

Valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia extra-cardiaca maggiore: ruolo dei biomarcatori cardio-specifici

Documento Congiunto del Gruppo di Studio Inter-Societario sui Biomarcatori Cardiaci delle Società Italiane di Biochimica Clinica: European Ligand Assay Society, Sezione Italiana (ELAS), Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC), Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

Aldo Clerico¹, Martina Zaninotto², Alberto Aimo¹, Veronica Musetti¹, Marco Perrone³, Andrea Padoan⁴, Ruggero Dittadi⁵, Maria Teresa Sandri⁶, Sergio Bernardini³, Laura Sciacovelli², Tommaso Trenti⁷, Lucia Malloggi⁸, Marco Moretti⁹, Maria Aurora Burgio¹⁰, Massimiliano Luca Manno¹¹, Mario Plebani⁴

¹ Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione CNR, Regione Toscana G. Monasterio, Pisa

² Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Università-Ospedale di Padova

² Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, e Dipartimento di Medicina, Università di Padova

³ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma Tor Vergata, Roma

⁴ Dipartimento di Medicina di Laboratorio-DIMED, Università di Padova

⁴ Ospedale dell'Angelo, Mestre

⁵ Laboratorio Bialalisi, Carate Brianza (MB)

⁶ Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria e USL di Modena,

⁷ Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Pisa

⁸ Medicina di Laboratorio, AOU Ospedali Riuniti Ancona

⁹ Patologia Clinica P.O. Barone Lombardo, Canicattì, Agrigento

¹⁰ U.O. Patologia Clinica, P.O. Santa Maria Novella, Galatina, Lecce

ABSTRACT

Cardiovascular risk evaluation in patients undergoing major non-cardiac surgery: role of cardiac-specific biomarkers.

Joint document of the Italian Societies of Clinical Biochemistry: European Ligand Assay Society, Sezione Italiana (ELAS), Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC), Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

Patients undergoing major surgery have a substantial risk of cardiovascular events during the perioperative period. Despite the introduction of several risk scores based on medical history, classical risk factors and non-invasive cardiac tests, the possibility to predict cardiovascular events in patients undergoing non-cardiac surgery remains limited. The cardiac-specific biomarkers natriuretic peptides (NPs) and cardiac troponins (cTn) have been proposed as additional tools for risk prediction in the peri-operative period. This review paper aims to discuss the value of preoperative levels and perioperative changes in cardiac-specific biomarkers to predict adverse outcomes in patients undergoing major non-cardiac surgery. Based on several prospective observational studies and 6 meta-analyses, some guidelines recommended the measurement of NPs to refine perioperative cardiac risk estimation in patients undergoing non-cardiac surgery. More recently, several studies reported a higher mortality in surgical patients presenting an elevation in high-sensitivity cTnT and I, especially in elderly patients or those with comorbidities. This evidence should be considered in future international guidelines on the evaluation of perioperative risk in patients undergoing major non-cardiac surgery.

Questo documento è pubblicato congiuntamente sulle riviste e/o sui siti delle Società coinvolte nella sua stesura.

Corrispondenza a: Aldo Clerico, Fondazione CNR Regione Toscana G. Monasterio e Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, E-mail aldoclerico1948@gmail.com

Ricevuto: 29.03.2022

Accettato: 04.04.2022

Publicato on-line:

DOI: 10.19186/BC_2022.021

INTRODUZIONE

I pazienti che si sottopongono ad interventi di chirurgia maggiore extra-cardiaca hanno un sostanziale rischio di sviluppare eventi cardiovascolari durante la fase peri-operatoria (1-7). Questi eventi costituiscono ancora un problema significativo nei pazienti che si sottopongono a chirurgia non cardiaca, nonostante negli ultimi 30 anni se ne sia osservata una diminuzione (8-11). Ogni anno nei paesi europei, si riscontrano circa 16 700 complicanze cardiache che derivano da procedure chirurgiche che non interessano l'apparato cardiovascolare, di cui 19 000 sono associate a pericolo di vita (8).

Le linee guida della European Society of Cardiology/ European Society of Anaesthesiology (ESC/ESA) del 2014 hanno raccomandato di valutare attentamente il rischio cardiaco anche in coloro che si sottopongono ad interventi di chirurgia non-cardiaca (8).

Purtroppo la possibilità di predire la comparsa di eventi cardiovascolari rimane limitata, nonostante negli anni siano stati introdotti diversi algoritmi per calcolare il rischio di eventi avversi, principalmente morte e Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), sulla base di anamnesi, fattori di rischio (sesso, età, profilo lipidico e concentrazione di creatinina) ed esami cardiaci non invasivi (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, stress test) (4,5,8,9). Per questo motivo, i biomarcatori cardio-specifici sono stati proposti come strumenti aggiuntivi per predire il rischio di eventi cardiovascolari avversi (3,10-12).

Le linee guida del 2017 a cura della Canadian Cardiovascular Society hanno raccomandato la misura dei peptidi natriuretici (NP) cardiaci (peptide natriuretico cerebrale, BNP o frammento N-terminale del proBNP, NT-proBNP) prima dell'intervento chirurgico per migliorare la stima del rischio cardiaco peri-operatorio (13). Queste raccomandazioni si basavano su studi osservazionali prospettici e su 6 meta-analisi che valutavano l'accuratezza dei NP nel predire eventi cardiovascolari maggiori dopo chirurgia non cardiaca (14-21).

Negli ultimi 10 anni, l'aumento delle concentrazioni di troponina cardiaca (cTn) è stato associato ad un maggior rischio di eventi cardiaci a breve e lungo termine in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici non cardiaci (10-13,22-45). Tuttavia, al momento non sono state emesse raccomandazioni specifiche sull'utilizzo della misura della cTn nel periodo peri-operatorio.

Questo documento intersocietario si propone di analizzare in dettaglio il valore clinico delle determinazioni in periodo pre-operatorio e i cambiamenti in fase peri-operatoria delle concentrazioni dei biomarcatori cardio-specifici, come pure il loro ruolo, che risulta essenziale nel predire gli esiti avversi nei pazienti che si sottopongono a chirurgia maggiore (non cardiaca), prendendo in considerazione le numerose evidenze riportate nella più recente letteratura. Queste evidenze includono indicazioni che potrebbero essere adottate nella pratica clinica come raccomandazioni da utilizzare nella valutazione dei pazienti a più alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori in corso di interventi chirurgici non cardiaci.

Il Documento è stato preparato dal Gruppo di Studio Inter-Societario della Medicina di Laboratorio sui Biomarcatori Cardiaci ed è stato approvato dai direttivi delle Società Scientifiche Interessate.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE TRAMITE L'USO DI BIOMARCATORI CARDIACI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA NON CARDIACA

Circa la metà dei decessi di natura cardiaca in fase peri-operatoria si verifica in pazienti che non hanno una storia di malattie cardiache (7,10). Questa evidenza fa ipotizzare che i nostri attuali protocolli per la valutazione delle malattie cardiache subcliniche non siano ancora ottimali (10). I modelli di previsione del rischio basati solo su criteri clinici, tra cui i classici fattori di rischio e il test da stress cardiaco, non sembrano migliorare l'accuratezza della stratificazione del rischio pre-operatorio e ridurre la mortalità a 30 giorni dopo un intervento di chirurgia non cardiaca (9,11,12). In particolare, in una meta-analisi del 2019, che includeva 6 studi sull'accuratezza del test da stress cardiaco per predire la mortalità a 30 giorni (11), gli Autori hanno concluso che non ci sono prove sufficienti e sostanziali per ritenere questo test utile a diminuire la mortalità peri-operatoria.

Per migliorare la stratificazione del rischio e l'accuratezza prognostica nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, la misura di BNP e NT-proBNP ha ottenuto un largo consenso clinico, soprattutto per l'individuazione dell'insufficienza cardiaca subclinica (46,47), mentre la determinazione delle troponine cardiache I e T con metodi ad alta sensibilità (hs-cTnI e hs-cTnT) è stata raccomandata per l'identificazione del danno miocardico (43-45,48-50).

I NP cardiaci sono ormoni prodotti e secreti in misura maggiore dal cuore rispetto ad altri organi (43,46,51). Le linee guida internazionali raccomandano la misura di BNP/NT-proBNP per la diagnosi, la stratificazione del rischio e il monitoraggio di pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico (47,54). Le linee guida ESC/ESA del 2014 hanno affermato che la misura pre-operatoria dei NP non dovrebbe essere universalmente raccomandata per la stratificazione del rischio in tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad un intervento di chirurgia maggiore extra-cardiaca, ma può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio (8). Recentemente, studi osservazionali prospettici e 6 meta-analisi hanno rivalutato l'accuratezza prognostica di NT-proBNP e BNP nel predire gli eventi cardiovascolari dopo interventi chirurgici di natura non cardiaca (14-21). Sulla base di questi risultati, nel 2017 la Canadian Cardiovascular Society ha pubblicato un documento specifico contenente raccomandazioni per valutare il rischio peri-operatorio nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore per cause non cardiache (13). Questo documento raccomanda fortemente la determinazione di BNP o NT-proBNP prima dell'intervento chirurgico anche per malattie non-cardiache per migliorare la stima del rischio di MACE peri-operatorio nei pazienti con le seguenti caratteristiche:

- età superiore ai 65 anni;
- età 45-64 anni con malattie cardiovascolari;
- un punteggio di rischio cardiaco >1 secondo l'algoritmo Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (13).

L'algoritmo RCRI include: cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, malattie cerebrovascolari, diabete mellito, aumento di creatinina sierica (>177 μmol/L; 2,0 mg/dL) ed interventi di chirurgia maggiore non cardiaca ad alto rischio (chirurgia intraperitoneale, vascolare intratoracica o soprainguinale) (13).

Le linee guida ESC/ESA del 2014 affermavano che la misura di cTnI e cTnT può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio, prima e 48-72 ore dopo un intervento chirurgico maggiore, per rilevare un danno miocardico (8). Questa raccomandazione è basata sulla evidenza che gli aumenti peri-operatori della cTn sono associati ad un maggiore rischio di eventi cardiaci a breve e lungo termine nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, specialmente quando vengono utilizzati metodi hs-cTnI e hs-cTnT (10-13,22-42).

Nel 2019, Humble et al. (35) hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi sul valore prognostico dell'aumento dei livelli di cTn superiori al valore decisionale [di solito il limite superiore di riferimento del 99° percentile (URL)] in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca. L'outcome avverso è stato definito come presenza di MACE a breve termine (in ospedale o entro 30 giorni dalla dimissione) e/o mortalità per tutte le cause non cardiache (35). Questa meta-analisi includeva 19 studi che valutavano le concentrazioni di cTn pre-operatoria e 3 studi che valutavano le variazioni nella concentrazione peri-operatoria della cTn (35). Questi studi includevano in totale la misura di cTn in 13 386 campioni (intervallo da 33 a 4 575) ed erano soprattutto studi prospettici, monocentrici, su pazienti sottoposti a diversi tipi di interventi non cardiaci (procedure a rischio medio-alto). In particolare, in soli 6 studi sono stati utilizzati i metodi hs-cTn, mentre gli altri hanno impiegato metodi non hs-cTnI o TnT (35). La misura della cTn pre-operatoria riusciva a predire eventi avversi a breve [odds ratio aggiustato (OR): 5,87, intervallo di confidenza al 95% (95%CI): 3,24-10,65, p<0,001] e a lungo termine [hazard ratio aggiustato (HR): 2,0; 95%CI: 1,4-3,0, p<0,001] (35).

Recentemente, Lowe et al. (39) hanno valutato l'utilità dell'aumento peri-operatorio della cTn come indicatore prognostico di mortalità e morbilità cardiaca nei pazienti sottoposti a chirurgia per fratture del collo del femore (52,53). Queste fratture sono rare in individui con età <50 anni in assenza di traumi maggiori, mentre in pazienti più anziani possono essere dovuti a traumi minori, a causa di una ridotta densità minerale e fragilità ossea (39,52,53). Questa meta-analisi ha incluso 11 studi con un totale di 1363 pazienti (età media 83 anni, 351 uomini e 904 donne) (39). In particolare, 7 studi hanno misurato la cTnI, 3 studi la cTnT e uno studio ha utilizzato la determinazione della hs-cTnI. Complessivamente, 497 pazienti (36,5%) hanno avuto un aumento della concentrazione di cTn dopo l'intervento chirurgico. L'aumento peri-operatorio della troponina era significativamente associato a mortalità per tutte le cause (OR: 2,6; 95%CI: 1,5-4,6;

p<0,001) e complicanze cardiache (OR: 7,4; 95%CI: 3,5-15,8; p<0,001) (39). Livelli maggiori di cTn sono stati associati ad una malattia coronarica pre-esistente, insufficienza cardiaca, ipertensione, ictus ed infarto del miocardio pregressi (39). Pertanto, questi risultati dimostrano che l'aumento peri-operatorio della troponina è significativamente associato ad un aumento della mortalità ed a complicanze cardiache post-operatorie in pazienti operati per frattura del collo del femore (39).

PUNTI SALIENTI

- Circa la metà dei decessi per causa cardiaca in fase peri-operatoria si verifica in pazienti che non hanno una storia di malattie cardiache; di conseguenza emerge la necessità di valutare più accuratamente il rischio cardiovascolare prima di un intervento di chirurgia maggiore extra-cardiaco.
- Nel 2014, le linee guida ESC/ESA (8) hanno affermato che la determinazione pre-operatoria dei peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP) non dovrebbe essere universalmente raccomandata per la stratificazione del rischio in tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad un intervento di chirurgia maggiore extra-cardiaco, ma può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio.
- Le stesse linee guida ESC/ESA (8) affermano che la misura di cTnI e cTnT può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio, prima o 48-72 ore dopo un intervento chirurgico maggiore, per rilevare un danno miocardico.
- Nel 2017, la Società Scientifica Canadese Cardiovascolare (Canadian Cardiovascular Society) raccomanda la determinazione di BNP o NT-proBNP prima dell'intervento chirurgico per migliorare la stima del rischio di MACE peri-operatorio nei pazienti che per storia clinica o età (>65 anni) o presenza di comorbidità, sono già a più alto rischio (13).

CONSIDERAZIONI ANALITICHE E FISIOPATOLOGICHE SUI BIOMARCATORI CARDIO-SPECIFICI

Sia i NP che le cTn sono utili indicatori prognostici nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca (10-42). Tuttavia, i clinici dovrebbero interpretare i valori misurati in base alle prestazioni analitiche dei metodi di determinazione e ai meccanismi della produzione e rilascio da parte del cuore.

Nei soggetti sani, i NP e le cTn sono presenti in circolo in un intervallo di concentrazioni (da circa 3 a circa 50 ng/L) (43-45) che risultano 100 a 1000 volte inferiori rispetto a quelle di altri biomarcatori, inclusa la proteina C-reattiva (CRP), creatinina, colesterolo, D-dimero, lipocalina gelatinasi neutra-associata (NGAL) (43,55-57). Alcune proteine e peptidi circolanti possono influenzare direttamente il legame dei NP e delle cTn con gli anticorpi specifici utilizzati dai metodi di misura immunometrici, interferendo, quindi, nei risultati. Come discusso in dettaglio in precedenti articoli (43-45,58-60),

questa interferenza diventa più consistente quando le concentrazioni molari di diverse sostanze in grado di legarsi agli anticorpi monoclonali utilizzati dai sistemi immunometrici, aumentano rispetto a quelle dei biomarcatori cardiaci. Inoltre, la determinazione di cTnI e cTnT con metodi immunometrici può essere influenzata dal legame di queste due troponine cardiache con la troponina C, con alcune proteine tissutali o plasmatiche, ed anche con anticorpi eterofili o autoanticorpi, soprattutto quando si formano macro-complessi (58,59). Pertanto, sia l'accuratezza che l'interpretazione clinica della misura dei biomarcatori cardiaci dipendono fortemente dalle caratteristiche analitiche e dalle prestazioni dei metodi di determinazione (43,58-61).

Metodi di determinazione dei peptidi natriuretici cardiaci (BNP e NT-proBNP)

La determinazione dei NP cardiaci è uno strumento diagnostico e prognostico fondamentale nei pazienti con malattie cardiache, poichè questi biomarcatori sono rilasciati a seguito di uno stress che risulta in grado di attivare il sistema neuro-endocrino-immunitario. Tuttavia, è importante puntualizzare che l'aumento di BNP/NT-proBNP non fornisce una informazione specifica in grado di differenziare i singoli meccanismi di stress che agiscono nel singolo paziente (51,60-62). In particolare, le variazioni dei livelli circolanti dei NP sono clinicamente utili nel rilevare lo stress cardiaco in pazienti con fattori di rischio e/o danno vasale precoce asintomatico e/o disfunzione cardiaca (51,60-63).

I NP cardiaci sono rapidamente degradati *in vivo*. L'ormone attivo BNP ha un'emivita plasmatica più breve (20-40 minuti) rispetto al peptide inattivo NT-proBNP (>60 minuti) (51,60,64). A causa del loro rapido turnover, l'ormone attivo BNP mostra una maggiore variabilità intra- (40-50%) e inter-individuale (50-60%) rispetto al peptide inattivo NT-proBNP (intra-individuale 30-40%, inter-individuale 40-50%) (60,64). Una grande variabilità è associata ad ampi intervalli di confidenza e a grandi differenze tra misure seriali nello stesso individuo, indipendentemente dai cambiamenti nello stato di malattia (65).

I clinici dovrebbero essere informati dagli esperti di Medicina di Laboratorio e quindi prendere in considerazione alcune criticità per una corretta interpretazione delle variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di BNP/NT-proBNP (43,44,46,51). In particolare, i valori dovrebbero essere interpretati in base a sesso, età, indice di massa corporea, comorbidità e terapie in atto (43,47,60-62). Inoltre, la malattia renale può influenzare significativamente la clearance dei peptidi aumentandone i livelli circolanti (60,61). Tuttavia, una meta-analisi (63) ha confermato che NT-proBNP conserva l'utilità per la diagnosi di scompenso acuto anche nei pazienti con insufficienza renale (sebbene con valori decisionali più elevati) e conserva un valore prognostico indipendente dalla funzione renale.

I metodi che misurano l'ormone attivo BNP mostrano tra loro differenze sistematiche maggiori rispetto ai metodi che rilevano le concentrazioni di NT-proBNP (60,66).

A causa della sua maggiore stabilità *in vivo* e *in vitro* e di una minore differenza tra i metodi di determinazione, NT-proBNP risulta un migliore indicatore di malattia e di prognosi rispetto al BNP (60).

Da un punto di vista clinico, è importante sottolineare che le linee guida internazionali raccomandano valori decisionali per la diagnosi e la predizione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco, ma non per la stratificazione del rischio nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca (46,47). La mancanza di un consenso generale su valori soglia specifici rappresenta senza dubbio un limite per l'utilizzo nella pratica clinica della misura di BNP/NT-proBNP per la valutazione del rischio peri-operatorio nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca. Per la valutazione di MACE sono stati calcolati valori decisionali ottimali con un'ampia variabilità nei diversi valori. Nel 2009, una meta-analisi, comprendente 15 studi con 4 856 pazienti, ha riportato che i valori soglia di NT-proBNP erano superiori a quelli per il BNP (intervallo 201–791 ng/L *versus* 35–255 ng/L, rispettivamente) (16). Più recentemente, Rodseth et al. (20) hanno valutato in una meta-analisi per singolo paziente il valore predittivo del BNP pre-operatorio (correlato a 5 studi che includevano 632 pazienti) sugli eventi cardiovascolari (definiti come morte cardiovascolare ed infarto del miocardio non fatale) e su tutte le cause di mortalità nei primi 30 giorni dopo chirurgia vascolare. Utilizzando l'analisi ROC gli autori hanno calcolato un valore decisionale per il BNP di 116 ng/L (66% di sensibilità, 82% di specificità), come valore con la migliore combinazione di sensibilità e specificità, e quindi con la maggiore accuratezza per la previsione degli endpoint dello studio (20). Inoltre, questi autori hanno proposto un valore di 30 ng/L come soglia di esclusione (95% di sensibilità, 44% di specificità) e un valore di 372 ng/L come soglia di inclusione (32% di sensibilità, 95% di specificità) (20).

Metodi di determinazione di cTnI e cTnT

I metodi per hs-cTnI e hs-cTnT sono raccomandati dalle più recenti linee guida internazionali come metodi di laboratorio gold standard per rilevare il danno miocardico e diagnosticare l'infarto del miocardio (49,67-70). Il documento pubblicato nel 2018 dall'American Association for Clinical Chemistry e dalla IFCC (67) stabilisce i due criteri fondamentali che definiscono i metodi ad alta sensibilità per la misura di hs-cTnI e hs-cTnT. Il primo criterio stabilisce che l'URL del 99° percentile, ovvero il 99° percentile della distribuzione dei valori di hs-cTnI o hs-cTnT nella popolazione di riferimento, deve essere misurato con un errore (espresso come coefficiente di variazione) $\leq 10\%$. Il secondo criterio, più restrittivo, stabilisce che i metodi hs-cTnI e hs-cTnT dovrebbero misurare le concentrazioni del biomarcatore con valori superiori al limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) del metodo in almeno il 50% degli individui di una popolazione di riferimento comprendente almeno 300 donne e uomini apparentemente sani (67).

Il meccanismo alla base della presenza di livelli rilevabili di hs-cTnI e hs-cTnT in soggetti sani non

è ancora ben compreso (48,71-73). Considerazioni teoriche e alcune prove negli animali e nell'uomo indicano che il valore dell'URL del 99° percentile corrisponde alla quantità di hs-cTn presente in circa 40 mg di tessuto miocardico (48,71-73). Le troponine cardiache sono localizzate prevalentemente nel sarcomero dei cardiomiociti legate alle miofibrille e solo circa il 4-9% di cTnI e cTnT sono presenti nel citosol dei miociti cardiaci come forme non legate (48,71-73). In accordo con questi studi, i livelli di hs-cTn in soggetti adulti apparentemente sani dovrebbero essere considerati come un indicatore specifico e un'espressione del rinnovamento fisiologico dei cardiomiociti (48,71,72). La stima dell'URL dei metodi hs-cTnI e hs-cTnT è influenzata dalle caratteristiche demografiche della popolazione di riferimento, in particolare sesso ed età, e probabilmente anche dall'etnia (58,59,67,74-76). Un punto molto importante è che la variabilità biologica intra-individuale di questi due biomarcatori è molto bassa (in media circa il 9%) (77). Inoltre, i metodi hs-cTnI e hs-cTnT hanno una ottima imprecisione analitica (CV 5-7%) al 99° percentile URL (58,77). A causa di questi indici favorevoli di variabilità biologica e imprecisione analitica, le differenze critiche (valori di variazione di riferimento, RCV) tra due valori di hs-cTnI o hs-cTnT misurati nello stesso soggetto in tempi diversi risultano inferiori rispetto a quelle di altri biomarcatori cardiaci. Secondo alcuni recenti studi un valore di RCV >30% può essere considerato statisticamente significativo per tutti i metodi hs-cTnI e hs-cTnT (77-83). Pertanto, hs-cTnI e hs-cTnT possono avere un profilo più favorevole come biomarcatori prognostici rispetto a BNP e NT-proBNP a causa delle grandi differenze analitiche e biologiche di quest'ultimi (58,77,84). I metodi hs-cTnI e hs-cTnT presentano infatti caratteristiche analitiche e fisiopatologiche del tutto ideali per un biomarcatore prognostico (44,48,58,60,84) (Tabella 1).

Determinazione combinata dei BNP/NT-proBNP e hs-cTn

Secondo il documento Fourth Universal Determination of Myocardial Infarction (49), pubblicato del 2018, il termine danno miocardico dovrebbe essere utilizzato quando vi è evidenza di elevate concentrazioni di hs-cTnI o hs-cTnT con almeno un valore al di sopra dell'URL del 99°

percentile. Esistono molte condizioni cliniche, cardiache ed extracardiache in grado di produrre danno miocardico senza alcuna evidenza clinica di ischemia miocardica acuta (Tabella 2). L'infarto acuto del miocardio (AMI) è definito come danno miocardico acuto con evidenza clinica di ischemia miocardica e con rilevamento di un aumento e/o diminuzione delle concentrazioni di hs-cTnI o hs-cTnT e almeno un valore superiore al 99° percentile URL (49).

Molti studi clinici e alcune meta-analisi hanno confermato che ci sono alcuni individui apparentemente senza malattia cardiaca, ma con concentrazioni di hs-cTnI o hs-cTnT nel terzo terzile dei valori di distribuzione dei biomarcatori (cioè ancora al di sotto del 99° percentile URL), che risultano però a più alto rischio di mortalità cardiaca (anche nel medio periodo, circa 6-12 mesi) e/o di rapida progressione verso l'insufficienza cardiaca (84,85). La determinazione combinata dei NP e di hs-cTn dovrebbe identificare più facilmente questi individui a rischio più elevato (44,77). In effetti, i biomarcatori cardio-specifici mostrano caratteristiche diverse, ma complementari. Infatti, le concentrazioni dei NP e delle hs-cTn possono essere diversamente influenzate dai meccanismi responsabili della disfunzione e/o del danno cardiaco (43,44,56,57,60). Un aumento dei livelli circolanti di entrambi i biomarcatori suggerisce che i meccanismi di stress hanno già causato alterazioni rilevanti sulla funzione cardiaca (aumento di BNP/NT-proBNP), come anche un danno significativo alla struttura cellulare (aumento di hs-cTn) (43,44). Inoltre, studi sperimentali e clinici riportano che individui della popolazione generale o pazienti con malattie cardiache con elevati valori di entrambi i biomarcatori cardiaci, vanno incontro ad esiti più gravi rispetto agli individui che hanno un solo biomarcatore alterato (84-86). Lo stesso si verifica nei soggetti sottoposti a chirurgia non cardiaca. In particolare, Moon et al. (87) hanno valutato retrospettivamente 2 490 pazienti adulti consecutivi sottoposti a trapianto di fegato tra il 2010 e il 2018 per determinare il valore prognostico della misura di BNP e hs-cTnI prima del trapianto d'organo per predire la mortalità post-trapianto. I risultati più importanti sono stati che la misura combinata dei biomarcatori cardio-specifici prevedeva la morte a 90 giorni post-trapianto (tasso di mortalità rilevato nello studio 79/2490, corrispondente al 2,9%). Infatti, i pazienti con entrambi i biomarcatori elevati

Tabella 1

Caratteristiche delle troponine cardiache I e T, misurate con metodi ad alta sensibilità

Sono proteine tessuto-specifico, presenti solo nei miocardiociti dei soggetti sani

- Le concentrazioni risultano stabili in vitro durante la fase-preanalitica.
- Possono essere misurate sia di plasma (con EDTA o eparina) che nel siero.
- Il valore di LoD (Limit of Detection) dei metodi è di circa 1-3 ng/L.
- Sono test di laboratorio relativamente poco costosi (≤5 euro a test).
- Il risultato può essere ottenuto in meno di 30 minuti con le piattaforme completamente automatizzate più diffuse.
- Le due troponine presentano una variabilità biologica intra-individuale <10% CV e un indice di individualità di 0,3, mentre la variabilità tra individui risulta più elevata (CV 40-50%) perché correlata a età, sesso e massa corporea (e quindi cardiaca).
- Considerando che le due troponine hanno una variabilità intra-individuale simile e anche la variabilità analitica di tutti i metodi hs-cTnI e hs-cTnT a livello del valore decisionale clinico è ≤10% CV, i valori di RCV (Reference Change Value) in % sono praticamente uguali (>30%) per tutti i metodi.

al di sopra della soglia (400 ng/L per BNP e 60 ng/L per hsTnI) hanno mostrato un valore di HR aggiustato di 21,19 (intervallo 11,937,48; $p < 0,001$) rispetto a un valore di HR aggiustato di 4,23 (intervallo 1,98-9,03; $p < 0,001$) nei pazienti con entrambi i biomarcatori al di sotto del valore soglia, cioè un valore di HR circa 5 volte maggiore. Pertanto, la determinazione di BNP pre-trapianto e di hs-cTnI aiuterebbe a definire la priorità di trapianto di fegato nei singoli candidati.

PUNTI SALIENTI

- Sia i NP che le cTn sono utili indicatori prognostici nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca.
- Sebbene la determinazione dei NP sia utile nel rilevare lo stress cardiaco, tuttavia non è in grado di differenziare i singoli meccanismi fisiopatologici responsabili della disfunzione miocardica.
- In accordo con il documento *Fourth Universal Determination of Myocardial Infarction (49)*, il danno

miocardico è accertato in un paziente quando vi è evidenza di elevate concentrazioni di hs-cTnI o hs-cTnT con almeno un valore al di sopra del limite di riferimento (URL), cioè il valore del 99° percentile della distribuzione del biomarcatore nella popolazione di riferimento.

- Esistono molte condizioni cliniche, cardiache ed extra-cardiache in grado di produrre danno miocardico (Tabella 2); per cui il clinico deve sempre accertare le condizioni fisiopatologiche reponsabili.
- La determinazione combinata dei NP e delle hs-Tn fornisce una informazione fisiopatologica e clinica più accurata della stima dei singoli biomarcatori; pertanto, entrambi i biomarcatori cardio-specifici dovrebbero essere sempre misurati quando vi sia un fondato sospetto di malattia cardiovascolare nel paziente.
- In particolare, un aumento di entrambi i biomarcatori suggerisce che i meccanismi di stress hanno già causato alterazioni rilevanti sulla funzione cardiaca (aumento di BNP/NT-proBNP), come anche un danno significativo alla struttura cellulare (aumento di hs-cTn).

Tabella 2

Condizioni fisiopatologiche associate a valori elevati di hs-cTnI e hs-cTnT, in accordo con il documento Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (49)

Infarto Miocardico Acuto (AMI)

AMI di Tipo 1: danno miocardico (myocardial injury) correlato a ischemia miocardica acuta, causato dalla rottura di una placca aterosclerotica con trombosi.

AMI di Tipo 2: danno miocardico correlato a una ischemia miocardica acuta dovuta ad uno sbilanciamento tra il bisogno tissutale di ossigeno e la quantità fornita dal circolo coronarico.

Cause più frequenti di IMA Tipo 2

Da ridotta perfusione miocardica:

- Spasmo coronarico, disfunzione del microcircolo.
- Dissezione coronarica.
- Aritmia a bassa frequenza prolungata.
- Ipotensione o shock.
- Insufficienza respiratoria grave.
- Anemia severa.

Da aumentata domanda di ossigeno da parte del tessuto miocardico:

- Aritmia prolungata ad alta frequenza.
- Iperensione arteriosa sistemica con o senza ipertrofia del ventricolo sinistro.

Altre cause di Danno Miocardico (acuto o cronico)

Condizioni cardiache

- Scompenso cardiaco.
- Miocardite.
- Cardiomiopatie.
- Sindrome di Takotsubo.
- Procedura di rivascularizzazione coronarica.
- Altre procedure cardiache differenti dalla rivascularizzazione.
- Interventi di ablazione via cateterismo cardiaco.
- Defibrillazione cardiaca elettrica.
- Trauma cardiaco.

Condizioni extra-cardiache e/o sistemiche

- Sepsis, malattie infettive severe.
- Insufficienza renale cronica.
- Ictus, emorragia subaracnoidea.
- Embolia e/o ipertensione polmonare.
- Malattie infiltrative dei tessuti (come amiloidosi e sarcoidosi).
- Agenti chemioterapici.
- Pazienti con malattia severa.
- Esercizio fisico severo.

VALUTAZIONE DEL DANNO MIOCARDICO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA MAGGIORE NON CARDIACA

Diversi studi hanno valutato le variazioni delle concentrazioni di hs-cTnI e hs-cTnT circolanti in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca (6-9,22-42,88-92).

Lo studio VISION riguarda uno studio di coorte prospettico comprendente 40 004 pazienti (età ≥ 45 anni, metà dei quali uomini) sottoposti ad interventi di chirurgia non cardiaca in regime di ricovero, reclutati dal 2007 al 2013 in 28 centri distribuiti in 14 paesi in Nord e Sud America, Asia, Europa, Africa e Australia (91). Questo ampio studio multicentrico ha dimostrato un tasso di AMI in chirurgia non cardiaca (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery, MINS) del 13% (95%CI: 12,7-13,3). La frequenza di MINS era più comune nella chirurgia vascolare (633 pazienti, 24,0%) e meno comune nella chirurgia urologica o ginecologica (503 pazienti, 10,4%). Inoltre, la presenza di MINS era significativamente associata alla mortalità a 30 giorni (314 decessi; HR aggiustato 2,2; 95%CI 1,9-2,6) ed era una delle principali cause del decesso (91). I livelli di cTnT sono stati misurati a 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico e nei giorni 1, 2 e 3 post-intervento utilizzando un metodo non ad alta sensibilità, che, quindi, potrebbe aver sottostimato la presenza di MINS in questo studio.

Solo gli studi più recenti hanno utilizzato metodi hs-cTnI e hs-cTnT per rilevare la presenza di MINS in pazienti sottoposti a chirurgia extra-cardiaca (34,37,40,41,88,89). Le caratteristiche più importanti del disegno sperimentale e dei risultati clinici degli studi che utilizzano hs-cTnI (uno studio) e hs-cTnT (cinque studi) sono riassunti nella Tabella 3. In due studi retrospettivi, l'incidenza di MINS è stata del 9% in uno studio spagnolo in cui si è misurata la hs-cTnI (41) e del 3,5% in un altro studio statunitense in cui si è misurata la hs-cTnT (91). Gli altri 4 studi (34,37,40,88) miravano a stimare l'associazione tra hs-cTnT e rischio cardiovascolare peri-operatorio. Nonostante le grandi differenze in termini di disegno sperimentale, numero di pazienti arruolati, tipo di chirurgia non cardiaca ed esiti, il tasso di mortalità era chiaramente più elevato nei pazienti con MINS rispetto a quelli senza MINS (34,37,40,88). Inoltre, i pazienti con MINS hanno più spesso altre complicazioni importanti come sepsi o sanguinamento (37,40).

Uno studio, pubblicato nel 2012, ha valutato 46 539 pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca in 498 ospedali in 28 paesi europei (93). Durante il monitoraggio, 1 855 pazienti (4%) sono deceduti prima della dimissione dall'ospedale, 3 599 (8%) pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva dopo l'intervento chirurgico con una degenza mediana di 1,2 giorni (intervallo 0,9-3,6) mentre 1 358 dei pazienti deceduti (73%) non sono stati ricoverati in terapia intensiva in nessuna fase dopo l'intervento chirurgico (93). Tuttavia, i tassi di mortalità grezzi variavano ampiamente tra i paesi (dall'1,2%; 95%CI: 0,0-3,0 per l'Islanda al 21,5%; 95%CI: 16,9-26,29 per la Lettonia), probabilmente a causa di differenze culturali, demografiche, socio-economiche e politiche tra le diverse

nazioni, tutti fattori che influiscono sui risultati sanitari (93).

Complessivamente, i dati riportati in Tabella 3 confermano che il danno miocardico, valutato con i metodi hs-cTnI e hs-cTnT, può essere osservato frequentemente nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca, specialmente nei pazienti più anziani o con morbidità cardiaca o di altri organi (34,37,40,41,88,91). Inoltre, questi studi confermano che livelli aumentati di hs-cTnI e hs-cTnT oltre l'URL del 99° percentile sono significativamente associati a un aumento del rischio di mortalità o MACE (34,37,40, 88).

CONSIDERAZIONI CLINICHE SULLA MISURA DEI BIOMARCATORI CARDIO-SPECIFICI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA MAGGIORE NON CARDIACA

Esistono diversi aspetti tecnici, fattori peri-operatori e condizioni cliniche che possono influenzare la valutazione e/o l'interpretazione clinica dei biomarcatori cardiaci specifici in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca. Alcuni di questi fattori peri-operatori e condizioni cliniche meritano una discussione più dettagliata.

Rilevanza clinica della determinazione dei biomarcatori nella valutazione pre-operatoria

Lo stress indotto dalla chirurgia e dall'anestesia può innescare ischemia aumentando la richiesta di ossigeno da parte del miocardio, riducendo l'apporto di ossigeno al miocardio o anche mediante l'associazione di entrambi i meccanismi (8). Secondo le linee guida ESC/ESA del 2014 sulla chirurgia extra-cardiaca (8), l'obiettivo più importante di una valutazione pre-operatoria è verificare e ottimizzare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti sottoposti all'intervento chirurgico.

Le linee guida ESC/ESA del 2014 (8) raccomandano che la misura di BNP e NT-proBNP sia presa in considerazione per la valutazione prognostica per eventi cardiaci peri-operatori e tardivi in pazienti ad alto rischio (Classe IIb, Livello B). Inoltre, si dovrebbe valutare la cTn nei pazienti ad alto rischio, sia prima che 48-72 ore dopo un intervento chirurgico maggiore (Classe IIb, Livello B). Tuttavia, non è raccomandato il prelievo di routine pre-operatorio per la determinazione dei biomarcatori per la stratificazione del rischio e per prevenire gli eventi cardiaci (Classe III, Livello C) (8).

Gli Autori di questo documento intersocietario ritengono che i NP e le hs-cTn debbano essere sempre misurati durante la valutazione pre-operatoria (8,23), specialmente nei pazienti che possono essere a rischio più elevato, ad esempio a causa della loro età (>65 anni) e/o presenza di comorbidità (84,85). Questa proposta si basa su considerazioni fisiopatologiche e sui risultati dei più recenti studi clinici (Tabella 3).

Le informazioni prognostiche fornite dalla determinazione di BNP/NT-proBNP e hs-cTn sono indipendenti e complementari ad altri importanti indicatori cardiaci di rischio, come l'ECG e la valutazione della funzione cardiaca mediante tecniche di imaging, in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca (6,8,23).

Tabella 3

Elenco degli studi che hanno utilizzato metodi hs-cTnI e hs-cTnT per la valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con interventi chirurgici maggiori extra-cardiaci

Authori	Metodo	Tipo di Studio	Popolazione Studiata	Risultati	Ref.
Górka et al. (2018)	hs-cTnT	Studio prospettico osservazionale con coorte, singolo centro	164 pazienti adulti (≥ 45 anni, M 79,9%, età media $66,1 \pm 9,1$ anni) intervento per PAD (88,4%) o AAA (23,8%).	La mortalità a 1 anno è stata riscontrata più elevata in pazienti con MINS (23,1%), valutata con metodo hs-cTnT (7,2%; $p=0,006$).	34
Ackland et al. (2020)	hs-cTnT	Studio prospettico osservazionale con coorte, multicentrico	4 335 pazienti adulti (età ≥ 45 anni, età media 65 ± 11 anni; M 54,9%) sottoposti ad intervento chirurgico extra-cardiaco.	I pazienti con aumentati valori di hs-cTnI o hs-cTnT (49,8%) avevano più frequentemente co-morbidità (OR 1,95; 95%CI 1,69-2,25), un più elevato rischio di malattie infettive (OR 1,54; 95%CI 1,24-1,91) e di essere ricoverati in reparti di terapia intensiva (OR 2,05; 95%CI 1,73-2,43).	37
Costa et al. (2021)	hs-cTnT	Studio prospettico osservazionale con coorte, multicentrico	2 504 pazienti adulti (≥ 45 anni; M 49%) sottoposti ad intervento chirurgico extra-cardiaco in due differenti ospedali.	La presenza di MINS, accertata entro 30 giorni dopo l'intervento chirurgico era correlata a una più elevata mortalità (HR 3,17; 95%CI 1,56-6,41), maggior frequenza di sanguinamento (HR 5,76; 95%CI 2,75-12,05), sepsi (HR 5,08; 95%CI 2,25-11,46), e cancro (HR 4,22; 95%CI 1,98-8,98).	40
Serrano et al. (2021)	hs-cTnI	Studio prospettico osservazionale con coorte, in un singolo centro, ma con analisi statistica retrospettiva	3 363 pazienti adulti (≥ 45 anni, età media $72,9 \pm 11,7$ anni; M 47,1%) sottoposti ad intervento chirurgico extra-cardiaco	L'incidenza di MINS è stata del 9% in questo studio. La presenza di MINS era correlata con età, classificazione ASA e intervento per chirurgia vascolare.	41
Kler et al. (2021)	hs-cTnT	Studio in un singolo centro con analisi statistica retrospettiva	109 pazienti consecutivi (età mediana 66 anni, intervallo 20-85 anni; M 48,6%) sottoposti ad intervento di resezione del pancreas e duodeno.	Lo studio ha dimostrato per mezzo dell'analisi ROC una forte correlazione tra elevati livelli di hs-TnT con la mortalità a 30 (AUC=0,937) e 90-giorni (AUC=0,852), come pure con la presenza di MACE (AUC=0,779). Nell'analisi multivariata i livelli di hs-TnT risultarono significativamente correlati con la mortalità a 90-giorni (OR 43,928, $p=0,004$) e con la presenza di MACE (OR 8,177, $p=0,048$).	88
Turan et al. (2021)	hs-cTnT	Studio in un singolo centro con analisi statistica retrospettiva	4 480 pazienti adulti sottoposti ad intervento di chirurgia extra-cardiaca (≥ 45 anni, età media 62,9 anni, M 51,1%)	L'incidenza di MINS riscontrata nello studio fu di 155/4 480 (3,5%).	91

M, maschi; PAD, Peripheral Artery Disease; AAA, Abdominal Aortic Aneurysm; MINS, Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery; OR, Odd Ratio; 95%CI, Intervallo di confidenza al 95%; HR, Hazard Ratio; ASA, American Status Anaesthesiology; ROC, Receiver Operating Characteristic; AUC, Area under the curve; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events.

Livelli elevati di biomarcatori cardio-specifici prima dell'intervento aumentano notevolmente il rischio di MACE nel periodo peri-operatorio (34,35,37,40,87,88).

E' importante sottolineare che se non viene eseguita una misura pre-operatoria, è impossibile valutare il contributo specifico della chirurgia all'aumento dei livelli di biomarcatori cardiaci osservati durante o subito dopo l'intervento.

In particolare, la misura di hs-cTnI e di hs-cTnT è in grado di identificare individui apparentemente privi di malattie cardiache sintomatiche, ma con aumentato rischio cardiovascolare associato a valori di hs-cTn superiori all'ultimo terzile o addirittura al 99° percentile della popolazione di riferimento (84,85,94). È importante notare che ci sono molte condizioni cliniche, cardiache ed extracardiache in grado di causare un danno miocardico, specialmente nei pazienti anziani con comorbidità (Tabella 2).

Inoltre, la presenza di elevate concentrazioni di biomarcatori cardio-specifici nella valutazione pre-operatoria può suggerire ai medici di eseguire ulteriori test cardiaci non invasivi o invasivi per la valutazione della cardiopatia sottostante, e quindi di ottenere ulteriori informazioni sulle condizioni cliniche del paziente (2,8).

Influenza dei farmaci cardioprotettivi

I pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca con aumento delle concentrazioni dei biomarcatori cardiaci, a rischio di MACE in periodo peri-operatorio, dovrebbero essere protetti dal rischio derivante dall'intervento chirurgico e dallo stress anestesiológico utilizzando alcuni farmaci cardioprotettivi (8). In particolare, le linee guida ESC/ESA sugli interventi chirurgici non-cardiaci del 2014 (8) raccomandano che la somministrazione pre-operatoria di farmaci beta-bloccanti possa essere presa in considerazione nei pazienti in attesa di intervento chirurgico ad alto rischio, se hanno almeno due dei classici fattori di rischio clinico o un punteggio 3 secondo la classe di rischio dell'American Society of Anesthesiologists (punteggio ASA) (Classe IIb, Livello B). Inoltre, la terapia con beta-bloccanti prima dell'intervento dovrebbe essere presa in considerazione anche nei pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica o ischemia miocardica (Classe IIb, Livello B) (8).

L'obiettivo primario di una terapia cardioprotettiva è ridurre lo stress sulla funzione cardiaca contrastando l'attivazione del sistema neuro-endocrino e immunitario (51,57,62,95). Di conseguenza, una terapia continuativa con i farmaci cardioprotettivi più diffusi [come beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB)], tende a ridurre i livelli circolanti di biomarcatori cardiaci nei pazienti con malattia cardiaca (51,57,62,95). Anche i diuretici, prescritti frequentemente nei pazienti con ipertensione o scompenso cardiaco, dovrebbero essere mantenuti nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca (8). Una terapia continuativa con diuretici tende a ridurre la concentrazione soprattutto dei NP, riducendo il volume di sangue circolante nei pazienti con

ipertensione o scompenso cardiaco (51,57,62).

Scompenso cardiaco cronico

L'insufficienza cardiaca è un predittore ben riconosciuto di eventi cardiaci peri e post-operatori ed è incluso in diversi algoritmi per la valutazione del rischio (8,96-98). In uno studio basato su un'analisi di registro di 160 000 procedure Medicare che includeva pazienti di età ≥ 65 anni, l'insufficienza cardiaca era presente nel 18% dei casi ed era associata ad un aumento del 63% del rischio di mortalità operatoria e del 51% in più di rischio di riammissione a 30 giorni per tutte le cause, rispetto a pazienti con malattia coronarica senza scompenso cardiaco (96). In particolare, uno studio ha riportato che una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\leq 35\%$ è risultata essere un forte predittore di eventi cardiaci post-operatori dopo chirurgia vascolare (98). Secondo le linee guida internazionali i livelli circolanti di NP risultano aumentati in tutti i pazienti con scompenso cardiaco cronico o acuto, sia con LVEF ridotta (HFREF) che conservata (HFpEF) (8,47).

I livelli pre-operatori dei peptidi natriuretici sono fortemente correlati con l'outcome dei pazienti con scompenso cardiaco e con morbilità e mortalità peri-operatoria e post-operatoria (8,6,18,99). Inoltre, rispetto ad una sola misurazione pre-operatoria dei BNP/NT-proBNP, una loro misurazione post-operatoria aggiuntiva migliora la stratificazione del rischio per l'esito composto di morte o infarto miocardico non fatale a 30 giorni e ≥ 180 giorni dopo un intervento chirurgico non cardiaco (20). Sulla base di questa evidenza (6,18,20,99), le linee guida internazionali (8) raccomandano che i NP vengano determinati di routine nella valutazione pre-operatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca maggiore quando è nota o sospettata una disfunzione cardiaca.

Valori aumentati di entrambi i biomarcatori cardiaci aumentano significativamente il rischio cardiovascolare nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca (1,8,10). In particolare, i valori di hs-cTnI e hs-cTnT sono spesso elevati nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, in particolare quelli di età > 65 anni o con co-morbilità (43-47,50), indicando la presenza di insufficienza cardiaca associata a danno miocardico (generalmente non acuto). Inoltre, l'inizio di una terapia specifica dovrebbe essere preso in considerazione almeno una settimana prima dell'intervento chirurgico nei pazienti cardio-stabili con scompenso cardiaco sistolico (Classe IIa, Livello C) (8).

È importante sottolineare che alcuni farmaci, come ACEI o ARB, tendono a ridurre i livelli circolanti di entrambi i biomarcatori cardio-specifici (43,44,50,60,95). In particolare, il nuovo farmaco combinato con inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprililina (ARNI) ha effetti complessi sul metabolismo delle angiotensine e dei peptidi natriuretici (100,101). Di conseguenza, i medici dovrebbero considerare sia le condizioni cliniche che le caratteristiche analitiche dei metodi per la determinazione di BNP/NT-proBNP per interpretare correttamente le variazioni dei livelli di concentrazione del biomarcatore, specialmente nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore

non cardiaca e trattati con ARNI, nel primo mese di terapia con questo nuovo farmaco (100,101).

Aritmie cardiache

Le aritmie cardiache sono frequenti cause di morbilità e mortalità nel periodo peri-operatorio (8). Una revisione sistematica (che include 14 studi) ha indicato che livelli aumentati di BNP o NT-proBNP possono identificare i pazienti a rischio di fibrillazione atriale (AF) post-operatoria, specialmente dopo importante resezione polmonare o esofagectomia (102).

La AF è l'aritmia cardiaca più comune. La prevalenza della AF aumenta con l'età, essendo presente in meno dello 0,2% negli adulti con età <55 anni aumentando a circa il 10% nei soggetti con età ≥85 anni, con una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne (103). Le aritmie come la AF e la tachicardia ventricolare (VT) spesso indicano una cardiopatia strutturale sottostante (104). La AF è un importante fattore di rischio per l'ictus ischemico (103). Le linee guida della US Preventive Services Task Force (USPSTF) pubblicate nel 2022 affermano che le evidenze attuali non sono sufficienti per valutare il rapporto beneficio/danno dello screening per AF negli adulti asintomatici, tramite strategie di screening intermittenti e continue, utilizzando la tecnologia ECG o la fotopleletismografia (103). Tuttavia, la scoperta di tali aritmie pre-operatorie dovrebbe portare a una valutazione prima dell'intervento chirurgico, inclusa l'ecocardiografia (8).

Pazienti con AF di solito presentano valori elevati di BNP/NT-proBNP (generalmente, negli episodi acuti, più di cinque volte rispetto ai limiti di riferimento) (44). A causa del loro rapido turnover *in vivo*, le concentrazioni dei NP tendono a diminuire rapidamente dopo un episodio aritmico acuto (l'ormone attivo BNP più del peptide inattivo NT-proBNP). Generalmente al cessare dell'episodio aritmico acuto di AF e con il ritorno al ritmo sinusale, i livelli circolanti di BNP/NT-proBNP rientrano rapidamente entro i limiti di riferimento, se non è presente una disfunzione cardiaca (44,97). Valori aumentati di hs-cTn si riscontrano in circa il 10-15% dei pazienti con AF e quando presenti suggeriscono una cardiopatia strutturale (cioè la presenza di un danno miocardico), indicando quindi un alto rischio cardiaco.

Infarto acuto del miocardio

Valori di BNP/NT-proBNP e di hs-cTn al di sopra dei valori soglia prima dell'intervento chirurgico indicano che il paziente presenta non solo una disfunzione cardiaca, ma anche un danno miocardico (44,49,50,60,72,73). In particolare, secondo la Fourth Universal Determination of Myocardial Infarction (49), il danno miocardico è presente in un paziente quando un valore di hs-cTn, supera il valore del limite superiore di riferimento del 99° percentile, specifico per metodo e per sesso (44,69,70,75). Inoltre, il termine infarto acuto del miocardio (AMI) dovrebbe essere utilizzato quando si verifica un danno miocardico acuto che è caratterizzato da una variazione significativa (in aumento o diminuzione, in genere del 30%-50%)

dei valori di cTn con almeno un valore superiore al 99° percentile URL, associato con evidenza clinica o strumentale (non invasiva o tecniche di imaging cardiaco invasive) di ischemia miocardica acuta (49). Infatti, per confermare la presenza di un danno miocardico acuto in un paziente con evidenza clinica di ischemia miocardica acuta, è necessaria la determinazione di hs-cTnI o hs-cTnT su due o più campioni di sangue prelevati durante il periodo peri-operatorio (49) (Tabella 2).

Studi recenti confermano che l'aumento dei valori di hs-cTnI e hs-cTnT oltre l'URL del 99° percentile è significativamente associato a un aumento del rischio di mortalità o MACE (Tabella 3) (34,37,40,41,88,91). Le linee guida ESC/ESA del 2014 (8) raccomandano di prendere in considerazione una profilassi di rivascularizzazione miocardica prima di un intervento chirurgico ad alto rischio, in relazione all'entità di un difetto di perfusione indotto da stress (Classe IIb, Livello B). Al contrario, queste linee guida non raccomandano la rivascularizzazione miocardica profilattica di routine prima di un intervento chirurgico a rischio basso e intermedio in pazienti con comprovata ischemia cardiaca (Classe III, Livello B).

Anche nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca, la diagnosi di AMI durante o dopo l'intervento deve essere effettuata mediante la misura della variazione dei valori di hs-cTnI o hs-cTnT, in accordo con le più recenti linee guida (49,67-70,105). In particolare, nei pazienti con sospetto infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), la preferenza per algoritmi più rapidi (con prelievo basale e dopo ≤3 ore) è giustificata dalla considerazione che la riduzione del tempo per la diagnosi favorisce un trattamento anti-ischemico precoce e quindi il salvataggio di aree più ampie di miocardio non ancora danneggiato in modo irreversibile (68,70,105).

PUNTI SALIENTI

- *L'analisi sistematica dei risultati della più recente letteratura conferma che il danno miocardico, valutato con i metodi hs-cTnI e hs-cTnT, può essere osservato frequentemente nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca, specialmente nei pazienti più anziani o con morbilità cardiaca o di altri organi.*
- *Questi studi confermano che livelli aumentati di hs-cTnI e hs-cTnT superiori al valore del 99° percentile della popolazione di riferimento (URL) sono significativamente associati a un aumento del rischio di mortalità o MACE.*
- *Le linee-guida ESC/ESA del 2014 (8) raccomandano che la misura di BNP e NT-proBNP sia presa in considerazione per la valutazione prognostica per eventi cardiaci peri-operatori e tardivi in pazienti ad alto rischio (Classe IIb, Livello B). Inoltre, si dovrebbe valutare la cTn nei pazienti ad alto rischio, sia prima che 48-72 ore dopo un intervento chirurgico maggiore (Classe IIb, Livello B). Tuttavia, il prelievo di routine pre-operatorio dei biomarcatori per la stratificazione del rischio e per prevenire gli eventi cardiaci non è raccomandato (Classe III, Livello C).*

- *Le linee-guida ESC/ESA del 2014 (8) raccomandano che la somministrazione pre-operatoria di farmaci beta-bloccanti possa essere presa in considerazione nei pazienti in attesa di intervento chirurgico ad alto rischio, se hanno almeno due dei classici fattori di rischio clinico o un punteggio 3 secondo la classe di rischio ASA (American Society of Anesthesiologists) (Classe IIb, Livello B). Inoltre, la terapia con beta-bloccanti prima dell'intervento dovrebbe essere presa in considerazione anche nei pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica o ischemia miocardica (Classe IIb, Livello B) (8).*
- *Le linee-guida ESC/ESA (8) raccomandano che la terapia specifica per l'insufficienza cardiaca sia continuata sotto stretto monitoraggio durante l'intervento chirurgico in pazienti stabili con insufficienza cardiaca sistolica (Classe IIa, Livello C).*
- *Una terapia continuativa con i farmaci cardioprotettivi più diffusi (come beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti dei recettori dell'angiotensina), tende a ridurre i livelli circolanti di biomarcatori cardiaci nei pazienti con malattia cardiaca.*
- *Pazienti con AF di solito presentano valori elevati di BNP/NT-proBNP, che, generalmente, al cessare dell'episodio aritmico acuto e con il ritorno al ritmo sinusale, rientrano rapidamente entro i limiti di riferimento, se non è presente una disfunzione cardiaca. Valori aumentati di hs-cTn si riscontrano in circa il 10-15% dei pazienti con AF e quando presenti suggeriscono una cardiopatia strutturale (cioè la presenza di un danno miocardico), indicando quindi un alto rischio cardiaco.*
- *Anche nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore extra-cardiaca, la diagnosi di IMA durante o dopo l'intervento deve essere effettuata mediante la valutazione della variazione dei valori di hs-cTnI e hs-cTnT, in accordo con le più recenti linee guida internazionali (49,68-70).*

PROSPETTIVE FUTURE

Sono necessari ulteriori studi clinici per stabilire se una strategia basata sulla misura di biomarcatori cardio-specifici, prima dell'intervento chirurgico, influisca sull'esito del paziente. Un'altra questione importante è se la misura combinata di entrambi i biomarcatori cardio-specifici aggiunga informazioni significative rispetto alla determinazione di un singolo biomarcatore (BNP/NT-proBNP o hs-cTn). È importante sottolineare che la determinazione di hs-cTn può essere considerata quella di un biomarcatore cardiaco ideale, per la sua specificità, per il relativo basso costo e la possibilità di ottenere i risultati con una piattaforma automatizzata entro 20-30 minuti (Tabella 1) (45,48,50,58-60). Alcuni metodi POCT (Point-Of-Care-testing) commercializzati di recente possono misurare la hs-cTnI utilizzando solo una goccia di sangue intero con prestazioni analitiche comparabili rispetto ai metodi di laboratorio della hs-cTnI che utilizzano piattaforme completamente automatizzate

(106,107). Di conseguenza, questi nuovi test POCT hs-cTnI possono consentire una diagnosi più rapida del danno miocardico al letto del paziente, negli ambulatori medici, nelle unità di terapia intensiva o in sala operatoria (106,107).

CONCLUSIONI

Diversi recenti studi hanno dimostrato la rilevanza clinica della misura dei biomarcatori cardio-specifici per la valutazione del rischio cardiovascolare durante la valutazione clinica peri-operatoria in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca, in particolare per quanto riguarda l'individuazione di MINS attraverso metodi hs-cTn.

Gli Autori ritengono che la misura di BNP/NT-proBNP e hs-cTn debba essere effettuata in tutti i pazienti durante la valutazione clinica pre-operatoria, soprattutto nel caso di interventi chirurgici a rischio intermedio o alto o in pazienti di età >65 anni e/o ad alto rischio di MACE a causa di comorbidità. Tuttavia, rimangono diverse questioni da affrontare in studi clinici dedicati, in particolare: ottimizzare la gestione dei pazienti con una concentrazione elevata dei biomarcatori cardiaci specifici prima dell'intervento chirurgico; dimostrare che una strategia basata sulla misura dei biomarcatori di fatto migliora l'outcome del paziente e ha un rapporto costo/efficacia positivo.

RACCOMANDAZIONI FINALI

Considerando che:

- *Le informazioni prognostiche fornite dalla determinazione dei biomarcatori cardio-specifici sono indipendenti e complementari ad altri importanti indicatori cardiaci di rischio, come l'ECG e la valutazione della funzione cardiaca mediante tecniche di imaging, in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca.*
- *Elevati valori di entrambi i biomarcatori cardiaci specifici (BNP/NT-proBNP e hs-cTn) prima dell'intervento aumentano notevolmente il rischio di MACE nel periodo peri-operatorio.*
- *Valori elevati dei biomarcatori cardio-specifici pre-intervento dovrebbero suggerire al clinico una valutazione fisiopatologica e clinica accurata della malattia cardiaca responsabile della disfunzione cardiaca e del danno tissutale miocardico.*
- *Le variazioni dei valori di hs-cTn durante il periodo peri-operatorio dovrebbero essere valutate in accordo con le raccomandazioni delle linee-guida internazionali per la diagnosi di infarto acuto del miocardio (49,68-70).*
- *Gli Autori di questo documento intersocietario ritengono che i NP e le hs-cTn debbano essere sempre misurati durante la valutazione pre-operatoria per interventi extra-cardiaci maggiori, specialmente nei pazienti che possono essere a rischio cardiovascolare più elevato, ad esempio a causa della loro età (>65 anni) e/o presenza di comorbidità.*

BIBLIOGRAFIA

1. Priebe HJ. Peri-operative myocardial infarction: aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005;95:3-19.
2. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Can Med Assoc J* 2005;173:627-34.
3. Struthers A, Lang C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent 'pancardiac' target organ damage: BNP/N-BNP could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney. *Eur Heart J* 2007;28:1678-82.
4. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1913-24.
5. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery; European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
6. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Med Assoc* 2012;307:2295-304.
7. Grobbee RB, Van Klei WA, Grobbee DE, et al. The aetiology of myocardial injury after non-cardiac surgery. *Neth Heart J* 2013;21:380-8.
8. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.
9. Karakas M, Koenig W. Improved peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery: going beyond established clinical scores. *Eur Heart J* 2013;34:796-8.
10. Clerico A, Emdin M, Passino C. Cardiac biomarkers and risk assessment in patients undergoing major non-cardiac surgery: time to revise the guidelines? *Clin Chem Lab Med* 2014;52:959-63.
11. Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019;14:e0219145.
12. Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:37-57.
13. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2017;33:17-32.
14. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599-606.
15. Oscarsson A, Fredrikson M, Sörliden M, et al. Predictors of cardiac events in high-risk patients undergoing emergency surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:986-94.
16. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;111:311-9.
17. Rodseth RN, Padayachee L, Biccarrd BM. A meta-analysis of the utility of pre-operative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia* 2008;63:1226-33.
18. Biccarrd BM, Lurati Buse GA, Burkhart C, et al. The influence of clinical risk factors on pre-operative B-type natriuretic peptide risk stratification of vascular surgical patient. *Anaesthesia* 2012;67:55-9.
19. Beattie WS, Wijesundera DN. Perioperative cardiac biomarkers: the utility and timing. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:334-41.
20. Rodseth RN, Biccarrd BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:170-80.
21. Young YR, Sheu BF, Li WC, et al. Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for postoperative cardiac complications; a systemic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2014;29:696.e1-10.
22. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Med Ass* 2011;305:585-91.
23. Borges FK, Devereaux PJ. Physicians should obtain perioperative cardiac toponin measurements in at-risk patients undergoing noncardiac surgery. *Clin Chem* 2021;67:50-3.
24. Borges FK, Furtado MV, Rossini AP, et al. Clinical use of ultrasensitive cardiac troponin I assay in intermediate- and high-risk surgery patients. *Dis Markers* 2013;35:945-53.
25. Braga JR, Tu JV, Austin PC, et al. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation clinical perspective. *Circ Heart Fail* 2013;6:193-202.
26. Weber M, Luchner A, Seeberger M, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853-62.
27. Wolfgang CL. Role of fourth-generation troponin in predicting mortality in noncardiac surgery. *JAMA Surg* 2013;148:12-3.
28. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564-78.
29. Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2014;119:1053-63.
30. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, et al. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2016;117:559-68.
31. Devereaux PJ, Biccarrd BM, Sigamani A, et al. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery *J Am Med Assoc* 2017;317:1642-51.

32. Macfarlane AI, Rudd D, Knight E, et al. Prospective controlled cohort study of Troponin I levels in patients undergoing elective spine surgery for degenerative conditions: Prone versus supine position. *J Clin Neurosci* 2017;35:62-6.
33. Suzumura EA, Ribeiro RA, Kawano-Dourado L, et al. Effects of perioperative statin use on cardiovascular complications in patients submitted to non-cardiac surgery: protocol for a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Syst Rev* 2017;6:116.
34. Górka J, Polok K, Fronczek J, et al. Myocardial injury is more common than deep venous thrombosis after vascular surgery and is associated with a high one year mortality risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:264-70.
35. Humble CAS, Huang S, Jammer I, et al. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0215094.
36. Zhu H, Xu X, Fang X, et al. Effects of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation (nicorandil) in patients with angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2019;98:e14165.
37. Ackland GL, Abbott TEF, Jones TF, et al. VISION-UK Investigators. Early elevation in plasma high-sensitivity troponin T and morbidity after elective noncardiac surgery: prospective multicentre observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020;124:535-43.
38. Borg Caruana C, Jackson SM, Ngyuen Khuong J, et al. Systematic review and meta-analysis of postoperative troponin as a predictor of mortality and major adverse cardiac events after vascular surgery. *J Vasc Surgery* 2020;72:1132-43.
39. Lowe MJ, Lighfoot NJ. The prognostic implication of perioperative cardiac enzyme elevation in patients with fractured neck of femur: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2020;51:164-73.
40. Costa MCDBG, Furtado MV, Borges FK, et al. Perioperative troponin screening identifies patients at higher risk for major cardiovascular events in noncardiac surgery. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:1000429.
41. Serrano AB, Gomez-Rojo M, Ureta E, et al. Preoperative clinical model to predict myocardial injury after non-cardiac surgery: a retrospective analysis from the MANAGE cohort in a Spanish hospital. *BMJ open* 2021;11:e045052.
42. Vasireddi SK, Pivato E, Soltero-Mariscal E, et al. Postoperative myocardial injury in patients classified as low risk preoperatively is associated with a particularly increased risk of long-term mortality after noncardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019379.
43. Vittorini S, Clerico A. Cardiovascular biomarkers: increasing impact of laboratory medicine in cardiology practice. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:748-63.
44. Perrone MA, Zaninotto M, Masotti S, et al. The combined measurement of high-sensitivity cardiac troponins and natriuretic peptides: a useful tool for clinicians? *J Cardiovasc Med* 2020;21:953-63.
45. Perrone MA, Storti S, Salvadori S, et al. Cardiac troponins: are there any differences between T and I? *J Cardiovasc Med* 2021;22:797-805.
46. Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal ProBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem* 2007;53:1289-97.
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
48. Clerico A, Giannoni A, Prontera T, et al. High-sensitivity troponin: a new tool for pathophysiological investigation and clinical practice. *Adv Clin Chem* 2009;49:1-30.
49. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
50. Passino C, Aimo A, Masotti S, et al. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease. *Biomark Med* 2019;13:325-30.
51. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, et al. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H12-20.
52. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2756-68.
53. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
54. Cordey J, Schneider M, Buhler M. The epidemiology of fractures of the proximal femur. *Injury* 2000;31 Suppl 3:C56-61.
55. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408-18.
56. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011;123:551-65.
57. Braunwald E. Heart Failure. *J Ac Coll Cardiol Heart Fail* 2013;1:1-20.
58. Clerico A, Zaninotto M, Padoan A, et al. Evaluation of analytical performance of immunoassay methods for cTnI and cTnT: From theory to practice. *Adv Clin Chem* 2019;93:239-62.
59. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. High-sensitivity methods for cardiac troponins: The mission is not over yet. *Adv Clin Chem* 2021;103:215-52.
60. Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chim Acta* 2015;443:17-24.
61. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. Natriuretic peptides. D'où venons-nous? Que sommes-nous? Où allons-nous? *Int J Cardiol* 2018;254:256-7.
62. Pastormerlo LE, Maffei S, Latta DD, et al. N-terminal pro-type natriuretic peptide is a marker of vascular remodelling and subclinical atherosclerosis in asymptomatic hypertensives. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:366-76.
63. Schaub JA, Coca SG, Moledina DG, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide for diagnosis and prognosis in patients with renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2015;3:977-89.
64. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A, et al. Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:366-78.
65. Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2011;50:807-12.
66. Clerico A, Zaninotto M, Prontera C, et al. State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study. *Clin Chim Acta* 2012;414:112-9.
67. Wu AHB, Christensen RH, Greene DN, et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical

- Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645-55.
68. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-387.
 69. Apple FS, Collinson PO, Kavsak PA, et al. The IFCC clinical application of cardiac biomarkers committee's appraisal of the 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Getting cardiac troponin right. *Clin Chem* 2021;67:730-5.
 70. NICE. High-sensitivity troponin tests for the early rule out of NSTEMI. Diagnostics guidance. 2020 www.nice.org.uk/guidance/dg40. (ultimo accesso: marzo 2022)
 71. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell* 2015;161:1566-75.
 72. Marjot J, Kaier TE, Martin ED, et al. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium. *Clin Chem* 2017;63:990-6.
 73. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;6:553-60.
 74. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem* 2014;60:455-62.
 75. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, et al; IFCC Task Force on clinical application of cardiac bio-markers. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017;63:73-81.
 76. Clerico A, Zaninotto M, Ripoli M, et al. The 99th percentile of reference population for cTnI and cTnT assay: methodology, pathophysiology, and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1634-51.
 77. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, et al. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:641-52.
 78. Franzini M, Lorenzoni V, Masotti S, et al. The calculation of the cardiac troponin T 99th percentile of the reference population is affected by age, gender, and population selection: A multicenter study in Italy. *Clin Chim Acta* 2015;438:376-81.
 79. Clerico A, Ripoli A, Zaninotto M, et al. Head-to-head comparison of plasma cTnI concentration values measured with three high-sensitivity methods in a large Italian population of healthy volunteers and patients admitted to emergency department with acute coronary syndrome: a multi-center study. *Clin Chim Acta* 2019;496:25-34.
 80. Ndreu R, Musetti V, Masotti S, et al. Evaluation of the cTnT immunoassay using quality control samples. *Clin Chim Acta* 2019;495:269-70.
 81. Masotti S, Prontera C, Musetti V, et al. Evaluation of analytical performance of a new high-sensitivity immunoassay for cardiac troponin I. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:492-501.
 82. Masotti S, Musetti V, Prontera C, et al. Evaluation of analytical performance of a chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) for cTnI using the automated AIA-CL2400 platform. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:e174-6.
 83. Musetti V, Masotti S, Prontera C, et al. Evaluation of the analytical performance of a new ADVIA immunoassay using the Centaur XPT platform system for the measurement of cardiac troponin I. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:e229-e231.
 84. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. Evidence on clinical relevance of cardiovascular risk evaluation in the general population using cardio-specific biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:79-90.
 85. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050-6.
 86. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Nestelberger T, et al. B-type natriuretic peptides and cardiac troponins for diagnosis and risk-stratification of syncope. *Circulation* 2019;139:2403-18.
 87. Moon YJ, Kwon HM, Jung KW, et al. Preoperative high-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide, alone and in combination, for risk stratification of mortality after liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2021;74:242-53.
 88. Kler A, Dave M, Blatzis M, et al. Elevation of high-sensitive Troponin T predicts mortality after open pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2021;45:1913-20.
 89. Lee S, Allen AJH, Morley E, et al. Perioperative myocardial injury risk after elective knee and hip arthroplasty in patients with a high risk of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021;25:513-5.
 90. Sousa J, Rocha-Neves J, Oliveira-Pinto J, et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) in EVAR patients: a retrospective single-centered study. *J Cardiovasc Sur (Torino)* 2021;62:130-5.
 91. Turan A, Cohen B, Rivas E, et al. Association between postoperative haemoglobin and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesthesiol* 2021;126:94-101.
 92. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation (VISION) study investigators. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ* 2019;191:E830-7.
 93. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7-day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-65.
 94. Aimo A, Georgiopoulos G, Panichella G, et al. High-sensitivity troponins for outcome prediction in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Eur Int Med* 2022;S0953-6205(22)00012-7. doi: 10.1016/j.ejim.2022.01.012. ahead of print.
 95. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J* 2005;6:430-46.
 96. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:559-67.
 97. Upshaw J, Kiernan MS. Pre-operative cardiac risk assessment for noncardiac surgery in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:147-56.
 98. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Peri-operative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988;8:307-15.
 99. Rajagopalan S, Croal BL, Reeve J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of all-cause mortality and MACE after major vascular surgery in medium-term follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:657-62.
 100. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. New issues on measurement of B-type natriuretic peptides. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:32-9.
 101. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Evaluation of pathophysiological relationships between renin-angiotensin

- and ACE-ACE2 systems in cardiovascular disorders: from theory to routine clinical practice in patients with heart failure. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021;58:530-45.
102. Toufektzian L, Zisis C, Balaka C, et al. Effectiveness of brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery. *Interact Cradiovasc Thorac Surg* 2015;20:654-7.
 103. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. US Preventive Services Task Force. Screening for atrial fibrillation: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2022;327:360-7.
 104. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, et al. Using biomarkers to guide heart failure management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:729-41.
 105. Clerico A, Zaninotto M, Aimò A, et al. Use of high-sensitivity cardiac troponins in the emergency department for the early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2021;60:169-82.
 106. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:623-32.
 107. Clerico A, Zaninotto M, Plebani M. High-sensitivity assay for cardiac troponins with POCT methods. The future is soon. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1477-8.