

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

**Riepilogo** Con l'invecchiamento della popolazione e la crescente incidenza di malattie cerebrovascolari, un numero crescente di pazienti che si presentano per interventi chirurgici di routine e di emergenza ha una precedente storia di ictus. Ciò rappresenta una sfida per la gestione pre, intra e postoperatoria poiché il rischio neurologico è considerevolmente più elevato. Mancano evidenze sulla 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 a fattori intrinseci ed estrinseci. Una maggiore comprensione dell'emodinamica sistemica e cerebrale post-ictus ha migliorato la prognosi dall'ictus e una prevenzione secondaria più solida, sebbene questa conoscenza debba ancora essere applicata alla pratica anestesiológica nei soggetti con precedente ictus.

Questo articolo descrive le principali considerazioni fisiopatologiche e cliniche di informazione dei medici che forniscono assistenza perioperatoria ai pazienti con una precedente diagnosi di ictus.

### Parole chiave:

ictus ischemico acuto; anestesia; pressione sanguigna; perfusione cerebrale; terapia endovascolare; emodinamica; prevenzione; trombolisi.

### I punti chiave

Il numero di pazienti con un precedente ictus che si presenta per un intervento chirurgico è in crescita. Questo articolo multidisciplinare fornisce raccomandazioni chiave basate sulle prove attuali provenienti da studi clinici e fisiologici.

La sopravvivenza a lungo termine dopo il primo ictus nell'era precedente all'uso diffuso della terapia farmacologica di riperfusione 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 età avanzata, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione atriale persistente, cardiopatia ischemica e ictus ricorrente. Dalla fine degli anni '80, l'assistenza ai pazienti dopo l'ictus è progredita in modo significativo con una rivoluzione delle terapie di riperfusione sia farmacologiche che meccaniche con conseguente aumento del numero dei sopravvissuti all'ictus. L'ictus è una delle principali cause di morte e la malattia neurologica più grave che colpisce i soggetti (incidenza di 115-150 per 100.000 abitanti). Tuttavia, ci sono sfide in corso nella somministrazione di nuove terapie, in particolare la terapia endovascolare (EVT) ai pazienti ammissibili. La mortalità per ictus nei pazienti di età <65 anni è diminuita. Tuttavia, la prevalenza dell'ictus nei pazienti anziani è in aumento ed è associata a una mortalità più elevata, a una maggiore durata dell'ospedalizzazione e a deficit cognitivi associati dopo l'ictus.

Il rischio di recidiva di ictus è massimo entro il primo mese dopo un ictus. Una precedente malattia da ictus è un fattore di rischio chiave per l'ictus perioperatorio, sebbene vi siano diversi fattori complicanti da considerare quando si anestetizzano questi pazienti. Il tempo

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

dopo l'ictus, le comorbidità, la pressione arteriosa, i farmaci preoperatori e le condizioni funzionali prima dell'ictus sono alcuni dei molti fattori confondenti. La funzione dei barocettori è alterata nelle prime settimane dopo l'ictus e ciò predispone a maggiori rischi di instabilità cardiovascolare durante l'anestesia e l'intervento chirurgico. Di conseguenza, i chirurghi e gli anestesisti vengono spesso consultati sul momento ottimale sia per l'intervento chirurgico di routine che di emergenza, ma sono disponibili evidenze limitate per supportare un solido processo decisionale. La maggiore vulnerabilità all'instabilità cardiovascolare e all'ictus ricorrente dovrebbe essere soppesata rispetto al probabile beneficio in termini di mortalità derivante da procedure urgenti e questo può essere difficile. È ampiamente considerato utile ritardare un intervento chirurgico non urgente nei 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, unendo le evidenze su questo argomento e rilevando significative lacune nelle conoscenze. Mancano evidenze sui cambiamenti fisiopatologici che si verificano dopo un ictus o un attacco ischemico transitorio e sulla loro rilevanza per la gestione perioperatoria. Inoltre, la vascolarizzazione cerebrale è suscettibile a fattori intrinseci (anidride carbonica [CO<sub>2</sub>], variazioni della pressione arteriosa e variabilità glicemica) e fattori estrinseci (temporizzazione, agenti anestetici e farmaci), tutti da considerare con più attenzione in questo sottogruppo di pazienti. Questo articolo fornirà una comprensione delle principali considerazioni fisiopatologiche e cliniche per aiutare il processo decisionale per i medici che forniscono assistenza perioperatoria ai pazienti con un precedente ictus ischemico, il sottotipo di ictus più grande.

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

L'ictus ischemico acuto (AIS) si manifesta per un'occlusione trombotica (vaso grande o piccolo), fenomeni embolici (con o senza sorgente cardiaca o carotidea confermata) o secondario a ipoperfusione sistemica o più raramente occlusione venosa. Questo produce un nucleo di tessuto infartuato circondato da una penombra di tessuto con danno ischemico potenzialmente reversibile. L'entità del danno è influenzata dall'entità della circolazione collaterale locale. In pochi minuti o poche ore, si sviluppa edema citotossico, che, sebbene reversibile, riguarda il rilascio di radicali liberi derivati dall'ossigeno. Sfortunatamente, nel corso di ore o giorni l'edema vasogenico irreversibile raggiunge il picco e può precipitare l'aumento della pressione intracranica (ICP). Un'emorragia intracerebrale acuta (ICH) può verificarsi come complicanza dell'AIS nelle fasi acute (da subito a 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. La gestione della pressione arteriosa differisce a seconda del tempo dall'insulto ischemico, l'evidenza supporta la necessità di controllo attraverso la trombolisi endovascolare ed endovenosa (IVT) e gestione di supporto (acuta), da giorni a settimane (subacuta) e superiore a 3 mesi (a lungo termine) dopo l'ictus.

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

### **Pressione arteriosa e terapia endovascolare acuta, trombolisi endovenosa e gestione di supporto**

Per il recupero meccanico del coagulo occorre prendere in considerazione la migliore opzione anestetica 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 EVT e associazione con esiti sfavorevoli. In uno studio, la pressione arteriosa <70-90 mmHg, l'aumento della variabilità della pressione arteriosa media e l'uso di vasopressori erano tutti più elevati in quelli 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 nei Paesi Bassi (MR CLEAN) hanno mostrato una correlazione a forma di U tra la pressione arteriosa sistolica pre-EVT e l'esito funzionale, sebbene non siano presenti i dati della pressione arteriosa post-EVT e l'associazione con gli esiti.

Nel complesso, le linee guida dell'American Heart Association (AHA)/ASA del 2018 riflettono evidenze contrastanti e suggeriscono che "è ragionevole selezionare una tecnica anestetica durante l'EVT per l'AIS sulla base della valutazione individualizzata dei fattori del paziente, delle prestazioni tecniche della procedura e di altre caratteristiche cliniche". Inoltre, si consiglia di mantenere la pressione arteriosa sistolica tra >140 e <180 mmHg e quella diastolica <105 mmHg durante il periodo periprocedurale. Gli obiettivi di pressione arteriosa dovrebbero quindi essere rivisti con il neurologo vascolare e il contributo del neuro interventista, in particolare se la ricanalizzazione ha avuto successo. Per i pazienti eleggibili per IVT con alteplase, le linee guida stabiliscono che la pressione arteriosa deve essere attentamente abbassata a sistolica <185 mmHg e diastolica <110 mmHg prima della somministrazione dell'agente litico. Sfortunatamente, i pazienti con grave ipertensione (>220/120 mm Hg) sono stati in gran parte esclusi dagli studi clinici che valutavano l'abbassamento della pressione arteriosa nell'AIS. Pertanto, in coloro che sono sottoposti a una strategia di terapia di supporto senza IVT o EVT, le linee guida affermano che l'abbassamento della pressione arteriosa nelle prime 24 ore del 15% è probabilmente sicuro.

### **Gestione della pressione arteriosa post-ictus (subacuta 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 rispetto al potenziale di ICH sintomatico (attraverso la trasformazione emorragica di un infarto) o di edema cerebrale. Nell'AIS, la pressione arteriosa non controllata predice esiti clinici sfavorevoli a 3 mesi. Pertanto, è fondamentale considerare il controllo preoperatorio della pressione arteriosa nei pazienti con una storia di ictus, in particolare entro i primi 3 mesi. La pressione arteriosa

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

sistolica nell'AIS è solitamente molto vicina al livello pre-ictus a lungo termine. L'ipertensione ben gestita ai livelli raccomandati dalle linee guida entro 90 giorni dall'ictus diminuisce i tassi di recidiva di ictus a 1 anno, e una pressione più alta 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**

Vi è una scarsità di dati a lungo termine sui risultati dell'AIS. Tuttavia, dati recenti dimostrano un quadro prognostico preoccupante con due su tre pazienti affetti da AIS morti o necessitanti di assistenza a 5 anni. La probabilità di morte o di dipendenza è aumentata in quelli con patologie intracraniche.

La leucoaraiosi è comune tra i pazienti anziani (>75 anni), la grande maggioranza della popolazione di pazienti colpiti da ictus. Maggiore è il carico di leucoaraiosi o iperintensità della sostanza bianca, peggiori sono gli esiti di ictus nell'AIS, sebbene questa relazione sia probabilmente governata dal sottotipo di ictus con l'AIS a eziologia non cardioembolica (cioè occlusioni di vasi piccoli o grandi). Esistono diversi fattori determinanti della recidiva precoce dopo AIS, tra cui infarto aterotrombotico, storia di diabete e ipertensione, ipertensione diastolica e iperglicemia presenti durante il ricovero per ictus.

Dopo un episodio di ictus, la neuroplasticità permette il recupero della funzione motoria e questo processo può comportare la necessità, ad esempio, di riapprendere le abilità motorie. Sfortunatamente, oltre al miglioramento della funzione, può verificarsi anche un deterioramento, quest'ultimo è un peggioramento transitorio di deficit neurologici focali post-ictus precedentemente migliorati o residui. Quelli che più frequentemente sperimentano tali fenomeni sono i pazienti con diabete, dislipidemia e leucoaraiosi e fumatori. L'uso dell'idromorfone per l'analgesia, e l'uso di midazolam e fentanil per la sedazione sono stati implicati nel peggioramento neurologico transitorio dell'ictus esistente. Ciò è particolarmente pertinente in quanto molti pazienti ricevono una sedazione cosciente per l'ecocardiografia transesofagea o per il posizionamento di un tubo gastrostomico percutaneo entro 3 mesi dopo un ictus. In definitiva, i dati sui pazienti sottoposti a cardiocirurgia evidenziano il precedente ictus come un importante fattore di rischio per l'ictus ischemico ricorrente e per gli eventi avversi cardiovascolari 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 degli eventi cerebrovascolari ricorrenti dopo l'ictus comprende una gamma di farmaci per controllare: rischio di trombosi, pressione sanguigna, colesterolo totale e lipoproteine a bassa densità (LDL) e per prevenire l'iperglicemia.

#### **Farmaci antiplastrinici**

L'aspirina e il clopidogrel sono gli agenti antiplastrinici più comunemente usati per la prevenzione secondaria dell'ictus. Studi osservazionali suggeriscono un aumento della mortalità con sospensione della terapia con aspirina perioperatoria per cardiocirurgia; mentre considerando l'insorgenza di sanguinamento e trombosi durante la terapia

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

antiplatefina nella chirurgia non cardiaca, lo studio (OBTAIN) non ha mostrato alcun beneficio clinico nei pazienti con un precedente intervento coronarico percutaneo (PCI) in monoterapia con aspirina. Nello studio OBTAIN, il trattamento con la doppia terapia antiplatefina è stato associato a una tendenza verso un aumento del rischio complicanze cardiovascolari (MACE) e un rischio di sanguinamento significativamente aumentato.

Lo studio POISE-2 in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca ha riportato un aumento del rischio di sanguinamento senza miglioramento degli esiti vascolari o della mortalità. Tuttavia, va notato che lo studio POISE-2 ha escluso quelli con precedente angioplastica percutanea (PCI/stent coronarici) e la durata dell'intervento dello studio per coloro che già ricevevano aspirina è stata limitata a 7 giorni. Poiché l'uso di clopidogrel è associato a un aumento significativo delle complicanze emorragiche, la sospensione perioperatoria è solitamente consigliato. È possibile sostituire il clopidogrel con l'aspirina nel periodo perioperatorio in caso di alto rischio trombotico e basso rischio di sanguinamento. Le procedure di routine devono essere ritardate mentre il rischio di ictus perioperatorio rimane significativamente elevato (~9 mesi). Tuttavia, la decisione è spesso basata su un equilibrio di rischi della terapia anticoagulante continua e antiplatefina (sanguinamento) rispetto all'interruzione (trombosi venosa, arteriosa o correlata 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 di metallo nudo o medicati, le linee guida di consenso consigliano rispettivamente almeno 4 settimane e 12 mesi di doppia terapia antiplatefina (DAPT). Questo è importante perché tra il 4% e l'8% dei pazienti che hanno ricevuto PCI successivamente necessitano di un intervento chirurgico entro 1 anno dallo stent e il MACE perioperatorio raggiunge il massimo entro i primi 6 mesi dopo il PCI. Infine, le strategie antiplatefina neuroendovascolare sono state ampiamente estrapolate dai dati in popolazioni di pazienti cardiopatici. Subito dopo l'inserimento di stent intracranici, ad esempio, nonostante la DAPT, l'incidenza di tassi di trombosi raggiunge il 12%. I pazienti con stent intracranici sono distinti da quelli che ricevono una terapia antiplatefina per ictus ischemico acuto poiché i tassi di trombosi sono significativamente più elevati quando la terapia antiplatefina viene interrotta in quelli con stent. Le nuove strategie studiate in questa particolare coorte ad alto rischio includono test per i polimorfismi genetici che influenzano la bioattivazione del clopidogrel e l'uso di cilostazolo, un agente antiplatefina più vecchio. In generale, per i pazienti in terapia continua con antiaggreganti per la prevenzione secondaria dell'ictus, la monoterapia con aspirina può essere continuata per la maggior parte delle procedure invasive non cardiache, 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, solitamente nel contesto della fibrillazione atriale. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomanda il warfarin corretto per la dose o uno dei quattro anticoagulanti orali diretti (DOAC) per ridurre al minimo l'alto rischio di ictus associato. Poiché la farmacocinetica del DOAC è relativamente stabile, la sequenza temporale dell'effetto anticoagulante è prevedibile.

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

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

In sintesi, i pazienti con funzionalità renale normale sottoposti a procedure di routine non devono assumere un DOAC per 24 ore prima della procedura. Inoltre, nelle procedure a basso rischio, la terapia anticoagulante deve essere ripresa 6-8 h dopo la procedura, mentre nelle procedure ad alto rischio il ripristino deve essere ritardato fino ad almeno 48 h dopo la procedura.

### Antipertensivi

In generale, la maggior parte dei farmaci antiipertensivi 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 quando 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 una prognosi peggiore. Tuttavia, vi è una scarsità di evidenze riguardo all'uso perioperatorio di statine e la terapia con statine dovrebbe generalmente essere continuata. L'inizio della terapia con statine de novo non è indicato di routine, ma dovrebbe essere preso in considerazione nell'ambito della chirurgia vascolare.

## Agenti anestetici e flusso sanguigno cerebrale

### Il problema

Gli anestetici possono avere un'influenza profonda e varia sull'equilibrio dell'apporto di ossigeno al cervello ( $\text{CDO}_2$ ) e sull'utilizzo. Il primo è determinato dal prodotto del flusso sanguigno cerebrale (CBF) e del 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, sulla base di studi sull'uomo, vari agenti anestetici possono determinare un effetto differenziale su CBF e  $\text{CMRO}_2$  e quindi portare a un disaccoppiamento del flusso e del metabolismo (Fig. 2). Ad esempio, è stato segnalato che gli anestetici volatili (isoflurano, sevoflurano, desflurano) e il protossido di azoto, determinano il disaccoppiamento del flusso e del metabolismo, aumentano il CBF e provocano riduzioni di  $\text{CMRO}_2$ . Tuttavia, questi risultati non sembrano validi per tutti i farmaci (Fig. 2). Al contrario, sono indicativi del mantenimento dell'accoppiamento del metabolismo e del flusso molti altri agenti anestetici e sedativi (es. propofol, etomidate, dexmedetomidina, benzodiazepine e barbiturici) che possono comportare riduzioni sia di CBF che di  $\text{CMRO}_2$  per cui queste riduzioni simultanee sono fortemente correlate tra loro.

Coerentemente con questo accoppiamento del metabolismo del flusso, è stato riportato che ketamina e fentanil aumentano sia CBF che  $\text{CMRO}_2$ . Oltre alla varietà di metodi utilizzati per valutare CBF,  $\text{CMRO}_2$  o entrambi, la variabilità nella discrepanza tra CBF e metabolismo ossidativo probabilmente deriva anche dagli effetti diretti degli anestetici volatili sulla resistenza vascolare cerebrale e dagli effetti diretti/indiretti sul metabolismo locale.

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

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 del metabolismo del flusso? Ad esempio, la neuroprotezione può essere facilitata quando l'apporto è maggiore dell'utilizzo (es.  $CDO_2 > CMRO_2$ ). Al contrario, un potenziale danno neurologico può derivare in una situazione in cui gli agenti anestetici determinano un maggiore utilizzo che non è soddisfatto da un apporto appropriato (es.  $CMRO_2 > CDO_2$ ). Va notato, tuttavia, che l'impatto di molte altre proprietà degli agenti anestetici, così come la loro risposta alle dosi e le implicazioni per l'uso prima dell'operazione e durante il recupero dopo ICH/AIS rimangono sconosciuti.

### L'evidenza

#### *Agenti anestetici e anidride carbonica*

L'anidride carbonica è probabilmente il più potente regolatore del CBF e un importante obiettivo clinico durante la ventilazione meccanica dei pazienti anestetizzati. Alterando il pH extracellulare/perivascolare, il sistema vascolare cerebrale è molto sensibile agli aumenti (i.e. ipercapnia) e alle diminuzioni (i.e. ipocapnia) della pressione parziale della  $CO_2$  arteriosa ( $PaCO_2$ ); questi cambiamenti si traducono rispettivamente in marcati aumenti e diminuzioni di CBF. Questa reattività ai cambiamenti di  $CO_2$  è chiamata "reattività cerebrovascolare" (CVR) ed è un meccanismo cruciale nella regolazione del metabolismo neuronale.

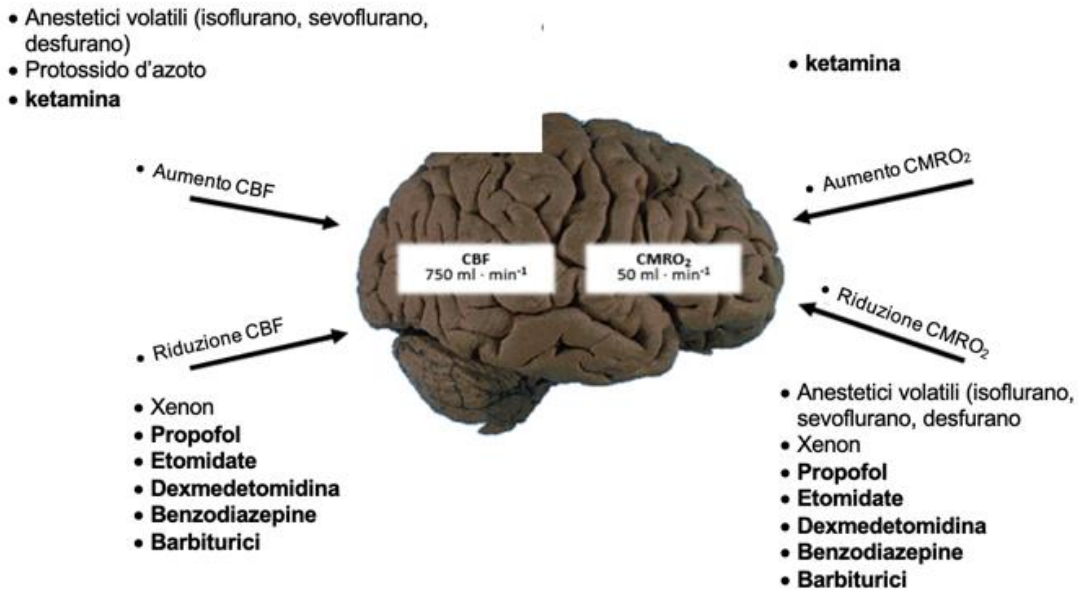
Inoltre, il controllo della  $PaCO_2$  per ridurre il volume ematico cerebrale e quindi l'ICP è una pratica comune in neuroanestesia e neurorianimazione. Di conseguenza, è importante capire come la CVR sia influenzata da diversi agenti anestetici. L'anestesia con propofol riduce la CVR. Comparativamente, il sevoflurano porta a un effetto sulla CVR maggiore rispetto al propofol a dosi equivalenti (determinate tramite l'indice bispettrale) nei pazienti anziani. Tuttavia, è fondamentale considerare le potenziali differenze nella CVR tra giovani e anziani, soprattutto considerando che il propofol e il sevoflurano possono ridurre la 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 è correlata a una maggiore reattività alla  $CO_2$  durante l'anestesia con sevoflurano o propofol. Pertanto, è richiesta un'attenta valutazione dell'impatto di questi e di altri anestetici sulla CVR.

#### *Come ottimizziamo?*

Quando si utilizzano anestetici volatili, l'isoflurano porta, a un'azione maggiore sulla reattività alla  $CO_2$  rispetto al sevoflurano. Pertanto, il sevoflurano può essere adatto per l'uso quando è necessario il controllo mediato dalla  $CO_2$  del volume ematico cerebrale e dell'ICP.

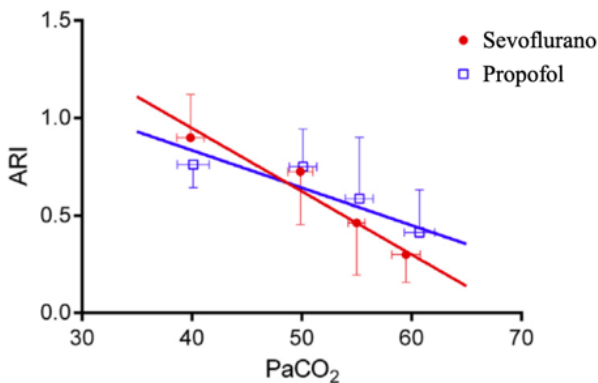
## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))



**Figura 1** Riepilogo semplificato delle variazioni del flusso sanguigno cerebrale (CBF) con comuni agenti anestetici. 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 di CBF (cioè accoppiamento del metabolismo del flusso). Il testo non in grassetto indica gli agenti che provocano un disaccoppiamento di questo flusso e metabolismo.

Tuttavia, questo suggerimento arriva con l'avvertenza che gli anestetici volatili trasmettono un danno relativamente maggiore all'autoregolazione rispetto ad altri anestetici come il propofol e il fentanil. In effetti, la rianalisi dei dati di McCulloch e colleghi, indica un effetto di interazione tra PaCO<sub>2</sub> e scelta dell'anestetico (sevofurano vs propofol) sull'indice di autoregolazione (ARI) (Fig. 2)



**Figura 2** Interazione del sevofurano e del propofol sull'autoregolazione cerebrale della pCO<sub>2</sub>.

I dati dello studio clinico condotto da McCulloch dimostrano un effetto di interazione tra la scelta dell'anestetico e la PaCO<sub>2</sub> sull'autoregolazione cerebrale (ARI). In anestesia con sevofurano, l'aumento della PaCO<sub>2</sub> ha portato a maggiori riduzioni (cioè alterazioni) nell'autoregolazione rispetto all'anestesia con propofol.

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

Nell'ictus ischemico, il rischio di lesioni secondarie aumenta in presenza di ipo o iperperfusion, che potrebbe portare a un'estensione della penombra, edema, o entrambi, e danno capillare. È più probabile che queste condizioni estreme si verifichino se il controllo del CBF, delle variazioni della pressione arteriosa, denominata autoregolazione cerebrale (CA), è compromesso, come riportato nel 32% dei pazienti con AIS, con una forte correlazione con la gravità della lesione.

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



## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

Quando si considera la tempistica dell'intervento di routine nei pazienti con ictus, è anche importante considerare il decorso temporale dei cambiamenti nella CA dinamica in questi pazienti. Nella fase ultra-acuta, la CA dinamica potrebbe non essere influenzata, ma un numero crescente di studi suggerisce che la CA è compromessa dopo 5-10 giorni, 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 isoflurano, sevoflurano e desflurano, portano a una compromissione della CA in modo dose-dipendente, notevolmente superiore a 1,5 MAC con isoflurano o desflurano, ma superiore a 1,0 MAC con sevoflurano. Al contrario, gli agenti per via endovenosa non sembrano interferire con il controllo CBF. Con il propofol la CA rimane intatto a dosi fino a 200 mg/kg/min. La ketamina aumenta il CBF ed è stato proposto anche per la neuroprotezione. Un certo numero di altri agenti per via endovenosa che non disturbano l'AC, come etomidate, dexmedetomidina, oppioidi (fentanil, morfina, remifentanil), benzodiazepine, o barbiturici, sono stati anche suggeriti per la neuroprotezione, ma in una recente revisione, Slupe e Kirsch hanno concluso che nessuno di questi agenti ha prove inequivocabili per questo ruolo.

### Applicazione clinica

La valutazione dell'AC prima dell'intervento chirurgico potrebbe fornire informazioni preziose per la pianificazione chirurgica, inclusa la scelta dell'agente o degli agenti anestetici e la necessità di un monitoraggio più attento, ma l'evidenza dell'impatto sull'esito di questa pratica non è stata dimostrata dagli studi clinici. La valutazione della autoregolazione cerebrale (CA) può essere eseguita su scale temporali diverse. L'AC statica implica misurazioni di CBF e pressione arteriosa mediate in diversi minuti, mentre l'AC dinamica valuta la risposta di CBF causata da rapide variazioni della pressione arteriosa, di solito osservate nell'arco di pochi secondi. Recenti sviluppi di metodi per stimare le variazioni di CBF con una risoluzione temporale più elevata, come l'ecografia Doppler transcranica (TCD) e la spettroscopia vicino all'infrarosso (NIRS), e le 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. In particolare, l'uso dell'analisi della funzione di trasferimento, per stimare parametri CA dinamici, basati su fluttuazioni spontanee della pressione arteriosa e del CBF, comporta un minimo disturbo fisiologico e un disagio minimi per i pazienti ed ovvia alla necessità di ampie fluttuazioni della pressione arteriosa come stimolo per indurre a forte risposta dinamica dell'AC, che è stata fonte 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 una misurazione continua del CBF e dell'adattamento simultaneo del modello, non sono ancora disponibili sistemi commerciali per questo scopo. Dovrebbero essere apprezzati i rischi del semplice monitoraggio della pressione arteriosa, con l'obiettivo di mantenere la normotensione. 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 intrachirurgici del CBF non possono essere previsti semplicemente da cambiamenti paralleli nella pressione arteriosa, a

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

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

causa della natura non lineare della resistenza vascolare cerebrale. In particolare, la pressione critica di chiusura della circolazione cerebrale determina la pressione di perfusione effettiva e può essere molto variabile con variazioni di PaCO<sub>2</sub>, ICP, agenti anestetici e tono vasomotorio. Per questi motivi, la misurazione intrachirurgica continua di CBF, con TCD o NIRS, richiede un'ulteriore valutazione prospettica prima di poter formulare raccomandazioni specifiche sul loro potenziale valore per la prevenzione di lesioni secondarie nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico dopo ictus ischemico o emorragico.

### Terapia intraoperatoria

L'assistenza intraoperatoria dei pazienti che hanno già subito un ictus è poco studiata, con pochissime evidenze prospettiche a sostegno di un particolare approccio. Non è chiaro se sia adeguato estrapolare il livello di rischio dagli studi sui pazienti con un precedente ictus dai pazienti che sviluppano ictus perioperatorio. Tuttavia, un certo numero di controversie condiziona il processo decisionale in questo settore.

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

Il rischio di ictus ricorrente senza intervento chirurgico diminuisce nel tempo nel primo anno dopo un ictus. Tuttavia, non è chiaro in che misura la chirurgia aumenti 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; i pazienti avevano precedentemente avuto un ictus ischemico. *Il rischio aggiustato di mortalità, MACE o ulteriore ictus ischemico entro 30 giorni era aumentato notevolmente in quelli entro 3 mesi da un ictus, ed è rimasto elevato ma ha mostrato un declino graduale a 3 e 6, 6 e 12 e >12 mesi.* Un altro studio ha confrontato 7.137 pazienti che avevano subito un intervento chirurgico dopo un ictus con un gruppo di 72.007 pazienti che avevano avuto un ictus, ma non avevano subito un intervento chirurgico. È emerso che il rischio di subire un ulteriore ictus ischemico era significativamente più alto nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico rispetto a quelli non sottoposti a intervento chirurgico (con un'incidenza nei primi 3 mesi dopo l'ictus, dell'11,95% nei soggetti sottoposti ad intervento chirurgico rispetto al 3,54% dei soggetti non sottoposti a chirurgia; incidenza di ictus a > 12 mesi dopo intervento chirurgico di 1,43% vs a 0,32% con nessun intervento chirurgico. Questi risultati hanno portato gli autori a concludere *che il rischio di mortalità, MACE e ulteriore ictus ischemico si stabilizza a 9 mesi, sebbene il rischio sia rimasto aumentato rispetto a coloro che non hanno mai subito un ictus.* 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 di almeno 9 mesi dopo un ictus ischemico a meno che non vi sia un beneficio sufficiente da un intervento chirurgico precedente per giustificarlo o accettare i rischi e quanto è possibile ridurli con un attento controllo alle variabili fisiologiche. *I dati supportano un significativo calo del rischio di esito negativo a 12 mesi, rispetto al periodo di 3-6 mesi, con un plateau che inizia a 9 mesi.*

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

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

Christiansen e colleghi hanno condotto un'analisi retrospettiva su 146.694 pazienti sottoposti a chirurgia d'emergenza non vascolare. Complessivamente, il 5,4% dei pazienti inclusi aveva avuto in precedenza 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. Un pattern simile è stato osservato nel rischio di ictus perioperatorio, in particolare nei 3 mesi dopo.

È importante sottolineare che lo studio ha rilevato che il rischio di MACE era in effetti inferiore nei pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza nei primi 3 giorni dopo un ictus, rispetto a quelli sottoposti a intervento chirurgico 3-14 giorni dopo e, confrontando questo periodo di tempo immediato con quello precoce, la mortalità a 30 giorni era simile, indicando che se l'intervento chirurgico fosse urgente, potrebbe non esserci alcun beneficio o addirittura dannoso ritardarlo. Questo studio ha diversi limiti, tra cui il disegno retrospettivo, la mancanza di chiarimenti per l'eziologia dell'ictus ricorrente e la mancanza di chiarimenti sul fatto che questi eventi postoperatori fossero effettivamente ricorrenti o nuovi infarti. In definitiva, la decisione per qualsiasi procedura dipende dal recupero dall'ictus, dalla disabilità funzionale e dalla mobilità, dalla qualità della vita, dal tipo e dall'urgenza dell'intervento chirurgico e dalla capacità complessiva di trarne beneficio.

C'è un vantaggio nella scelta di una tecnica regionale?

In alcune procedure chirurgiche, in particolare la chirurgia ortopedica degli arti inferiori, il blocco neuroassiale centrale offre un'alternativa all'anestesia generale (GA). È importante sottolineare che ciò richiede la sospensione dell'anticoagulazione e di alcuni farmaci antitrombotici. Non sono disponibili dati sull'interazione tra ictus e rischio di morte o ictus successivo all'anestesia regionale o GA, e non ci sono studi prospettici che esaminino il rischio di ictus in relazione alla tecnica anestetica. Tuttavia, ci sono prove che nella sostituzione di routine dell'anca o del ginocchio, il blocco neuroassiale è associato a un rischio aggiustato 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 rispetto all'aumento del rischio di trombosi cerebrovascolare.

Controllo della pressione arteriosa intraoperatoria

Una recente revisione sistematica e metanalisi di un ampio campione non differenziato di pazienti sottoposti a intervento chirurgico di controllo della pressione arteriosa intraoperatorio da parte di Wesselink ha rilevato che non vi erano associazioni statisticamente significative tra ipotensione intraoperatoria e rischio di ictus postoperatorio. Una recente analisi di 7.457 pazienti sottoposti a cardiocirurgia ha rilevato che il rischio di ictus perioperatorio era aumentato in linea con il tempo trascorso con una pressione arteriosa media <65 mmHg. Pochissimi pazienti negli studi inclusi avevano una storia di ictus e non ci sono prove 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 è compromessa per almeno un mese dopo l'ictus. L'eziologia dell'ictus perioperatorio nei pazienti senza storia di

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

ictus è prevalentemente embolica o trombotica, con scarso contributo dimostrato dall'ischemia spartiacque, almeno in cardiocirurgia.

Dati i risultati di Wesselink secondo cui, sebbene non sia associata ad un aumento del rischio di ictus, l'ipotensione intraoperatoria è associata ad un aumento della mortalità perioperatoria, rischio di infarto miocardico e danno renale acuto e dato che i pazienti dopo ictus hanno una compromissione dell'autoregolazione cerebrale per almeno un mese dopo un ictus, si consiglia di mantenere la pressione sanguigna intraoperatoria il più vicino possibile alla pressione sanguigna preoperatoria del paziente, in stato di veglia, e di non lasciare che scenda al di sotto di una MAP di 80 mmHg il punto in cui il rischio inizia ad accumularsi nei pazienti senza ictus.

L'avvertenza a questa raccomandazione ha la sua base sui soli dati osservazionali con il riconoscimento delle difficoltà e in effetti delle controversie relative alla soglia per la gestione della pressione arteriosa intraoperatoria. Inoltre, la scarsità di dati disponibili limita la capacità di fornire valori di MAP specifici individualizzati per sottotipi vulnerabili di ictus ischemico, tra cui l'occlusione di vasi di grandi dimensioni e il danno del territorio periinfartuale. 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 individualizzata paziente-specifica dell'ipotensione intraoperatoria, calcolata come una riduzione percentuale dalla pressione arteriosa basale piuttosto che come valore assoluto. Un'attenta considerazione degli effetti dell'ipertensione sull'autoregolazione dovrebbe essere data alla misura della pressione arteriosa continua invasiva o non invasiva soprattutto nei pazienti che hanno subito ictus <3 mesi prima, per consentire il riconoscimento precoce della compromissione emodinamica.

### **Controllo della glicemia**

Non ci sono prove sufficienti per formulare raccomandazioni sul controllo glicemico perioperatorio per i pazienti che hanno precedentemente subito un ictus diverso da quelli già raccomandati per i pazienti chirurgici più in generale. Tuttavia, le linee guida AHA/ASA affermano che è ragionevole trattare l'iperglicemia per raggiungere livelli di glucosio nell'intervallo 140-180 mg/dl. La glicemia deve essere attentamente monitorata per prevenire l'ipoglicemia (glicemia <60 mg/dl). Dati recenti dello studio randomizzato Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) hanno dimostrato che non si ha un miglioramento degli esiti funzionali a 90 giorni tra il controllo glicemico intensivo (concentrazione glicemica target di 80-130 mg/dl) rispetto a quello standard (concentrazione glicemica target di 80-179 mg/dl).

### **Trasfusione**

Non ci sono prove sufficienti per formulare raccomandazioni su quando somministrare la trasfusione di globuli rossi ai pazienti che hanno subito un ictus. Tuttavia, studi sia sulla chirurgia cardiaca che su quella 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 pensa che sia l'ematocrito alto che quello basso siano pericolosi nel compromettere il CBF causato da variazioni della viscosità e della bassa disponibilità di ossigeno a causa di

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

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

### Ventilazione e ossigenazione

A causa delle alterazioni dell'autoregolazione cerebrale (CA), l'adeguatezza della CBF è persistentemente a rischio di compromissione a causa dell'ipocapnia nei pazienti che hanno subito un ictus. Pertanto, la ventilazione dovrebbe essere titolata attentamente per garantire il mantenimento della normocapnia. Con riferimento all'ossigenazione, uno studio su 16.037 pazienti in 25 RCT che ha valutato l'ossigenoterapia in malattie acute compreso l'ictus, ha dimostrato un aumento della mortalità intraospedaliera (rischio relativo durante l'ossigenoterapia liberale senza miglioramento degli esiti importanti per il paziente. 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. Questi risultati si riflettono nell'attuale linea guida 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 per 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

Sono state descritte le problematiche relative all'anestesia di coloro con una precedente diagnosi di malattia da ictus, delineando le principali considerazioni fisiopatologiche e cliniche. Esiste una mancanza di evidenze definitive a sostegno 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 l'intervento chirurgico non urgente per almeno 9 mesi dopo un ictus ischemico a meno che i benefici di un intervento chirurgico precedente 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 di pazienti con un precedente ictus. Tuttavia, se l'intervento chirurgico viene eseguito entro 9 mesi da un ictus, la pressione arteriosa deve essere controllata il più possibile con un monitoraggio e interventi appropriati durante tutto il periodo perioperatorio.
- I farmaci concomitanti dovrebbero essere gestiti secondo le linee guida esistenti, anche se queste dovrebbero essere considerate su una base caso-specifica e sui rischi e benefici individuali riconosciuti.

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

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

- I vantaggi del blocco neuroassiale centrale devono essere bilanciati contro l'aumento del rischio di trombosi cerebrovascolare correlato alla sospensione della terapia con clopidogrel.