

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **Considerazioni fisiopatologiche e cliniche nella cura perioperatoria di pazienti con un precedente ictus ischemico**

#### Sommario

Con una popolazione che invecchia e l'incidenza crescente di malattie cerebrovascolari, un numero crescente di pazienti che si presentano per interventi chirurgici di routine e d'urgenza hanno una precedente storia di ictus. Ciò rappresenta una sfida per la gestione pre, intra e postoperatoria poiché il rischio neurologico è notevolmente più elevato. Non è disponibile alcuna evidenza chiara sulle modalità della pratica anestesiológica per i pazienti con vulnerabilità neurologica vascolare. Attraverso la comprensione dei cambiamenti fisiopatologici che si verificano dopo l'ictus, è possibile sviluppare informazioni sulla suscettibilità del sistema vascolare cerebrale ai fattori intrinseci ed estrinseci. La maggiore comprensione dell'emodinamica cerebrale e sistemica post-ictus ha permesso di migliorare la prognosi dei soggetti con pregresso e una migliore prevenzione secondaria, anche se questa conoscenza deve ancora essere applicata alla pratica anestesiológica nei soggetti con ictus pregresso. Quest'articolo revisione descrive le principali considerazioni fisiopatologiche e cliniche utili per l'assistenza perioperatoria per i pazienti con una diagnosi precedente di ictus.

**Parole chiave:** ictus ischemico acuto; anestesia; pressione sanguigna; perfusione cerebrale; terapia endovascolare; emodinamica; prevenzione; trombolisi.

La sopravvivenza a lungo termine dopo il primo ictus prima dell'uso diffuso della riperfusione farmacologica era dell'86,1% a 30 giorni e del 47% a 5 anni.

Uno studio basato sulla popolazione tra il 1975 e il 1989 ha mostrato che i fattori predittivi indipendenti di mortalità includevano vecchiaia, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione atriale persistente, cardiopatia ischemica e ictus ricorrente.

Dalla fine degli anni '80, la cura dei pazienti dopo l'ictus è progredita in modo significativo con una rivoluzione nelle terapie di riperfusione sia farmacologica che meccanica, con conseguente aumento del numero di sopravvissuti all'ictus. L'ictus è una delle principali cause di morte e la malattia neurologica più grave che colpisce coloro che vivono nel Regno Unito (incidenza di 115-150 per 100.000 abitanti).

Tuttavia, vi sono sfide in corso nell'erogazione di nuove terapie, in particolare la terapia endovascolare (EVT) ai pazienti idonei.

La mortalità per ictus nei soggetti di età <65 anni è diminuita.

Tuttavia, la prevalenza della malattia da ictus nei pazienti anziani è in aumento ed è associata a una maggiore mortalità aggiustata per il rischio, una maggiore durata del ricovero e deficit cognitivi associati dopo l'ictus.

Il rischio di ictus ricorrente è massimo entro il primo mese dopo un ictus. La precedente malattia da ictus è un fattore di rischio chiave per l'ictus perioperatorio, sebbene ci siano diversi fattori complicanti da considerare quando si analizzano questi pazienti. Il tempismo dopo l'ictus, le comorbidità, la pressione arteriosa, i farmaci preoperatori e la funzione premorbosa sono alcuni dei molti fattori di confusione. *La funzione dei barocettori è alterata nelle prime settimane dopo*

**Da: *British Journal of Anaesthesia*, 124 (2): 183e196 (2020)**

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

*l'ictus e questo predispone a maggiori rischi di instabilità cardiovascolare durante l'anestesia e la chirurgia.*

Di conseguenza, i medici e gli anestesisti vengono spesso consultati sulla tempistica ottimale sia per la chirurgia di routine che per quella d'urgenza, ma sono disponibili evidenze limitate a supporto di un solido processo decisionale. L'aumentata vulnerabilità all'instabilità cardiovascolare e l'ictus ricorrente devono essere valutati rispetto al probabile beneficio di mortalità derivante da procedure urgenti e questo può essere difficile. *È ampiamente considerato utile ritardare la chirurgia non urgente in pazienti che hanno subito un ictus recente, sebbene questo sia dibattuto.*

La Society for Neuroscience in Anaesthesiology and Critical Care (SNACC) ha prodotto linee guida di consenso sull'ictus perioperatorio, mettendo insieme evidenze su questo argomento e identificando lacune significative nella conoscenza.

Mancano evidenze sui cambiamenti fisiopatologici che si verificano dopo ictus o attacco ischemico transitorio e la loro rilevanza per la gestione perioperatoria. Inoltre, il sistema vascolare cerebrale è suscettibile a fattori intrinseci (anidride carbonica [CO<sub>2</sub>], variazioni della pressione arteriosa e variabilità glicemica) e fattori estrinseci (tempi, agenti anestetici e farmaci), tutti fattori che dovrebbero essere considerati con maggiore attenzione in questo sottogruppo di pazienti. Questa revisione fornirà una comprensione delle principali considerazioni fisiopatologiche e cliniche per aiutare il processo decisionale per i medici che forniscono assistenza perioperatoria per i pazienti con un precedente ictus ischemico, il sottotipo di ictus più frequente.

### **Fisiopatologia, trattamento e recupero dopo l'ictus**

L'ictus ischemico acuto (AIS) si manifesta dopo un'occlusione trombotica (vaso grande o piccolo), fenomeni embolici (con o senza origine cardiaca o carotidea confermata) o secondari a ipoperfusione sistemica (infarto) o più raramente un'occlusione venosa.

Questo produce un nucleo di tessuto infartuato circondato da una penombra di tessuto con lesione ischemica potenzialmente reversibile. L'entità del danno è influenzata dall'entità della circolazione collaterale locale. Da pochi minuti a poche ore, si sviluppa edema citotossico, che sebbene reversibile, libera radicali liberi dell'ossigeno.

Sfortunatamente, per ore o giorni l'edema vasogenico irreversibile raggiunge il picco e può far precipitare la pressione intracranica (ICP). L'emorragia intracerebrale acuta (ICH) può verificarsi come complicanza dell'AIS nelle fasi acute (subito o entro 5 giorni) e subacuta (da 5 giorni a settimane). L'ICH si manifesta più spesso come trasformazione emorragica dell'infarto cerebrale con aree emorragiche adiacenti a lesioni ischemiche acute.

3

La gestione della pressione arteriosa varia a seconda del tempo dall'insulto ischemico; le evidenze supportano la necessità di controllo attraverso la trombolisi endovascolare ed endovenosa (IVT) e la gestione di supporto (acuta), da giorni a settimane (subacuta) e superiore a 3 mesi (a lungo termine) dopo l'ictus.

**Pressione arteriosa e terapia endovascolare acuta, trombolisi endovenosa e**

*Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **trattamento di supporto**

Per la rimozione meccanico del coagulo è stata valutata la migliore scelta anestesiológica per EVT dopo AIS. Alcune delle evidenze disponibili suggeriscono che l'esito neurologico avverso è più probabile dopo EVT con anestesia generale (GA) rispetto alla sedazione cosciente. In primo luogo, diversi studi hanno dimostrato diminuzioni della pressione sanguigna durante l'EVT e l'associazione con esito sfavorevole.

Tuttavia, in uno studio, la pressione arteriosa <70-90 mm Hg, l'aumento della variabilità della pressione arteriosa media e l'uso di vasopressori erano tutti più alti nei soggetti sottoposti a EVT in GA rispetto alla sedazione cosciente.

Al contrario, un recente RCT non ha dimostrato un miglioramento maggiore dello stato neurologico a 24 ore o addirittura della mortalità a 3 mesi per quelli sottoposti a GA rispetto alla sedazione cosciente durante la trombectomia per AIS.

È importante sottolineare che i dati post-hoc dello studio Multicentre Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in The Netherlands (MRCLEAN) hanno mostrato una correlazione a forma di U tra la pressione arteriosa sistolica basale pre-EVT e l'esito funzionale, sebbene non siano disponibili i dati relativi alla pressione post-EVT arteriosa e l'associazione con gli esiti.

Nel complesso, le linee guida per l'ictus dell'American Heart Association (AHA) / ASA del 2018 riflettono l'evidente incertezza e suggeriscono che "è ragionevole selezionare una tecnica anestesiológica durante l'EVT per l'AIS sulla base della valutazione individualizzata dei fattori del paziente e delle prestazioni tecniche della procedura, e altre caratteristiche cliniche".

Inoltre, una dichiarazione di consenso degli esperti SNACC consiglia di mantenere la pressione arteriosa sistolica tra > 140 e <180 mm Hg e la diastolica <105 mm Hg durante il periodo periprocedurale.

Gli obiettivi di pressione arteriosa dovrebbero quindi essere riesaminati con la collaborazione di neurologi vascolari e neurointerventisti, soprattutto se la ricanalizzazione ha successo.

Per i pazienti eleggibili per IVT con alteplase, le linee guida affermano che la pressione arteriosa deve essere attentamente abbassata con la sistolica <185 mm Hg e la diastolica <110 mm Hg prima della somministrazione del trombolitico.

Sfortunatamente, i pazienti con ipertensione grave (> 220/120 mm Hg) sono stati in gran parte esclusi dagli studi clinici che valutano l'abbassamento della pressione arteriosa nell'AIS. Pertanto, in coloro che si sottopongono a una strategia di terapia di supporto senza IVT o EVT, le linee guida affermano che l'abbassamento nelle prime 24 ore della pressione arteriosa del 15% è probabilmente sicuro.

### **Gestione della pressione arteriosa post-ictus (sub-acuta e a lungo termine)**

L'ipertensione è un fattore cruciale nello sviluppo dell'AIS. L'ipertensione dopo l'ictus può essere transitoria e di solito diminuisce con il tempo. I potenziali benefici di una migliore perfusione cerebrale nell'AIS devono essere bilanciati con il potenziale di ICH sintomatica (attraverso la trasformazione emorragica di un infarto) o edema cerebrale. Nell'AIS, la pressione arteriosa incontrollata predice esiti clinici sfavorevoli a 3 mesi.

*Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Pertanto, è fondamentale considerare il controllo della pressione arteriosa preoperatoria nei pazienti con una storia di ictus, in particolare entro i primi 3 mesi. La pressione arteriosa sistolica nell' AIS è solitamente molto più vicina al livello pre-ictus per un lungo periodo.

L'ipertensione ben gestita ai livelli raccomandati dalle linee guida entro 90 giorni dall'ictus riduce la frequenza di recidive di ictus a 1 anno e una pressione arteriosa post-ictus più elevata entro il primo anno dopo l'ictus è associata a un rischio più elevato di ictus ricorrente nei soggetti di età > 65 anni.

### **Recupero e rischio di recidiva dopo ictus ischemico**

C'è una scarsità di dati a lungo termine sugli esiti dell' AIS. Tuttavia, dati recenti dimostrano un quadro prognostico preoccupante con due pazienti su tre con AIS morti o non autosufficienti a 5 anni.

La probabilità di morte o mancata autosufficienza è aumentata in coloro che hanno una malattia intracranica preesistente. La leucoaraiosi è comune tra i pazienti anziani (> 75 anni), e nella maggioranza della popolazione di pazienti colpiti da ictus. Maggiore è il peso della leucoaraiosi o dell'iperintensità della sostanza bianca, peggiori sono gli esiti dell'ictus nell' AIS, sebbene questa relazione sia probabilmente governata dal sottotipo di ictus con l'eziologia non cardioembolica più frequente (cioè occlusioni di vasi piccoli o grandi).

Ci sono diversi determinanti di recidiva precoce dopo AIS, tra cui l'infarto aterotrombotico, storia di diabete e ipertensione e ipertensione diastolica e iperglicemia durante il ricovero per ictus.

Dopo un episodio di ictus, la neuroplasticità favorisce il recupero della funzione motoria e questo processo può comportare la necessità di riapprendere le abilità motorie, ad esempio.

Sfortunatamente, oltre al miglioramento della funzione, può verificarsi anche un deterioramento, essendo quest'ultimo un peggioramento transitorio di precedenti miglioramenti e esiti di deficit neurologici focali post-ictus.

Quelli che hanno maggiori probabilità di sperimentare tali fenomeni sono i pazienti con diabete, dislipidemia e leucoaraiosi e fumatori.

L'uso dell'idromorfone per l'analgesia, e di midazolam e fentanil per la sedazione sono stati implicati nel peggioramento neurologico transitorio della malattia da ictus esistente. Ciò è particolarmente pertinente in quanto molti pazienti ricevono sedazione cosciente (spesso da addetti alle procedure) per l'ecocardiogramma trans esofageo o il posizionamento del tubo gastrostomico percutaneo entro 3 mesi dopo un ictus. In definitiva, i dati nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia evidenziano un precedente ictus come un importante fattore di rischio per ictus ischemico ricorrente e eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) se il tempo trascorso tra il precedente ictus e l'intervento chirurgico è inferiore a 3 mesi.

### **Prevenzione secondaria dopo ictus e anestesia**

La prevenzione secondaria di eventi cerebrovascolari ricorrenti dopo l'ictus comprende una serie di farmaci per controllare: rischio di trombosi, pressione sanguigna, colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e per prevenire l'iperglicemia.

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **Antiaggreganti piastrinici**

L'aspirina e il clopidogrel sono gli agenti antiaggreganti più comunemente usati per la prevenzione secondaria dell'ictus. Studi osservazionali suggeriscono un aumento della mortalità con la sospensione della terapia con aspirina perioperatoria per la chirurgia cardiaca, mentre non ha evidenziato alcun vantaggio clinico la comparsa di sanguinamento e di trombosi in corso di terapia antiaggregante nella chirurgia non cardiaca (OBTAIN) in pazienti con precedente intervento di chirurgia percutanea coronarica in monoterapia con aspirina.

Nello studio OBTAIN, il trattamento con la doppia terapia antiaggregante era associato a una tendenza verso un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari maggiori (MACE) e un aumento significativo del rischio di sanguinamento.

Lo studio POISE-2 in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca ha riportato un aumento del rischio di sanguinamento senza alcun miglioramento degli esiti vascolari o della mortalità.

Tuttavia, va notato che lo studio POISE-2 escludeva quelli con precedente PCI / stent coronarico e la durata dello studio per coloro che già ricevevano aspirina era limitata a 7 giorni dopo l'intervento.

Poiché l'uso di clopidogrel è associato a un aumento significativo delle complicanze emorragiche, di solito si consiglia l'interruzione perioperatoria. L'aspirina può sostituirlo nel periodo perioperatorio in caso di alto rischio trombotico e basso rischio di sanguinamento.

*Le procedure di routine devono essere ritardate fino a quando il rischio di ictus perioperatorio rimane significativamente elevato (~9 mesi).*

Tuttavia, la decisione è spesso basata su un equilibrio tra i rischi della continuazione della terapia anticoagulante e degli antiaggreganti (sanguinamento) e la loro interruzione (trombosi venosa, arteriosa o associata allo stent).

Altri fattori da considerare sono i farmaci e le associazioni, il tipo di intervento chirurgico e il rischio di sanguinamento, l'indicazione dei farmaci e il tipo di anestesia.

In quelli con stent cardiaci, metallico o a rilascio di farmaco, le linee guida consigliano rispettivamente almeno 4 settimane e 12 mesi di doppia terapia antiplastrinica (DAPT).

Questo è importante perché tra il 4% e l'8% dei pazienti che hanno ricevuto PCI, successivamente richiedono un intervento chirurgico entro 1 anno dall'inserimento e il MACE perioperatorio è più alto entro i primi 6 mesi dopo PCI rappresentando un problema importante.

Infine, le strategie antiaggreganti neuroendovascolari per procedurali sono state ampiamente estrapolate dai dati nelle popolazioni di pazienti cardiopatici.

Ad esempio, subito dopo l'inserimento dello stent intracranico, nonostante DAPT, l'incidenza di tassi di trombosi è del 12%.

Fondamentalmente, i pazienti con stent intracranici sono distinti da quelli che ricevono terapia antiplastrinica per AIS poiché i tassi di trombosi sono significativamente più alti quando la terapia antiplastrinica viene interrotta in quelli con stent. Le strategie più recenti studiate in questa particolare coorte ad alto rischio includono test per evidenziare polimorfismi genetici che influenzano la bioattivazione del clopidogrel e l'uso di cilostazolo, un agente antiaggregante più vecchio.

Complessivamente, per coloro che sono a tempo indeterminato in terapia antiplastrinica per la prevenzione secondaria dell'ictus, la monoterapia con aspirina può essere continuata per la

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

maggior parte delle procedure non cardiache invasive, a meno che il rischio di sanguinamento sia elevato, nel qual caso si può considerare attentamente l'interruzione per 7 giorni.

### **Anticoagulanti**

Gli anticoagulanti sono altamente efficaci nel ridurre il rischio di ictus cardioembolico, di solito nel contesto della fibrillazione atriale. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomanda la warfarina standard con aggiustamento della dose o uno dei quattro anticoagulanti orali diretti (DOAC) per ridurre al minimo l'alto rischio di ictus associato.

Poiché la farmacocinetica dei DOAC è relativamente stabile l'andamento temporale dell'effetto anticoagulante è prevedibile e raccomandazioni specifiche per la gestione perioperatoria dei DOAC della Società Europea di Cardiologia sono riassunti nella Tabella 2. Riassumendo, i pazienti con funzionalità renale normale sottoposti a procedure di routine non devono sottoporsi a DOAC per 24 ore prima della procedura. Inoltre, nelle procedure a basso rischio, la terapia anticoagulante dovrebbe essere ripresa 6-8 ore dopo la procedura, sebbene nelle procedure ad alto rischio la ripresa dovrebbe essere ritardata fino ad almeno 48 ore dopo la procedura.

### **Antipertensivi**

In generale, la maggior parte dei farmaci antipertensivi cronici deve essere continuata per tutto il periodo perioperatorio, sebbene possano essere necessari aggiustamenti della dose in risposta ai cambiamenti emodinamici perioperatori causati da emorragia, ipovolemia, ipotensione o dove la perfusione renale è ridotta.

### **Statine**

Un piccolo studio su pazienti con ictus acuto ha suggerito che la sospensione delle statine può essere associata a un esito peggiore.

Tuttavia, c'è una scarsità di prove per quanto riguarda l'uso perioperatorio di statine e la terapia con statine deve essere generalmente continuata. L'inizio de novo con statine non è indicato di routine, ma dovrebbe essere preso in considerazione nel contesto della chirurgia vascolare.

### **Agenti anestetici e flusso sanguigno cerebrale**

#### **Il problema**

Gli anestetici possono avere un'influenza profonda e varia sull'equilibrio tra l'apporto di ossigeno cerebrale ( $\text{CDO}_2$ ) e l'utilizzo. Il primo è determinato dal prodotto del flusso sanguigno cerebrale (CBF) e dal contenuto di ossigeno (cioè  $\text{CDO}_2 = \text{CBF} \times \text{CaO}_2$ ), e il secondo è determinato in gran parte dal metabolismo locale (cioè il tasso metabolico cerebrale dell'ossigeno [ $\text{CMRO}_2$ ]). In situazioni normali, c'è uno stretto accoppiamento tra CBF e  $\text{CMRO}_2$ ; tuttavia, come illustrato nella Figura 1, studi sugli esseri umani hanno evidenziato che vari agenti anestetici possono avere un'influenza differenziale su CBF e sul  $\text{CMRO}_2$  e quindi portare a un disaccoppiamento del flusso e del metabolismo.

Ad esempio, è stato rilevato che gli anestetici volatili (isoflurano, sevoflurano, desflurano) e il protossido di azoto aumentano il CBF e provocano riduzioni di  $\text{CMRO}_2$ .

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Al contrario, il mantenimento dell'accoppiamento flusso-metabolismo si ha con molti altri agenti anestetici e sedativi (cioè propofol, etomidate, dexmedetomidina, benzodiazepine e barbiturici) che possono provocare riduzioni sia di CBF che di  $CMRO_2$ , per cui queste riduzioni simultanee sono altamente correlate tra loro.

Coerentemente con questo accoppiamento flusso-metabolismo, è stato riportato che la ketamina e il fentanil aumentano sia la CBF che la  $CMRO_2$ .

Oltre alla varietà di metodi utilizzati per valutare CBF,  $CMRO_2$  o entrambi, la variabilità nel disaccoppiamento tra CBF e metabolismo ossidativo deriva probabilmente anche dagli effetti diretti degli anestetici volatili sulla resistenza vascolare cerebrale e dagli effetti diretti / indiretti sul metabolismo locale.

È importante sottolineare che vi è una marcata eterogeneità regionale in queste risposte.

Sorge la seguente domanda: c'è una conseguenza clinica dell'accoppiamento o disaccoppiamento di questo abbinamento flusso-metabolismo? Ad esempio, la neuroprotezione può essere facilitata quando l'apporto è maggiore dell'utilizzo (cioè  $CDO_2 > CMRO_2$ ).

Al contrario, un potenziale danno neurologico può verificarsi in una situazione in cui gli agenti anestetici determinano un maggiore utilizzo che non è soddisfatto da un rilascio appropriato (cioè  $CMRO_2 > CDO_2$ ). Va notato, tuttavia, che l'impatto di molte altre proprietà degli anestetici, così come la loro reattività alla dose e le implicazioni per l'uso prima dell'intervento e durante il recupero dopo ICH / AIS rimangono sconosciuti.

La prova

Anestetici e anidride carbonica

L'anidride carbonica è probabilmente il più potente regolatore del CBF e un importante bersaglio clinico durante la ventilazione meccanica dei pazienti anestetizzati. Alterando il pH extracellulare / perivascolare, il sistema vascolare cerebrale è altamente sensibile agli aumenti (es. Ipercapnia)

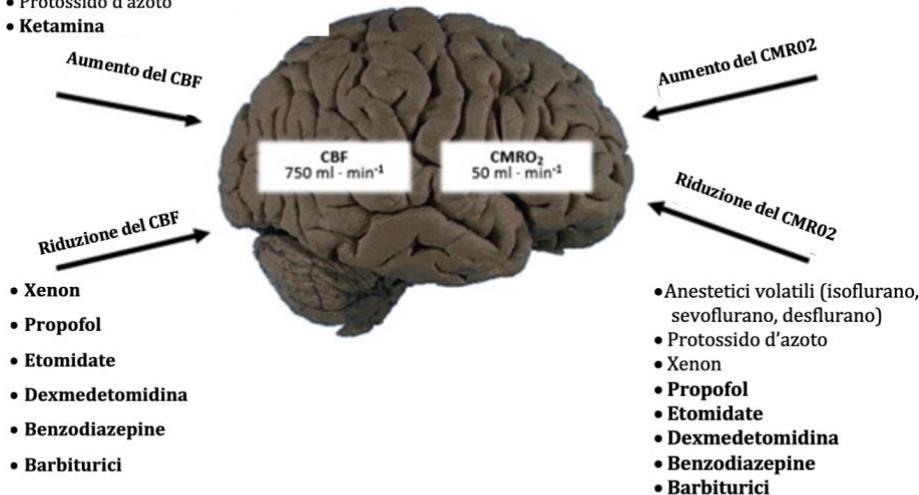
# LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla

e diminuzioni (es. Ipocapnia) della pressione parziale della CO<sub>2</sub> arteriosa (PaCO<sub>2</sub>); questi

- Anestetici volatili (isoflurano, sevoflurano, desflurano)
- Protossido d'azoto
- **Ketamina**

- **Ketamine**



questi cambiamenti provocano rispettivamente aumenti e diminuzioni marcati della CBF.

Questa reattività ai cambiamenti nella CO<sub>2</sub> è chiamata "reattività cerebrovascolare" (CVR) ed è un meccanismo cruciale nella regolazione dell'emostasi neuronale. Inoltre, il controllo della PaCO<sub>2</sub> per ridurre il volume del sangue cerebrale e quindi l'ICP è una pratica comune nella neuroanestesia e nella terapia neurologica in terapia intensiva. Di conseguenza, è importante capire come la

**Figura 1** Illustrazione semplificata dell'impatto dei comuni agenti anestetici sia sul CBF che sul tasso metabolico cerebrale dell'ossigeno (CMRO<sub>2</sub>). Il testo in grassetto indica agenti anestetici in cui le riduzioni (o aumenti) di CMRO<sub>2</sub> si riflettono generalmente in cambiamenti reciproci nel CBF (cioè accoppiamento flusso-metabolismo). Il testo non in grassetto indica gli agenti che determinano un disaccoppiamento di questo flusso e metabolismo.

CVR è influenzato da diversi agenti anestetici.

L'anestesia con propofol riduce la CVR. Al confronto, il sevoflurano porta a una CVR maggiore del propofol a dosi equipotenti (determinate tramite indice bi-spettrale) nei pazienti anziani.

Tuttavia, la considerazione delle possibili differenze nella CVR tra giovani e anziani è fondamentale, soprattutto considerando che il propofol e il sevoflurano possono ridurre il CVR in misura maggiore negli anziani. Un'altra considerazione importante è che la CVR è influenzata dalla pressione sanguigna.

Per quanto riguarda il paziente anestetizzato, una pressione sanguigna più alta permette una maggiore reattività alla CO<sub>2</sub> durante l'anestesia con sevoflurano o propofol.

Pertanto, un'attenta considerazione dell'impatto di questi e altri anestetici, su CVR è obbligatorio.

## Come ottimizziamo?

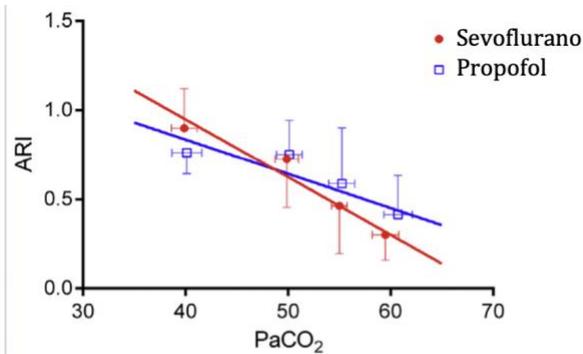
Quando si utilizzano anestetici volatili, l'isoflurano porta a una velocità media delle arterie cerebrali inferiore (MCAv) al sevoflurano, ma una maggiore reattività alla CO<sub>2</sub>. Pertanto, il sevoflurano può essere adatto per l'uso quando è necessario il controllo mediato dalla CO<sub>2</sub> del volume ematico cerebrale e dell'ICP.

Tuttavia, occorre tener presente che gli anestetici volatili trasmettono un danno relativamente maggiore all'autoregolazione rispetto ad altri anestetici come il propofol e il fentanil.

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla

In effetti, una nuova analisi dei dati da parte di McCulloch e colleghi, indica un effetto di interazione tra PaCO<sub>2</sub> e la scelta dell'anestetico (sevoflurano vs propofol) sull'indice di autoregolazione (ARI) (Fig.2)



**Figura 2** Interazione tra diversi anestetici, PaCO<sub>2</sub> e autoregolazione cerebrale. L'autoregolazione statica è stata arbitrariamente indicata con = in assenza di autoregolazione e 1 con autoregolazione ottimale. McCulloch ha rilevato che in anestesia con sevoflurano la soglia della PaCO<sub>2</sub> per una riduzione dell'efficienza dell'autoregolazione è stata a 56 mmHg mentre per il propofol la riduzione dell'efficienza dell'autoregolazione è stata a 61 mmHg.

### Considerazioni sull'anestesia e controllo del flusso sanguigno cerebrale

Nell'ictus ischemico, il rischio di lesioni secondarie è aumentato in presenza di ipo o iperperfusione, che potrebbe portare a un'estensione della lesione, edema, o entrambi, e danni ai capillari. Queste condizioni estreme hanno maggiori probabilità di verificarsi se il controllo del CBF con i cambiamenti nella pressione arteriosa, chiamata autoregolazione

cerebrale (CA), è compromesso, come riportato nel 32% dei pazienti con AIS, con una forte associazione con la gravità della lesione.

Quando si considera la tempistica della chirurgia di routine in pazienti con ictus, è anche importante considerare l'andamento temporale dei cambiamenti della CA in questi pazienti. Nella fase acuta, la CA potrebbe non essere influenzata, ma un numero crescente di studi suggerisce che la CA è compromessa 5-10 giorni dopo, con un graduale recupero nelle settimane successive.

Oltre alla patologia, è noto che anche gli agenti anestetici influenzano la CA.

In generale, gli anestetici volatili, come l'isoflurano, il sevoflurano e il desflurano, provocano una riduzione del CA in modo dose-dipendente, notevole sopra 1,5 MAC con isoflurano o desflurano, e sopra 1,0 MAC con sevoflurano.

Al contrario, gli agenti per via endovenosa non sembrano interferire con il controllo del CBF. Con il propofol, il CA rimane intatto a dosi fino a 200 µg.kg/min. La ketamina aumenta il CBF ed è stato suggerito che potrebbe esercitare una neuroprotezione.

Un certo numero di altri agenti per via endovenosa che non influenzano la CA, come etomidate, dexmedetomidina, oppioidi (fentanil, morfina, remifentanil), benzodiazepine o barbiturici, sono stati proposti per fornire neuroprotezione, ma in una recente revisione, Slupe ha affermato che nessuno di questi farmaci evidenzia prove inequivocabili per questo effetto.

### Applicazione clinica

La valutazione della CA prima dell'intervento chirurgico potrebbe fornire preziose informazioni per la pianificazione chirurgica, inclusa la scelta degli agenti anestetici e la necessità di un monitoraggio più attento, ma l'evidenza dell'impatto sulla prognosi di questa pratica non è stata dimostrata dagli studi clinici. La valutazione della CA può essere eseguita su periodi di tempo diversi. La CA statica comporta misurazioni di CBF e pressione arteriosa mediata su diversi

*Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

minuti, mentre la CA dinamica valuta la risposta del CBF causata da rapidi cambiamenti della pressione arteriosa, solitamente osservati nell'arco di pochi secondi.

Sviluppo recente di metodi per stimare i cambiamenti nella CBF con una risoluzione temporale più elevata, come l'ecografia transcranica Doppler (TCD) e la spettroscopia all'infrarosso (NIRS), e preoccupazioni sui limiti metodologici dei metodi CA statici hanno portato all'attuale preferenza per l'approccio dinamico per valutare la CA nei pazienti con condizioni cerebrovascolari alterate.

In particolare, l'uso dell'analisi della funzione di trasferimento, per stimare i parametri CA dinamici, basati su fluttuazioni spontanee della pressione arteriosa e del CBF, comporta disturbi fisiologici e disagio per i pazienti minimi, ed evita la necessità di grandi fluttuazioni della pressione arteriosa come uno stimolo per indurre una forte risposta dinamica di CA, che è stata motivo di preoccupazione.

Il monitoraggio continuo della CA dinamica durante l'intervento chirurgico può fornire un mezzo per proteggere l'emodinamica cerebrale nei pazienti con precedente AIS o ICH. Tuttavia, a causa della necessità di misurazioni continue di CBF e di adattamento simultaneo del modello, non sono ancora disponibili sistemi commerciali per questo scopo. I rischi del semplice monitoraggio della pressione arteriosa, con l'obiettivo di mantenere la normotensione, dovrebbero essere apprezzati. In assenza di monitoraggio simultaneo di CBF e ICP, non è possibile effettuare stime affidabili della perfusione cerebrale. Anche nei pazienti in cui l'ipertensione cerebrale può essere esclusa, i cambiamenti intra-chirurgici nel CBF non possono essere previsti semplicemente dai cambiamenti paralleli della pressione arteriosa, a causa della natura non lineare della resistenza vascolare cerebrale. In particolare, la pressione di chiusura critica della circolazione cerebrale determina la pressione di perfusione effettiva e può essere altamente variabile con i cambiamenti di PaCO<sub>2</sub>, ICP, agenti anestetici e tono vasomotorio.

Per questi motivi, la misurazione continua intra-chirurgica di CBF, con TCD o NIRS, richiede un'ulteriore valutazione prospettica prima di poter formulare raccomandazioni specifiche sul loro potenziale valore per prevenire lesioni secondarie in pazienti sottoposti a intervento chirurgico dopo ictus ischemico o emorragico.

### **Assistenza intraoperatoria**

L'assistenza intraoperatoria di pazienti che hanno già subito un ictus è scarsamente studiata, con pochissime evidenze a sostegno di un particolare approccio. Non è chiaro se l'estrapolazione del rischio dagli studi di quei pazienti che sviluppano ictus perioperatorio sia adeguato per quelli con un precedente ictus. Tuttavia, una serie di controversie domina il processo decisionale in questo settore.

Qual è il momento migliore per intraprendere un intervento chirurgico di routine?

Il rischio di recidiva senza intervento chirurgico diminuisce nel tempo nel primo anno dopo un ictus. Tuttavia, non è chiaro in che misura l'intervento chirurgico si aggiunge a tale rischio entro il primo anno. Lo studio più completo fino ad oggi è stato una revisione retrospettiva di 481.183 pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca di routine; 7137 pazienti che in precedenza avevano avuto un ictus ischemico. Il rischio corretto della mortalità, MACE o ulteriore ictus ischemico entro 30 giorni è aumentato notevolmente in quelli entro 3 mesi da un ictus ed è rimasto elevato, ma ha mostrato un calo graduale a 3-6, 6-12 e > 12 mesi.

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Ulteriori analisi hanno confrontato i 7137 pazienti che hanno subito un intervento chirurgico dopo un ictus con una coorte di 72.007 pazienti che avevano avuto un ictus, ma non avevano subito un intervento chirurgico. Ha rilevato che il rischio di subire un ulteriore ictus ischemico era significativamente più alto nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico rispetto a quelli non (nei primi 3 mesi dopo l'ictus, intervento chirurgico [11,95%] vs nessun intervento chirurgico [3,54%]; a > 12 mesi, intervento chirurgico [1,43%] vs nessun intervento chirurgico [0,32%]).

Questi risultati hanno portato gli autori a concludere che il rischio di mortalità, MACE e ulteriore ictus ischemico si è stabilizzato a 9 mesi, sebbene il rischio sia rimasto aumentato rispetto a coloro che non hanno mai subito un ictus (mortalità per tutte le cause a 30 giorni, 1,12; MACE, 2,47; ictus ischemico a 30 giorni, 9,6). *Bilanciare i rischi della tempistica chirurgica con i rischi di ritardare l'intervento rimarrà una decisione complessa, da prendere su base individuale. Tuttavia, sembrerebbe prudente ritardare un intervento chirurgico di routine non urgente per almeno 9 mesi dopo un ictus ischemico a meno che non vi sia un beneficio sufficiente per giustificare di anticipare l'intervento chirurgico o accettare i rischi ed è possibile ridurli con un'attenta valutazione delle variabili fisiologiche.*

I dati supportano un calo significativo del rischio di un esito negativo a 12 mesi, rispetto al periodo di 3-6 mesi, con un plateau a partire da 9 mesi.

### **Qual è il momento migliore per un intervento chirurgico d'urgenza?**

Christiansen ha effettuato un'analisi retrospettiva di 146.694 pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza non vascolare. Complessivamente, il 5,4% dei pazienti aveva precedentemente avuto un ictus ischemico. In questi pazienti, il rischio di morte nei 30 giorni dopo l'intervento chirurgico era aumentato per almeno 9 mesi dopo l'ictus, con il rischio maggiore nei primi 3 mesi (<3 mesi: 1,45-1,88; 3-9 mesi; > 9 mesi: 1,08-1,34). Un modello simile è stato osservato nel rischio di ictus perioperatorio, in particolare nei 3 mesi dopo l'ictus, rimanendo elevato a > 9 mesi.

È importante sottolineare che lo studio ha rilevato che il rischio di MACE era in effetti inferiore nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di emergenza nei primi 3 giorni dopo un ictus, rispetto a quelli sottoposti a intervento chirurgico 3-14 giorni dopo, e confrontando questo periodo immediato con quello precoce, il rischio di mortalità a 30 giorni era simile, indicando che se la chirurgia fosse urgente, potrebbe non esserci alcun beneficio o addirittura danno nel ritardare.

Questo studio ha diversi limiti, tra cui il disegno retrospettivo, la mancanza di chiarimenti per l'eziologia dell'ictus ricorrente e la mancanza di chiarimento sul fatto che questi eventi postoperatori fossero effettivamente infarti ricorrenti o nuovi.

Nonostante la mancanza di una spiegazione biologica, la CA non è influenzata nella fase iperacuta dopo l'ictus, con una compromissione della CA che inizia 5-10 giorni dopo, con un graduale recupero nelle settimane successive. In definitiva, la decisione per qualsiasi procedura dipende dal recupero da ictus, disabilità funzionale e mobilità, qualità della vita, tipo e urgenza dell'intervento e capacità complessiva di trarne beneficio.

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **C'è un vantaggio nello scegliere una tecnica regionale?**

In alcune procedure chirurgiche, in particolare nella chirurgia ortopedica degli arti inferiori, il blocco neuroassiale centrale rappresenta un'alternativa all'AG. È importante sottolineare che ciò richiede la sospensione degli anticoagulanti e di alcuni farmaci antitrombotici.

Non sono disponibili dati sull'interazione tra avere una storia di ictus e il rischio di morte o ictus successivo all'anestesia genatale o regionale e non ci sono studi prospettici che esaminano il rischio di ictus in relazione alla tecnica di anestesia. Tuttavia, vi sono evidenze che nella chirurgia protesica dell'anca o del ginocchio il blocco neuroassiale è associato a un rischio di morte o di un evento cerebrovascolare inferiore rispetto a GA. I benefici del blocco neuroassiale centrale, che richiede la sospensione del clopidogrel, devono essere bilanciati contro l'aumento del rischio di trombosi cerebrovascolare.

### **Controllo della pressione sanguigna intraoperatoria**

Una recente revisione sistematica e metanalisi di un ampio campione indifferenziato di pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca da Wesselink e colleghi ha rilevato che non c'erano associazioni statisticamente significative tra ipotensione intraoperatoria e rischio di ictus postoperatorio. Una recente analisi su 7.457 pazienti sottoposti a cardiocirurgia ha rilevato che il rischio di ictus perioperatorio era aumentato in modo proporzionale al tempo trascorso con una pressione arteriosa media <65 mm Hg.

Pochissimi pazienti negli studi considerati avevano una storia di ictus e non ci sono evidenze valide che descrivano l'effetto dell'ipotensione intraoperatoria sul rischio di ictus perioperatorio in quei pazienti che hanno già subito un ictus. Tuttavia, è noto che la CA (autoregolazione cerebrale) è compromessa per almeno un mese dopo l'ictus.

L'eziologia dell'ictus perioperatorio nei pazienti senza storia di ictus è prevalentemente embolica o trombotica, con scarso contributo dimostrato dall'ischemia, almeno in cardiocirurgia.

Dati i risultati di Wesselink e colleghi che sebbene l'ipotensione intraoperatoria non sia associata ad un aumento del rischio di ictus, è associata a un aumento della mortalità perioperatoria, al rischio di infarto miocardico e danno renale acuto, e dato che i pazienti dopo l'ictus hanno alterato la funzione autoregolatoria cerebrale per almeno un mese, si raccomanda che la pressione sanguigna intraoperatoria sia mantenuta il più vicino possibile alla pressione sanguigna preoperatoria del paziente, e non dovrebbe essere consentito di diminuire al di sotto di una MAP di 80 mm Hg in base al valore in cui inizia a essere presente il rischio in pazienti non colpiti da ictus.

Inoltre, la scarsità di dati disponibili limita la capacità di fornire obiettivi MAP specifici e individualizzati per sottotipi di pazienti a rischio di ictus ischemico, tra cui l'occlusione di grandi vasi e le regioni di infarto ischemico.

Queste raccomandazioni sono in linea con le attuali linee guida SNACC che raccomandano di evitare l'ipotensione intraoperatoria nei soggetti ad alto rischio di ictus perioperatorio. Inoltre, SNACC raccomanda una definizione di ipotensione intraoperatoria individualizzata, specifica per il paziente, calcolata come una riduzione percentuale rispetto alla pressione arteriosa basale piuttosto che come valore assoluto.

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Un'attenta considerazione degli effetti dell'ipertensione sull'autoregolazione dovrebbe essere data al monitoraggio continuo della pressione arteriosa invasiva o non invasiva per facilitare questo, specialmente nei pazienti che hanno sofferto di ictus < 3 mesi prima, per consentire il riconoscimento precoce della compromissione emodinamica.

### **Controllo della glicemia**

Non ci sono evidenze sufficienti per formulare raccomandazioni sul controllo glicemico perioperatorio per i pazienti che hanno subito un ictus in precedenza diversi da quelli già raccomandati per i pazienti chirurgici in generale.

Tuttavia, le linee guida AHA / ASA affermano che è ragionevole trattare l'iperglicemia per raggiungere livelli di glucosio nel range di 140-180 mg/dl.

La glicemia deve essere attentamente monitorata per prevenire l'ipoglicemia (glucosio nel sangue <60 mg/dl).

Dati recenti dallo studio randomizzato Stroke Hyperglycaemia Insulin Network Effort (SHINE) non hanno dimostrato alcun miglioramento negli esiti funzionali a 90 giorni tra intensivi controlli del glucosio (concentrazione target di glucosio nel sangue di 80-130 mg/ dl) rispetto al controllo standard (concentrazione target di glucosio di 80–179 mg/dl) del glucosio.

### **Trasfusione**

Non ci sono evidenze sufficienti per formulare raccomandazioni su quando somministrare la trasfusione di globuli rossi a pazienti che hanno subito un ictus. Tuttavia, studi in chirurgia sia cardiaca che non cardiaca hanno dimostrato un legame tra ricevere una trasfusione di sangue e il rischio di un primo ictus dopo l'operazione.

Nei pazienti critici con AIS, si ritiene che sia l'ematocrito alto che quello basso siano pericolosi; i valori alti comprometterebbero il CBF causato da cambiamenti di viscosità sebbene esistano dati contrastanti e un basso apporto di ossigeno compromette la disponibilità dell'ossigeno per un trasporto inadeguato.

Pertanto, la decisione di trasfondere deve essere presa caso per caso, soppesando i rischi chirurgici, i fattori del paziente e il tempo trascorso dall'ictus con i benefici della trasfusione di sangue.

### **Ventilazione e ossigenazione**

A causa delle alterazioni della CA, l'adeguatezza del CBF è costantemente a rischio con l'ipocapnia nei pazienti che hanno subito un ictus.

Pertanto, la ventilazione deve essere attentamente titolata per garantire il mantenimento della normocapnia. Con riferimento all'ossigenazione, uno studio su 16.037 pazienti di 25 studi controllati e randomizzati che ha valutato l'ossigenoterapia in malattie acute incluso l'ictus, ha dimostrato un aumento della mortalità ospedaliera (rischio relativo = 1,21) nei pazienti in cui è stata eseguita una ossigenoterapia liberale senza un miglioramento dei pazienti.

L'unico RCT specifico per l'ictus incluso in questo studio ha dimostrato che l'uso profilattico dell'ossigenoterapia a basse dosi non ha ridotto la morte o la disabilità a 3 mesi.

***Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Questi risultati si riflettono nelle attuali linee guida AHA / ASA che raccomandano la somministrazione di ossigeno per il mantenimento della saturazione a un limite inferiore > 94%, senza limite superiore.

### **Assistenza postoperatoria**

Occorre prestare attenzione a mantenere gli stessi target di pressione arteriosa di quelli utilizzati durante l'intervento e prestare particolare attenzione alla tempistica dei farmaci antitrombotici e anticoagulanti postoperatori caso per caso.

### **Raccomandazioni**

Questa revisione ha delineato le preoccupazioni sull'anestesia dei soggetti con una diagnosi precedente di malattia da ictus delineando le principali considerazioni fisiopatologiche e cliniche. Esiste una mancanza di evidenze definitive a supporto delle precedenti raccomandazioni di un periodo minimo di 3 mesi tra l'ictus e l'intervento chirurgico. Le raccomandazioni chiave di questa revisione, basate su dati estrapolati da dati osservazionali, suggeriscono:

- Ritardare un intervento chirurgico non urgente di almeno 9 mesi dopo un ictus ischemico a meno che i benefici di una chirurgia anticipata non superino i maggiori rischi di ictus perioperatorio durante questo periodo.
- Ci sono pochi dati prospettici su cui basare le raccomandazioni per l'assistenza intraoperatoria dei pazienti con un precedente ictus. Tuttavia, se la chirurgia viene eseguita entro 9 mesi da un ictus, la pressione arteriosa deve essere controllata il più possibile con un monitoraggio appropriato e interventi durante il periodo perioperatorio.
- I farmaci dovrebbero essere gestiti secondo le linee guida esistenti, sebbene queste dovrebbero essere considerate su una base caso-specifico e i rischi e i benefici individuali riconosciuti.
- I benefici del blocco neuroassiale centrale devono essere bilanciati contro l'aumento del rischio di trombosi cerebro-scolare correlato alla sospensione della terapia con clopidogrel.

*Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (2): 183e196 (2020)*