

Ipotesi di lavoro Il rischio della chirurgia non cardiaca in pazienti cardiopatici: un'ipotesi di lavoro per una corretta valutazione preoperatoria

Gabriella Carlino, Giuseppe Coppola, Giuseppe Indovina, Salvatore Novo

Divisione di Cardiologia, Policlinico Universitario "P. Giaccone", Palermo

Key words:

Complications;
Ischemic heart disease;
Noncardiac surgery.

The aim of cardiovascular preoperative evaluation in noncardiac surgery is to assess the current cardiovascular status of patients, to find underlying unknown diseases, to advise about medical management for patients in the preoperative period and, eventually, to postpone noncardiac surgery until cardiac conditions are improved or stabilized.

The basic clinical evaluation, obtained by history, physical and ECG examination, provides enough data to estimate the cardiovascular risk. Cardiovascular risk factors and specific surgery risk have a huge importance in this evaluation; the specific surgery risk can be classified into three categories: high, intermediate, and low. However, the evaluation of cardiac risk is not simple and the eventual legal consequences are important.

For this reason we propose this hypothesis for an easy approach to a right preoperative assessment based on a succession of eight steps; this way would be a support for specialists and young physicians that are called to give a clinical report on surgery timing and on possible problems of patients with cardiovascular disease undergoing noncardiac surgery.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (8): 653-660)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 7 novembre 2003; nuova stesura il 30 giugno 2004; accettato il 19 luglio 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Salvatore Novo

Cattedra di Malattie
dell'Apparato
Cardiovascolare
Policlinico Universitario
"P. Giaccone"
Via del Vespro, 141
90127 Palermo
E-mail: novosav@unipa.it

Introduzione

Ogni anno un considerevole numero di pazienti si sottopone ad interventi chirurgici ed una buona fetta di questa popolazione è costituita da cardiopatici. I principali dati provengono dagli Stati Uniti: su 27 milioni di individui sottoposti annualmente ad interventi chirurgici extracardiaci, circa 8 milioni soffrono di una cardiopatia ischemica nota o presentano numerosi fattori di rischio coronarico¹, 50 000 vanno incontro ad infarto miocardico acuto perioperatorio e fino ad 1 milione di pazienti sviluppa complicanze cardiache; tutto questo comporta una spesa annua di circa 20 miliardi di dollari, considerando i costi dei ricoveri e dell'assistenza successiva^{1,2}. La letteratura italiana non offre molti dati in proposito, tuttavia il problema della consulenza cardiologica in chirurgia non cardiaca è rilevante anche nel nostro paese: un recente lavoro italiano stima che il 10% dei consulti nei reparti chirurgici sia di natura cardiologica³.

La maggior parte degli interventi chirurgici viene effettuata su soggetti anziani: calcolando il progressivo invecchiamento della popolazione, c'è da aspettarsi che

questo gruppo, a cui è fisiologicamente attribuibile un maggior rischio di morbilità cardiaca e morte, sia da intendere come un gruppo a rischio crescente per la presenza di patologia cardiaca⁴; per questo motivo è lecito attendersi che un numero crescente di pazienti necessiterà di attente valutazioni cliniche prima di potersi sottoporre ad interventi chirurgici.

I dati sulla mortalità perioperatoria per chirurgia non cardiaca, emersi dagli studi di Gersh et al.⁵ e di Hertzler et al.⁶, non lasciano alcun dubbio sul fatto che qualcosa si dovrebbe fare per ridurre le complicanze nei malati a rischio. Sull'onda di questa spinta operativa emotiva un gruppo di esperti appartenenti alle due società americane, American College of Cardiology e American Heart Association, ha prodotto negli ultimi anni evidenze di stratificazione prognostica sempre più sofisticate, fino all'ultima eccellente revisione (febbraio 2002) della guida pratica di riferimento, pubblicata nel 1996, relativa alla valutazione cardiovascolare del paziente da sottoporre a chirurgia non cardiaca⁴.

Scopo di questo nostro scritto è fornire un'ipotesi di lavoro per una valutazione

preoperatoria attenta e scrupolosa in accordo a quanto enunciato dalle sopracitate linee guida; il percorso si snoderà attraverso le seguenti tappe: valutazione delle condizioni cliniche del paziente, stratificazione del rischio cardiaco a breve e a lungo termine, raccomandazioni circa il controllo dei problemi cardiaci nel periodo perioperatorio ed identificazione di trattamenti che possano influenzare in senso positivo l'outcome del paziente⁴. Al fine di ottimizzare la cura del malato sono stati identificati i test e le strategie terapeutiche più idonei, nel duplice obiettivo di migliorarne l'efficacia e contenerne i costi; a tale scopo un validissimo aiuto è stato fornito da due recenti lavori che hanno operato un'ottima rassegna incentrata sulla reale applicabilità di questo modello di approccio nella realtà quotidiana^{3,7}.

Identificazione del rischio cardiovascolare perioperatorio

La valutazione clinica preoperatoria si incentra soprattutto sullo stato del cuore e dei vasi, perché le complicanze cardiovascolari, come l'infarto miocardico o lo scompenso cardiaco congestizio, rappresentano la più comune causa di morte nel periodo postoperatorio⁸.

La valutazione preoperatoria del cardiopatico, da sottoporre ad intervento di chirurgia non cardiaca, ha come principali obiettivi:

- la definizione della natura, della gravità e delle ripercussioni della cardiopatia su vari apparati e funzioni dell'organismo;
- la stratificazione del rischio operatorio, in base alla gravità della cardiopatia e alla natura dell'intervento chirurgico;
- la pianificazione di una strategia operativa in funzione del rischio.

La storia clinica del paziente, l'esame obiettivo e gli stati morbosi coesistenti sono i momenti fondamentali di tale valutazione.

Anamnesi ed esame obiettivo. Una anamnesi accurata è di cruciale importanza per evidenziare patologie cardiache o stati morbosi coesistenti, il cui riscontro incrementa il rischio connesso all'anestesia e può complicare la gestione cardiaca. I più comuni sono: malattie polmonari, diabete mellito (i diabetici vanno incontro a complicanze cardiovascolari con una frequenza 2-3 volte maggiore rispetto ai non diabetici)⁹, disfunzioni renali (un valore di creatininemia > 2.0 mg/dl è un indipendente fattore di rischio per complicanze cardiache dopo chirurgia non cardiaca)¹⁰, malattie del sangue (un ematocrito < 28%, con emoglobina < 8, è associato ad aumentata incidenza di ischemia perioperatoria e a complicanze postoperatorie)^{11,12} e disordini vascolari, che aumentano il rischio di cardiopatia ischemica¹³.

La storia clinica deve anche consentire di determinare la capacità funzionale del paziente, stimata in ba-

se alla capacità del paziente di eseguire alcune attività quotidiane ed espressa in livelli di equivalenti metabolici (METs). Il consumo di ossigeno in un uomo di 40 anni che pesa 70 kg, in condizioni di riposo, è di 3.5 ml/kg/min o 1 MET. A tale fine, la capacità funzionale è stata classificata in eccellente (> 10 METs), buona (7-10 METs), moderata (4-7 METs), povera (< 4 METs), oppure non nota. I rischi perioperatori e a lungo termine aumentano nei pazienti che non sono capaci di soddisfare una richiesta di 4 METs durante la maggior parte delle attività quotidiane¹⁴. Da uno studio condotto da Reilly et al.¹⁴ emerge che in una serie consecutiva di pazienti sottoposti a procedure di chirurgia maggiore non cardiaca, l'incidenza di ischemia miocardica perioperatoria e di altri eventi cardiovascolari era più comune nei pazienti che mostravano una tolleranza inferiore allo sforzo (incapacità a camminare per quattro isolati o a salire due rampe di scale). La conoscenza dei livelli di METs richiesti per le attività fisiche consente al medico, con una semplice serie di domande, di stimare se la capacità funzionale del soggetto sia inferiore o superiore ai 4 METs.

L'aspetto generale fornisce inestimabile prova dello status generale del paziente; un attento esame cardiovascolare dovrebbe includere una valutazione di tutti i segni vitali.

L'auscultazione del cuore spesso costituisce un indizio per scoprire patologie che ne sono alla base. Un terzo tono nell'area apicale suggerisce un'insufficienza del ventricolo sinistro; la sua assenza non è però indicativa di buona funzione ventricolare¹⁵.

Anche la scoperta di vizi valvolari è significativa: la stenosi aortica espone ad alto rischio il paziente candidato ad intervento non cardiaco così come un'importante stenosi mitralica o un rigurgito aumentano il rischio di scompenso cardiaco. Anche un reflusso aortico o mitralico lieve può predisporre il paziente a sviluppare un'endocardite infettiva dovuta ad una batteriemia che segue l'intervento. In questi casi, specialmente se il reflusso è di origine reumatica o dovuto al prollasso della valvola mitrale, l'attenzione deve essere rivolta alla profilassi dell'endocardite¹⁶.

Indici clinici di rischio. Numerosi indici di rischio sono stati elaborati negli ultimi 25 anni sulla base di varie analisi⁴; ricordiamo in proposito il lavoro di Lee et al.¹⁰. I membri della commissione americana hanno invece suddiviso gli indicatori di rischio in tre categorie (Tab. I): maggiori, intermedi e minori^{4,17}.

In riferimento all'infarto miocardico acuto (indicatore clinico maggiore), il tempo intercorso tra l'episodio infartuale e l'intervento di chirurgia non cardiaca permette di definire il rischio di reinfarto perioperatorio. Uno studio pubblicato su *JAMA*¹⁸ attesta che il rischio di reinfarto è del 27, dell'11 e del 4% rispettivamente nei pazienti sottoposti ad intervento entro 3 mesi, nei 3-6 mesi e oltre i 6 mesi da un pregresso infarto. Si potrebbe obiettare che il valore dei dati di uno studio

Tabella I. Fattori che incrementano il rischio cardiovascolare perioperatorio (infarto miocardico, insufficienza cardiaca, morte).**Maggiori**

Sindromi coronariche instabili: infarto miocardico acuto o recente* con evidenza clinica o strumentale (studi non invasivi) di rilevante rischio ischemico; angina instabile o severa (CCS III o IV)**

Insufficienza cardiaca scompensata

Gravi aritmie: blocco atrioventricolare di grado avanzato; aritmie ventricolari sintomatiche in presenza di sottostante disturbo cardiaco; aritmie sopraventricolari con risposta ventricolare non controllata

Severe valvulopatie

Intermedi

Angina pectoris lieve (CCS I o II)**

Infarto miocardico pregresso od onde Q patologiche

Insufficienza cardiaca compensata o pregresso scompenso cardiaco

Diabete mellito (particolarmente insulino-dipendente)

Insufficienza renale

Minori

Età avanzata

ECG anormale (ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistro, anomalie del tratto ST-T)

Ritmo non sinusale (ad esempio fibrillazione atriale)

Capacità funzionale ridotta (ad esempio inabilità a salire una rampa di scale con una borsa con generi alimentari)

Storia clinica di stroke

Ipertensione sistemica non controllata dalla terapia medica o non trattata

* infarto verificatosi da più di 7 giorni ma da meno di 30; ** gradi dell'angina pectoris¹⁷.

degli anni '70, epoca precedente l'impiego dei trombolitici, possa non riflettere la realtà del momento attuale, ma anche studi recenti attestano che l'infarto miocardico comporta un grave rischio se è avvenuto nei 6 mesi che precedono l'intervento chirurgico¹⁹.

Gli step per la valutazione del rischio cardiaco preoperatorio

Sin dalla pubblicazione delle linee guida del 1996²⁰, parecchi studi hanno suggerito che un approccio graduale per la valutazione del rischio cardiaco preoperatorio è efficace e nello stesso tempo economico. I membri della commissione per la revisione delle linee guida hanno stilato un nuovo algoritmo per determinare quali siano i pazienti candidati a test cardiologici aggiuntivi (Figg. 1-3)⁴. Un corretto utilizzo di questo approccio algoritmico richiede una valutazione dei differenti livelli di rischio attribuibili a certe circostanze cliniche, dei livelli di capacità funzionale e del tipo di chirurgia. Gli indicatori clinici e la capacità funzionale sono già stati esaminati.

Per quanto riguarda il rischio cardiaco specifico della chirurgia non cardiaca, esso dipende dal tipo stesso di chirurgia e dal grado di stress emodinamico correlato alle procedure; la durata e l'intensità dei fattori di

stress sono utili nella stima della probabilità degli eventi cardiaci perioperatori, particolarmente per la chirurgia d'emergenza. Il rischio chirurgia-specifico per la chirurgia non cardiaca può essere stratificato in alto, intermedio e basso (Tab. II)⁴.

L'approccio "step by step", recentemente analizzato dalla rassegna di Mori e Zuppiroli³ a cui si rimanda, si articola in otto tappe che vorrebbero costituire, opportunamente integrate con l'esperienza dei propri ambulatori, un percorso diagnostico valutativo per i cardiologi che lavorano in strutture ospedaliere e si trovano di fronte alle richieste di chirurghi ed anestesisti, che cercano, fra l'altro, di premunirsi contro eventuali problemi medico-legali, chiedendo una valutazione del rischio cardiologico.

Condizioni particolari

Riteniamo utile approfondire l'argomento citando alcune evenienze, meno frequenti ma di comune riscontro durante una valutazione preoperatoria nel paziente cardiopatico che, a meno di effettiva urgenza, andrebbero individuate e risolte prima dell'intervento chirurgico⁴.

Qualora il paziente necessitasse, ad esempio, di elettrostimolazione permanente, si dovrebbe provvedere prima dell'intervento ricorrendo alla stimolazione temporanea solo in casi limite⁴. Il defibrillatore impiantabile dovrebbero essere commutato in "off" immediatamente prima dell'intervento, al fine di evitare scariche inappropriate durante l'uso di elettrobisturi al portatore⁴. Nel valutare il paziente portatore di pacemaker bisogna considerare la diversa natura e la diversa suscettibilità all'interferenza da parte degli impianti unipolari e bipolari; la distanza dall'elettrobisturi e la dipendenza dal pacemaker sono altri elementi da tenere in considerazione.

L'ipertensione arteriosa di grado elevato (pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg), anche in non cardiopatici, andrebbe trattata un paio di giorni prima dell'intervento ricorrendo ad ipotensivi ad azione rapida solo in casi di estrema urgenza⁴.

Di particolare rilievo sono la valutazione preoperatoria e il management del paziente in terapia anticoagulante orale (TAO) (ad esempio portatore di protesi valvolare meccanica o con fibrillazione atriale cronica o con trombosi venosa profonda), candidato ad intervento di chirurgia non cardiaca: la gestione ottimale della TAO nel periodo perioperatorio è uno degli elementi cardine nell'assistenza al cardiopatico.

Non esiste un consenso unanime circa il management perioperatorio in pazienti che effettuano una terapia con anticoagulanti orali²¹. Qualsiasi tipo di procedura chirurgica in un paziente in TAO deve pertanto essere attentamente valutata, considerando da un lato il potenziale rischio di tromboembolie cui il paziente va incontro in caso di riduzione o sospensione della TAO e, dall'altro, il reale rischio emorragico correlato al ti-

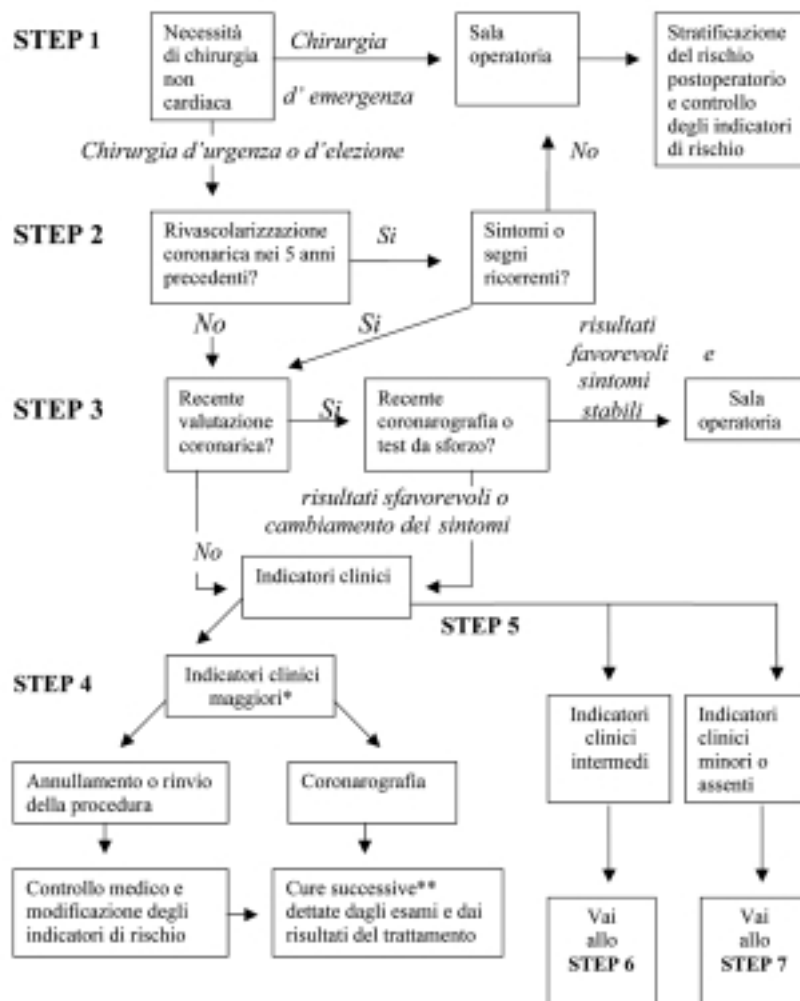


Figura 1. Modello multistep: step 1-5. * sindrome coronarica instabile, insufficienza cardiaca scompensata, aritmie gravi, vizi valvolari severi; ** possono includere l'annullamento o il rinvio della procedura chirurgica, la rivascolarizzazione coronarica seguita da chirurgia non cardiaca, o terapia intensiva.

po e all'entità dell'atto chirurgico. Le strategie terapeutiche possono essere varie: sospendere la TAO alcuni giorni prima della procedura chirurgica, affinché l'INR si normalizzi e ristabilire la stessa nel periodo postoperatorio^{22,23}; ridurre la dose di anticoagulante al fine di mantenere l'INR ad un livello più basso o comunque subterapeutico durante l'intervento²⁴; oppure sostituire la TAO con terapia eparinica²⁵.

Possiamo suggerire di non interrompere il trattamento nel caso di procedure a basso rischio emorragico, con trauma dei tessuti superficiali. È il caso di avulsioni dentarie, procedure endoscopiche, biopsie, punture sternali: eventualmente si può ricorrere a trattamenti emostatici locali come pressione o agenti fibrinolitici²⁶. In previsione di una chirurgia maggiore elettiva o differibile, la TAO va interrotta e sostituita con appropriata terapia eparinica²¹.

A tale proposito, due studi randomizzati su pazienti candidati a chirurgia non cardiaca, hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare nella prevenzione del tromboembolismo²⁷. Uno studio su 4448 pazienti²⁸ evidenzia che l'eparina a bas-

so peso molecolare determina una riduzione della mortalità legata ad eventi tromboembolici statisticamente più significativa (0.07%) rispetto all'eparina non frazionata (0.36%). Al contrario però, una metanalisi di trial randomizzati comparati²⁹ tra basse dosi di eparina non frazionata da un lato ed eparina a basso peso molecolare dall'altro, riporta minime differenze tra le due forme di profilassi.

Se non vi è urgenza la TAO va sospesa senza somministrare vitamina K (in genere 3-5 giorni prima dell'intervento), eseguendo l'intervento quando il valore di INR è < 1.5³⁰. In tutto il periodo di sospensione della TAO, e con INR < 2.0, va istituita terapia con eparina non frazionata 5000 UI ogni 8-12 ore sottocute o, nei pazienti ad alto rischio trombotico come i portatori di protesi valvolare meccanica, a dosi individualizzate, mantenendo un tempo di tromboplastina parziale pari a 1.5 il valore normale di controllo; oppure con eparina a basso peso molecolare (dosi come per la profilassi in pazienti ad alto rischio di tromboembolismo venoso). In ogni caso la somministrazione di eparina va comunque sospesa prima dell'intervento, che può essere ese-

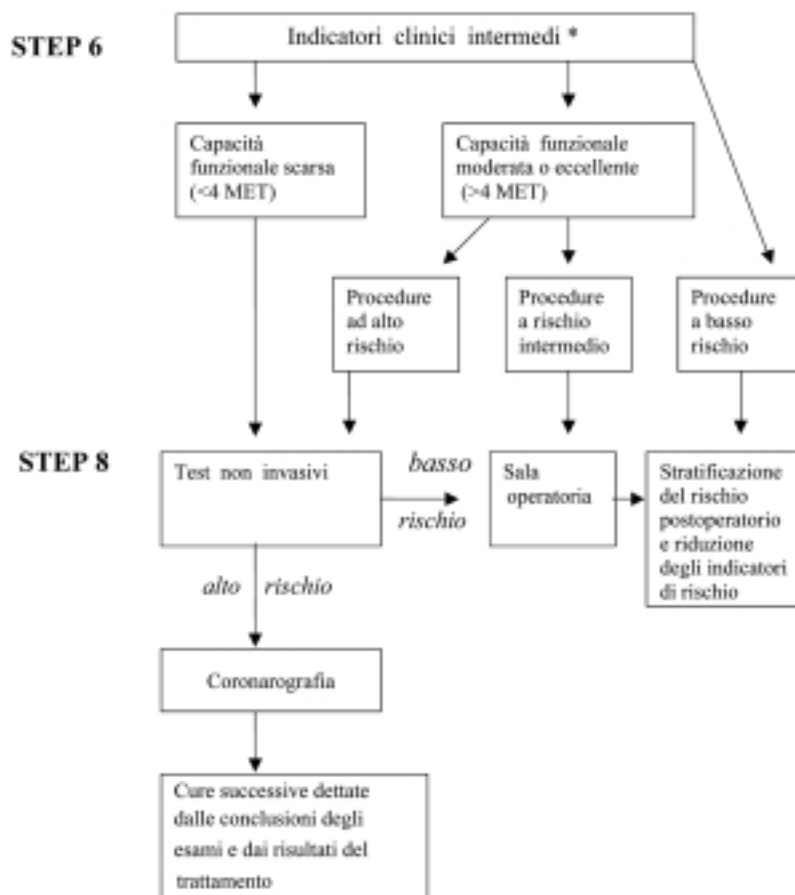


Figura 2. Modello multistep: step 6 e 8. * angina lieve, pregresso infarto, insufficienza cardiaca compensata o progressa, diabete mellito, insufficienza renale.

guito in sicurezza quando il tempo di tromboplastina parziale è prossimo al range di normalità: la terapia eparinica deve essere ripresa dopo 24 ore. Il ripristino della stessa subito dopo la fine dell'atto chirurgico è però gravato da complicanze emorragiche: il 3% dei pazienti trattati per 2 giorni con eparina e.v. presentavano complicanze emorragiche, con sequele mortali nel 3% dei casi³¹. In caso di urgenza o di anestesia spinale o peridurale, è necessario una repentina normalizzazione dei parametri emocoagulativi; si somministra allora vitamina K come "antidoto" e si procede all'intervento solo con INR < 1.5, valutando comunque caso per caso, visto che sono richieste diverse ore (da 6 a 12) per ripristinare un adeguato livello di coagulazione²⁶. Circa le dosi di vitamina K da somministrare, Shetty et al.³² raccomandano piccole dosi per via parenterale (da 0.5 ad 1 mg). In presenza infatti di una normale funzione epatica, tali dosi dovrebbero essere efficaci nel ridurre l'INR nel giro di 12-24 ore, senza determinare una resistenza alla TAO non appena questa venga ripristinata³³. La persistenza di un elevato INR dovrebbe comunque indurre ad utilizzare dosi maggiori di vitamina K³⁴.

Come sostengono Kearon e Hirsh²¹, tuttavia, indipendentemente dall'intensità della TAO, il rischio di tromboembolia nel periodo perioperatorio potrebbe es-

sere incrementato da altri fattori, in particolare l'effetto "rebound" che può derivare dalla sospensione della TAO, con conseguente ipercoagulabilità, o ancora l'effetto protrombotico connesso ad ogni tipo di intervento chirurgico.

Conclusioni

Appare evidente come la valutazione di un paziente cardiopatico nella fase preoperatoria non possa essere imbrigliata all'interno di schemi o protocolli piuttosto rigidi; ogni caso mostra caratteristiche peculiari e spesso uniche che magari non hanno un grande riscontro all'interno della letteratura scientifica. Pertanto molto spesso un ruolo fondamentale è giocato anche dall'esperienza del medico che sopperisce con cultura personale alla mancanza di vere e proprie "regole scritte".

È inoltre opportuno sottolineare che una corretta valutazione preoperatoria, oltre ad identificare l'eventuale presenza di una patologia cardiovascolare, dovrebbe avere lo scopo di definirne la severità, l'eventuale instabilità nonché attuare tutte quelle precauzioni atte a ridurre il rischio; queste possono determinare il ritardo o la cancellazione dell'intervento oppure far propendere la scelta verso una procedura meno aggressiva³. Pos-



Figura 3. Modello multistep: step 7 e 8. * età avanzata, ECG anormale, ritmo non sinusale, capacità funzionale ridotta, storia di stroke, ipertensione sistemica non controllata.

Tabella II. Rischio chirurgico specifico.

Alto (rischio cardiaco riportato spesso > 5%)
Chirurgia maggiore d'emergenza, particolarmente nell'anziano)
Chirurgia aortica e vascolare maggiore
Chirurgia vascolare periferica
Procedure chirurgiche prolungate in cui è prevista perdita di sangue
Intermedio (rischio cardiaco riportato generalmente < 5%)
Endoarteriectomia carotidea
Chirurgia della testa e del collo
Chirurgia intraperitoneale e intratoracica
Chirurgia ortopedica
Chirurgia della prostata
Basso* (rischio cardiaco riportato < 1%)
Procedure endoscopiche
Procedure superficiali
Interventi di cataratta
Chirurgia della mammella

* generalmente tali interventi non richiedono ulteriori test cardiologici. Da Eagle et al.⁴, modificata.

sono altresì determinare l'instaurazione di terapie dimostratesi efficaci nella riduzione del rischio cardiovascolare (ad esempio betabloccanti e nitrati)³.

E proprio in merito alla terapia con betabloccanti è opportuno sottolineare come questa sia attualmente sottoutilizzata e sottodosata probabilmente perché ancora eccessivamente "temuta"; infatti in assenza di controindicazioni assolute questa terapia dovrebbe essere estesa a tutti i pazienti da sottoporre ad interventi chirurgici classificati a rischio intermedio ed alto affidandosi con ragionevole sicurezza all'effetto protettivo di questi farmaci anziché ricorrere a test diagnostici che possono risultare inappropriati⁷.

In conclusione, questo nostro lavoro non vuole avere la presunzione di ergersi a linea guida o a protocollo; tuttavia la nostra esperienza personale, integrata dalle recenti acquisizioni fornite dalla letteratura scientifica, ha dimostrato che questo nostro tentativo ha portato un certo beneficio accelerando i tempi, semplificando

le scelte e risparmiando esami superflui, in determinate circostanze, e perché no, anche costosi.

Pensiamo anche, però, di avere fornito un discreto aiuto a tutti i giovani medici e soprattutto ai medici specializzandi, che molto spesso faticano nel trovare un riscontro letterario semplificato sulla via corretta da seguire in assenza della maggiore esperienza professionale posseduta dai colleghi più anziani.

Riassunto

Scopo principale della valutazione cardiovascolare preoperatoria nella chirurgia non cardiaca è definire l'attuale status clinico del paziente, fornire un profilo del suo rischio cardiaco in rapporto alla gravità della cardiopatia e al tipo di procedura chirurgica, suggerire strategie che possano consentire la gestione di eventuali problemi cardiaci nel periodo perioperatorio.

La valutazione clinica di base, ottenuta attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ECG solitamente fornisce al medico dati sufficienti per una corretta stima del rischio cardiaco anche se talvolta bisogna integrare con ulteriori approfondimenti diagnostici. Grande importanza è inoltre conferita ai cosiddetti preannunciatori di rischio e al rischio chirurgia-specifico, che può essere stratificato in alto, intermedio e basso.

Sulla base di queste considerazioni si propone un'ipotesi di lavoro che si articola in otto step che, facendo altresì tesoro delle linee guida esistenti sull'argomento opportunamente integrate con l'esperienza del proprio lavoro, vuole essere una chiave di lettura dell'argomento soprattutto per il giovane medico chiamato a pronunciarsi sulle complicanze operatorie e sul timing chirurgico di un cardiopatico che deve sottoporsi a chirurgia non cardiaca.

Parole chiave: Cardiopatia ischemica; Chirurgia non cardiaca; Complicanze.

Bibliografia

1. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.
2. Fleisher LA, Eagle KA. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1677-82.
3. Mori F, Zuppiroli A. Valutazione cardiovascolare preoperatoria nella chirurgia non cardiaca: il ruolo delle indagini strumentali non invasive. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 19-27.
4. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1996 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.
5. Gersh BJ, Rihal CS, Rooke TW, Ballard DJ. Evaluation and management of patients with both peripheral vascular and coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 203-14.
6. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-33.
7. Passamonti E, Pirelli S. Terapia betabloccante e riduzione del rischio nella chirurgia non cardiaca. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 96-101.
8. 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: 1882-7.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
10. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
11. Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998; 38: 924-31.
12. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 860-6.
13. Novo S, Coppola G. The cardiovascular risk burden of peripheral arterial disease (PAD). Invited reports from the 17th International Congress on Thrombosis. Bologna: Monduzzi Editore-Medimond, 2002: 231-8.
14. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2185-92.
15. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 968-74.
16. Goldman I, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50.
17. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-31.
18. Steen PA, Tinker JH, Tarhan S. Myocardial reinfarction after anaesthesia and surgery. *JAMA* 1978; 239: 2566-70.
19. Goldman L, Adler J. General Anaesthesia and noncardiac surgery in patients with heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 2084-9.
20. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 910-48.
21. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-11.
22. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. *JAMA* 1978; 239: 738-9.
23. Bodnar AG, Hutter AM. Anticoagulation in valvular disease preoperatively and postoperatively. *Cardiovasc Clin* 1984; 14: 247-64.

24. Vogt S, Hoffman A, Roth J, et al. Heart valve replacement with the Bjork-Shiley and St Jude medical prostheses: a randomized comparison in 178 patients. *Eur Heart J* 1990; 11: 583-91.
25. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. Living with prosthetic heart valves: subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. *Am Heart J* 1976; 92: 162-7.
26. Greco S, Antonini L, Auriti A, Santini M. La valutazione cardiaca nel paziente candidato a chirurgia non cardiaca. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51: 295-304.
27. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 64S-94S.
28. Lepri A, Benelli U, Bernardini N. Effect of low molecular weight heparin sulphate on angiogenesis in the rat cornea after chemical cauterization. *J Ocul Pharmacol* 1994; 10: 273-80.
29. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
30. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy; changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995; 122: 40-2.
31. Tavel ME, Stein PD. Management of anticoagulants in a patient requiring major surgery. *Chest* 1998; 114: 1756-8.
32. Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, et al. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992; 67: 13-5.
33. Tavel ME, Stein PD. Management of anticoagulants in a patient requiring major surgery. *Chest* 1998; 114: 1756-8.
34. Bjork VO, Henze A. Management of thrombo-embolism after aortic valve replacement with the Bjork-Shiley tilting disc valve: medicament prevention with dicumarol in comparison with prosthetic thrombosis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 9: 183-91.