

Linee guida cliniche per la gestione emodinamica perioperatoria del paziente adulto in chirurgia non cardiaca

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

CTS: Nicola Brienza, Luigi Tritapepe, Fernando Luca Lorini, Alessandro Locatelli, Antonio Corcione.

Panel di esperti: Nicola Brienza, Luigi Tritapepe, Fernando Luca Lorini, Alessandro Locatelli, Antonio Corcione, Mariateresa Giglio, Giandomenico Biancofiore, Stefano Romagnoli, Andrea De Gasperi, Rosanna Carmela De Rosa, Roberto Fumagalli, Sabino Scolletta, Franco Cavaliere.

Nicola Brienza: Sezione di Anestesia e Rianimazione, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro di Bari;

Giandomenico Biancofiore: Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica. Università di Pisa, UOC Anestesia e Rianimazione Trapianti. Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Franco Cavaliere: Unit of Cardiac Anesthesia and Cardiosurgical Intensive Therapy, A. Gemelli University Polyclinic, Sacred Heart Catholic University, Rome, Italy

Antonio Corcione: Coordinatore del Centro Regionale Trapianti Regione Campania, Direttore Dipartimento Area Critica, Direttore UOC Anestesia e TIPO Ospedale Monaldi A.O.R.N. dei Colli

Andrea De Gasperi: UO Anestesia e Rianimazione II, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano;

Rosanna Carmela De Rosa: UOC Anestesia e Terapia Intensiva Postoperatoria, Dipartimento di Area Critica, AORN dei Colli-Monaldi, Napoli

Roberto Fumagalli: UOC Anestesia e Rianimazione I, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Department of Medicine and Surgery Milano Università degli Studi Milano Bicocca;

Mariateresa Giglio: UOC Anestesia e Rianimazione 2, Dipartimento delle Emergenze e Trapianti d'Organo, Policlinico Bari

Alessandro Locatelli: Servizio di Anestesia e Terapia Intensiva Cardiovascolare, Dipartimento di Emergenza ed Area Critica, Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo;

Luca Lorini: Direttore Dipartimento Emergenza Urgenza e Area Critica - ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo;

Stefano Romagnoli: Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze. Dipartimento di Anestesia e Rianimazione - AOU Careggi. Firenze;

Sabino Scolletta: Ordinario di Anestesiologia. Direttore Dipartimento Emergenza-Urgenza e Trapianti. Direttore UOC Anestesia e Rianimazione DEA e dei Trapianti e UOC Anestesia e Rianimazione CardioToracoVascolare. Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese. Siena

Luigi Tritapepe: UOC Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; Università Sapienza di Roma.

Evidence Review Team

Filomena Puntillo: Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro di Bari;

Alberto Corriero: Anestesia e Rianimazione, Azienda Universitaria Ospedaliera Consorziale - Policlinico Bari

Revisori esterni:

Maurizio Cecconi: Dipartimento Anestesia e Terapie Intensive, IRCSS Humanitas

Nicola Latronico: Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli studi di Brescia. Direttore, UO Anestesia e Rianimazione 2, Dipartimento di Anestesia, Rianimazione Emergenza Urgenza, ASST Spedali Civili di Brescia

Fabio Guaracino: Anestesia e Rianimazione Cardiotoracica, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA.

Utilizzatori Target: anestesisti rianimatori, chirurghi, pazienti adulti da sottoporre ad interventi chirurgici (esclusa la cardiocirurgia).

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

1a. In pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca la mortalità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

Non vi sono sufficienti evidenze di buona qualità a supporto dell'adozione di un protocollo GDT per ridurre la mortalità in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

1b. In pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca la mortalità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

Si suggerisce di adottare un protocollo GDT perioperatorio per ridurre la mortalità in pazienti adulti ad alto rischio da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

1c. In pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca la morbilità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

Si raccomanda l'adozione di un protocollo GDT perioperatorio per ridurre la morbilità in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

Si raccomanda l'adozione di un protocollo GDT perioperatorio per ridurre le complicanze postoperatorie in ambito renale, gastrointestinale ed infettivo.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza moderata.

2. Può essere utile l'adozione di scores clinici per valutare e calcolare il rischio di mortalità/morbilità in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Il gruppo di lavoro raccomanda l'adozione di un punteggio/sistema di stratificazione del rischio.

Raccomandazione forte a favore. Qualità dell'evidenza: moderata.

3. Monitoraggio emodinamico

3a-1 Esistono dei valori di Pressione Arteriosa da evitare nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Si suggerisce di evitare episodi ipotensivi (PAM inferiore a 65 mmHg).

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-2 Come va misurata la pressione arteriosa nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Si suggerisce nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca di misurare continuamente la pressione arteriosa (in modo invasivo e non) in quanto metodo più affidabile per individuare anche brevi periodi di instabilità emodinamica ed ipotensione.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-3 Come va misurata la pressione arteriosa nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Si suggerisce l'utilizzo di modalità invasive di misurazione della pressione arteriosa in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca con l'obiettivo di ottenere parametri ossimetrici (pressione e saturazione arteriosa dell'ossigeno, emoglobina) e metabolici (lattacidemia).

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-4 Il monitoraggio emodinamico funzionale è indicato nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Si suggerisce l'utilizzo di dispositivi per il monitoraggio emodinamico funzionale in grado di stimare e monitorare il volume di eiezione e la gittata cardiaca associati al calcolo del DO_2 , insieme con parametri dinamici quali la Variazione della pressione d'impulso (VPI) e la Variazione del volume di eiezione (VVE) in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-5 Quali parametri e protocolli di ottimizzazione emodinamica risultano essere più efficaci in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Il gruppo di lavoro non può raccomandare l'adozione di uno specifico parametro, monitoraggio o protocollo, ma raccomanda di monitorare i parametri emodinamici all'interno di protocolli GDT in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Raccomandazione forte a favore. Qualità dell'evidenza: alta.

3b. Un protocollo attivo è da preferire rispetto a un protocollo passivo per l'ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Non vi sono evidenze sufficienti per consigliare o meno l'adozione di un protocollo attivo o passivo in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

4. Quali tipologie di chirurgia possono più beneficiare dell'ottimizzazione emodinamica in termini di mortalità e morbilità nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Si raccomanda l'adozione di un protocollo GDT per ridurre la mortalità e la morbilità post-operatoria in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia addominale maggiore.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

Non vi sono evidenze sufficienti sulle altre tipologie di chirurgia.

5. Quale strategia di fluido terapia perioperatoria (liberale, restrittiva o "near to zero") ha un migliore impatto su morbilità e mortalità in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Il gruppo di lavoro suggerisce che nel periodo perioperatorio la strategia fluidica dovrebbe tendere ad ottenere un bilanciamento vicino allo zero in pazienti considerati normovolemici all'inizio dell'intervento chirurgico.

Un bilancio leggermente positivo potrebbe essere ammesso nelle prime 24 ore post intervento allo scopo di proteggere la funzione renale.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: moderata.

6. Qual è il ruolo dei farmaci nei protocolli di ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca nel ridurre mortalità e morbilità?

Il gruppo di lavoro suggerisce in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca l'impiego di farmaci inotropi, vasocostrittori, vasodilatatori solo quando i soli fluidi non sono sufficienti per ottimizzare l'emodinamica e aumentare SV/GC/DO₂.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

7) Esiste un reale vantaggio economico nell'ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Il gruppo di lavoro suggerisce di utilizzare dei protocolli GDT perioperatori in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca al fine di ottenere una significativa riduzione dei costi sanitari.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: molto bassa.

Indice

Sommario	pag 8
Introduzione e rationale	pag 9
Obiettivi e ambiti di applicazione della LG	pag 13
Metodologia della LG	pag 14
Raccomandazioni	pag 20
Raccomandazione 1	pag 20
Raccomandazione 2	pag 28
Raccomandazione 3	pag 30
Raccomandazione 4	pag 41
Raccomandazione 5	pag 44
Raccomandazione 6	pag 46
Raccomandazione 7	pag 47
Conclusioni	pag 49
Revisione esterna	pag 49
Applicabilità	pag 50
Aggiornamento delle LG	pag 52
Indipendenza editoriale	pag 52
Appendice 1	pag 53
Appendice 2	pag 58
Bibliografia	pag 59

Sommario

La gestione emodinamica perioperatoria, attraverso il monitoraggio e l'intervento su parametri emodinamici fisiologici allo scopo di migliorare la gittata cardiaca e la disponibilità di ossigeno (Goal-Directed Therapy – GDT), può migliorare gli esiti operatori. Tuttavia, un'indagine italiana ha rivelato che i protocolli emodinamici sono applicati solo dal 29,1% degli anestesisti. Lo scopo del presente lavoro è di fornire linee guida cliniche per un utilizzo razionale del trattamento emodinamico perioperatorio in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca, adattate per l'Italia e aggiornate con gli studi più recenti. Le linee guida sono state elaborate secondo NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e il sistema GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations). I principali quesiti sono stati formulati secondo il Sistema PICO (Popolazione, Intervento, Controllo, Outcome). Linee guida e revisioni sistematiche sono state identificate sui principali database di ricerca e la relativa strategia è stata aggiornata a giugno 2021. Non sono disponibili sufficienti dati di buona qualità a sostegno dell'adozione di un protocollo GDT per ridurre la mortalità, sebbene possa essere di aiuto in pazienti ad alto rischio. Il protocollo GDT perioperatorio è raccomandato per ridurre la mortalità. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa può aiutare ad individuare brevi periodi di instabilità emodinamica e ipotensione. La strategia sulla somministrazione di fluidi dovrebbe mirare ad un bilancio globale vicino allo zero in pazienti normovolemici all'inizio dell'intervento chirurgico e può essere ammesso un bilanciamento dei fluidi lievemente positivo per proteggere la funzione renale. Farmaci come inotropi, vasocostrittori e vasodilatatori dovrebbero essere usati solo nel caso in cui i fluidi da soli non siano sufficienti ad ottimizzare l'emodinamica. I protocolli perioperatori di GDT sono associati ad una riduzione dei costi, sebbene non sia stato eseguito in Italia nessuno studio sugli aspetti economici.

PAROLE CHIAVE: Periodo perioperatorio; Emodinamica; Fluidoterapia; Gittata cardiaca.



BOZZA

1. Introduzione e razionale

Il monitoraggio emodinamico perioperatorio comprende l'individuazione in tempo reale delle alterazioni fisiologiche (monitoraggio di allerta o passivo) e il conseguimento di obiettivi terapeutici (monitoraggio con target terapeutici o attivo) potenzialmente capaci di migliorare gli esiti. La frequenza cardiaca (FC) e la pressione arteriosa (PA) non sono sufficienti per rispondere a queste necessità e possono essere necessari il monitoraggio della gittata cardiaca (GC), della volemia e della perfusione tissutale. Una linea guida internazionale ed un documento di consenso^{1,2} hanno dimostrato che è utile evitare l'instabilità emodinamica per prevenire le complicanze d'organo³. Persino brevi periodi di pressione arteriosa media (PAM) inferiore a 65 mmHg possono causare danni ai reni e al miocardio⁴. La PAM è risultato dell'interazione fra GC e resistenze vascolari (Figura 1): ipnosi e analgesia adeguate, volemia perioperatoria⁵ e il corretto utilizzo di vasocostrittori e/o inotropi rappresentano fattori fondamentali per evitare l'ipotensione.

In seguito a interventi chirurgici maggiori, più del 30% dei pazienti va incontro a complicanze postoperatorie⁶ con aumento dei giorni di degenza e dei costi ospedalieri. Lo stress chirurgico rappresenta un fattore patogenetico chiave della morbilità/mortalità postoperatoria, aumentando la richiesta di ossigeno fino al 40%⁷. In uno studio condotto su pazienti chirurgici ad alto rischio⁸ si era evidenziato come i pazienti che sviluppavano un debito d'ossigeno prolungato andavano incontro ad un incremento di mortalità rispetto ai pazienti che erano in grado di compensare tale debito entro 24 (anche se con complicanze) o 6 ore (senza complicanze). Questa osservazione ha portato allo sviluppo della terapia specifica "goal-directed therapy" (GDT) anche detta "ottimizzazione emodinamica", una strategia che prevede monitoraggio e intervento su parametri fisiologici volti al miglioramento della gittata cardiaca e della disponibilità di ossigeno (DO₂) con il fine di evitare o compensare prima possibile il debito di ossigeno⁹. Alcuni studi randomizzati e controllati (RCT) e revisioni sistematiche^{10,11} hanno dimostrato che i protocolli GDT sono applicati solo dal 29,1% degli anestesisti¹².

Si ritiene che i pazienti ad alto rischio traggano benefici dalla GDT¹¹. Seppure costituiscano una piccola percentuale del totale dei pazienti (12%)¹³, essi contribuiscono per l'80% alla mortalità globale postoperatoria¹⁴. Nell'ambito della chirurgia elettiva addominale, la mortalità nei pazienti ad alto rischio è al 4,5%, arrivando all'8% in caso di resezioni intestinali¹³. In caso di interventi chirurgici urgenti o in emergenza la

mortalità aumenta fino al 12% e al 25% rispettivamente ¹³. Il rischio dipende dalle caratteristiche del paziente, quali morbilità, tipo, durata e contesto dell'intervento e/o dalla combinazione di entrambi ¹⁵. Per valutare il rischio di mortalità e morbilità sono stati proposti punteggi e valori di calcolo ^{13,16}.

Un'eccessiva somministrazione di fluidi in fase perioperatoria può causare acidosi, alterazioni della coagulazione, edema tissutale ed edema polmonare ^{17, 18}, mentre l'ipovolemia può portare a ipoperfusione, ipossia tissutale e debito d'ossigeno. Questo concetto è ben espresso graficamente dalla curva ad "U" descritta da Bellamy ¹⁹ (Figura 2) ed è stato confermato di recente da un ampio studio osservazionale ²⁰. È noto che pressione arteriosa media e frequenza cardiaca rimangono stabili anche con variazioni fino al 30% del volume ematico totale ²¹. Il loro impiego esclusivo non è, quindi, adatto nel guidare la fluido-terapia. Una terapia GDT basata su parametri diversi può migliorare l'esito perioperatorio ²². L'utilizzo di un catetere in arteria polmonare (PAC) permette la misurazione della pressione venosa centrale (PVC) e della pressione arteriosa polmonare di occlusione (Papo) (parametri statici), ma può esporre a complicanze dovute al posizionamento e alla permanenza intravascolare. Inoltre, PVC e Papo guidano con precisione la fluido terapia solo nel 50% dei pazienti ²³⁻²⁵.

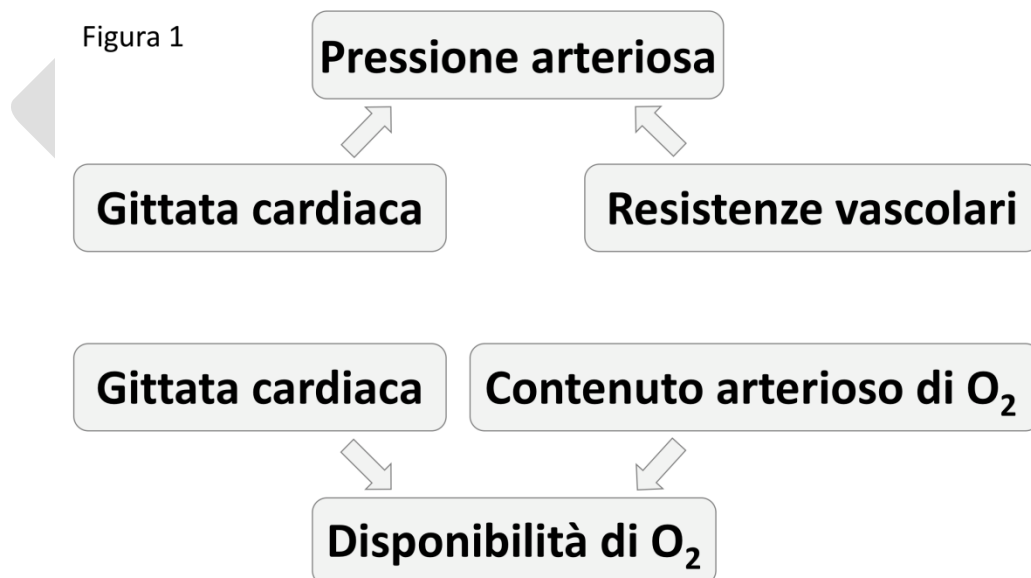


Figura 1. – La gittata cardiaca è un elemento determinante sia per l'ipotensione che per l'ipossia tissutale

Figura 2

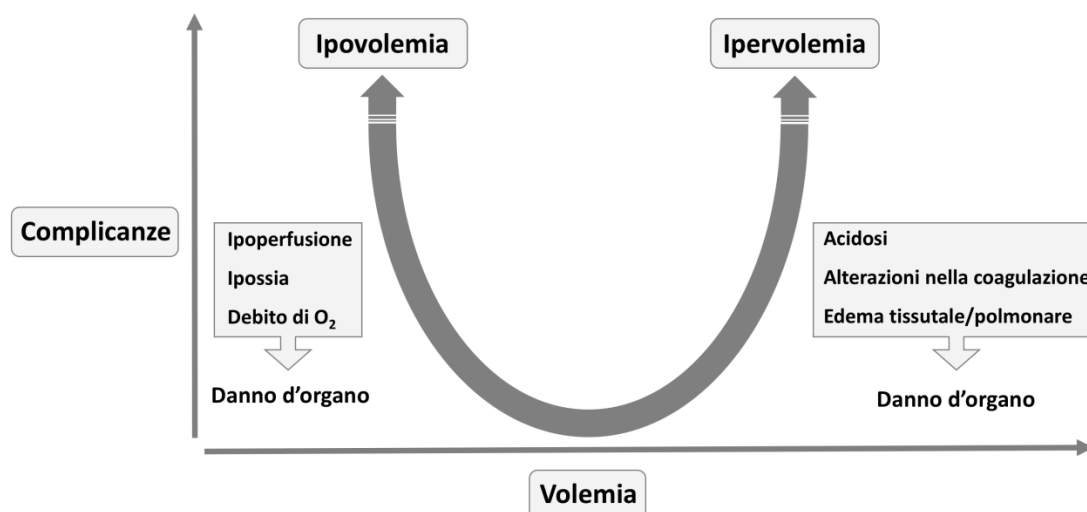


Figura 2. – La Curva a U che descrive l'associazione tra fluido terapia e complicazioni postoperatorie. [Modificato da Bellamy].¹⁹

Tabella 1. Parametri di monitoraggio emodinamico funzionale (modificati da Monnet et al.²⁷)

Parametro	Formula	Valori soglia
Variazione della pressione d'impulso (VPI o PPV)	$\frac{PP_{max}-PP_{min}}{PP_{media}} * 100$	12%
Variazione del volume di eiezione (VVE o SVV)	$\frac{SV_{max}-SV_{min}}{SV_{medio}} * 100$	12%
Variazione diametro vena cava inferiore	$\frac{Diametro_{max}-Diametro_{min}}{Diametro_{medio}} * 100$	12%
Variazione diametro vena cava superiore	$\frac{Diametro_{max}-Diametro_{min}}{Diametro_{medio}} * 100$	36%
Passive Leg Raising	Misura / variazione della GC	+10%
End Expiratory Occlusion Test (EEOT)	Misura / variazione della GC	+5%
Fluid challenge (500 mL)	Misura / variazione della GC	+15%

PI, Pressione d'impulso (sistolica-diastolica); VE, Volume di eiezione; GC, Gittata Cardiaca, SV Volume sistolico.

Le recenti linee guida europee sulla gestione dell'emorragia perioperatoria raccomandano chiaramente di evitare l'uso della pressione venosa centrale e della pressione di occlusione dell'arteria polmonare come uniche variabili per guidare la fluido terapia e l'ottimizzazione del precarico durante le emorragie gravi, favorendo la valutazione dinamica della reattività dei fluidi e la misurazione non invasiva della gittata cardiaca ²⁶. Nei pazienti in ventilazione meccanica, il monitoraggio emodinamico funzionale e dinamico sembra più preciso nel guidare la fluido terapia rispetto ai parametri statici ²⁷ (Tabella 1). L'inspirazione a pressione positiva riduce il ritorno venoso con una diminuzione transitoria della gittata del ventricolo destro e la conseguente diminuzione del volume di eiezione (VE) e della pressione arteriosa. Il contrario si verifica durante l'espiazione. L'ampiezza di questa variazione è proporzionale al grado di precarico-dipendenza del paziente. Se il cuore lavora sulla porzione piatta della curva di Frank-Starling, la Variazione della pressione d'impulso (VPI-o pulse pressure variation PPV) e la Variazione del volume di eiezione (VVE o stroke volume variation SVV) sono bassi, mentre, se il cuore lavora sulla porzione ascendente della curva di Frank-Starling VPI e VVE aumentano (Figura 3). Maggiori sono questi indici, maggiore sarà la probabilità che la GC aumenti dopo un carico di liquidi (reattività ai fluidi) ²⁸⁻³⁰.

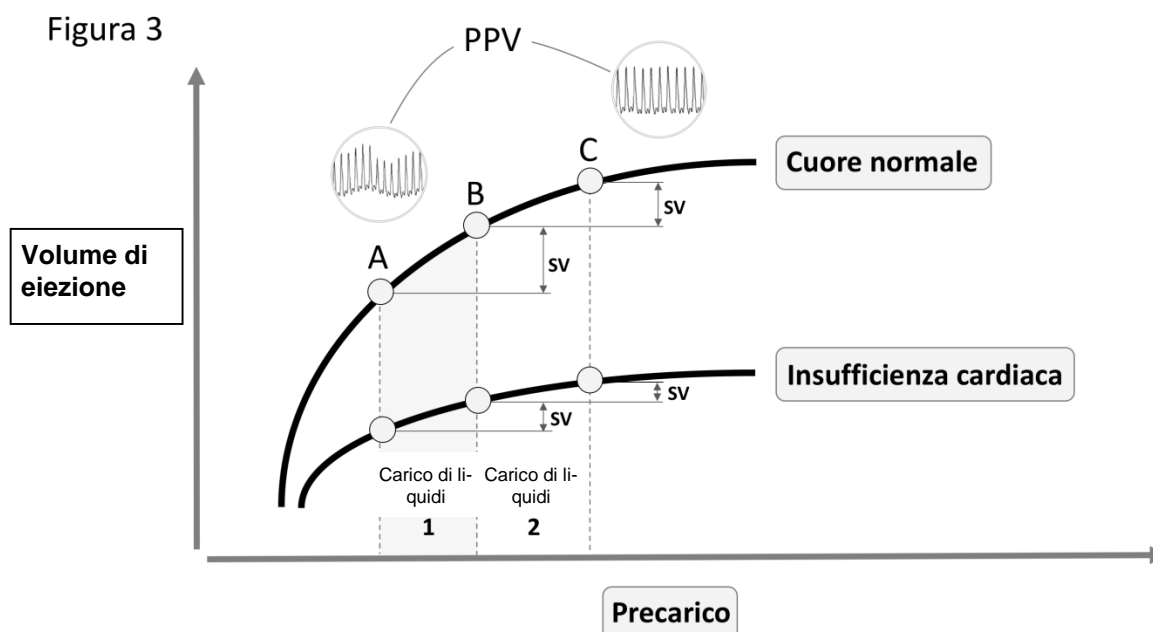


Figura 3. – Quando il cuore lavora sulla porzione piatta della curva di Frank-Starling (indipendenza del precarico), la Variazione della pressione d'impulso è bassa poiché le variazioni del precarico ventricolare indotte da ventilazione meccanica non causano modifiche significative del volume di eiezione. Invece, se il cuore lavora sulla porzione ascendente della curva (dipendenza del precarico), la Variazione della pressione d'impulso è elevata poiché le variazioni del precarico ventricolare indotte da ventilazione meccanica causano modifiche significative del volume di eiezione.

Il principio fondamentale della GDT è costituito dal raggiungimento degli obiettivi emodinamici³¹⁻³³ come DO₂, volume di eiezione/gittata cardiaca, parametri di reattività ai fluidi e parametri di ossigenazione quali la saturazione venosa centrale di ossigeno (ScvO₂), rapporto di estrazione dell'ossigeno (O₂ER) e livello dei lattati solitamente perseguiti all'avvio dell'intervento chirurgico e mantenuti nel periodo post-operatorio sulla base delle condizioni cliniche del paziente³⁴⁻⁴³.

2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG.

Lo scopo principale del presente lavoro è fornire linee guida cliniche per una gestione razionale emodinamica perioperatoria in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca. Altre società scientifiche internazionali hanno emanato linee guida sull'argomento⁴⁴⁻⁴⁸. Le presenti linee guida sono state orientate per l'Italia ed aggiornate con gli studi più recenti.

Obiettivo secondario è stato offrire al lettore un ausilio nella lettura e delle indicazioni fornite, offrendo anche una ampia parte introduttiva ed esplicativa onde evitare considerazioni imprecise circa l'interpretazione di dati di emodinamica "moderna" oggetto delle pubblicazioni menzionate.

Popolazione target: Pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca. I pazienti sono stati stratificati in pazienti a basso e ad alto rischio sulla base delle più recenti e validate scale di valutazione del rischio.

Ambiti di applicazione: setting perioperatorio (chirurgia maggiore non cardiaca). Le linee guida sono state formulate partendo da una revisione sistematica delle evidenze internazionali presenti in letteratura, ma successivamente è stata anche considerata la effettiva applicazione nell'ambito italiano, in termini di applicabilità, disponibilità di risorse, rapporti costo/beneficio.

Utilizzatori Target: anestesisti rianimatori che assistono pazienti adulti da sottoporre ad interventi chirurgici maggiori (esclusa la cardiocirurgia).

3. Metodologia della LG.

Le linee guida sono state elaborate secondo il NICE (National Institute for Health and Care Excellence)⁴⁹ e il sistema GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations)⁵⁰ per valutare:

- a) se esistono evidenze per rispondere a ogni quesito;
- b) l'efficacia dell'intervento;
- c) la forza dell'efficacia o l'incertezza dell'intervento;
- d) l'applicabilità dell'intervento.

Tabella 2. *Rappresentazione suggerita da GRADE⁵⁰ per qualità dell'evidenza e forza della raccomandazione.*

Qualità dell'evidenza	Simbolo
Alta	++++
Moderata	+++
Bassa	++
Molto bassa	+
Forza della raccomandazione	Simbolo
Forte per un intervento	↑↑
Debole per un intervento	↑?
Debole contro un intervento	↓?
Forte contro un intervento	↓↓

Composizione del panel

Secondo le linee guida italiane⁵¹, il gruppo di lavoro era composto da persone con competenze in emodinamica selezionate dalla Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) sulla base della comprovata esperienza clinica e professionale. Non sono state coinvolte altre figure professionali.

Interazione del panel e processi decisionali

In data 20/05/2020 la segreteria SIAARTI ha coordinato una riunione virtuale durante la quale è stata eseguita, in una prima fase, una formazione metodologica del Panel di esperti relativamente al sistema SNLG e è stato condiviso lo scopo della linea guida e la scelta di adattamento della *Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients* ⁽⁵²⁾. In una seconda fase della riunione è stato avviato uno *scoping workshop* durante il quale sono stati discussi i quesiti derivati dalla *Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients*.

Successivamente, il panel di esperti ha votato per confermare la lista dei quesiti già proposti dalla *Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients* e ha valutato e approvato la lista degli outcomes proposti per ogni quesito. I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- Population: popolazione di pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca;
- Intervention: intervento di ottimizzazione emodinamica perioperatoria;
- Comparator: confronto con la gestione terapeutica standard;
- Outcome: esiti riguardanti mortalità, morbilità post operatoria comprese le complicanze renali, cardiache, gastrointestinali e infettive. Le complicanze neurologiche non sono state considerate per la loro complessità e specificità poiché richiedono una valutazione specifica. Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes importanti e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

Revisione sistematica

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Cochrane Database of Systematic Reviews - The Cochrane Library -, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE -, - MEDLINE - e - EMBASE) (Materiale digitale supplementare 1: File di testo supplementare 1). Gli autori (NB, MG, LT, GB, SR, ADG e LL) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi

sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata a giugno 2021. Sono stati inclusi trials randomizzati controllati, revisioni sistematiche e meta-analisi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali.

Criteria di inclusione:

- Tipo di Pazienti. Sono stati considerati pazienti adulti (età pari o superiore a 18 anni) sottoposti a chirurgia maggiore, esclusa la cardiocirurgia.
- Tipo di intervento. La GDT è stata definita come il monitoraggio perioperatorio e la manipolazione dei parametri emodinamici per raggiungere valori normali o sovra - normali con i fluidi o in combinazione con la terapia inotropa.
- Tipo di confronto. Sono stati presi in considerazione RCTs, revisioni sistematiche e meta-analisi che confrontano gli effetti benefici e dannosi della GDT e della terapia emodinamica standard.
- Tipo di outcomes. Sono stati selezionati gli esiti riguardanti mortalità, morbilità post operatoria comprese le complicanze renali, cardiache, gastrointestinali e infettive. Le complicanze neurologiche non sono state considerate per la loro complessità e specificità poiché richiedono una valutazione specifica. Sono stati inoltre considerati i trials che riportavano gli effetti della GDT in termini di costi, riduzione della degenza ospedaliera e maggior turn-over dei pazienti.
- Tipi di studi. Studi controllati randomizzati che studiano la GDT perioperatoria. Non sono state imposte restrizioni relative a lingua, data di pubblicazione o stato. Sono state inoltre considerate le meta-analisi e le revisioni sistematiche sugli effetti della GDT perioperatoria.

Criteria di esclusione.

- Studi che coinvolgono popolazioni miste di pazienti critici, pazienti non chirurgici o pazienti postoperatori con sepsi o insufficienza d'organo.
- Studi che includono il trattamento di ottimizzazione emodinamica tardiva.
- RCTs senza descrizione o in cui non vi è nessuna differenza nelle strategie di ottimizzazione tra i gruppi, così come RCTs in cui la terapia è stata titolata allo stesso obiettivo in entrambi i gruppi o non è stata titolata a goals predefiniti.

GRADE propone di classificare la qualità delle prove come alta, moderata, bassa o molto bassa. In generale, meta-analisi, revisioni sistematiche e RCTs hanno una alta qualità mentre gli studi osservazionali hanno una bassa qualità. L'approccio GRADE⁽⁵⁰⁾ nel valutare la qualità delle evidenze considera la progettazione dello studio (RCTs o studi osservazionali) e poi affronta i fattori che possono ridurre o aumentare la qualità delle evidenze. Sono stati analizzati gli elementi seguenti: rischio di bias, coerenza tra i risultati dei diversi studi, disponibilità di evidenze dirette, rilevanza per la popolazione coinvolta, precisione della stima e possibili fattori di influenza sulla pubblicazione. Tutti questi fattori possono incrementare o ridurre la qualità dell'evidenza. Il rischio di bias è stato valutato considerando l'adeguatezza del processo di randomizzazione, di blinding e concealment, l'adeguatezza nel riportare gli outcomes e il follow up del paziente, l'aderenza al protocollo "intention to treat" nel caso di RCTs o l'aderenza agli standard PRISMA nel caso di meta-analisi.

La forza delle raccomandazioni è stata stabilita in base a:

- Qualità dell'evidenza: se la qualità dell'evidenza non fosse elevata, la forza della raccomandazione dovrebbe diminuire.
- Equilibrio tra benefici e rischi: in caso di una grande differenza tra i benefici (ad esempio, diminuzione della mortalità) e i rischi (ad esempio, effetti avversi), è probabile che venga formulata una forte raccomandazione (a favore o contro). Se la differenza è piccola, è più probabile che venga formulata una raccomandazione debole.
- Valori e preferenze dell'operatore e del paziente. Per ogni quesito clinico sono stati valutati eventuali benefici e se i rischi fossero bilanciati, considerando le preferenze degli operatori coinvolti. In caso di interventi che mostrino benefici con danni insignificanti, si può ragionevolmente ipotizzare che possano essere scelti anche dai pazienti. E' stata comunque effettuata una ricerca bibliografica per gli studi su preferenze dei pazienti, ma non sono stati trovati risultati.
- Costi: a differenza di altre variabili di risultato, i costi sono molto più variabili nel tempo, in aree geografiche diverse e a seconda delle diverse implicazioni. Quindi, sebbene il costo elevato riduca la possibilità di fare una raccomandazione forte, il contesto nel quale la raccomandazione è fatta sarà fondamentale nella valutazione finale dei costi. In questo caso è stata eseguita una ricerca in letteratura per studi sui costi presenti in letteratura nei diversi contesti, anche diversi da quello italiano.

L'intero processo di valutazione ha consentito di classificare la qualità delle evidenze per ciascun esito in quattro categorie: alta, moderata, bassa o molto bassa. La solidità delle evidenze è stata valutata da ogni componente del gruppo di studio in sessioni plenarie. In caso di valutazioni contrastanti, gli studi venivano rianalizzati e la questione veniva messa ai voti.

Le raccomandazioni sono state espresse specificandone la forza (forte o debole) e la direzione (a favore o contro). La ponderazione è stata applicata al risultato della qualità complessiva dell'evidenza, considerando i costi e l'applicabilità al contesto italiano. Le definizioni sono:

- raccomandazione forte a favore: i possibili benefici sono chiaramente superiori agli svantaggi;
- raccomandazione forte a sfavore: gli svantaggi sono chiaramente superiori ai possibili benefici;
- raccomandazione debole a favore: i possibili benefici sono probabilmente superiori agli svantaggi;
- raccomandazione debole a sfavore: gli svantaggi sono probabilmente superiori ai possibili benefici.

Il sistema GRADE⁵⁰ prevede che una raccomandazione possa non essere generata se l'effetto stimato non è sufficiente o i valori di preferenza e l'utilizzo delle risorse non sono conosciuti o sono variabili. In tali casi veniva chiesto al gruppo di studio di dichiarare un'incertezza sulla questione. Le raccomandazioni sono state successivamente valutate da un gruppo di esperti esterni di anestesiologia e terapia intensiva che hanno evidenziato i problemi di applicabilità delle linee guida, scegliendo di utilizzare criteri più conservativi di valutazione delle evidenze alla luce delle limitazioni dovute a eterogeneità dei risultati, assenza di evidenze scientifiche dirette (come nel caso dei quesiti 3a-b) o di studi di comparazione dirette (per es quesito 6) o studi condotti in realtà italiane (cfr quesito 7).

Quesiti fondamentali

1a. In pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca la mortalità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

1b. In pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca la mortalità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

1c. In pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca la morbilità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

2. Può essere utile l'adozione di scores clinici per valutare e calcolare il rischio di mortalità/morbilità in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
3. Monitoraggio emodinamico
 - 3a-1 Esistono dei valori di Pressione Arteriosa da evitare nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
 - 3a-2 Come va misurata la pressione arteriosa nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
 - 3a-3 Come va misurata la pressione arteriosa nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca?
 - 3a-4 Il monitoraggio emodinamico funzionale è indicato nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca?
 - 3a-5 Quali parametri e protocolli di ottimizzazione emodinamica risultano essere più efficaci in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
 - 3b. Un protocollo attivo è da preferire rispetto a un protocollo passivo per l'ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
4. Quali tipologie di chirurgia possono più beneficiare dell'ottimizzazione emodinamica in termini di mortalità e morbilità nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
5. Quale strategia di fluido terapia perioperatoria (liberale, restrittiva o "near to zero") ha un migliore impatto su morbilità e mortalità in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?
6. Qual è il ruolo dei farmaci nei protocolli di ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca nel ridurre mortalità e morbilità?
7. Esiste un reale vantaggio economico nell'ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

4. Raccomandazioni

1a. In pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca la mortalità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

1b. In pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca la mortalità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

Sintesi delle evidenze

Una meta-analisi ¹¹ su pazienti sottoposti a intervento chirurgico ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità in pazienti trattati con protocollo GDT (58 RCT, 8171 pazienti; OR 0,70. 95% CI 0,56-0,88). Non è stato messo in evidenza nessun effetto in studi con basso rischio di bias. In studi con mortalità del gruppo di controllo superiore al 10%, una meta regressione ha dimostrato un effetto significativo della GDT sulla mortalità, anche se questo effetto è stato determinato da studi ad alto rischio di bias. Un altro studio ⁵³ ha indicato che la GDT riduce la mortalità nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico (52 RCT, OR 0,66. 95% CI 0,50-0,87). L'analisi di sottogruppo ha confermato il risultato in pazienti ad alto rischio. Som e coll. ⁵⁴ si sono focalizzati sulla GDT guidata da parametri non invasivi in pazienti con chirurgia non cardiaca e non hanno riscontrato differenze nei valori di mortalità (OR 0,70. 95% CI 0,46-1,08). Un altro lavoro recente ⁵⁵ su studi che adottano solo la GDT, quest'ultima all'interno di un protocollo Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), versus terapia convenzionale non ha riscontrato nessuna differenza significativa nei valori di mortalità con un OR totale di 0,43 (95% CI 0,32-1,14, 18 RCT, 1725 pazienti). Una recente meta-analisi ⁵⁶ ha osservato in pazienti sottoposti a chirurgia addominale valori di mortalità a lungo termine dell'8,1% nel gruppo GDT e del 9,9% nel gruppo di controllo con RR di 0,80 (95% CI 0,64-99, P = 0,04). Tuttavia, la valutazione GRADE della qualità dell'evidenza è stata moderata, per l'alto rischio di bias degli studi inclusi. L'analisi di sottogruppo ha confermato un effetto significativo della GDT sulla mortalità nei pazienti ad alto rischio (RR 0,57, 95% CI 0,36-0,89, P = 0,01; I² = 51%). Infine, il recente lavoro di Messina et al ⁽⁵⁷⁾ non riporta differenze significative in termini di mortalità in pazienti sottoposti a chirurgia viscerale non cardiaca sottoposti a GDT.

Per quanto concerne l'esito di mortalità è stata effettuata un'analisi sulla mortalità sia totale sia dei sottogruppi secondo il rischio di mortalità di base del gruppo di controllo (> 10%). La qualità delle evidenze non è sufficiente a supportare l'adozione della GDT nel totale della popolazione (Tabella 3), mentre esiste un'evidenza moderata sul fatto che la mortalità possa essere ridotta in pazienti ad alto rischio (Tabella 3).

Tabella 3. - Sintesi dei risultati dell'effetto della GDT sulla mortalità nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

* Il rischio nel gruppo di intervento (con 95% CI) è basato sul rischio anticipato nel gruppo con terapia standard e sull'effetto relativo (con 95% CI).

CI: Confidence Interval (intervallo di confidenza); OR: Odds Ratio (rapporto di probabilità). GRADE: Working Group Grades on Evidence.

Certezza alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto vero sia vicino a quello stimato. Certezza moderata: siamo moderatamente convinti della stima dell'effetto: l'effetto vero è verosimilmente vicino a quello stimato, sebbene vi sia la possibilità che possa essere sostanzialmente differente. Certezza bassa: la nostra convinzione nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero può essere sostanzialmente differente da quello stimato. Certezza molto bassa: siamo molto poco

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	GDT	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalità globale												
59	studi randomizzati	serio	serio	non importante	non importante	nessuno	207/4177 (5.0%)	290/4105 (7.1%)	OR 0.68 (0.55 a 0.86)	21 meno per 1.000 (da 31 meno a 9 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Mortalità basso rischio												
43	studi randomizzati	serio	serio	serio	non importante	nessuno	145/3537 (4.1%)	148/3454 (4.3%)	OR 0.97 (0.76 a 1.23)	1 meno per 1.000 (da 10 meno a 9 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Mortalità alto rischio												
16	studi randomizzati	serio	serio	serio	non importante	forte associazione	62/640 (9.7%)	142/651 (21.8%)	OR 0.43 (0.30 a 0.60)	111 meno per 1.000 (da 141 meno a 75 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence Interval; OR: Odds ratio

convinti della stima dell'effetto: l'effetto vero è verosimilmente sostanzialmente differente da quello stimato.

Raccomandazione

1.a Non vi sono sufficienti evidenze di buona qualità a supporto dell'adozione di un protocollo GDT per ridurre la mortalità in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca (Tab. 3).

1.b Si suggerisce di adottare un protocollo GDT perioperatorio per ridurre la mortalità in pazienti adulti ad alto rischio da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa (Tabella 3).

Giustificazione di 1a e 1b

Studi sistematici con meta-analisi ^{10, 11, 53} indicano che la GDT perioperatoria riduce la mortalità. Sebbene i risultati presentino una bassa eterogeneità statistica, derivano da studi ad alto rischio di bias ed eterogeneità clinica per ciò che concerne la tipologia di chirurgia, pazienti e protocolli riducendo quindi la forza dell'evidenza. Altre meta-analisi che includono pazienti sottoposti a chirurgia esclusivamente addominale ⁵⁴⁻⁵⁶⁻⁵⁸ forniscono risultati tali da contribuire ad aumentare l'incertezza dell'evidenza. Pertanto, non ci sono evidenze sufficienti per proporre raccomandazioni in favore o contro l'adozione del protocollo GDT per ridurre la mortalità in una popolazione di pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca. Tuttavia, gli studi ^{10, 11, 53-56, 58} affermano che l'adozione della GDT può ridurre notevolmente la mortalità in pazienti ad alto rischio chirurgico. L'elevata eterogeneità clinica e l'alto rischio di bias indeboliscono la forza dell'evidenza. D'altra parte, l'importanza dell'outcome ed il suo impatto clinico, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, laddove anche la qualità dell'evidenza converge in maniera più chiara verso un effetto benefico della GDT in termini di riduzione di mortalità, ha fatto sì che il gruppo di studio con l'unanimità fra i suoi membri abbia deciso di emanare una raccomandazione a favore, con qualità dell'evidenza moderata. La raccomandazione è stata graduata come debole proprio alla luce della moderata qualità dell'evidenza. La valutazione del rapporto

benefici/rischio ha confermato la direzione della raccomandazione nei pazienti ad alto rischio, mentre il gruppo di studio ha ritenuto, pure alla luce dell'importanza dell'outcome esaminato, di assumere una posizione più conservativa nel caso della popolazione chirurgica generale, vista l'incertezza dell'evidenza da una parte e la complessità di applicare un protocollo GDT dall'altra, soprattutto in pazienti a basso rischio. Considerando inoltre la varietà della realtà italiana e quindi l'applicabilità reale di protocolli GDT su larga scala in tutti i pazienti chirurgici, il gruppo di studio ha ritenuto di promuovere l'applicazione di un protocollo GDT per ridurre la mortalità nei pazienti ad alto rischio, data l'elevata percentuale di mortalità postoperatoria in questa particolare categoria di pazienti.

Si è ritenuto che le preferenze sia degli operatori sia dei pazienti, alla luce di queste considerazioni, possano andare nella medesima direzione.

1c. In pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca la morbilità è ridotta dall'adozione di un protocollo GDT perioperatorio rispetto a terapie standard?

Sintesi delle evidenze

Numerose meta-analisi hanno valutato l'effetto della GDT sulle complicanze postoperatorie, intese sia come numero di pazienti con complicanze sia come complicanze per un singolo organo. Una revisione sistematica⁵⁴ ha dimostrato che il numero di pazienti che sviluppa una complicanza è significativamente ridotto dalla GDT rispetto alle terapie standard con un OR di 0,57 (95% CI = 0,43-0,75, $P < 0,0001$), anche se è stata osservata eterogeneità ($I^2 = 55\%$). Un'altra revisione sistematica⁵⁵ che include solo pazienti sottoposti a chirurgia addominale ha confermato la riduzione della morbilità postoperatoria nei pazienti sottoposti a GDT (RR 0,76, 95% CI 0,66-0,89, $P < 0,01$). Risultati simili sono stati riportati da un'altra revisione sistematica recente⁵⁸ con esclusione degli studi in cui è stato utilizzato il PAC come strumento di monitoraggio (studi meno recenti e ad alto rischio di bias). La GDT ha ridotto notevolmente le complicanze postoperatorie (RR 0,70, 95% CI = 0,62-0,79). Restringendo l'analisi a studi senza bias di allocazione o randomizzazione, è stata confermata la

riduzione. Tutti questi risultati confermano la conclusione formulata da Hamilton et al.¹⁰ in una revisione sistematica precedente (compresi pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca). Gli autori hanno riportato una riduzione dell'incidenza di complicanze postoperatorie considerando tutti gli studi (OR 0,34, 95% CI = 0,35-0,55, P<0.001) e sottogruppi di studi divisi per tipo di monitoraggio, obiettivi terapeutici, somministrazione di fluidi o fluidi/inotropi. La stessa riduzione è stata confermata analizzando studi a basso rischio di bias (valore Jadad ≥ 3) (OR 0,43, 95% CI 0,32-0,59, P<0.001) e studi pubblicati dopo l'anno 2000 (OR 0,28, 95% CI 0,29-0,50, P<0.0001). Messina et al.⁽⁵⁷⁾ confermano che una strategia GDT possa ridurre l'incidenza di complicanze perioperatorie in pazienti sottoposti a chirurgia viscerale. Recenti revisioni sistematiche che si focalizzano sulle singole complicanze d'organo postoperatorie confermano la riduzione statisticamente significativa dell'incidenza delle singole complicanze, indipendentemente dal rischio del paziente⁵⁹⁻⁶², sebbene tale dato non sia stato confermato in una recente meta-analisi che arruolava un numero inferiore di lavori⁽⁵⁷⁾. Un recente studio randomizzato controllato (RCT)⁶³ ha analizzato gli effetti della GDT in pazienti con rischio moderato-basso sottoposti a chirurgia maggiore: le complicanze postoperatorie moderate o gravi erano significativamente ridotte nel gruppo GDT rispetto al controllo (8,6% rispetto al 16,6%, P=0,018, OR =0,48, 95% CI = 0,27-0,89), indicando che i benefici della GDT sulla morbilità postoperatoria sono indipendenti dalla gravità di rischio del paziente.

Per quanto riguarda l'esito delle complicanze postoperatorie, è stata effettuata un'analisi sia sulla popolazione complessiva che sui sottogruppi in base al rischio di base del gruppo di controllo (mortalità > 10%) e al rischio di bias. Vi sono evidenze di alta qualità a sostegno dell'adozione della GDT nella popolazione complessiva (Tabella 4), così come in tutti i sottogruppi (Tabella 4).

Tabella 4. Sintesi dei risultati della GDT sulle complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

* Il rischio nel gruppo di intervento (con 95% CI) è basato sul rischio anticipato nel gruppo con terapia standard e sull'effetto relativo (con 95% CI).

CI: Confidence Interval (intervallo di confidenza); OR: Odds Ratio (rapporto di probabilità). GRADE: Working Group Grades on Evidence.

Certezza alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto vero sia vicino a quello stimato. Certezza moderata: siamo moderatamente convinti della stima dell'effetto: l'effetto vero è verosimilmente vicino a quello stimato, sebbene vi sia la possibilità che possa essere sostanzialmente differente. Certezza bassa: la nostra convinzione nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero può essere sostanzialmente differente da quello stimato. Certezza molto bassa: siamo molto poco convinti della stima dell'effetto: l'effetto vero è verosimilmente sostanzialmente differente da quello stimato.

Autore/i:
Domanda: GDT rispetto a placebo in ridurre le complicanze
Setting: perioperatorio
Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	GDT	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pazienti con complicanze												
52	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	1278/3162 (40.4%)	1558/3153 (49.4%)	OR 0.58 (0.46 a 0.73)	132 meno per 1.000 (da 184 meno a 78 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Pazienti a basso rischio con complicanze												
41	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	1068/2665 (40.1%)	1291/2660 (48.5%)	OR 0.61 (0.49 a 0.76)	120 meno per 1.000 (da 169 meno a 68 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Pazienti ad alto rischio con complicanze												
11	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	210/497 (42.3%)	267/493 (54.2%)	OR 0.53 (0.38 a 0.74)	157 meno per 1.000 (da 232 meno a 75 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Pazienti con complicanze trials ad alto rischio di bias												
18	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	209/713 (29.3%)	317/761 (41.7%)	OR 0.50 (0.33 a 0.75)	153 meno per 1.000 (da 226 meno a 68 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Pazienti con complicanze trials a basso rischio di bias												
34	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1069/2449 (43.7%)	1241/2392 (51.9%)	OR 0.61 (0.48 a 0.78)	122 meno per 1.000 (da 178 meno a 62 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Complicanze renali

Brienza e coll. ⁵⁹⁻⁶⁰ hanno dimostrato come la GDT perioperatoria riduce le lesioni renali acute (Acute Kidney Injury – AKI) in pazienti sottoposti a intervento chirurgico con OR di 0,64 (95% CI 0,50-0,83, P<0.001). Questo risultato è stato confermato in studi a basso di rischio di bias (valore Jadad ≥3). La bassa eterogeneità e inconsistenza statistiche sia nelle analisi principali che in quelle di sottogruppo rafforzano questo risultato. Uno studio successivo di Corcoran et al. ⁶⁴ ha confermato la riduzione di AKI nel gruppo GDT (OR 0,76, 95% CI 0,46-0,96, P=0.004). Una meta-analisi ⁵³ che comprende tutti gli studi pubblicati fino a Dicembre 2016 conferma la riduzione dell'AKI nei pazienti GDT (OR 0,73, 95% CI 0,58-0,92, P<0,007).

Complicanze gastrointestinali

Le complicanze gastrointestinali sia maggiori (ad esempio perdite anastomatiche, emorragia intra-addominale) che minori (ad esempio emesi, vomito) sono significativamente ridotte nei pazienti GDT rispetto ai pazienti di controllo (OR 0,29, 95% CI 0,17-0,50, P<0,001 e OR 0,55, 95% CI 0,33-0,91, P<0,001, rispettivamente) ⁶¹. Som et al. ⁵⁴ confermano la riduzione di tutte le complicanze gastrointestinali con un protocollo GDT (OR 0,37, 95% CI 0,17-0,77, P=0,008), ad eccezione delle perdite anastomatiche.

Complicanze infettive

La GDT riduce in maniera significativa il numero di complicanze infettive ⁶², con una elevata eterogeneità statistica (OR 0,40, 95% CI 0,28-0,58, P<0,00001, I² 69%). Analizzando le complicanze infettive specifiche,

la GDT è stata in grado di ridurre le infezioni correlate al sito chirurgico (Surgical Site Infections - SSI) (OR 0,58, 95% CI 0,46-0,74, $P < 0,001$, $I^2 0\%$) e questo risultato è stato confermato in studi a basso rischio di bias (OR 0,50, 95% CI 0,36-0,70, $P < 0,0001$). Nella stessa meta-analisi le polmoniti postoperatorie e le infezioni delle vie urinarie hanno mostrato una riduzione significativa (OR 0,71, 95% CI 0,55-0,92, $P = 0,009$ e OR 0,44, 95% CI 0,22-0,88, $P < 0,002$, rispettivamente). Entrambi i risultati sono stati confermati in studi a basso rischio di bias. Una recente meta-analisi⁶⁵ che include pazienti sottoposti a chirurgia addominale conferma che la GDT riduce in maniera significativa l'incidenza di infezioni correlate al sito chirurgico (OR 0,74, 95% CI 0,63-0,86, $P < 0,0001$, $I^2 4\%$). Una meta-analisi di Chong et al.⁵³ dimostra nel gruppo GDT rispetto al gruppo di controllo una ridotta incidenza della sepsi (OR 0,55, 95% CI 0,33-0,91, $P = 0,002$), della polmonite (OR 0,69, 95% CI 0,51-0,92, $P = 0,001$), di infezioni correlate al sito chirurgico o intra-addominali (OR 0,48, 95% CI 0,37-0,63, $P = 0,001$ e OR 0,65, 95% CI 0,45-0,93, $P = 0,002$, rispettivamente), mentre non viene riportata nessuna differenza in termini di infezioni delle vie urinarie.

Complicanze cardiovascolari

L'adozione della GDT potrebbe avere alcune limitazioni a causa del timore delle complicanze cardiache correlate alla somministrazione di fluidi e inotropi. Una meta-analisi⁶⁶ su pazienti sottoposti a interventi chirurgici non cardiaci ha dimostrato che i pazienti GDT avevano meno complicanze cardiovascolari generali (OR 0,54, 95% CI 0,38-0,76, $P = 0,002$), e nello specifico una minore incidenza di aritmie (OR 0,54, 95% CI 0,38-0,76, $P = 0,005$) e di edema polmonare (OR 0,54, 95% CI 0,35-0,85, $P = 0,007$). Di recente Chong et al.⁵³ hanno confermato una riduzione delle aritmie (OR 0,70, 95% CI 0,55-0,91, $P = 0,006$).

Raccomandazione

Si raccomanda l'adozione di un protocollo GDT perioperatorio per ridurre la morbilità in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

Si raccomanda l'adozione di un protocollo GDT perioperatorio per ridurre le complicanze postoperatorie in ambito renale, gastrointestinale ed infettivo.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza moderata (Tabella 4).

Giustificazione di 1C

Le revisioni sistematiche recenti hanno evidenziato che la GDT riduce la morbilità post-operatoria ^{10, 54, 56-62} indipendentemente dalla gravità del rischio del paziente. La riduzione delle complicanze totali è caratterizzata da eterogeneità statistica e clinica. Tuttavia, l'evidenza è elevata quando si analizzano singole complicanze postoperatorie, ad esempio di tipo renale, gastrointestinale ed infettivo. Sulla base del ruolo fondamentale dell'esito, il gruppo di lavoro ha valutato la raccomandazione come moderata, sia per le complicanze in generale sia per quelle singole. La raccomandazione è stata graduata come moderata sia alla luce dell'importanza degli outcomes in oggetto, sia per la qualità dell'evidenza. L'elevata e significativa differenza in termini di benefici rispetto ai rischi ha confermato la raccomandazione come forte. Inoltre, anche considerando i valori e le preferenze dell'operatore e del paziente, si è ragionevolmente ipotizzato che la GDT sia da preferire al fine di ridurre la morbilità peri-operatoria. Pur nella varietà della realtà italiana e nella diversa applicabilità reale di protocolli GDT su larga scala in tutti i pazienti chirurgici, il gruppo di studio ha ritenuto di promuovere l'applicazione di un protocollo GDT per ridurre la morbilità postoperatoria alla luce della rilevanza dell'outcome e della forza dell'evidenza scientifica a disposizione.

La raccomandazione è stata approvata all'unanimità da tutti i componenti del gruppo di studio per consenso.

2. Può essere utile l'adozione di scores clinici per valutare e calcolare il rischio di mortalità/morbilità in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Sintesi delle evidenze

L'indice di Lee è stato costruito per prevedere eventi cardiovascolari postoperatori avversi importanti (quali infarto del miocardio, edema polmonare, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco e blocco atrio-ventricolare) e comprende sei parametri (tipo di chirurgia, anamnesi di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, patologia cerebrovascolare, terapia con insulina e creatininemia > 2 mg/dL). Il sistema di punteggio derivato dal database dell'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program® (ACS NSQIP), a seguito dell'inserimento online del tipo di intervento chirurgico e di 21 elementi relativi alle

condizioni del paziente, effettua un calcolo sulla probabilità di mortalità e morbilità ⁶⁷. Le recenti linee guida della Società Europea di Anestesia ⁶⁸(ESA) e della Società Europea di Cardiologia ¹(ESC) confermano l'efficacia e la complementarità dei due sistemi. Le due Società sottolineano la forza dell'ACS NSQIP ¹ e suggeriscono che questo punteggio, sebbene non sia in grado di supportare decisioni specifiche, rappresenti un grosso aiuto nel definire i percorsi perioperatori del paziente. Il gruppo di lavoro ritiene, dunque, che l'ACS-NSQIP possa rappresentare un punteggio adatto allo scopo. L'ACS-NSQIP è stato validato su un database americano ricavato da 180 ospedali e oltre 200.000 pazienti ⁶⁹, ma non è stata eseguita alcuna applicazione sistematica nel contesto italiano. Poiché non esiste alcuno studio che valuti la correlazione tra i punteggi e l'efficacia della GDT, non è possibile stabilire quale sia il punteggio migliore per stratificare i pazienti che potrebbero beneficiare della GDT.

Raccomandazione

Il gruppo di lavoro raccomanda l'adozione di un punteggio/sistema di stratificazione del rischio.

Raccomandazione forte a favore. Qualità dell'evidenza: moderata.

Giustificazione

Nelle linee guida recenti sulla chirurgia non cardiaca, la Società Europea di Anestesia (ESA) ⁽⁶⁸⁾ e la Società Europea di Cardiologia (ESC)⁽¹⁾ suggeriscono di utilizzare almeno una delle due scale di valutazione del rischio, anche se non sviluppate in Europa: l'indice di Lee (o la sua versione aggiornata) ed il sistema di punteggio derivato dal database dell'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program® (ACS NSQIP) per classificare il rischio postoperatorio, con un grado di raccomandazione IB ¹. Entrambe le linee guida sono state valutate con sistema AGREE II. Le linee guida ESC pur sottolineando correttamente obiettivi ed ambiti di applicazione e il coinvolgimento degli stake -holders, presentano un minor rigore metodologico (non chiari i metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, l'aggiornamento della linea guida), a fronte di una esaustiva chiarezza espositiva e una adeguata applicabilità. Le linee guida ESA, d'altra parte, hanno raggiunto un punteggio AGREE II pari a 6 da parte di tutti gli esaminatori, e pertanto le raccomandazioni prodotte da queste

ultime linee guida sono state ritenute valide e applicabili nella pratica clinica. Inoltre, il gruppo di studio ritiene che l'utilizzo su larga scala di scale di valutazione del rischio nel peri-operatorio sia da promuovere su tutto il territorio nazionale al fine di meglio identificare i pazienti più "fragili", che necessitano pertanto di percorsi peri-operatori dedicati, di un monitoraggio intra e postoperatorio più attento e meticoloso. I benefici di questa strategia verosimilmente superano i rischi e pertanto si ritiene che l'adozione di sistemi di classificazione del rischio corrisponda anche alle esigenze di operatore e paziente. Non vi sono evidenze chiare su quale sistema di stratificazione del rischio sia il migliore, nè vi sono scores clinici derivati dalla realtà italiana; quindi, il gruppo di studio non ha evidenza disponibile per stabilire quale sia il punteggio migliore per stratificare i pazienti che potrebbero beneficiare della GDT. L'ACS-NSQIP è attualmente lo score più usato ed è stato validato su un ampio database americano. Alla luce di queste motivazioni, la raccomandazione è stata definita forte a favore dell'adozione di un sistema di stratificazione del rischio, con voto unanime di tutto il gruppo di lavoro. La forza dell'evidenza è moderata poiché non esiste alcuno studio che correli i punteggi di un sistema di rischio con l'efficacia della GDT, limitando pertanto la diretta trasmissibilità dei dati al contesto e l'imprecisione del risultato, anche se due recenti linee guida internazionali (ESA ed ESC) sottolineano la forza dell'ACS NSQIP¹ e suggeriscono che questo punteggio, sebbene non sia in grado di supportare decisioni specifiche, rappresenti un grosso aiuto nel definire i percorsi peri-operatori del paziente.

3. Monitoraggio emodinamico

3a-1 Esistono dei valori di Pressione Arteriosa da evitare nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

3a-2 Come va misurata la pressione arteriosa nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

3a-3 Come va misurata la pressione arteriosa nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca?

3a-4 Il monitoraggio emodinamico funzionale è indicato nei pazienti adulti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca?

3a-5 Quali parametri e protocolli di ottimizzazione emodinamica risultano essere più efficaci in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

3b. Un protocollo attivo è da preferire rispetto a un protocollo passivo per l'ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Sintesi delle evidenze

Una linea guida internazionale ed un documento di consenso ^{1, 2} hanno dimostrato che è utile evitare l'instabilità emodinamica per prevenire le complicanze d'organo ³. Persino brevi periodi di pressione arteriosa media (PAM) inferiore a 65 mmHg possono causare danni ai reni e al miocardio ⁴.

Non vi sono evidenze in letteratura circa l'utilizzo di modalità invasive di misurazione della pressione arteriosa in pazienti ad alto rischio. Il cateterismo arterioso invasivo resta a tutt'oggi il metodo più preciso per la misurazione della pressione arteriosa ⁷⁰, anche se l'innovazione tecnologica ha sviluppato nuove tecniche non invasive per il monitoraggio continuo della pressione arteriosa. Anche se c'è un accordo generale tra metodi invasivi e non invasivi, è previsto un ulteriore miglioramento prima che possano essere raccomandate tecnologie non invasive per l'utilizzo di routine in ambito clinico ⁷⁰, poiché possono essere imprecise quando si verifica un'instabilità cardiovascolare ⁷². I dispositivi invasivi permettono di stimare e monitorare il volume di eiezione e la gittata cardiaca associati al calcolo del DO₂, insieme con parametri dinamici quali la Variazione della pressione d'impulso (VPI) e la Variazione del volume di eiezione (VVE), che possono essere utilizzati per guidare la fluidoterapia perioperatoria. La fluidoterapia e l'ottimizzazione perioperatoria possono essere guidate da diversi parametri (tabella 5) e protocolli basati su DO₂, SV / CO, SVV, PPV, ScvO₂, O₂ER, lattacidemia, ecc. Poiché non è disponibile un confronto diretto di questi parametri, il gruppo di lavoro basa il giudizio su prove indirette.

Hamilton et al. ¹⁰ hanno dimostrato che, in pazienti chirurgici, la fluidoterapia guidata da Indice Cardiaco (IC) o DO₂ migliora l'esito. Di conseguenza, la revisione sistematica di Gurgel et al. ⁷³ ha dimostrato che l'ottimizzazione emodinamica guidata da GC, DO₂ e Consumo di Ossigeno (VO₂) riduce la mortalità postoperatoria e la disfunzione d'organo. Grocott et al. ⁷⁴ hanno dimostrato che un aumento perioperatorio del flusso sanguigno totale verso obiettivi esplicitamente definiti riduce le complicanze e la durata della degenza ospedaliera. Una meta-analisi aggiornata di Pearse et al. ⁷⁵ ha indicato che l'ottimizzazione emodinamica

basata su GC/DO₂ rispetto alla fluido-terapia classica comporta una riduzione di mortalità, di insufficienza renale e ARDS.

Sono in aumento gli studi di comparazione della fluido terapia guidata da parametri dinamici (VVE, VPI, Indice di variabilità pletismografia - PVI) e sono stati oggetto di revisioni sistematiche^{76,77}. Michard et al.⁷⁷ hanno analizzato 19 studi randomizzati controllati in cui la fluido terapia era guidata da parametri dinamici basati sull'analisi del pulse-contour con metodica non calibrata (uPC) rispetto alla terapia standard. La morbilità postoperatoria è risultata ridotta nel gruppo trattato con strumenti uPC (OR 0,46; 95% CI 0,30–0,70; P<0,001), così come l'incidenza di complicanze infettive, cardiache ed addominali. Sun et al.⁵⁶ hanno valutato 45 studi comprendenti 6344 pazienti nei quali la fluido terapia perioperatoria era stata guidata da parametri emodinamici (GC, IC, DO₂, SV, VVE, VPI, PVI) rispetto a un approccio convenzionale. I risultati hanno evidenziato che la fluidoterapia GDT riduceva la mortalità a breve (RR 0,75; 95% CI 0,61–0,91, P =0,004) e a lungo termine (RR 0,80; 95% CI 0,64–0,99, P =0,04) e le complicanze in generale (RR 0,76; 95% CI 0,68–0,85, P <0,0001). Soltanto in un RCT la morbilità è stata ridotta guidando la GDT su O₂ER⁷⁸.

Tuttavia, i parametri e i protocolli non sono interscambiabili, poiché situazioni cliniche diverse possono richiedere l'adozione di parametri e protocolli specifici. Alcuni protocolli si basano su parametri dinamici di risposta dei fluidi (VPI, VVE, variazione della pressione sistolica Systolic Pressure Variation [SPV], Indice di variabilità pletismografica Plethismographic Variability Index - PVI). I parametri dinamici mostrano minore accuratezza in alcuni contesti clinici (Tabella 6), poiché possono essere applicati solo in pazienti ventilati meccanicamente^{27,79}. Torace aperto, basso tidal volume (< 8 ml/kg), bassa compliance polmonare, basso rapporto frequenza cardiaca/frequenza respiratoria (<3,6), ipertensione addominale, scompenso ventricolare destro e tamponamento cardiaco, alterando le interazioni cardio-respiratorie, possono determinare valori falsi negativi (bassi valori di VPI e VVE in pazienti che rispondono ai fluidi) o positivi (alti valori in pazienti che non rispondono ai fluidi) degli indici dinamici^{27,75}. È necessario ricordare che la VPI è la misurazione diretta della differenza tra pressione sistolica e diastolica e può essere ottenuta tramite monitoraggio standard con software per il calcolo automatico. La VVE viene calcolata con metodi a contorno d'impulso e ottenuta con specifici algoritmi derivati da banche dati.



BOZZA

Tabella 5. – *Dispositivi di monitoraggio.*

Dispositivo	Tecnica	Invasività	Vantaggi	Limitazioni	Parametri diversi da CO
Invasivo					
PAC con bolo intermittente	Termo diluizione polmonare	+++++	Gold standard per la misurazione di CO. Misurazione diretta della pressione cardiaca e polmonare destra. Misura di SvO ₂ .	Intermittente. Invasivo. Può esporre a complicazioni legate al posizionamento e alla permanenza intravascolare.	PAP PaoP CVP SvO ₂
PAC semi continuo	Termo diluizione polmonare	+++++	Accurato e preciso. Buona correlazione con il metodo intermittente. Misura diretta della pressione cardiaca e polmonare destra. Misurazione di SvO ₂ .	Invasivo. Può esporre a complicazioni legate al posizionamento e alla permanenza intravascolare.	PAP PaoP CVP SvO ₂ RVEF RVEDV
Meno invasivo					
Analisi della forma d'onda arteriosa. Calibrato PiCCO™	Termo diluizione transpolmonare	+++	Linea arteriosa e venosa centrale. La misurazione della CO è indipendente sul ciclo respiratorio di ventilazione meccanica. Meno invasivo del PAC, ma ugualmente accurato e preciso.	Deve essere calibrato quando cambia l'impedenza arteriosa. Sensibile agli artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa.	EVLWI GEDVI ITBVI PVPI CFI, CPI GEF VVE, VPI SVR, dP/dt, ScvO ₂ http://www.pulsion.com/International-english/critical-care/

VolumeView/E V 1000 TM	Termo diluizione transpolmonare	+++	Linea arteriosa e venosa centrale. Sistema di monitoraggio che consente la termodiluizione transpolmonare e l'analisi della forma d'onda arteriosa calibrata e non calibrata battito per battito. Viene fornito un sistema non invasivo non calibrato, ovvero ClearSight TM .	Deve essere calibrato quando cambia l'impedenza arteriosa. Sensibile agli artefatti relativi al monitoraggio della forma d'onda arteriosa.	EVLWI GEDVI ITBVI PVPI GEF VVE, VPI SVR, ScvO ₂ HPI dP/dt, http://www.edwards.com/it/devices/Hemodynamic-Monitoring/EV1000
LiDCO-unity LiDCO ^{plus} TM	Diluizione transpolmonare al litio	++	Ha bisogno di una linea arteriosa e di una venosa periferica. Non è necessaria una linea venosa centrale. Monitoraggio della profondità dell'anestesia con la tecnologia BIS (LiDCO BIS).	Deve essere calibrato quando cambia l'impedenza arteriosa. Sensibile agli artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa. Ha bisogno di somministrazione di litio, con il potenziale delle interazioni farmacologiche.	VVE VPI SVR http://www.lidco.com/products/
Analisi della forma d'onda arteriosa. Vigileo TM non calibrato	Analisi della forma d'onda della pressione arteriosa. Algoritmo specifico	+	Monitoraggio continuo battito per battito	Sensibile agli artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa	VVE SVR http://www.edwards.com/it/devices/Hemodynamic-Monitoring/Vigileo-Monitor

MostCare™	Analisi della forma d'onda della pressione arteriosa. Algoritmo specifico	+	Monitoraggio continuo battito per battito. La stima è indipendente da parametri esterni (antropometrici) dell'impedenza circolatoria	Sensibile agli artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa.	CCE dP/dt Ea PPV, VVE, SPV DicPV SVR http://www.vygon.it/catalogo/monitoraggio-emodinamico/item/2352 -mostcare
LiDCO-unity minimally invasive™	Analisi della forma d'onda della pressione arteriosa. Algoritmo specifico	+	Monitoraggio continuo battito per battito. Monitoraggio della profondità dell'anestesia con la tecnologia BIS (LiDCO BIS).	Sensibile agli artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa.	BIS VVE VPI http://www.lidco.com/products/
Pro-AQT/ Pulsioflex™	Analisi della forma d'onda della pressione arteriosa. Algoritmo specifico	+	Monitoraggio continuo battito per battito della stima IC (tendenza IC)	Sensibile agli artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa.	VPI, VVE Dpmx CPI SVRI
Ecocardiografi a trans esofagea	Ultrasuoni	+	Ottimale per diagnosticare l'instabilità cardiovascolare	Dipende dall'operatore (ha bisogno di formazione). Non adatto a pazienti svegli. Non continuo.	Valutazione dei volumi ventricolari e della funzione sistolica e diastolica. Valutazione delle valvole cardiache. Parametri dinamici tramite Doppler valutazione dell'efflusso aortico e variazioni del diametro della vena cava in modalità M.
Doppler esofageo	Ultrasuoni	+	Moderata invasività. Raccomandato dalle linee guida del NICE.	Richiede formazione. Rischio di malposizionamento	FTc SD PV www.deltexmedical.com

Altri – Non invasivi LiDCOunity LiDCOrapid™	Non invasivo Tecnologia CNAP™	-	Monitoraggio continuo non invasivo della pressione arteriosa e della SV. Monitoraggio della profondità dell'anestesia con tecnologia BIS (LiDCO BIS). Indicato per l'analisi di tendenza.	Meno preciso dei dispositivi di monitoraggio invasivi e meno invasivi. Ha bisogno di una convalida della letteratura.	BIS VPI VVE
---	-------------------------------------	---	---	---	-------------------

(Continua)

Tabella 5. – Dispositivi di monitoraggio (continua).

Dispositivo	Tecnica	Invasività	Vantaggi	Limitazioni	Parametri diversi da CO
ClearSight™	Non invasivo Tecnologia Volume Clamp	-	Monitoraggio continuo non invasivo della pressione arteriosa e della SV. Indicato per l'analisi di tendenza.	Meno preciso dei dispositivi di monitoraggio invasivi e meno invasivi. Ha bisogno di una convalida della letteratura.	VVE SVR http://www.edwards.com/gb/devices/hemodynamic-monitoring/clearsight?WT.ac=eu_clearsightsystem

Ecocardiografia transtoracica	Ultrasuoni	-	Buono per diagnosticare l'instabilità cardiovascolare	Dipende dall'operatore (serve formazione). Adatto per pazienti svegli. Non continuo. Non sempre fattibile.	Valutazione dei volumi ventricolari e della funzione sistolica e diastolica. Valutazione delle valvole cardiache. Parametri dinamici tramite Doppler valutazione del efflusso aortico e variazioni del diametro della vena cava in modalità M.
USCOM™	Ultrasuoni	-	Rapido e non invasivo. Non serve una lunga formazione.	Non continuo. Pochi parametri disponibili oltre a SV. Basato su nomogrammi che potrebbero non essere precisi per i singoli pazienti	SVV www.uscom.com.au/
NICOM™	Bioreattanza	-	Rapido e non invasivo. Non serve una lunga formazione.	Difficile da applicare in sala operatoria a causa del posizionamento dei sensori. Cauterizzazione e patologie aortiche possono influenzare la misurazione.	SVV Algoritmo specifico sulla reattività dei fluidi - PLR TFC http://www.cheetah-medical.it/nicom.html
Masimo™ Root™	Pletismografia	-	Sistema integrato che fornisce il monitoraggio della profondità dell'anestesia, la saturazione di ossigeno arterioso, la stima non invasiva dell'emoglobina e la pletismografia per la reattività dei fluidi.	In caso di bassa perfusione periferica può essere meno accurato.	PVI http://www.masimo.com/home/root/overview/

PAC: catetere arterioso polmonare; CO: gittata cardiaca; IC: indice cardiaco; SvO₂: saturazione di ossigeno venoso misto; PAP: pressione arteriosa polmonare; PaoP: pressione di occlusione arteriosa polmonare; CVP: pressione venosa centrale; RVEF: frazione di eiezione ventricolare destra; RVEDV: volume diastolico finale ventricolare destro; EVLWI: Indice di liquido polmonare extra vascolare; GEDVI: Indice globale di volume finale diastolico; ITBVI: Indice di volume del sangue intra-toracico; PVPI: Indice di permeabilità polmonare vascolare; CFI: Indice di funzione cardiaca; CPI: Indice di potenza cardiaca; GEF: frazione globale di eiezione; VVE: variazione del volume di eiezione; PPV: variazione della pressione del polso; SVR: resistenza vascolare sistemica; SVRI: indice di resistenza vascolare sistemica; dP/dt: curva dell'eiezione sistolica; ScVO₂: saturazione di ossigeno venoso centrale; HPI: indice di probabilità di ipotensione; BIS: indice BISpectral; CCE: efficienza del ciclo cardiaco; Ea: elastanza arteriosa; SPV, variazione della pressione sistolica; DicPV, variazione della pressione dicrotica; Dpmx: curva massima dell'eiezione sistolica; NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; FTc: tempo di flusso corretto; SD: distanza dell'eiezione; PV: velocità di picco; PLR: sollevamento passivo delle gambe; TFC: contenuto di fluido toracico; PVI: Indice di variabilità pletismografica.

Tabella 6. *Limitazioni delle variabili dinamiche (modificata da Michard et al. ⁷⁹)*

Condizione clinica	Falsi positivi	Falsi negativi
HR/RR < 3,6		√
Aritmie	√	
TV < 8 mL/kg (IBW)		√
Ipertensione addominale	√	
Torace aperto		√
Atti respiratori spontanei	√	√

HR: frequenza cardiaca; RR: frequenza respiratoria; TV: Tidal Volume; IBW: Ideal Body Weight (peso corporeo ideale).

Raccomandazioni

3a-1 Si suggerisce di evitare episodi ipotensivi (PAM inferiore a 65 mmHg).

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-2 Si suggerisce nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca di misurare continuamente la pressione arteriosa (in modo invasivo e non) in quanto metodo più affidabile per individuare anche brevi periodi di instabilità emodinamica ed ipotensione.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza bassa.

3a-3 Si suggerisce l'utilizzo di modalità invasive di misurazione della pressione arteriosa in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca con l'obiettivo di ottenere parametri ossimetrici (pressione e saturazione arteriosa dell'ossigeno, emoglobina) e metabolici (lattacidemia).

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-4 Si suggerisce l'utilizzo di dispositivi per il monitoraggio emodinamico funzionale in grado di stimare e monitorare il volume di eiezione e la gittata cardiaca associati al calcolo del DO_2 , insieme con parametri dinamici quali la Variazione della pressione d'impulso (VPI) e la Variazione del volume di eiezione (VVE) in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

3a-5. Il gruppo di lavoro non può raccomandare l'adozione di uno specifico parametro, monitoraggio o protocollo, ma raccomanda di monitorare i parametri emodinamici all'interno di protocolli GDT in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca.

Raccomandazione forte a favore. Qualità dell'evidenza: alta.

3b. Non vi sono evidenze sufficienti per consigliare o meno l'adozione di un protocollo attivo o passivo in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca.

Giustificazione

L'evidenza scientifica ha evidenziato in questi anni che persino brevi periodi di pressione arteriosa media (PAM) inferiore a 65 mmHg possano causare danni ai reni e al miocardio, con conseguente aumento della morbilità e mortalità peri-operatoria. Non vi sono studi che direttamente analizzano gli effetti del monitoraggio emodinamico sull'incidenza di episodi ipotensivi, anche se il panel ha ritenuto che il monitoraggio di per sè sia uno utile strumento di alert nei confronti di eventuali episodi ipotensivi perioperatori. Il gruppo ha anche considerato l'applicabilità di tali raccomandazioni a livello italiano, ritenendo che la misurazione della pressione arteriosa nel peri-operatorio sia un gold standard consigliato in tutte le procedure anestesologiche. Pertanto, il gruppo di lavoro ha deciso di suggerire di misurare continuamente la pressione arteriosa (in modo invasivo e non) in quanto metodo più affidabile per individuare anche brevi periodi di instabilità emodinamica ed ipotensione. La forza della raccomandazione è stata definita come bassa perchè non ci sono evidenze dirette,

e la qualità dell'evidenza è stata classificata come bassa, data la grande imprecisione e l'impossibilità di reperire in letteratura dati diretti. La valutazione è stata decisa mediante consenso con l'unanimità di tutto il panel.

Non vi sono evidenze in letteratura circa l'utilizzo di modalità invasive di misurazione della pressione arteriosa in pazienti ad alto rischio, ma il gruppo di lavoro ha ritenuto di dover suggerire l'utilizzo di modalità invasive di misurazione della pressione arteriosa in pazienti ad alto rischio con l'obiettivo di ottenere parametri ossimetrici (pressione e saturazione arteriosa dell'ossigeno, emoglobina) e metabolici (lattacidemia) e quindi nell'ottica di assicurare a questa particolare categoria di pazienti un monitoraggio più attento e che fornisca informazioni più accurate. Sebbene il cateterismo arterioso invasivo rimanga il metodo più preciso per la misurazione della pressione arteriosa ⁷⁰, sono state sviluppate nuove tecniche non invasive per il monitoraggio continuo della pressione arteriosa. Anche se c'è un accordo generale tra metodi invasivi e non invasivi, è previsto un ulteriore miglioramento prima che possano essere raccomandate tecnologie non invasive per l'utilizzo di routine in ambito clinico ⁷¹, poiché possono essere imprecise quando si verifica un'instabilità cardiovascolare ⁷². Inoltre, il monitoraggio invasivo consente l'analisi della forma d'onda per estrapolare i parametri derivati da algoritmi specifici (quali GC, VPI e VVE). Tuttavia, il monitoraggio invasivo non è privo di svantaggi: richiede competenze e può determinare complicanze a livello locale. Pur non esistendo in letteratura una chiara evidenza circa i benefici del monitoraggio invasivo della pressione arteriosa, il gruppo di lavoro ne suggerisce l'impiego nel paziente ad alto rischio. Anche in questo caso, l'assenza di evidenza dirette ha fatto sì che la raccomandazione fosse classificata come debole, con una bassa qualità dell'evidenza, alla luce dell'elevata imprecisione e della assenza di dati diretti. La raccomandazione è stata approvata all'unanimità da tutti i componenti del gruppo di studio per consenso.

Inoltre, il monitoraggio funzionale invasivo e continuo della pressione arteriosa consente di stimare e monitorare il volume di eiezione e la gittata cardiaca associati al calcolo del DO_2 , insieme con parametri dinamici quali la Variazione della pressione d'impulso (VPI) e la Variazione del volume di eiezione (VVE). Questi ultimi parametri rappresentano una guida importante per il clinico per il trattamento fluidoterapico, soprattutto nel paziente chirurgico ad alto rischio. Alla luce di queste considerazioni, considerando anche la minor invasività, l'utilità dei dati ottenuti, e la relativa facilità di apprendimento nell'uso di tali sistemi di

monitoraggio (tutte caratteristiche che ne consentono una facile applicabilità in diversi contesti assistenziali), il gruppo di lavoro suggerisce l'impiego di un monitoraggio funzionale invasivo e continuo della pressione arteriosa nel paziente ad alto rischio. Anche in questo caso, l'assenza di evidenza dirette e l'elevata imprecisione hanno fatto sì che la raccomandazione fosse classificata come debole, con una bassa qualità dell'evidenza. La raccomandazione è stata approvata all'unanimità da tutti i componenti del gruppo di studio per consenso.

Per tutte queste considerazioni, il gruppo di lavoro ha ritenuto che le preferenze del paziente e dell'operatore, in assenza di evidenze dirette, alla luce dei potenziali benefici di un monitoraggio più preciso e dei parametri emodinamici ottenibili, a fronte dei rischi minori, possano confermare la forza della raccomandazione.

Le evidenze scientifiche concordano tutte nel dimostrare che il monitoraggio e l'ottimizzazione emodinamica perioperatoria (qualunque sia il goal del monitoraggio ed il sistema adottato) siano in grado di migliorare l'outcome, in termini di complicanze post-operatorie e di mortalità nei pazienti ad alto rischio. Non esistono studi di comparazione diretta sui vari devices e sui diversi protocolli di ottimizzazione, nè su l'efficacia di un protocollo passivo o attivo. Inoltre, l'evoluzione tecnologica ha fatto sì che ai più noti sistemi di monitoraggio emodinamico avanzato (ad esempio il catetere in arteria polmonare, a tutt'oggi il gold standard di riferimento, seppur invasivo e legato a complicazioni legate al posizionamento e alla permanenza intravascolare.), si siano affiancati altri sistemi, sia invasivi che meno invasivi. Questi sistemi hanno il vantaggio sicuramente delle minor invasività, insieme a fornire la possibilità di ottenere altri dati emodinamici. Gli svantaggi di questi sistemi sono rappresentati sostanzialmente da una minor accuratezza dei dati ottenuti, dalla necessità di calibrazioni frequenti, e dalla maggiore possibilità di artefatti legati al monitoraggio della forma d'onda arteriosa (tabella 5). La diffusione dei diversi sistemi di monitoraggio, poi, è estremamente variabile nel territorio italiano, così come la familiarità degli anestesisti rianimatori con i parametri ottenibili da questi devices, la conoscenza delle loro diverse applicazioni, limiti e possibilità di utilizzo. Pertanto, il gruppo di lavoro raccomanda di monitorare i parametri emodinamici all'interno di protocolli GDT in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca (qualunque sia il goal del monitoraggio ed il sistema adottato), con una raccomandazione forte e una alta qualità dell'evidenza, alla luce della robustezza del dato di letteratura. La

qualità dell'evidenza è stata valutata alta alla luce della scarsa variabilità ed imprecisione della stima dell'effetto.

Il gruppo di lavoro invece non può al momento esprimersi su uno specifico parametro, monitoraggio o protocollo, o sull'adozione di un protocollo attivo o passivo in pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca, alla luce assenza di prove dirette, così come suggerito da altre linee guida ⁴⁵⁻⁴⁸.

La raccomandazione è stata ottenuta per consenso con l'unanimità di tutto il gruppo di lavoro.

4. Quali tipologie di chirurgia possono più beneficiare dell'ottimizzazione emodinamica in termini di mortalità e morbilità nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Sintesi delle evidenze

Som et al.⁵⁴ hanno dimostrato che la GDT riduce la morbilità post-operatoria in pazienti sottoposti a chirurgia addominale (OR 0,48, 95% CI 0,48-0,80, P=0,005) e gastrointestinale (OR 0,59, 95% CI 0,37-0,92, P=0,02). L'analisi di sottogruppo che includeva esclusivamente pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica non mostrava alcuna differenza. La riduzione di morbilità è stata confermata da Rollins et al.⁵⁵ nella chirurgia addominale maggiore (RR 0,76, 95% CI 0,86-0,69, P=0,004) e da Rahbari et al.⁸⁰ nella chirurgia del colon-retto (OR 0,43, 95% CI 0,26-0,71, P=0,006). Altre meta-analisi ^{80,82} incentrate su pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare mostrano una riduzione della morbilità postoperatoria in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, ma non in quelli sottoposti a chirurgia vascolare. In questo contesto, il basso potere statistico degli studi rende inattendibile qualunque conclusione definitiva.

È stata condotta un'analisi sulla mortalità e sulla morbilità in sottogruppi sulla base della tipologia di pazienti sottoposti a intervento chirurgico. Non vi è sufficiente evidenza di qualità che supporti l'adozione della GDT in pazienti ortopedici e vascolari, mentre vi è evidenza di alta qualità secondo la quale la mortalità e la morbilità possono essere ridotte in pazienti sottoposti a chirurgia addominale (Tabella 7).

Tabella 7. Sintesi degli effetti della GDT in diversi pazienti sottoposti a intervento chirurgico,

* Il rischio nel gruppo intervento (con 95% CI) è basato sul rischio anticipato nel gruppo con terapia standard e sull'effetto relativo (con 95% CI).

CI: Intervallo di confidenza; OR: Odds ratio (rapporto di probabilità). GRADE: Gradi dell'evidenza del gruppo di lavoro. Certezza alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto vero sia vicino a quello stimato. Certezza moderata: siamo moderatamente convinti della stima dell'effetto: l'effetto vero è verosimilmente vicino a quello stimato, sebbene vi sia la possibilità che possa essere sostanzialmente differente. Certezza bassa: la nostra convinzione nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero può essere sostanzialmente differente da quello stimato. Certezza molto bassa: siamo molto poco convinti della stima dell'effetto: l'effetto vero è verosimilmente sostanzialmente differente da quello stimato.

Autore:

Domanda: GDT rispetto a placebo in paz chirurgici

Setting: ridurre mortalità e morbilità

Bibliografia: [Intervention] for GI complication. Database delle Revisioni Sistematiche Cochrane [Anno], Numero [Numero].

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	GDT	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalità chirurgia ortopedica												
6	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	serio	nessuno	14/286 (4.9%)	16/267 (6.0%)	OR 0.81 (0.31 a 2.11)	11 meno per 1.000 (da 41 meno a 59 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Mortalità chirurgia addominale maggiore												
36	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	non importante	forte associazione	147/3110 (4.7%)	205/3082 (6.7%)	OR 0.67 (0.51 a 0.89)	21 meno per 1.000 (da 31 meno a 7 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Mortalità chirurgia vascolare												
8	studi randomizzati	serio	non importante	non importante *	serio	nessuno	11/322 (3.4%)	7/260 (2.7%)	OR 1.14 (0.36 a 3.57)	4 più per 1.000 (da 17 meno a 63 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Complicanze chirurgia addominale maggiore												
31	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	non importante	forte associazione	847/2093 (40.5%)	986/2110 (46.7%)	OR 0.72 (0.59 a 0.87)	80 meno per 1.000 (da 126 meno a 34 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. difficile applicabilità

Raccomandazione

Si raccomanda l'adozione di un p
in pazienti adulti da sottoporre a c

Raccomandazione debole a favore

GDT per ridurre la mortalità e la morbilità post-operatoria
addominale maggiore.

dell'evidenza: bassa (Tabella 7).

Non vi sono evidenze sufficienti sulle altre tipologie di chirurgia.

Giustificazione

Il gruppo di studio raccomanda l'adozione della GDT per ridurre la mortalità e la morbilità postoperatoria in pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore. La concordanza dei dati in letteratura e l'importanza dell'esito fanno sì che la raccomandazione sia debole, a fronte di una elevata eterogeneità statistica. La raccomandazione è stata graduata come debole a causa della qualità bassa dell'evidenza. L'elevata e significativa differenza in termini di benefici rispetto ai rischi ha confermato la raccomandazione come . Inoltre, anche considerando i valori e le preferenze dell'operatore e del paziente, si è ragionevolmente ipotizzato che la GDT sia da preferire al fine di ridurre la mortalità e la morbilità peri-operatoria. Pur nella varietà della realtà italiana e nella diversa applicabilità reale di protocolli GDT su larga scala in tutti i pazienti chirurgici, il gruppo di studio ha ritenuto di promuovere l'applicazione di un protocollo GDT per ridurre la mortalità e la morbilità postoperatoria in pazienti da sottoporre a chirurgia addominale maggiore alla luce della rilevanza dell'outcome, il chiaro effetto benefico a fronte dei rischi connessi e dell'evidenza scientifica analizzata. Nella maggior parte degli studi la chirurgia addominale è stata condotta per via laparotomica. La raccomandazione è stata approvata all'unanimità da tutti i componenti del gruppo di studio per consenso.

Per quanto riguarda le altre chirurgie, in letteratura non vi sono dati in termini di riduzione di mortalità dopo applicazione di un protocollo GDT perioperatorio. I dati riguardanti la riduzione di morbilità, pur mostrando un effetto benefico, sono gravati da una bassa certezza di evidenza sia in termini di numerosità del campione sia in termini di stima dell'effetto. Pur alla luce della rilevanza dell'outcome e dei potenziali effetti benefici, il gruppo di studio ritiene che non ci sia evidenza sufficiente per l'applicazione di un protocollo GDT in altri ambiti diversi dalla chirurgia addominale maggiore, anche perché risulta ancora poco chiaro il rapporto rischi/benefici. Pertanto, nessuna raccomandazione può essere al momento proposta per gli altri tipi di chirurgia.

5. Quale strategia di fluido terapia perioperatoria (liberale, restrittiva o “near to zero”) ha un migliore su morbilità e mortalità in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Sintesi delle evidenze

Sono state individuate otto revisioni sistematiche^{64, 80, 83-88}. Le prime meta-analisi^{64, 80} che si limitano agli anni 2009 e 2012 già evidenziavano come una strategia GDT sembrava risultare in una minore incidenza di complicanze postoperatorie rispetto a una strategia fluidica liberale, mentre non vi erano evidenze rispetto a una strategia restrittiva. Inoltre, l'elevata eterogeneità clinica e il basso numero di studi inclusi limitavano la forza dell'evidenza.

Pang et al.⁸³ hanno preso in considerazione 10 studi su pazienti sottoposti a interventi chirurgici addominali. Un regime di fluido terapia ristretta perioperatoria ha ridotto le complicanze infettive (OR = 0,54; CI 95% = 0,39-0,74, P = 0,001), polmonari (OR = 0,49; 95% CI 0,26-0,93; P = 0,03) e cardiache (OR = 0,45; 95% CI 0,29-0,69; P = 0,003), senza alcun effetto sulle complicanze renali e gastrointestinali e sulla mortalità postoperatoria. Boland et al.⁸⁴ non hanno evidenziato differenze nelle complicanze postoperatorie fra le strategie restrittive e liberali. Tuttavia, c'è stata una significativa eterogeneità statistica fra gli studi e la struttura di valutazione dei bias è stata asimmetrica. L'analisi degli effetti casuali non ha evidenziato alcuna differenza nella mortalità. Schol et al.⁸⁵ hanno analizzato 12 RCTs per un totale di 1397 pazienti e dimostrato che nel gruppo restrittivo rispetto al gruppo liberale un numero inferiore di pazienti ha avuto complicanze (RR 0,65, 95% CI 0,55-0,78). L'incidenza complessiva di complicanze (RR 0,57; CI 95%, 0,52-0,64), di rischio di infezione (RR 0,62; CI 95%, 0,48-0,79) e la necessità di trasfusioni (RR 0,81; CI 95%, 0,66-0,99) sono risultate inferiori⁸⁶. Chen et al.⁸⁷ hanno analizzato 4 RCTs e 2 studi osservazionali in 846 pazienti sottoposti a pancreatico-duodenectomia. Non è stata osservata nessuna differenza di mortalità intra-ospedaliera, a 30 e 90 giorni.

Infine, una recentissima revisione sistematica con meta-analisi⁽⁸⁸⁾ in pazienti sottoposti a chirurgia addominale elettiva non ha evidenziato nessuna differenza di mortalità e grave morbidità, sebbene sia stato riscontrato una minore incidenza di danno renale nel gruppo liberale.

Recentemente, un ampio studio RCT pragmatico ha confrontato le strategie con fluidi restrittive e liberali nelle prime 24 ore postoperatorie su 3000 pazienti⁸⁹. Il gruppo restrittivo ha mostrato una incidenza maggiore di infezioni del sito chirurgico (SSI) (P=0,02), AKI (P<0,001) e terapia di supporto renale (P=0,048). Il gruppo liberale aveva avuto un incremento di peso nelle prime 24 ore di soli 1,6 kg (IQR 0,0 – +3,6), mentre il gruppo

restrittivo di 0,3 kg (IQR -1,0 – +1,9). Di conseguenza, i regimi applicati sono lontani dalle strategie permissive o liberali “classiche”⁹⁰. Un aumento di peso < 2 kg è considerato accettabile da ERAS⁹¹..

Raccomandazione

Il gruppo di lavoro suggerisce che nel periodo perioperatorio la strategia fluidica dovrebbe tendere ad ottenere un bilanciamento vicino allo zero in pazienti considerati normovolemici all’inizio dell’intervento chirurgico. Un bilanciamento leggermente positivo potrebbe essere ammesso nelle prime 24 ore post intervento allo scopo di proteggere la funzione renale.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell’evidenza: moderata.

Giustificazione

La forza della raccomandazione è influenzata da alcuni fattori: una definizione chiara della fluido terapia perioperatoria standard e restrittiva è stata proposta solo nel 2009 da Rahbari et al.⁸⁰, mentre la maggior parte delle meta-analisi sul tema sono state condotte precedentemente. Inoltre, l’eterogeneità delle definizioni potrebbe aver influenzato i risultati degli studi. Un altro effetto potenzialmente confondente va trovato nella variabilità del livello di gravità del rischio dei pazienti e nella tipologia di intervento chirurgico. Le revisioni sistematiche recenti non evidenziano nessuna differenza di mortalità, ma una tendenza verso la riduzione di morbilità in gruppi ristretti. La precisione della stima dell’effetto è stata classificata come moderata, così come la presenza di evidenze dirette. Pertanto, la qualità dell’evidenza è stata classificata come moderata.

Nell’analisi del rapporto rischio/beneficio, va sottolineato che un’eccessiva ed inappropriata somministrazione di fluidi nell’intra- e post-operatorio comporta acidosi, alterazioni della coagulazione, edema tissutale ed edema polmonare, laddove un’eccessiva restrizione nella somministrazione degli stessi può portare ad ipovolemia con ipoperfusione, ipossia tissutale e debito d’ossigeno¹⁹.

Alla luce dell’incertezza del risultato, l’analisi del rapporto costo/beneficio così come quella delle preferenze dei pazienti non permette di effettuare una valutazione definitiva, pertanto la raccomandazione di un bilancio vicino allo zero in pazienti considerati normovolemici all’inizio dell’intervento chirurgico o di un

bilanciamento leggermente positivo allo scopo di proteggere la funzione renale è stata votata come debole all'unanimità del gruppo di lavoro, mediante consenso.

BOZZA

6. Qual è il ruolo dei farmaci nei protocolli di ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca nel ridurre mortalità e morbilità?

Sintesi delle evidenze

Nel 1993 Boyd et al.⁹² hanno osservato un aumento del DO₂ pre e postoperatorio con fluidi e dopexamina rispetto al controllo con riduzione della mortalità (5,7% contro 22,2%, P=0,015) e delle complicanze (0,68±0,16 contro 1,35±0,20. P=0,008). In un altro studio GDT⁹³ il monitoraggio con catetere arterioso polmonare era utilizzato per massimizzare il DO₂ con somministrazione di dobutamina. Lo studio RCT fu interrotto poiché il gruppo controllo (terapia con soli fluidi) presentava una mortalità significativamente maggiore rispetto al gruppo con dobutamina (9/18 contro 3/19, P=0<0,05). Gli stessi autori, anni dopo, hanno realizzato uno studio simile⁹⁴, osservando una riduzione delle complicanze cardiovascolari (13/25 contro 4/25, P <0,05), ma con nessuna differenza nei tassi di mortalità. Jhanji et al.⁹⁵ hanno ottimizzato il volume di eiezione con basse dosi di dopexamina, mostrando un miglioramento del flusso microcircolatorio e dell'ossigenazione, senza differenze di esito. Pearse et al.⁹⁶ hanno randomizzato 62 pazienti a GDT con dopexamina dopo utilizzo di fluidi e 60 pazienti con terapia standard. Un numero minore di pazienti GDT svilupparono complicanze (44% contro 68%, P=0,003), ma non furono osservate differenze nella mortalità. In chirurgia oncologica⁹⁷ un protocollo GDT basato su fluidi e dopamina in caso di SV indicizzato (SVI) inferiore a 35 ml/m² e VVE <15% hanno ridotto le complicanze. Una recente meta-analisi⁹⁸, comprendente studi che hanno adottato sia fluidi sia inotropi/vasocostrittori per GDT, ha evidenziato una riduzione delle complicanze (OR=0,45, 95% IC 0,34-0,60; P<0,001), più evidente nei pazienti ad alto rischio (OR=0,27, 95% IC 0,15-0,51; P<0,0001). Una revisione sistematica della letteratura⁹⁹ ha compreso due studi^{100,101} che hanno comparato la GDT guidata da fluidi rispetto alla GDT con dose fissa di dopexamina. Non è stato osservato nessun miglioramento degli esiti.

Raccomandazione

Il gruppo di lavoro suggerisce l'impiego di farmaci inotropi, vasocostrittori, vasodilatatori solo quando i soli fluidi non sono sufficienti per ottimizzare l'emodinamica e aumentare SV/GC/DO₂.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

Giustificazione

Nel millennio passato l'obiettivo della GDT era di ottenere valori sopramassimali di DO_2 , utilizzando non solo fluidi e sangue, ma anche inotropi, vasocostrittori e vasodilatatori guidati da monitoraggio con catetere arterioso polmonare (PAC). Nel nuovo millennio il monitoraggio emodinamico tende a virare verso sistemi meno invasivi e verso una maggiore accuratezza nel manipolare il volume di eiezione (SV) con fluidi attraverso parametri dinamici. In questo contesto i farmaci hanno un ruolo marginale. Tuttavia, i vasocostrittori per aumentare la pressione arteriosa media (PAM) e gli inotropi per aumentare il volume di eiezione, quando i fluidi non sono sufficienti, rappresentano le scelte più comuni in ambito clinico. Tutti i protocolli GDT prevedono l'impiego di questi farmaci solo dopo che la fluidoterapia non abbia raggiunto lo scopo previsto. Nessuno studio recente ha confrontato la GDT con farmaci rispetto alla GDT con fluidi.

Alla luce di queste considerazioni, la qualità dell'evidenza è stata classificata come bassa, alla luce dell'elevata imprecisione e dell'assenza di dati diretti. Considerando i potenziali rischi derivanti dalla somministrazione di inotropi e vasocostrittori (ischemia miocardica o periferica, acidosi), l'analisi del rapporto costo/beneficio così come delle preferenze dei pazienti ha fatto sì che la forza della raccomandazione sia stata classificata dal gruppo di lavoro per consenso come debole a favore. Tale consenso è stato raggiunto con l'unanimità dei voti del panel.

7) Esiste un reale vantaggio economico nell'ottimizzazione emodinamica in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca?

Sintesi delle evidenze

Un'analisi retrospettiva francese compiuta su 2.388 pazienti ⁶ ha dimostrato che le complicanze postoperatorie sono presenti nel 36% dei pazienti con un incremento della degenza ospedaliera di 17 giorni e con un incremento dei costi superiore a 13.000,00 euro per paziente. Adottando la GDT nel 65% dei pazienti, il costo potrebbe essere ridotto tra 600 e 1.100 euro per paziente. Michard et al. ¹⁰² hanno analizzato un database comprendente 204.680 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca in 541 ospedali americani. Il

costo medio è risultato inferiore del 30% nei pazienti senza complicanze rispetto a pazienti con complicanze. Ogni dollaro USA speso per miglioramenti tecnici e delle conoscenze nell'adozione della GDT ha portato un ritorno economico netto che va da 2,5 a 4 dollari. Se la GDT diminuisce la morbilità postoperatoria del 17-29% ⁷⁵, il risparmio economico è compreso fra 754 e 1286 dollari USA per paziente. Due fattori sembrano influenzare il risparmio: il tasso di morbilità effettivo (maggiore è il tasso di morbilità, maggiore è il risparmio quando tutti i pazienti ricevono GDT) e il costo delle complicanze (più alto è il costo, maggiore è il risparmio). I tassi di morbilità effettivi variavano dal 20,2% per le gastrectomie al 67,7% per le esofagectomie e il costo delle complicanze variava da 5.413 dollari per una frattura del femore a 30.542 dollari per esofagectomie. Un altro costo importante è rappresentato dai “non ricoveri” di altri pazienti a causa del prolungarsi della degenza ospedaliera e delle riammissioni di pazienti con complicanze. Considerando un aumento della degenza di 3 giorni per i pazienti con complicanze ed un numero di 76.807 pazienti con complicanze, si calcola una perdita netta di 230.421 (3×76.807) giorni di degenza. Se la GDT riduce il numero di pazienti con complicanze del 17-29% ⁷⁵, il numero di giorni di ricovero persi si riduce a 163.599-191.250 con un aumento netto della rotazione dei pazienti ricoverati. Considerando una durata media della degenza ospedaliera di 5 giorni in tutti i sottogruppi chirurgici, l'adozione della GDT consentirebbe il ricovero di 3.134-5.346 nuovi pazienti all'anno nei 541 ospedali dello studio. I vantaggi della GDT sono stati ulteriormente analizzati in altri due studi ^{103,104} che hanno dimostrato che la GDT può produrre un risparmio netto del 25% e che la proporzione fra utili e spese per l'attuazione della GDT in chirurgia maggiore ammonta a 3 dollari. Legrand et al. ¹⁰⁵ hanno dimostrato che il dispositivo utilizzato per la GDT non incide sui costi.

Raccomandazione

Il gruppo di lavoro suggerisce di utilizzare dei protocolli GDT perioperatori in pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca al fine di ottenere una significativa riduzione dei costi sanitari.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: molto bassa.

Giustificazione

In seguito a intervento chirurgico maggiore, almeno il 30% dei pazienti ⁶ sviluppano complicanze che causano un notevole aumento dei giorni di degenza ospedaliera, nuovi ricoveri, e perdita dei ricoveri programmati e della rotazione dei ricoveri. Poiché la GDT può diminuire il numero di complicanze postoperatorie con valori che vanno dal 17 al 29% ⁷⁵, l'adozione della GDT può ridurre, in contesti chirurgici specifici, i costi diretti e indiretti. Anche l'analisi dell'importanza dell'outcome e dei benefici (riduzione di morbilità postoperatoria e quindi di costi) rispetto ai rischi fa sì che la raccomandazione sia a favore. Le preferenze del paziente e dell'operatore sono verosimilmente da ritenersi a favore di un protocollo GDT, così come quella degli altri stakeholders coinvolti.

Sono disponibili pochi dati per poter calcolare precisamente la percentuale di riduzione delle complicanze in Italia tramite GDT. Pertanto, sebbene il gruppo di lavoro raccomandi l'adozione della GDT per ridurre i costi, la raccomandazione è stata retrocessa a debole (suggerimento) per il contesto italiano sulla base delle differenze fra popolazione studiata e popolazione applicabile. La qualità dell'evidenza è stata ritenuta molto bassa alla luce dell'elevata imprecisione e della non trasferibilità dei risultati al contesto italiano, perché al momento non vi sono evidenze provenienti dalla realtà italiana, anche se dati provenienti dagli Stati Uniti e da altre realtà europee convergono tutte nella stessa direzione. La raccomandazione è stata approvata all'unanimità da tutti i componenti del gruppo di studio per consenso.

Conclusioni

Queste sono le prime linee guida italiane sull'argomento. L'evidenza non supporta l'adozione della GDT nel ridurre la mortalità in pazienti adulti sottoposti ad interventi chirurgici non cardiaci, sebbene la letteratura suggerisca una possibile utilità della GDT nei pazienti ad alto rischio. I protocolli GDT perioperatori per guidare la fluido terapia sono fortemente raccomandati per ridurre la morbilità. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa può aiutare a individuare brevi periodi di instabilità emodinamica e ipotensione, così come il monitoraggio emodinamico della gittata cardiaca insieme con i parametri dinamici può aiutare nella gestione della fluido terapia. La strategia per la somministrazione di fluidi dovrebbe mirare ad un bilancio globale vicino allo zero in pazienti normovolemici all'inizio della chirurgia, sebbene possa essere ammesso

un bilanciamento leggermente positivo per proteggere la funzione renale. Farmaci come inotropi e vasocostrittori dovrebbero essere usati solo quando i soli fluidi non sono sufficienti ad ottimizzare l'emodinamica. I protocolli perioperatori di GDT sono associati ad una riduzione dei costi, sebbene nessuno studio economico sia stato eseguito in Italia.

5. Revisione esterna.

Sono stati identificati tre revisori esterni ed indipendenti sulla base del loro curriculum vitae.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Finalità della revisione esterna è stata quella di migliorare la qualità delle linee guida, di raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni e di valutare applicabilità e fattibilità delle evidenze. È stato utilizzato un sistema di domande aperte da parte di ciascun revisore. Le osservazioni dei revisori sono state utilizzate per ri-formulare le raccomandazioni e meglio specificare e circoscrivere i campi di applicazione, la popolazione target ed i quesiti clinici affrontati nelle presenti linee guida.

I revisori esterni hanno contribuito a evidenziare e meglio esplicitare i criteri di evidenza che emergono dalla letteratura, sempre facendo riferimento al metodo GRADE. È stata inoltre implementata la presentazione di tabelle riassuntive per gli outcome di mortalità e morbilità dietro consiglio dei revisori al fine di meglio chiarire la valutazione della forza dell'evidenza scientifica.

I revisori hanno inoltre evidenziato come fosse necessario per il lettore un chiaro riferimento alla definizione ed alla individuazione dell'alto rischio. La definizione, pertanto, del paziente ad alto rischio è stata meglio definita alla luce della letteratura.

I revisori hanno anche evidenziato l'importanza di un chiaro target emodinamico per il lettore, ad esempio di valori di pressione da perseguire quando si utilizzino i vasocostrittori. Anche questa osservazione è stata accolta.

I revisori hanno chiesto di meglio esplicitare le raccomandazioni riguardanti il quesito clinico n.3 che è stato suddiviso in sotto-quesiti proprio al fine di meglio identificare ed esplicitare un target pressorio, nonché le

popolazioni target (pazienti ad alto o basso rischio) e modalità di monitoraggio pressorio (invasivo versus non invasivo).

Hanno inoltre sottolineato l'importanza di meglio definire le complicanze post-operatorie analizzate nel documento, specificando quali sono state analizzate e quali invece no (ad esempio complicanze neurologiche).

Il panel di esperti ha accolto tutte le osservazioni pervenute da parte dei revisori esterni. I risultati ottenuti sono stati utilizzati per formulare le raccomandazioni finali esplicitate nel presente documento.

6. Applicabilità.

I fattori facilitanti ed ostacolanti l'applicazione di queste linee guida sono stati analizzati. Fra i fattori facilitanti, vi sono la conoscenza delle nozioni fisiologiche di base da parte degli anestesisti-rianimatori e la disponibilità di risorse tecnologiche e dispositivi, più o meno invasivi, per il monitoraggio perioperatorio. Inoltre, queste linee guida presentano un'elevata accettabilità da parte degli operatori alla luce delle evidenze in letteratura dei possibili benefici derivanti dal monitoraggio e dall'ottimizzazione emodinamica perioperatoria (la riduzione di mortalità nei pazienti ad alto rischio, la riduzione di morbilità, la miglior stratificazione e gestione del paziente chirurgico, nonché la riduzione dei costi).

I fattori ostacolanti sono rappresentati da una conoscenza però non capillare fra gli anestesisti-rianimatori nel territorio italiano della gestione e del monitoraggio emodinamico, dei parametri da adottare, dei dispositivi utilizzabili, con i loro limiti ed applicazioni. Nonostante le dimostrazioni presenti in letteratura che la GDT perioperatoria abbia un effetto significativo in termini di riduzione di mortalità, morbilità e di costi, la sua applicazione da parte della comunità degli operatori è ancora bassa.

Inoltre, anche la scarsa immediatezza nel registrare l'outcome da parte degli anestesisti rianimatori può rappresentare un fattore limitante. Pertanto, uno degli scopi delle presenti linee guida è quello di implementare la conoscenza tra la categoria degli anestesisti rianimatori italiani della gestione emodinamica peri-operatoria. Inoltre, il gruppo di studio ha considerato la variegata realtà ospedaliera italiana (ospedali universitari o meno, con bacini di utenza più o meno ampi e con chirurgie afferenti di varia specialità e complessità), nonché la

disponibilità di risorse tecnologiche atte ad assicurare un adeguato monitoraggio emodinamico perioperatorio ai pazienti che vanno incontro a chirurgia maggiore. Quindi, in accordo con le linee guida emanate da altre società scientifiche di altre nazioni europee, il gruppo di studio ha ritenuto di dover modulare le raccomandazioni a seconda della tipologia del paziente, del tipo di chirurgia, nella consapevolezza che l'applicabilità di tali linee guida non può al momento essere capillare. Anche il tipo di monitoraggio e le modalità di ottimizzazione sono stati graduati considerando il tipo di pazienti e di chirurgia, in accordo con quanto riportato nella letteratura internazionale sull'argomento. Proprio per superare queste criticità, la Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva ha promosso la stesura di queste linee guida, al fine di garantire una conoscenza più approfondita della gestione emodinamica dei pazienti chirurgici. Inoltre, sono stati attivati in tutto il territorio nazionale corsi di formazione teorico-pratici sull'argomento, al fine di promuovere la formazione e la familiarizzazione degli anestesisti italiani con questi concetti, con i dispositivi maggiormente utilizzati, con le loro principali indicazioni e limiti. Tali corsi di formazione, simulazioni e didattica al letto del malato costituiscono degli importanti fattori facilitanti l'implementazione di queste linee guida a livello locale.

7. Aggiornamento della LG.

Le presenti linee guida saranno aggiornate nel 2025. Sarà effettuata una nuova revisione sistematiche delle evidenze presenti in letteratura seguendo la metodologia GRADE. Sarà inoltre previsto il coinvolgimento dei vari stakeholders (per es. pazienti, manager ospedalieri, altri medici quali chirurghi e cardiologi).

8. Indipendenza editoriale.

Il contenuto delle presenti linee guida non è stato finanziato da alcun ente, né è stato influenzato da alcun ente. I potenziali conflitti di interesse sono stati analizzati e dichiarati da tutti gli autori secondo quanto riportato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica ⁵¹.

BOLLA

APPENDICE 1

Strategie di ricerca

Non sono stati adottate restrizioni di lingua. Per il database Medline e Cochrane Library non è stata applicata alcuna restrizione temporale (1978-2021), mentre per EMBASE la ricerca è stata limitata dal 2007 al 2021.

Database MEDLINE

Per il database MEDLINE, è stata utilizzata la seguente strategia di ricerca (“Cochrane highly sensitive search strategy”):

- # 1 randomized controlled trial [pt]
- # 2 controlled clinical trial [pt]
- # 3 randomized [tiab]
- # 4 placebo [tiab]
- # 5 clinical trial as topic[mesh:noexp]
- # 6 randomly [tiab]
- # 7 trial [ti]
- # 8 # 1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR #6 OR #7
- # 9 animals [mh] not (humans [mh] and animals [mh])
- # 10 # 8 NOT #9
- # 11 surgery [mh]
- # 12 surgery [tiab]
- # 13 surgery [sh]
- # 14 surgery [mh] OR surgery [tiab] OR surgery [sh]
- # 15 goal directed [tiab] OR goal directed [sh] OR goal directed [mh]
- # 16 goal oriented [tiab] OR goal oriented [sh] OR goal oriented [mh]

- # 17 goal target [tiab] OR goal target [sh] OR goal target [mh]
- # 18 cardiac output [tiab] OR cardiac output [mh] OR cardiac output [sh]
- # 19 cardiac index [tiab] OR cardiac index [mh] OR cardiac index [sh]
- # 20 oxygen delivery [tiab] OR oxygen delivery [mh] OR oxygen delivery [sh]
- # 21 oxygen consumption [tiab] OR oxygen consumption[mh]
- # 22 cardiac volume[tiab] OR cardiac volume[mh]
- # 23 stroke volume[tiab] OR stroke volume[mh] OR stroke volume [sh]
- # 24 fluid therapy [tiab] OR fluid therapy [mh]
- # 25 fluid loading [tiab] OR fluid loading[mh] OR fluid loading[sh]
- # 26 fluid administration [tiab] OR fluid administration [mh] OR fluid administration[sh]
- # 27 optimization[tiab] OR optimization[mh] OR optimization[sh]
- # 28 optimisation[tiab] OR optimisation[mh] OR optimisation[sh]
- # 29 supranormal[tiab] OR supranormal[mh] OR supranormal[sh]
- # 30 sopranormal[tiab] OR sopranormal[mh] OR sopranormal[sh]
- # 31 # 15 OR # 16 OR #17 OR # 18 OR # 19 OR # 20 OR #21 OR # 22 OR # 23 OR # 24 OR # 25 OR # 26 OR # 27 OR #28 OR # 29 OR #30
- # 30 # 10 AND # 14 AND # 31.

Database EMBASE

Per il database Embase, è stata utilizzata la seguente strategia di ricerca:

- # 1 random\$
- # 2 randomized controlled trial/exp
- # 3 cross-over procedures/exp
- # 4 double blind procedures/exp
- # 5 single blind procedures/exp

- # 6 factorial\$
- # 7 crossover\$
- # 8 cross over\$
- # 9 cross-over\$
- # 10 placebo\$
- # 11 assign\$
- # 12 allocat\$
- # 13 volunteer\$
- # 14 # 1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR
- #13
- # 15 surgery
- # 16 ('surgery'/exp/mj OR 'surgery')
- # 17 'surgery'/syn
- # 18 #15 OR #16 OR #17
- # 19 ('heart'/exp/mj OR 'heart') AND output
- # 20 'heart output'/exp/mj OR 'heart output')
- # 21 “goal directed”
- # 22 “goal oriented”
- # 23 “goal target”
- # 24 'heart index'/exp/mj OR 'heart index'
- # 25 ('heart stroke volume'/exp/mj OR 'heart stroke volume')
- # 26 ('oxygen consumption'/exp/mj OR 'oxygen consumption')
- # 27 “oxygen delivery”
- # 28 “fluid therapy”/exp
- # 29 “fluid loading”/exp

- # 30 “fluid administration”/exp
- # 31 “supranormal”
- # 32 “sopranomal”
- # 33 “optimization”
- # 34 “optimization”
- # 35 # 19 OR # 20 OR #21 OR # 22 OR # 23 OR # 24 OR # 25 OR #26 OR # 27 OR #28 OR # 29
OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
- # 36 #14 AND #18 AND #35.

Database Cochrane Library

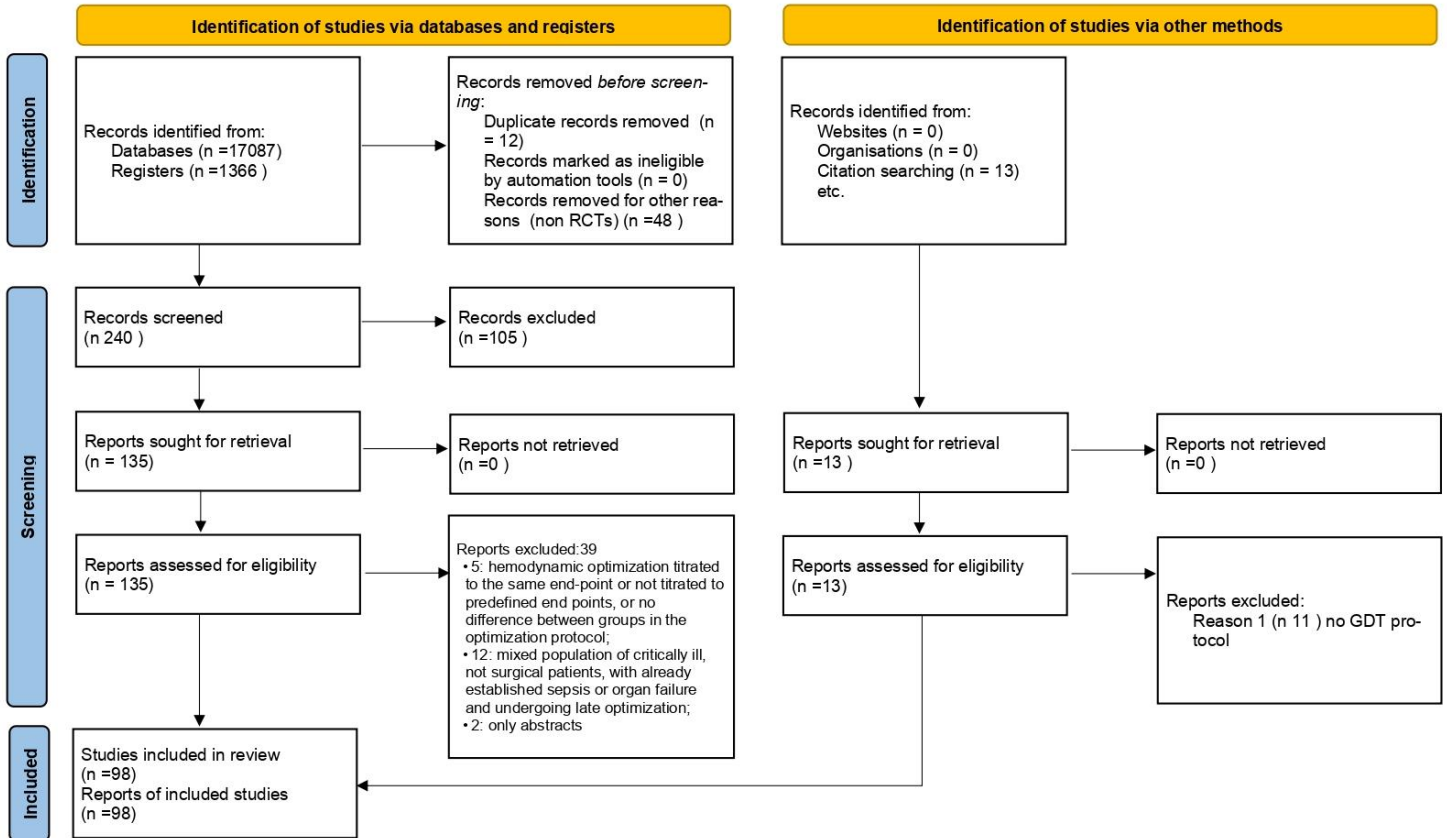
Per il database Cochrane Library, è stata utilizzata la seguente strategia di ricerca:

- #1 MeSh descriptor Surgery explode all trees
- # 2 MeSh descriptor Specialities, Surgery explode all trees
- # 3 surgical*
- # 4 surgery*
- # 5 # 1 OR #2 OR #3 OR # 4
- # 6 MeSh descriptor Cardiac Output explode all trees
- # 7 Cardiac near output*
- # 8 Cardiac near index*
- # 9 Cardiac near volume*
- # 10 MeSh descriptor Oxygen Delivery explode all trees
- # 11 Oxygen near delivery*
- # 12 MeSh descriptor Oxygen Consumption explode all trees
- # 13 Oxygen near consumption*
- # 14 MeSh descriptor Supranormal explode all trees

- # 15 Oxygen near supranormal*
- # 16 Oxygen near sopranormal*
- # 17 MeSh descriptor Stroke Volume explode all trees
- # 18 Stroke near volume*
- # 19 MeSh descriptor Fluid Therapy explode all trees
- # 20 Fluid near therapy*
- # 21 Fluid near administration*
- # 22 Fluid near loading*
- # 23 MeSh descriptor Goal Directed explode all trees
- # 24 Goal near directed*
- # 25 Goal near oriented*
- # 26 Goal near targeted*
- # 27 # 6OR # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR #11 OR # 12 OR # 13 OR # 14 OR # 15 OR # 16 OR
#17 OR # 18 OR # 19 OR # 20 OR #21 OR # 22 OR # 23 OR # 24 OR # 25 OR # 26
- # 28 # 5 AND # 27.

Appendice 2

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



BIO

Bibliografia

- 1) 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 J Anaesthesiol.* 2014 Oct;31(10):517-73.
- 2) Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Nov;59(10):1212-31.
- 3) Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013 Sep; 119 (3):507-15
- 4) Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2017 Jan;126 (1):47-65
- 5) Ljungqvist O, Scott M, Fearon K. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Mar 1;152(3):292-298
- 6) Landais A, Morel M, Goldstein J, Loriau J, Fresnel A, Chevalier C, Rejasse G, Alfonsi P, Ecoffey C. Evaluation of financial burden following complications after major surgery in France: Potential return after perioperative goal-directed therapy. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017 Jun;36(3):151-155
- 7) Older P, Smith R. Experience with the preoperative invasive measurement of hemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery. *Anesth Intens Care.* 1988, 16: 389-395
- 8) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure, sepsis, and death in high risk surgical patients. *Chest.* 1992; 102: 208-215
- 9) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-86
- 10) Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011. 78 (5): 527-533
- 11) Giglio M, Manca F, Dalfino L, Brienza N. Perioperative haemodynamic goal-directed therapy and mortality: systematic review and meta-analysis with meta regression. *Minerva Anesthesiol* 2016. 82 (11): 1199-1213
- 12) Biancofiore G, Cecconi M, Della Rocca G. A web-based Italian survey of current trends, habits and beliefs in hemodynamic monitoring and management. *J Clin Monit Comput.* 2015; 29:635-642
- 13) National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. *Knowing the risk.* 2011. www.ncepod.org.uk
- 14) Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia.* 2008 Jul;63(7):695-700
- 15) Kolh P, De Hert S, De Rango P. The Concept of Risk Assessment and Being Unfit for Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 51: 857-66
- 16) Moonesinghe SR, Mythen MG, Grocott MP. High-risk surgery: epidemiology and outcomes. *Anesth Analg.* 2011 Apr;112(4):891-901
- 17) Singer M. Management of fluid balance: a European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012. Feb 25(1): 96-101
- 18) Pearse RM, Ackland GL. Perioperative fluid therapy. *BMJ* 2012. 26: 344
- 19) Bellamy MC. Wet, dry or something else? *British Journal of Anaesthesia* 2006; 97:755-7

- 20) Thacker JK, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen MG. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Annals of Surgery* 2016 263 (3): 502–510
- 21) Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR.. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Int Care Med* 1997; 23:276–81
- 22) Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anaesth.* 2015 Feb;62(2):158-68
- 23) Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Med* 2004; 32: 691–69
- 24) Marik PE, Baram M & Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134: 172–178
- 25) Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011 Mar 21;1(1):1
- 26) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Jun;34(6):332-395.
- 27) Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6(1):111.
- 28) Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134–138.
- 29) De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; 31: 517–523
- 30) Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, Meguro E, Hayakawa Y, Takagane A. Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1371–1377
- 31) Lobo SM, de Oliveira NE. Clinical review: What are the best hemodynamic targets for noncardiac surgical patients? *Crit Care.* 2013 Mar 19;17(2):210.
- 32) Perel A, Habicher M, Sander M. Bench-to-bedside review: functional hemodynamics during surgery - should it be used for all high-risk cases? *Crit Care.* 2013 Jan 28;17(1):203
- 33) Michard F. Hemodynamic monitoring in the era of digital health. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6(1):15
- 34) Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *J Intensive Care.* 2016 Apr 16;4:27
- 35) Teboul JL1; groupe d'experts de la SRLF. SRLF experts recommendations: Indicators of volume resuscitation during circulatory failure. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 May;24(5):568-76.
- 36) Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011 Jun;17(3):290-5
- 37) Fischer MO, Guinot PG, Biais M, Mahjoub Y, Mallat J, Lorne E; French Hemodynamic Team (FHT). A dynamic view of dynamic indices. *Minerva Anesthesiol.* 2016 Oct;82(10):1115-1121 A
- 38) Renner J, Grünewald M, Bein B. Monitoring high-risk patients: minimally invasive and non-invasive possibilities. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016 Jun;30(2):201-16
- 39) Lilot M, Ehrenfeld JM, Lee C, Harrington B, Cannesson M, Rinehart J. Variability in practice and factors predictive of total crystalloid administration during abdominal surgery: retrospective two-centre analysis. *Br J Anaesth.* 2015 May;114(5):767-76
- 40) Aga Z, Machina M, McCluskey SA. Greater intravenous fluid volumes are associated with prolonged recovery after colorectal surgery: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2016 Jun;116(6):804-10

- 41) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 15;182(6):752-61
- 42) Marik PE. Perioperative hemodynamic optimization: a revised approach. *J Clin Anesth.* 2014 Sep;26(6):500-5
- 43) Molnar Z, Umgelter A, Toth I, Livingstone D, Weyland A, Sakka SG, Meier-Hellmann A. Continuous monitoring of ScvO₂ by a new fibre-optic technology compared with blood gas oximetry in critically ill patients: a multicentre study. *Intensive Care Med.* 2007 Oct;33(10):1767-70
- 44) Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B; Societé française d'anesthésie et de réanimation. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Oct;32(10):e151-8.
- 45) Garutti I, de Nadal M, Schiraldi R, Acosta F, Aldecoa C. Clinical Guidelines for perioperative hemodynamic optimization in adult patients during non-cardiac surgery. January 2015. Cryre Marketing Solutions. ISBN: 978-84-944101-1-6
- 46) Teruyae A, Sweitzerh BJ, Scaglioni C, et al. Brazilian Consensus on perioperative hemodynamic therapy goal guided in patients undergoing noncardiac surgery: fluid management strategy - produced by the São Paulo State Society of Anesthesiology (Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo - SAESP) *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2016 vol.66 no.6
- 47) Marx G, Schindler AW, Mosch C, et al. Intravascular volume therapy in adults Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:488–521
- 48) Fellahi JL, Futier E, Camille Vaisse C, et al. Perioperative hemodynamic optimization: from guidelines to implementation—an experts' opinion paper. *Ann. Intensive Care* 2021; 11:58
- 49) Developing NICE guidelines: the manual. October 2014 <https://www.nice.org.uk/media/default/.../developing-nice-guidelines-the-manual.pdf>
- 50) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-26
- 51) Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Versione 1.0 aprile 2018 <https://snlg.iss.it>
- 52) Brienza N, Biancofiore G, Cavaliere F, et al. Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Dec;85(12):1315-1333.
- 53) Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 35:1–15
- 54) Som A, Maitra S, Bhattacharjee S, Baidya DK. Goal directed fluid therapy decreases postoperative morbidity but not mortality in major non-cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2017 Feb;31(1):66-81
- 55) Rollins KE, Lobo DN. Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy in Elective Major Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2016 Mar;263(3):465-76.
- 56) Sun Y Chai F, Pan C, Romeiser J, Gan T. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic therapy on postoperative recovery following major abdominal surgery—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2017; 21:141
- 57) Messina A, Robba C, Calabrò L, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care* 2021; 25:43

- 58) Ripollés J, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM; EAR Group (Evidence Anesthesia Review Group). Intraoperative goal directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol.* 2016 Sep-Oct;66(5):513-28
- 59) Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009; 37 (6): 2079-2090
- 60) Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Brienza N. [Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis.](#) *Crit Care.* 2019 Jun 26;23(1):232.
- 61) Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):637-46
- 62) Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011 Jun 24;15(3):R154
- 63) Calvo-Vecino JM, Ripollés-Melchor J, Mythen MG, Casans-Francés R, Balik A, Artacho JP, Martínez-Hurtado E, Serrano Romero A, Fernández Pérez C, Asuero de Lis S; FEDORA Trial Investigators Group. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low/moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120 (4): 734-744
- 64) Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012 Mar;114(3):640-51
- 65) Yuan J, Sun Y, Pan C, Li T. Goal-directed fluid therapy for reducing risk of surgical site infections following abdominal surgery - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Mar;39:74-87
- 66) Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014 Apr;112(4):648-59
- 67) <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/>
- 68) De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, Bock M, Chew MS, Coburn M, De Robertis E, Drinhaus H, Feldheiser A, Geldner G, Lahner D, Macas A, Neuhaus C, Rauch S, Santos-Ampuero MA, Solca M, Tanha N, Traskaite V, Wagner G, Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Jun;35(6):407-465
- 69) Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124:381–387
- 70) Bartels K, Esper SA, Thiele RH. Blood Pressure Monitoring for the Anesthesiologist: A Practical Review. *Anesth Analg* 2016;122:1866–79
- 71) Saugel B, Ron Dueck R, Wagner JY. Measurement of blood pressure. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 28, 2014: 309-322
- 72) Thomas G, Duffin-Jones V. Monitoring arterial blood pressure Anaesthesia and intensive care medicine. 2015, 16:3: 124-7
- 73) Gurgel ST, do Nascimento P Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 2011 Jun;112(6):1384-91
- 74) Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth.* 2013 Oct;111(4):535-48

- 75) Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014 Jun 4;311(21):2181-90
- 76) Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014 Oct 28;18(5):584.
- 77) Michard F, Giglio MT, Brienza N. Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods: impact on fluid management and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 2017 Jul 1;119(1):22-30
- 78) Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P. Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients. *CHEST* 2007; 132:1817–1824
- 79) Michard F, Chemla D, Teboul JL. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care*. 2015 Mar 25;19:144
- 80) Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009 Apr;96(4):331-41
- 81) Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Nov;15(5):878-87
- 82) Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013 Apr;110(4):510-7
- 83) Pang Q1, Liu H, Chen B, Jiang Y. Restrictive and liberal fluid administration in major abdominal surgery. *Saudi Med J*. 2017 Feb;38(2):123-131
- 84) Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg*. 2013 Jun;37(6):1193-202
- 85) Schol PB, Terink IM, Lancé MD, Scheepers HC. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:26-39.
- 86) Bundgaard-Nielsen M1, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Aug;53(7):843-51
- 87) Chen BP, Chen M, Bennett S, Lemon K, Bertens KA, Balaa FK, Martel G. Systematic Review and Meta-analysis of Restrictive Perioperative Fluid Management in Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2018 Feb 20
- 88) Messina A, Robba C, Calabrò L, et al. Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and metanalysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery. *Crit Care*. 2021;2:205.
- 89) Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018 May 9. doi: 10.1056/NEJMoa1801601. [Epub ahead of print]
- 90) Brandstrup B. Finding the Right Balance. *N Engl J Med*. 2018 May 9. doi: 10.1056/NEJMe1805615. [Epub ahead of print]
- 91) Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):292-298

- 82) Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Deliberate Perioperative Increase of Oxygen Delivery on Mortality in High-Risk Surgical Patients. *JAMA*. 1993; 270:2699-2707
- 93) Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2000 Oct;28(10):3396-404
- 94) Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, Serrano P, Sanches HS, Spegiorin MA, Queiroz MM, Christiano AC Jr, Savieiro EF, Alvarez PA, Teixeira SP, Cunrath GS. Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2006;10(3):R72
- 95) Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Critical Care* 2010, 14: R151
- 96) Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennet ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Critical Care* 2005, 9:R687-R693
- 97) Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, Garofalo A, Forastiere E. A Randomized Trial of Goal Directed vs Standard Fluid Therapy in Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2015 Apr;19(4):722-9
- 98) Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal-directed therapy – what is the evidence in surgical patients? The effects on different risk groups. *Crit Care*. 2013. 17: 209
- 99) Pearse RM, Rhodes A, Grounds RM. Clinical review: How to optimize management of high-risk surgical patients. *Critical Care* 2004, 8:503-507
- 100) Stone MD, Wilson RJ, Cross J, Williams BT. Effect of adding dopexamine to intraoperative volume expansion in patients undergoing major elective abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003, 91:619-624
- 101) Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J, Hulstaert P, Sramek V. Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. European Multicenter Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery. *Crit Care Med* 2000, 28:3417-3423
- 102) Michard F, Mountford WK, Krukas MR, Ernst FR, Fogel S. Potential return on investment for implementation of perioperative goal-directed fluid therapy in major surgery: a nationwide database study. *Perioper Med (Lond)*. 2015 Oct 19;4:11
- 103) Ebm C, Cecconi M, Sutton L, Rhodes A. A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2014 May;42(5):1194-203
- 104) Benes J, Zatloukal J, Simanova A, Chytra I, Kasal E. Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization - an economic evaluation of the SVVOPT trial results. *BMC Anesthesiol*. 2014 May 22;14:40
- 105) Legrand G, Ruscio L, Benhamou D, Pelletier-Fleury N. Goal-Directed Fluid Therapy Guided by Cardiac Monitoring During High-Risk Abdominal Surgery in Adult Patients: Cost-Effectiveness Analysis of Esophageal Doppler and Arterial Pulse Pressure Waveform Analysis. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):605-13

Conflitti di interesse. – Andrea De Gasperi ha ricevuto borse di studio da Edwards Lifescience come docente e da Fresenius Kabi come membro dell'Advisory Board. Sabino Scolletta ha ricevuto borse di studio come docente da Edwards Lifescience e Vygon. Stefano Romagnoli ha ricevuto finanziamenti per congressi e onorari per simposi da Vygon, MSD, Baxter, BBraun, Medtronic, Medigas, Pall. Gli altri autori non segnalano alcun conflitto di interessi.

Ringraziamenti. – Ringraziamo i professori Maurizio Cecconi, Fabio Guarracino e Nicola Latronico per l'ottima revisione esterna del testo, e il prof. Giorgio Della Rocca per il prezioso supporto. Ogni autore ha dichiarato il proprio conflitto di interessi secondo quanto stabilito dallo Stato italiano.

BOLLA