

## L'internista e la valutazione e gestione del rischio operatorio

### *The internal medicine specialist and the preoperative risk evaluation and management*

M.C. Fontana\*, M. Capitelli, G. Cioni

UO Medicina, Ospedale di Pavullo nel Frignano, Azienda USL di Modena

#### KEY WORDS

Preoperative evaluation  
Cardiac risk  
Beta-blocker therapy  
Pulmonary complication

**Summary** **BACKGROUND** Medical consultation for patients preparing to undergo surgery is an important activity for internists and many of them feel unprepared for this role because of its complexity. They are asked to assess the patient's status, to detect unknown diseases and to make recommendations concerning medical management of the patient in the peri- and post-operative period to reduce any risk. Topic areas are cardiac risk stratification, pulmonary complications and risk reduction strategies. **AIM OF THE STUDY** The aim of this review is to summarize available evidence on preoperative risk stratification and management.

#### Introduzione

Scopo della valutazione preoperatoria è individuare lo stato di salute del paziente candidato all'intervento chirurgico, valutando le patologie in atto, la loro severità e stabilità al fine di prevedere il rischio connesso alla procedura chirurgica e di mettere in atto tutti gli interventi necessari a porre il paziente in condizioni ottimali per affrontarla.

Il principale obiettivo della stratificazione del rischio operatorio è quindi la *riduzione* del rischio. Si tratta di una problematica assai complessa: occorrono infatti strumenti che consentano di predire gli eventi perioperatori, identificare i pazienti asintomatici ma a rischio aumentato di eventi avversi, e i pazienti nei quali la procedura chirurgica dovrebbe essere sospesa o posticipata. È inoltre necessario selezionare i pazienti da sottoporre ad approfondimento diagnostico con test strumentali preoperatori per una migliore stratificazione del rischio, tenendo sempre presente che nessun test diagnostico andrebbe richiesto, né tantomeno effettuato se dal suo risultato non è attesa una modifica della strategia già programmata.

Rischio operatorio significa soprattutto rischio cardiologico, perché sono le complicanze cardiovascolari le principali responsabili di morbilità e mortalità correlate all'intervento chirurgico. Ugualmente prevalenti sono le compli-

canze respiratorie, che contribuiscono in modo simile alla mortalità postoperatoria, per cui saranno principalmente questi due argomenti l'oggetto del presente lavoro. Verrà infine fatto un cenno anche al tema relativo al rischio di ictus imputabile a vasculopatia carotidea.

#### Elementi essenziali per la valutazione preoperatoria e considerazioni generali

Nella stratificazione del rischio prima di un intervento chirurgico la massima priorità deve essere riconosciuta alla valutazione clinica.

La valutazione del paziente inizia con l'*anamnesi*, che deve indagare patologie in atto o pregresse, presenza di fattori di rischio cardiovascolare (possibile spia di patologia ancora subclinica), precedenti interventi di bypass aortocoronarico (BPAOC) o angioplastica percutanea (PTCA), presenza di pace-maker o defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD). Deve essere posta particolare attenzione alla presenza di sintomi (per esempio toracoalgia, dispnea) indicativi della stabilità clinica della patologia in atto. Fondamentale è infine la valutazione della terapia assunta dal paziente, perché essa potrà richiedere modificazione nella fase preoperatoria.

Un *esame obiettivo* scrupoloso dovrà porre particolare attenzione alla presenza di soffi cardiaci che inducano al sospetto di valvulopatia, segni di scompenso cardiaco e/o di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Molte infat-

\* Corrispondenza:

M. Cristina Fontana, p.zza Braglia 7, 41051 Montale Rangone (MO),  
e-mail: mariani.fabrizio@alice.it

ti sono le patologie, spesso misconosciute o sottovalutate, che aumentano il rischio di complicanze postoperatorie, per esempio:

- la *stenosi aortica*, con un rischio relativo (RR) che è strettamente correlato alla severità della stessa [1];
  - lo *scompenso cardiaco*, per il quale occorrerà ottimizzare il compenso del paziente prima dell'intervento [2] e porre attenzione in fase postoperatoria a fluttuazioni pressorie, somministrazione di fluidi, ipossia, effetto dannoso di un'eventuale sospensione di terapie precedentemente in atto [3];
  - la *BPCO* [4];
  - il *diabete*, che richiede un attento controllo glicemico in fase pre e postoperatoria [5];
  - l'*insufficienza renale*, con creatinina > 2 mg/dL, che impone grande attenzione alla volemia e alla diuresi in fase postoperatoria;
  - infine l'*anemia*, con ematocrito < 28%, che si associa a una maggiore incidenza di ischemia peri e postoperatoria, specie in pazienti candidati alla chirurgia vascolare [6,7].
- Ricordiamo infine che l'*ipertensione arteriosa* non è un fattore di rischio indipendente per complicanze cardiache perioperatorie, a meno che non sia severa: in particolare, valori di pressione diastolica > 110 mmHg, soprattutto in pazienti con altre comorbilità cardiovascolari, devono indurre a considerare l'eventuale posticipo dell'intervento chirurgico per ottimizzare il trattamento [8].

Per quanto riguarda la *terapia farmacologica* assunta cronicamente, vale la considerazione che un paziente ben compensato sul piano clinico grazie a una terapia medica adeguata è nelle condizioni migliori per tollerare lo stress operatorio, per cui la terapia assunta va in linea di massima mantenuta nel periodo perioperatorio, per via orale se possibile, altrimenti vanno considerate altre modalità di assunzione. Cautela richiedono gli ACE-inibitori, che possono associarsi in fase di induzione di anestesia a severi episodi ipotensivi, per cui alcuni autori ne consigliano la sospensione 12-24 ore prima dell'intervento [9], ma il dato è controverso. Va infine ricordato che alcuni farmaci (clonidina, beta-bloccanti) possono provocare rebound alla sospensione, che va quindi evitata [10]. Considerazioni particolari riguardano i farmaci antiaggreganti e anticoagulanti, argomento che richiede una specifica trattazione che esula dall'obiettivo del presente lavoro.

## Il rischio cardiologico

Più del 5% di una popolazione non selezionata sottoposta a intervento non cardiocirurgico ha eventi cardiaci avversi (exitus, infarto miocardico, ischemia, scompenso cardiocircolatorio, aritmie severe) nel perioperatorio. Il rischio aumenta con l'età e in presenza di coronaropatia. La percentuale di complicanze può raggiungere il 30% in particolari sottogruppi di pazienti, come i pazienti con coronaropatia documentata sottoposti a intervento di chirurgia vascolare.

**Tabella 1** Strumenti per la valutazione del rischio cardiologico

- Classificazione ASA (Società Americana di Anestesia)
- Original Cardiac Risk Index (Goldman L *et al.*, 1977)
- Modified Cardiac Risk Index (Detsky AS *et al.*, 1986)
- Eagle Cardiac Risk Index (Eagle KA *et al.*, 1989)
- Revised Cardiac Risk Index (Lee TH *et al.*, 1999)
- Linee guida American College of Cardiology/  
American Heart Association (ACC/AHA)

**Tabella 2** Classificazione ASA (Società Americana di Anestesia)

| Classe | Stato di salute paziente  | Mortalità a 48 ore (%) |
|--------|---|------------------------|
| I      | Nessuna patologia aggiuntiva  | 0,07                   |
| II     | Patologia sistemica di media entità   | 0,24                   |
| III    | Patologia sistemica di severa entità stabilizzata                                     | 1,40                   |
| IV     | Imminente rischio di vita   | 7,50                   |
| V      | Paziente moribondo con aspettativa di vita < 24 ore indipendentemente dalla chirurgia | 8,10                   |
| *      | L'urgenza raddoppia il rischio  |                        |

Per avere un'idea più chiara dell'entità del problema basti pensare che dei 60 milioni di pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca ogni anno nei Paesi occidentali 18 milioni sono portatori o a rischio di coronaropatia e 3 milioni hanno serie complicanze cardiache postoperatorie [11].

Una delle tappe fondamentali della valutazione preoperatoria è quindi costituita dalla valutazione del rischio cardiologico nel singolo paziente. Gli strumenti a disposizione per la valutazione del rischio cardiologico sono rappresentati da score di rischio e da linee guida di esperti (**Tab. 1**). La letteratura non chiarisce se siano meglio le linee guida o gli score: mancano infatti studi prospettici che abbiano validato le une o gli altri, abbiamo pertanto a disposizione solo studi retrospettivi.

La classificazione della Società Americana di Anestesia (ASA) (**Tab. 2**) si propone come valutazione globale dello stato fisico del paziente, che consente di predire la morbidità e la mortalità. Non predice il rischio cardiologico, ma correla con esso.

L'indice cardiaco di Goldman [12] è il risultato del primo ampio studio prospettico di analisi multivariata condotto su pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca, e si basa sull'individuazione di nove predittori indipendenti di rischio di complicanze cardiologiche. In realtà si è dimostrato che tale indice sottostima il rischio correlato alla chirurgia vascolare maggiore, ed è stato successivamente modificato da altri autori [13].

Un indice semplice e accurato (*Revised Cardiac Risk Index*, RCRI) è stato proposto da Lee *et al.* [14]. Tale indice consiste di 6 predittori indipendenti di complicanze cardiologiche (**Tab. 3**); è stato ottenuto valutando gli eventi cardiaci maggiori in una popolazione omogenea di pazien-

ti chirurgici e individuando con analisi multivariata le variabili che influenzano maggiormente il rischio. A seconda del numero di predittori di rischio presenti può essere prevista la percentuale di eventi cardiaci avversi.

Tra i possibili predittori di rischio segnaliamo infine che sono recentemente stati pubblicati studi sull'utilità del dosaggio preoperatorio del peptide natriuretico atriale (BNP) [15]: sembra che i livelli preoperatori di BNP siano più elevati nei pazienti che andranno incontro a morte perioperatoria e a complicanze cardiologiche; sono necessari tuttavia studi più ampi che consentano di chiarire che cosa il dosaggio del BNP possa effettivamente aggiungere agli attuali strumenti di stratificazione del rischio cardiologico.

Per quanto riguarda le linee guida abbiamo a disposizione quelle dell'American College of Physicians (ACP) [16] e dell'American College of Cardiology (ACC) [17] del 2002, recentemente sottoposte a revisione [18]. Occorre tenere presente che entrambe sono state sviluppate anche allo scopo di ridurre il ricorso a test non necessari e i costi.

Le più utilizzate sono quelle dell'ACC, che si basano sull'opinione di esperti e sulle poche evidenze scientifiche disponibili. Vengono considerati fondamentalmente quattro elementi:

- presenza di *predittori clinici di rischio*;
- *rischio correlato allo specifico intervento chirurgico* (Tab. 4);
- *rivascolarizzazione nei 5 anni precedenti o valutazione per ischemia nei 2 anni precedenti*, con stabilità clinica successiva (questo elemento identifica i pazienti che non necessitano di ulteriori test diagnostici preoperatori in quanto a basso rischio di eventi);
- *valutazione della capacità funzionale* del paziente in termini di equivalenti metabolici (MET).

Per quest'ultimo aspetto, che può essere valutato con poche e semplici domande sulle attività quotidiane del paziente (Tab. 5), è stato ampiamente dimostrato come una capacità funzionale ridotta si associ a un rischio due volte maggiore di complicanze postoperatorie e cinque volte maggiore di ischemia miocardica [19].

Tra i *predittori clinici* alcuni identificano patologie cardiache "attive", che richiedono immediato trattamento e posticipo o sospensione della chirurgia (a meno che essa non sia urgente) e comprendono: sindromi coronariche instabili (angina instabile o severa, infarto miocardico acuto [IMA], nei 7 giorni precedenti), scompenso cardiaco, aritmie minacciose e valvulopatie severe. Vi sono poi predittori clinici cosiddetti minori, per i quali non è provato un incremento indipendente del rischio operatorio (età > 70 anni, anomalie dell'ECG, ritmo non sinusale, ipertensione non controllata). Infine i fattori di rischio clinico che richiedono un'attenta valutazione sono rappresentati in pratica da quelli compresi nell'indice di Lee, ossia:

- pregresso scompenso cardiaco;
- pregressa cardiopatia ischemica;
- pregressa malattia cerebrovascolare;
- diabete mellito;
- insufficienza renale.

**Tabella 3** Fattori di rischio secondo il *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) di Lee

- Chirurgia ad alto rischio (vascolare, toracica, addominale)
- Cardiopatia ischemica (infarto miocardico pregresso, angina, utilizzo di trinitrina sublinguale, positività al test da sforzo, presenza di onde Q all'elettrocardiogramma, pregressa angioplastica percutanea o pregresso bypass aortocoronarico)
- Scompenso cardiaco (pregresso o presenza di dispnea parossistica notturna, rantoli bilaterali, edema periferico, terzo tono)
- Patologia cerebrovascolare (pregresso attacco ischemico transitorio/ictus)
- Diabete mellito in terapia insulinica
- Insufficienza renale cronica con creatinina > 2 mg/dL

0 fattori di rischio → 0,4-0,5% di complicanze cardiache  
 1 fattore di rischio → 0,9-1,3% di complicanze cardiache  
 2 fattori di rischio → 4-7% di complicanze cardiache  
 > 3 fattori di rischio → 9-11% di complicanze cardiache

**Tabella 4** Rischio correlato all'intervento chirurgico: linee guida ACC (American College of Cardiology)

Rischio elevato (rischio cardiaco\* > 5%)

- Interventi maggiori urgenti, specialmente nell'anziano
- Chirurgia aortica e vascolare maggiore
- Chirurgia vascolare periferica
- Interventi chirurgici di lunga durata, con perdita importante di liquidi e sangue

Rischio intermedio (rischio cardiaco < 5%)

- Chirurgia carotidea (endoarteriectomia)
- Chirurgia del capo e del collo
- Chirurgia addominale e toracica
- Chirurgia ortopedica
- Chirurgia prostatica

Rischio basso (rischio cardiaco < 1%)

- Procedure endoscopiche
- Interventi superficiali
- Chirurgia della cataratta
- Chirurgia del seno

\* Morte cardiaca e IMA non fatale.

**Tabella 5** Valutazione della capacità funzionale

- 1 MET ↓
- Riesci a provvedere alla cura della tua persona (mangiare, vestirti, usare il bagno senza aiuto)?
  - Riesci a camminare in casa?
  - Puoi camminare per 50-100 m in pianura?
  - Puoi percorrere 3-5 km in un'ora?
- 4 MET ↓
- Riesci a fare un piano di scale o a camminare in salita?
  - Puoi percorrere 6 km o più in un'ora?
  - Puoi correre per brevi distanze?
  - Riesci a lavare il pavimento o a spostare mobili pesanti?
  - Puoi praticare attività sportive moderate come gioco delle bocce, ballo o tennis in doppio?
- 10 MET ↓
- Puoi praticare attività sportive più impegnative come nuoto, sci, pallacanestro, calcio, tennis in singolo?

Legenda: MET = equivalenti metabolici.

In base alla valutazione degli elementi sopra citati, le linee guida ACC propongono algoritmi che consentono di identificare i pazienti da sottoporre a ulteriori indagini diagnostiche non invasive per stratificare in modo ottimale il rischio operatorio.

In pratica si tratta dei pazienti che presentano almeno due condizioni tra le seguenti: tre o più fattori di rischio clinici, bassa capacità funzionale (< 4 MET), necessità di procedere ad alto rischio chirurgico. Non sono indicate ulteriori valutazioni nei pazienti candidati a chirurgia a basso rischio (classe I), mentre per i pazienti con uno o due predittori di rischio clinico, candidati a chirurgia a rischio intermedio o elevato, si raccomanda (classe IIa) utilizzo dei farmaci con provata efficacia di riduzione del rischio operatorio (si veda il paragrafo successivo), o ricorso a ulteriori test di stratificazione del rischio, nel caso si pensi che il loro risultato cambi la gestione del paziente (classe IIb).

I test diagnostici non invasivi utili ai fini dell'ulteriore stratificazione del rischio in questi pazienti sono rappresentati da ECG da sforzo, scintigrafia da stress con dipiridamolo, eco-dobutamina: tutti hanno lo scopo di simulare lo stress adrenergico della chirurgia e del periodo postoperatorio. La scelta dell'uno o dell'altro test dipende dalla loro disponibilità e dall'esperienza del singolo centro. Sappiamo bene come questi test siano accurati nel determinare la prognosi a lungo e medio termine nei pazienti con malattia coronarica, ma non è così quando si chiede loro una valutazione prognostica in termini di rischio postoperatorio. Per l'ECG da sforzo il valore predittivo negativo (VPN) è pari al 90-100%, mentre quello positivo (VPP) è nell'ordine del 5-25% [20]; per la scintigrafia da stress e l'eco-dobutamina il VPP è pari al 4-27%, con VPN rispettivamente del 97% e 99% [21].

Se l'end-point è rappresentato quindi dalla previsione di mortalità e infarto miocardico perioperatori, tutti questi test hanno globalmente bassa accuratezza, cioè la positività del test è un debole predittore di eventi cardiaci. Solo nei pazienti con area a rischio molto estesa il VPP è elevato, ed è solo in questi pazienti che le linee guida ACC raccomandano il ricorso alla coronarografia.

Da tali considerazioni deriva un quesito molto importante: perché il VPP dei test di stimolo, in questa ottica, è così basso? La risposta all'interrogativo è di grande interesse per l'internista: i test di stimolo in realtà non riproducono quello che si verifica nel postoperatorio, in quanto il meccanismo fisiopatologico degli eventi ischemici miocardici in questo contesto è diverso e non del tutto conosciuto. Studi autoptici condotti su infarti miocardici fatali perioperatori hanno mostrato che metà degli eventi si verifica come conseguenza di una rottura di placca, ma nel rimanente 50% si ritiene che la causa sia rappresentata da un prolungato stato di alterato bilancio tra richieste e apporto di ossigeno al miocardio, in presenza di stenosi coronariche altrimenti non critiche. I fattori eziopatologici coinvolti sono molteplici e strettamente correlati all'insulto chirurgico, come ipercoagulabilità, stato infiammatorio, stato ipossico, attivazione simpatica, aumentata reattività vascolare con

possibile vasospasmo, riduzione della fibrinolisi [22]. Sono quindi numerosi gli elementi clinicamente importanti che vanno sempre tenuti in considerazione nella gestione del paziente chirurgico per ridurre l'incidenza di complicanze cardiologiche. Fra gli elementi principali vanno ricordati quelli elencati qui di seguito.

*Fattori che possono essere causa di aumento dell'attività simpatica e di conseguenza della richiesta miocardica di ossigeno, quali:*

- il dolore postoperatorio, che deve essere controllato con adeguati presidi farmacologici, tenendo contemporaneamente conto dei possibili effetti collaterali dei farmaci (sedazione e inibizione dei centri del respiro per gli analgesici centrali, nefro-cardio-gastro-tossicità per i farmaci antinfiammatori non steroidei);
- l'inadeguata sospensione di una terapia con farmaci beta-bloccanti precedentemente in atto;
- l'utilizzo di simpatico-mimetici, che, se possibile, vanno evitati.

*Fattori che condizionano una riduzione dell'apporto di ossigeno, quali:*

- l'anemia postoperatoria, che richiede di controllare rigorosamente le perdite ematiche e di ripristinarle adeguatamente e prontamente;
- l'ipossia, che va evitata controllando la saturazione di ossigeno;
- l'ipotensione arteriosa;
- la pervietà delle vie aeree, che va garantita anche verificando la deglutizione e prevenendo fenomeni di inalazione.

Non è dunque solo stratificando il rischio cardiologico del paziente con gli strumenti spesso complessi a nostra disposizione che possiamo realmente migliorare l'outcome del paziente, ma soprattutto intervenendo sui fattori descritti, che sono ampiamente modificabili.

## Strategie per ridurre il rischio cardiologico

Una volta individuato il paziente a rischio cardiologico aumentato, occorre decidere quali strategie possano essere messe in atto per ridurre tale rischio.

A questo proposito né le linee guida ACC, né l'ACP raccomandano interventi di *rivascolarizzazione coronarica profilattica* mediante BPAOC o PTCA, a meno che il paziente non abbia indicazione alla rivascolarizzazione indipendentemente dall'intervento chirurgico (malattia trivasale, instabilità clinica).

Mancano studi prospettici e trial randomizzati che dimostrino l'efficacia delle procedure di rivascolarizzazione in questo contesto (indicazione solo nei pazienti con ischemia estesa e/o instabilità clinica) [23].

Lo studio CARP (*Coronary Artery Revascularization Prophylaxis*) [24] ha esaminato la sopravvivenza a breve e lungo termine dopo chirurgia vascolare in pazienti con malattia coronarica stabile ma significativa, randomizzati nel preoperatorio a ricevere rivascolarizzazione coronarica (59% percutanea, 41% con BPAOC) o terapia medica: non si è

dimostrata differenza di mortalità nei due gruppi a 30 giorni dall'intervento e al follow-up di 2,7 anni.

Per quanto riguarda il BPAOC, le conoscenze attuali si fondano soprattutto su studi retrospettivi, i quali mostrano che i pazienti con pregresso BPAOC nei 5 anni precedenti, se asintomatici, presentano una bassa percentuale di complicanze cardiache dopo chirurgia non cardiaca. Su queste basi le linee guida ACC non raccomandano ulteriori test per la stratificazione del rischio in pazienti asintomatici sottoposti a BPAOC nei 5 anni precedenti.

Anche per quanto riguarda la rivascolarizzazione mediante PTCA, valgono analoghe considerazioni: non si riconosce al momento attuale un ruolo per la PTCA profilattica, specialmente con stent, in pazienti candidati a chirurgia non cardiaca, anzi essa espone il paziente a un rischio aumentato se l'intervento chirurgico è troppo precoce rispetto alla procedura di rivascolarizzazione.

Un'analisi retrospettiva ha dimostrato come pazienti con pregressa PTCA abbiano mortalità e IMA perioperatori non differenti dai pazienti non rivascolarizzati [25]. Esistono invece evidenze di un aumentato tasso di eventi avversi in pazienti sottoposti a PTCA e stenting prima della chirurgia non cardiaca. Questi pazienti necessitano di terapia con doppio antiaggregante che comporta un elevato rischio di trombosi intrastent in caso di sospensione precoce e di emorragia postoperatoria in caso di mantenimento [26]. È bene, inoltre, aspettare almeno 6 settimane per la chirurgia dopo il posizionamento di uno stent metallico [27]. Per i pazienti con stent medicato occorre poi ricordare che la trombosi può verificarsi anche assai tardivamente, per cui viene suggerito di prolungare la doppia antiaggregazione per almeno un anno [28], posticipando, quindi, eventuali interventi chirurgici elettivi. Se l'intervento chirurgico non è rimandabile, le opzioni suggerite sono: prosecuzione della terapia con doppio antiaggregante nel periodo perioperatorio in caso di procedura chirurgica a basso rischio di sanguinamento, prosecuzione del solo acido acetilsalicilico, associando però eparina e inibitori IIb/IIIa nel periodo preoperatorio per interventi ad alto rischio emorragico [29].

In conclusione, le procedure di rivascolarizzazione profilattica non sono efficaci nella riduzione del rischio [30]; uno spazio maggiore sembra avere invece la *profilassi farmacologica* con beta-bloccanti, almeno nei pazienti a rischio più elevato. Il razionale del loro utilizzo risiede nell'effetto di riduzione delle richieste di ossigeno del miocardio, legato all'azione inotropica e cronotropica negativa. I farmaci più studiati sono atenololo, metoprololo e bisoprololo; non vi è evidenza di superiorità di un farmaco rispetto all'altro.

La maggiore evidenza di efficacia dei beta-bloccanti deriva da studi condotti su pazienti sottoposti a chirurgia vascolare maggiore [31]. Una revisione sistematica [32] dei trial randomizzati sui beta-bloccanti pubblicata nel 2003 mostra che essi:

- riducono gli episodi ischemici durante la chirurgia (7,6% vs 20,2%; numero necessario da trattare, NNT, 8) e dopo la chirurgia (15,2% vs 27,9%; NNT 8);

- riducono il rischio di IMA (0,9 vs 5,2%; NNT 23);
- riducono il rischio di morte cardiaca (3,9 vs 0,8%; NNT 32).

L'efficacia della terapia beta-bloccante appare essere in relazione con l'entità del rischio nel singolo paziente, essendo significativa prevalentemente nei pazienti a rischio più elevato (RCRI > 2) [33]. Per esempio, sembra che il diabete da solo non rappresenti un'indicazione alla terapia beta-bloccante [34].

A fronte di questi dati va considerato che i risultati degli studi sono difficilmente applicabili nella pratica clinica, in quanto tali studi sono stati condotti su gruppi selezionati di pazienti (perlopiù pazienti ad alto rischio, candidati a chirurgia vascolare, mentre i portatori di disfunzione ventricolare sinistra sono stati quasi sempre esclusi); inoltre gli studi randomizzati sono ancora troppo pochi per consentire di trarre conclusioni definitive. Nei vari studi, poi, le modalità di somministrazione dei farmaci risultano diverse: alcuni prevedevano che il trattamento iniziasse da 2 a 5 settimane prima dell'intervento e continuasse per una settimana o più dopo l'intervento, altri invece che fosse somministrata una singola dose immediatamente prima della chirurgia; non sempre, infine, il farmaco veniva titolato al raggiungimento di una frequenza cardiaca (FC) target. Sembra altresì che esista un polimorfismo genetico in grado di modulare la risposta ai beta-bloccanti del singolo paziente [35].

Le linee guida ACC, pubblicate nel 2006 [36], sull'utilizzo dei beta-bloccanti per ridurre il rischio cardiologico concludono che il migliore approccio farmacologico è ancora da definire, e pongono in classe I l'impiego dei beta-bloccanti nei pazienti già in trattamento beta-bloccante per angina, aritmie sintomatiche, ipertensione (livello di evidenza C) e nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare con evidenza di ischemia inducibile ai test non invasivi (livello di evidenza B); tale impiego, invece, è in classe IIa per i pazienti con coronaropatia nota, ad alto rischio per presenza di multipli fattori clinici di rischio e sottoposti a chirurgia vascolare o ad altre procedure chirurgiche a rischio elevato o intermedio (livello di evidenza B).

Dal punto di vista pratico, alla luce dei dati finora disponibili riteniamo che la profilassi beta-bloccante vada utilizzata in questo contesto nei pazienti a rischio più elevato e che debba essere condotta utilizzando farmaci cardiosellettivi, iniziati giorni o settimane prima dell'intervento chirurgico, titolando la dose al raggiungimento di una FC target (65-70 bpm) e continuando la terapia in fase intra e postoperatoria. Occorre porre particolare attenzione al possibile effetto negativo in pazienti ipovolemici, febbrili, anemici e nei pazienti più complessi con scarsa riserva funzionale.

Se non è possibile usare i beta-bloccanti, possono essere utilizzati gli alfa-2-agonisti adrenergici centrali (clonidina) dotati tra l'altro di azione sedativa, analgesica, ansiolitica, ed efficaci nel limitare il brivido postoperatorio. La clonidina ha dimostrato di ridurre l'incidenza di ischemia miocardica postoperatoria e la mortalità soprattutto nei pazienti candidati a chirurgia vascolare [37].

Anche per le statine esistono dati derivanti da studi osservazionali e da un unico trial randomizzato [38], con evidenza di riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità postoperatoria, azione probabilmente secondaria al loro effetto "antinfiammatorio" e stabilizzante la placca. Le attuali evidenze comunque non supportano l'inizio della terapia con statine nel preoperatorio in pazienti che non abbiano indicazione al trattamento a lungo termine indipendentemente dalla chirurgia.

## Rischio di complicanze polmonari

Come già ricordato, le complicanze polmonari hanno pari diffusione rispetto a quelle cardiologiche, e contribuiscono in proporzione simile alla mortalità postoperatoria, alla morbilità e al prolungamento della degenza. Sono costituite da polmoniti, atelettasia, insufficienza respiratoria e riaccutizzazione di una preesistente BPCO.

Nel 2006 l'ACP ha pubblicato le raccomandazioni per la valutazione del rischio di tali complicanze e la gestione dei pazienti [39]. Sono stati ben individuati i fattori di rischio per le complicanze polmonari, che possono essere distinti in fattori correlati al paziente e fattori correlati alla procedura chirurgica; esistono, inoltre, dati di laboratorio che possono essere utili per la stratificazione del rischio.

Tra i *fattori correlati al paziente* (Tab. 6), le evidenze più forti sono per l'età del paziente (> 60 anni), la classe ASA (> 2), la presenza di scompenso cardiaco, la dipendenza funzionale da altri nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e la presenza di BPCO. In particolare, per quanto riguarda i pazienti affetti da BPCO, occorre ottimizzare il trattamento prima dell'intervento. Il trattamento ottimale non differisce da quello necessario al di fuori del contesto preoperatorio e si basa sull'utilizzo di ipratropio/tiotropio in tutti i pazienti, associando beta-agonisti ed eventualmente steroidi per ridurre il grado di ostruzione bronchiale. Utilizzati allo scopo di migliorare la funzionalità respiratoria del paziente, i corticosteroidi non sembrano aumentare l'incidenza di complicanze infettive, né interferire con la cicatrizzazione della ferita chirurgica. La terapia antibiotica è indicata solo in presenza di una modificazione delle caratteristiche dell'espettorato che suggerisca un'infezione batterica. L'uso indiscriminato degli antibiotici in questi pazienti non riduce il rischio di complicanze polmonari.

Per quanto riguarda i *fattori correlati all'intervento chirurgico* (Tab. 6), il singolo fattore di rischio fondamentale è la sede anatomica dell'intervento: più è vicino al diaframma, più aumenta il rischio di complicanze polmonari. Altri fattori rilevanti sono la durata dell'intervento (> 3 ore), il tipo di anestesia (spinale e epidurale sono considerate più sicure di quella generale), l'uso di bloccanti neuromuscolari (in particolare quelli a lunga emivita, come il pancuronio, per il potenziale rischio di ipoventilazione postoperatoria), la necessità di intervenire in urgenza. Nei pazienti ad alto rischio occorrerà quindi utilizzare l'anestesia spinale/epidurale se

possibile, evitare il pancuronio, scegliere procedure chirurgiche di durata < 3 ore e la laparoscopia quando possibile.

Fra i *test di laboratorio* (Tab. 6), infine, i bassi valori di albumina (< 35 g/L) sono un marcatore forte di aumentato rischio di complicanze polmonari; si tratta di un fattore di rischio non modificabile, in quanto è stato dimostrato che il supporto nutrizionale preoperatorio non riduce il rischio.

Per quanto riguarda i test di funzionalità polmonare, essi non hanno alcun ruolo aggiuntivo rispetto all'esame clinico nel predire le complicanze polmonari: sono indicati (livello di evidenza A) e utili solo in caso di chirurgia toracica con resezione polmonare, per valutare la riserva funzionale del

**Tabella 6** Fattori di rischio per complicanze polmonari: linee guida ACP (American College of Physicians)

|   | Forza della raccomandazione | Odds ratio |
|---|-----------------------------|------------|
| <b>Fattori correlati al paziente</b>                      |                             |            |
| • Età avanzata  | A                           | 2,09-3,04  |
| • Classe ASA $\geq$ 2                                     | A                           | 2,55-4,07  |
| • Scompenso cardiaco                                      | A                           | 2,99       |
| • Dipendenza funzionale                                   | A                           | 1,65-2,51  |
| • Broncopneumopatia cronica ostruttiva                    | A                           | 1,79       |
| • Perdita di peso   | B                           | 1,62       |
| • Alterazioni del sensorio                                | B                           | 1,39       |
| • Fumo di sigaretta                                       | B                           | 1,26       |
| • Consumo di alcol  | B                           | 1,21       |
| • Anomalie alla radiografia del torace                    | B                           | ND         |
| • Diabete   | C                           |            |
| • Obesità   | D                           |            |
| • Asma  | D                           |            |
| • Apnea nel sonno, utilizzo di steroidi, infezione da HIV | I                           |            |
| <b>Fattori correlati alla procedura</b>                   |                             |            |
| • Chirurgia riparativa aneurismi aortici                  | A                           | 6,90       |
| • Chirurgia toracica                                      | A                           | 4,24       |
| • Chirurgia addominale                                    | A                           | 3,01       |
| • Neurochirurgia  | A                           | 2,53       |
| • Chirurgia prolungata                                    | A                           | 2,26       |
| • Chirurgia di testa e collo                              | A                           | 2,21       |
| • Chirurgia in emergenza                                  | A                           | 2,21       |
| • Anestesia generale                                      | A                           | 1,83       |
| • Trasfusioni preoperatorie                               | B                           | 1,47       |
| • Chirurgia dell'anca                                     | D                           |            |
| <b>Test di laboratorio e strumentali</b>                  |                             |            |
| • Albumina < 35 g/L                                       | A                           | 2,53       |
| • Radiografia del torace                                  | B                           | 4,81       |
| • Azotemia > 21 mg/dL                                     | B                           | ND         |
| • Spirometria   | I                           |            |

Legenda: A = evidenza buona; B = evidenza almeno equa; D = evidenza buona che il fattore considerato *non* è un fattore di rischio; I = evidenze insufficienti; ND = non disponibile.

paziente. Più che come predittori di rischio di complicanze, vanno utilizzati come strumento per ottimizzare la funzione respiratoria del paziente prima dell'intervento [40].

### Strategie per ridurre il rischio di complicanze polmonari

Le linee guida ACP individuano i provvedimenti che hanno dimostrato efficacia nel ridurre il rischio di complicanze polmonari. Essi sono rappresentati da:

- ginnastica respiratoria (esercizi di respiro profondo, drenaggio posturale delle secrezioni), eventuale ricorso alla pressione positiva costante delle vie aeree, *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) (livello di evidenza A);
- utilizzo di sondino nasogastrico, non estensivo ma in casi selezionati (nausea, vomito, distensione addominale) (livello di evidenza A);
- sospensione del fumo di sigaretta (livello di evidenza B);
- utilizzo di bloccanti neuromuscolari a breve emivita (livello di evidenza B).

Per quanto riguarda il fumo di sigaretta, gli studi svolti dimostrano che è importante che il paziente smetta di fumare almeno 2 mesi prima dell'intervento; i cosiddetti *recent quitters*, che sospendono il fumo meno di 8 settimane prima dell'intervento, hanno infatti un rischio aumentato di complicanze polmonari, probabilmente in relazione all'iniziale aumento della tosse e del volume dell'espettorato [41].

### Rischio di ictus secondario a stenosi carotidea

L'ambito in cui il tema è stato affrontato è essenzialmente quello cardiocirurgico. Nella linea guida ACC/AHA sulla chirurgia coronarica [42] si sottolinea che la stenosi carotidea è associata a un'aumentata incidenza di stroke peri e postoperatorio ed è responsabile di oltre il 30% di tali stroke. Il problema non è trascurabile: il 17-22% dei pazienti con indicazione a BPAOC ha una stenosi carotidea del 50%, il 6-12% ha una stenosi > 80%. Le linee guida americane raccomandano un intervento di endoarteriectomia carotidea prima o in concomitanza di un intervento di BPAOC nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica > 80%. Per quanto riguarda lo screening diagnostico per stenosi carotidea, è probabilmente indicato nei pazienti con età > 65 anni, nei pazienti con stenosi del tronco comune della coronaria sinistra, nei pazienti con arteriopatia periferica, nei pazienti fumatori, nei pazienti con storia di attacco ischemico transitorio o ictus, oppure in presenza di soffio carotideo.

Le raccomandazioni non sono molto stringenti, in quanto sono pochi i dati di riferimento (classe IIa, livello di evidenza C). Pertanto, particolarmente nei pazienti con comorbilità carotidea e coronarica, è auspicabile un approccio interdisciplinare, specie nella scelta della precedenza del distretto (carotideo o coronarico) da rivascolarizzare e nell'indicazione del tipo di rivascolarizzazione carotidea (endoarteriectomia o stenting) da eseguire.

### Il paziente anziano

Sempre più spesso la popolazione da sottoporre a chirurgia è anziana: si tratta dei pazienti a più alta mortalità postoperatoria e con la più elevata incidenza di complicanze [43]. Il paziente anziano è infatti perlopiù polipatologico, spesso con difficoltà di movimento e dipendenza funzionale, talora malnutrito e portatore di alterazioni cognitive che compromettono la sua capacità di comunicare i propri bisogni. L'anziano è un soggetto fragile, intendendo per fragilità una sorta di vulnerabilità fisiologica correlata all'età, che altera le riserve omeostatiche dell'organismo e comporta una ridotta capacità di rispondere agli eventi stressanti. La valutazione del rischio e la gestione delle complicanze postoperatorie in questa tipologia di pazienti sono pertanto più complesse e meritevoli di una trattazione dedicata, che esula dagli scopi del presente lavoro. Accenniamo solamente a una delle problematiche più frequenti nell'anziano operato: il delirium, condizione che interessa circa il 20% di tali soggetti, con percentuali che raggiungono il 35-65% dopo chirurgia ortopedica sul femore.

Il delirium aumenta la morbilità, ritarda la ripresa funzionale del paziente e prolunga la degenza ospedaliera. Fortunatamente rappresenta una condizione reversibile: solo l'1% dei pazienti ha infatti una disfunzione cognitiva persistente a 1-2 anni dalla chirurgia. Generalmente si manifesta dopo un intervallo lucido di uno o più giorni, con sintomi che peggiorano nelle ore notturne.

Sono noti i fattori di rischio per lo sviluppo di delirium (quali per esempio deficit cognitivo, abuso alcolico, disabilità severa, alterazioni elettrolitiche e/o glicemiche preoperatorie) e sono stati elaborati score di rischio che permettono di prevederne l'insorgenza [44]. Farmaci efficaci per il trattamento sono l'aloiperidolo e la clorpromazina; bisogna però sempre ricordare che il delirium è spesso un sintomo che deve indurre il sospetto di una causa favorente sottostante: eccessiva anemizzazione, ipossia, infezioni, alterazioni elettrolitiche, inadeguata gestione del dolore postoperatorio, condizioni che richiedono pronto riconoscimento e trattamento specifico [45].

### Considerazioni conclusive

La valutazione e la gestione del rischio operatorio sono soprattutto cliniche; i test aggiuntivi che siamo tentati di chiedere non sempre giovano al paziente e, spesso, non aggiungono informazioni utili a migliorare la strategia terapeutica.

Valutazione preoperatoria non significa solo stratificare il rischio del paziente, ma anche ottimizzarne la terapia e individuare i pazienti che necessiteranno di un più stretto monitoraggio nella fase postoperatoria: infatti gli interventi che possiamo attuare in questa fase avranno il maggiore impatto nel migliorare l'outcome. Per i pazienti a maggior rischio occorre prolungare la degenza postoperatoria in strutture idonee al monitoraggio, e ciò pone ovvi problemi

di risorse; occorre, soprattutto, maggiore attenzione nel post-operatorio a situazioni spesso misconosciute in ambiente chirurgico e tuttavia causa di complicanze prevenibili (ipossia, anemizzazione, bilancio idroelettrolitico). Si tratta di un chiaro esempio di "medicina della complessità" nella quale l'internista deve essere coinvolto, nell'ottica di un approccio multidisciplinare.

## Bibliografia

- [1] Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004;116(1):8-13.
- [2] Shammash JB, Ghali WA. Preoperative assessment and perioperative management of the patient with nonischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2003;87(1):137-52.
- [3] Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, Sun JL, O'Connor CM, Jollis JG. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1446-53.
- [4] Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144(8):575-80.
- [5] Pomposelli JJ, Baxter JK 3<sup>rd</sup>, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22(2):77-81.
- [6] 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(6):860-6.
- [7] American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105(1):198-208.
- [8] Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006;113(10):1361-76.
- [9] Schirmer U, Schürmann W. Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anaesthetist* 2007;56(6):557-61.
- [10] Mercado DL, Petty BG. Perioperative medication management. *Med Clin North Am* 2003;87(1):41-57.
- [11] Grayburn PA, Hillis LD. Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. *Ann Intern Med* 2003;138(6):506-11.
- [12] Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297(16):845-50.
- [13] Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986;1(4):211-9.
- [14] 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(10):1043-9.
- [15] Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99(2):170-6.
- [16] Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997;127(4):313-28.
- [17] Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. 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). 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. *Circulation* 2002;105(10):1257-67.
- [18] ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1707-32.
- [19] Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006;113(10):1361-76.
- [20] 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.
- [21] Beattie WS, Abdelnaem E, Wijeyesundera DN, Buckley DN. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 2006;102(1):8-16.
- [22] Kertai MD, Klein J, Bax JJ, Poldermans D. Predicting perioperative cardiac risk. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(4):240-57.
- [23] Hoeks SE, Bax JJ, Poldermans D. Indications of prophylactic coronary revascularization in patients undergoing major vascular surgery: the saga continues. *Eur Heart J* 2007;28(5):519-21.
- [24] McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351(27):2795-804.
- [25] Posner KL, Van Norman GA, Chan V. Adverse cardiac outcomes after noncardiac surgery in patients with prior percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Anesth Analg* 1999;89(3):553-60.
- [26] Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1288-94.
- [27] Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(2):234-40.



- [28] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc* 2007;138(5):652-5.
- [29] Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(22):2145-50.
- [30] Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1763-9.
- [31] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(24):1789-94.
- [32] Stevens RD, Burri H, Tramèr MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;97(3):623-33.
- [33] 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(4):349-61.
- [34] Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al; DIPOM Trial Group. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332(7556):1482.
- [35] Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Speratus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294(12):1526-33.
- [36] ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2343-55.
- [37] Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002;96(2):323-9.
- [38] Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107(14):1848-51.
- [39] Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144(8):575-80.
- [40] Frost EA. Preoperative evaluation. *Semin Anesth. Periop Med Pain* 2005;24:80-8.
- [41] Barrera R, Shi W, Amar D, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005;127(6):1977-83.
- [42] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110(14):340-437.
- [43] Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth* 2001;87(4):608-24.
- [44] Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994;271(2):134-9.
- [45] Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(5):516-22.