international clinical data standards for common cardiovascular conditions: European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;qcab052.