

P.G. CHASSOT

Service d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, LAUSANNE (Suisse).

Indications des bêtabloquants périopératoires en chirurgie non cardiaque

Le bêtablocage périopératoire est une cardioprotection efficace, mais seulement dans des populations sélectives à haut risque ischémique.

Il implique un contrôle rigoureux de la fréquence cardiaque (≤ 65 batt/min), et comporte un risque significatif de bradycardie et d'hypotension; il réclame une prise en charge hémodynamique adéquate pour assurer une perfusion normale, notamment cérébrale.

Le risque de complications cardiaques postopératoires après un acte chirurgical majeur est proportionnel à la stimulation sympathique et à la libération de catécholamines qu'il déclenche. Les bêtabloquants, qui abaissent la consommation d'oxygène du myocarde, la pression artérielle et le taux d'arythmies, peuvent donc être bénéfiques dans une situation à haut risque d'accident ischémique comme l'est la période périopératoire. En cardiologie, ils font partie intégrante du traitement de l'ischémie myocardique, mais offrent-ils, par analogie, une cardioprotection efficace lorsqu'on les prescrit à titre prophylactique en préopératoire ?

A la fin des années 90, plusieurs études randomisées ont effectivement démontré que les bêtabloquants protégeaient contre l'ischémie myocardique et le décès cardiaque lors de chirurgie majeure chez le patient à risque de cardiopathie coronarienne [1-3]; ce bénéfice est retrouvé jusqu'à 2 ans [1,3]. Une méta-analyse des 11 premiers essais cliniques (866 patients) révéla alors une diminution très significative du taux d'épisodes ischémiques (odds ratio ou OR: 0,32), d'infarctus (OR: 0,19) et de mortalité cardiaque (OR: 0,25) [4]. Toutefois, ces excellents résultats sont en grande partie dus à deux études [2,3] réalisées chez des patients à très haut risque, présentant un taux élevé d'accidents ischémiques dans les groupes contrôles.

■ LES BETABLOQUANTS EN PERIOPERATOIRE: DES RESULTATS CONTRASTES

Malgré le petit nombre de patients enrôlés et certains biais statistiques dans les analyses, ces données ont déclenché un large enthousiasme pour le bêtablocage périopératoire, même si l'utilisation de ces substances conduit à davantage d'épisodes de bradycardie et d'hypotension.

On a aussi évoqué l'hypothèse que les bêtabloquants aient un effet anti-inflammatoire dans le cadre de la réaction aiguë postopératoire, parce que leur effet cardioprotecteur paraît nettement plus important que la réduction de fréquence et de pression artérielle qu'ils induisent [5].

L'enthousiasme pour cette cardioprotection s'est tempéré récemment au vu des résultats décevants de nouvelles études contrôlées et randomisées dans lesquelles on a utilisé du métoprolol pendant 5 à 10 jours en commençant quelques heures avant l'intervention. L'étude MAVS n'a mis en évidence aucune différence dans le taux d'ischémie, d'infarctus et de décès parmi 497 patients de chirurgie vasculaire randomisés entre métoprolol et placebo [6]. L'essai DIPOM n'a pas non plus trouvé de bénéfice au β -blocage chez 921 malades diabétiques en chirurgie non cardiaque [7]. Aucune différence non plus parmi les 103 patients de chirurgie vasculaire de l'étude POBBLE: le taux combiné de complications cardiaques et de décès est 32 % dans le groupe bêtabloqué et 34 % dans le groupe placebo [8]. Cette discordance par rapport aux premières publications tient probablement à la courte durée du traitement qui ne permet pas une imprégnation suffisante, au manque de contrôle de la fréquence cardiaque et à l'inclusion dans les études de patients à faible risque de pathologie coronarienne; en effet, tous les patients de chirurgie vasculaire majeure ont été recrutés sans distinction du degré de risque ischémique.

En regroupant les résultats de ces dernières publications avec ceux de la méta-analyse déjà mentionnée [4], on ne trouve plus qu'un effet mineur des bêtabloquants sur la mortalité (OR: 0,78), et peu d'impact sur l'infarctus postopératoire (OR: 0,59); seul le taux d'épisodes ischémiques (OR: 0,49) et d'arythmies (OR: 0,28) reste diminué de manière significative [9]. Ces incertitudes se reflètent dans les recommandations récentes de l'American College of Cardiology/American Heart Association [10, 11] qui mentionnent prudemment: "Les études actuelles suggèrent que les bêtabloquants diminuent l'incidence d'ischémie myocardique périopératoire et qu'ils pourraient réduire celle de l'infarctus et de la mortalité postopératoire chez les patients souffrant de coronaropathie avérée" [11].

La toute récente étude POISE n'a guère clarifié la situation. Ce vaste essai multicentrique (190 hôpitaux dans 23 pays) porte sur 8351 patients randomisés entre un groupe recevant du métoprolol (100-200 mg/jour) débuté 2-4 heures avant l'intervention et continué pendant 30 jours, et un groupe recevant un placebo sur le même mode [12]. Les critères d'inclusion sont des patients de plus de 45 ans avec une anamnèse de coronaropathie, d'artériopathie périphérique, d'insuffisance cardiaque ou d'ictus, des patients subissant une intervention de chirurgie vasculaire (sauf fistule artério-veineuse, cure de varices et thrombendarterectomie carotidienne), et des patients souffrant d'au moins trois facteurs de risque (chirurgie thoracique ou abdominale, anamnèse d'insuffisance car-

diaque, de coronaropathie ou d'ictus, diabète insulino-requérant, insuffisance rénale, âge > 70 ans). Le métoprolol a diminué le taux d'infarctus (4,2 % vs 5,7 %, hazard ratio ou HR: 0,73), de décès cardiaques (5,8 % vs 6,9 %, HR: 0,84), d'arythmies (HR: 0,76) et de revascularisation coronarienne (HR: 0,41). Mais la mortalité totale, toutes causes confondues, a augmenté dans le groupe métoprolol (3,1 % vs 2,3 %, HR: 1,33), de même que le taux d'ictus (1,0 % vs 0,5 %, HR: 2,17), d'hypotension (15,0 % vs 9,7 %, HR: 1,55) et de bradycardie (6,6 % vs 2,4 %, HR: 2,74). Bien qu'elle montre une réelle cardioprotection par le bêtablocage, cette étude remet en question le bénéfice de cette thérapeutique.

Toutefois, ces résultats appellent quelques commentaires. La durée du traitement préopératoire est courte (2-4 heures) par rapport aux études où l'effet bénéfique est élevé (plusieurs jours); or le contrôle de l'hémodynamique et l'effet anti-inflammatoire nécessitent un certain temps d'imprégnation. L'excès d'ictus est très probablement lié aux nombreux épisodes d'hypotension artérielle en relation avec un faible contrôle hémodynamique peropératoire. Il se peut aussi que le manque d'impact du métoprolol soit lié à la substance elle-même (les meilleurs résultats ont été obtenus avec le bisoprolol et l'aténolol), et l'importance des effets secondaires à son dosage relativement élevé (200 mg/j). D'autre part, le recrutement des patients est très large, ce qui inclut des patients à bas risque qui ne tirent aucun bénéfice du bêtablocage mais en ont tous les effets secondaires. Enfin, aucune limite supérieure de fréquence justifiant une augmentation des doses n'est mentionnée; seule la bradycardie (< 50 batt/min) commande une interruption du traitement. Or l'efficacité des bêtabloquants tient en grande partie à un strict contrôle de la fréquence cardiaque (FC) en dessous de 65 battements par minute.

A ce sujet, deux méta-analyses récentes présentent des conclusions dissemblables selon la valeur de la FC prise comme repère. La première montre que si la FC est < 100 batt/min, les bêtabloquants ont un effet cardioprotecteur (OR: 0,23), alors que celui-ci disparaît lorsque la FC est > 100 batt/min (OR: 1,17) [13]; la deuxième ne trouve pas de différence significative entre une FC moyenne de 73 batt/min (groupes bêtabloqués) et une FCm de 82 batt/min (groupes placebo) [14].

■ QUELS SONT LES MALADES QUI BÉNÉFICIENT REELLEMENT D'UN BÊTABLOCAGE ?

De fait, ces données ne permettent plus de justifier la prescription de bêtabloquants périopératoires à tous les malades à

risque de coronaropathie, comme on l'avait recommandé il y a quelques années. Au contraire, elles reposent une question primordiale : quels sont les malades qui bénéficient réellement d'un bêtabloquant ? Une partie de la réponse peut être trouvée dans une étude hollandaise portant sur 1351 patients opérés en chirurgie vasculaire [15]. Ces derniers sont répartis en fonction du risque défini par 7 facteurs (âge > 70 ans, angor, infarctus anamnestique, insuffisance ventriculaire, ictus anamnestique, diabète et insuffisance rénale) et par le degré d'altérations de la cinétique segmentaire (ACS) à l'échocardiographie de stress (dobutamine).

Le gain des bêtabloquants est nul dans la catégorie sans facteur de risque ; dans les groupes intermédiaires, la protection

offerte par les bêtabloquants augmente de manière parallèle à l'importance de la maladie coronarienne, avec un gain très significatif sur le taux de complications cardiaques (*fig. 1*). A l'extrémité du spectre, les cas à très haut risque (> 3 facteurs de risque et > 5/16 segments du VG présentant des ACS au test d'effort) ne peuvent être améliorés que par une revascularisation coronarienne ; leur taux de complications de 33-36 % n'est pas modifié par les bêtabloquants. Les bêtabloquants sont donc efficaces dans les catégories intermédiaires, mais non dans les cas à très bas ou très haut risque.

Des résultats analogues ressortent d'une vaste étude rétrospective américaine portant sur 663 635 malades dont 122 338 bêtabloqués [16]. Dans les cas à bas risque, le bêta-

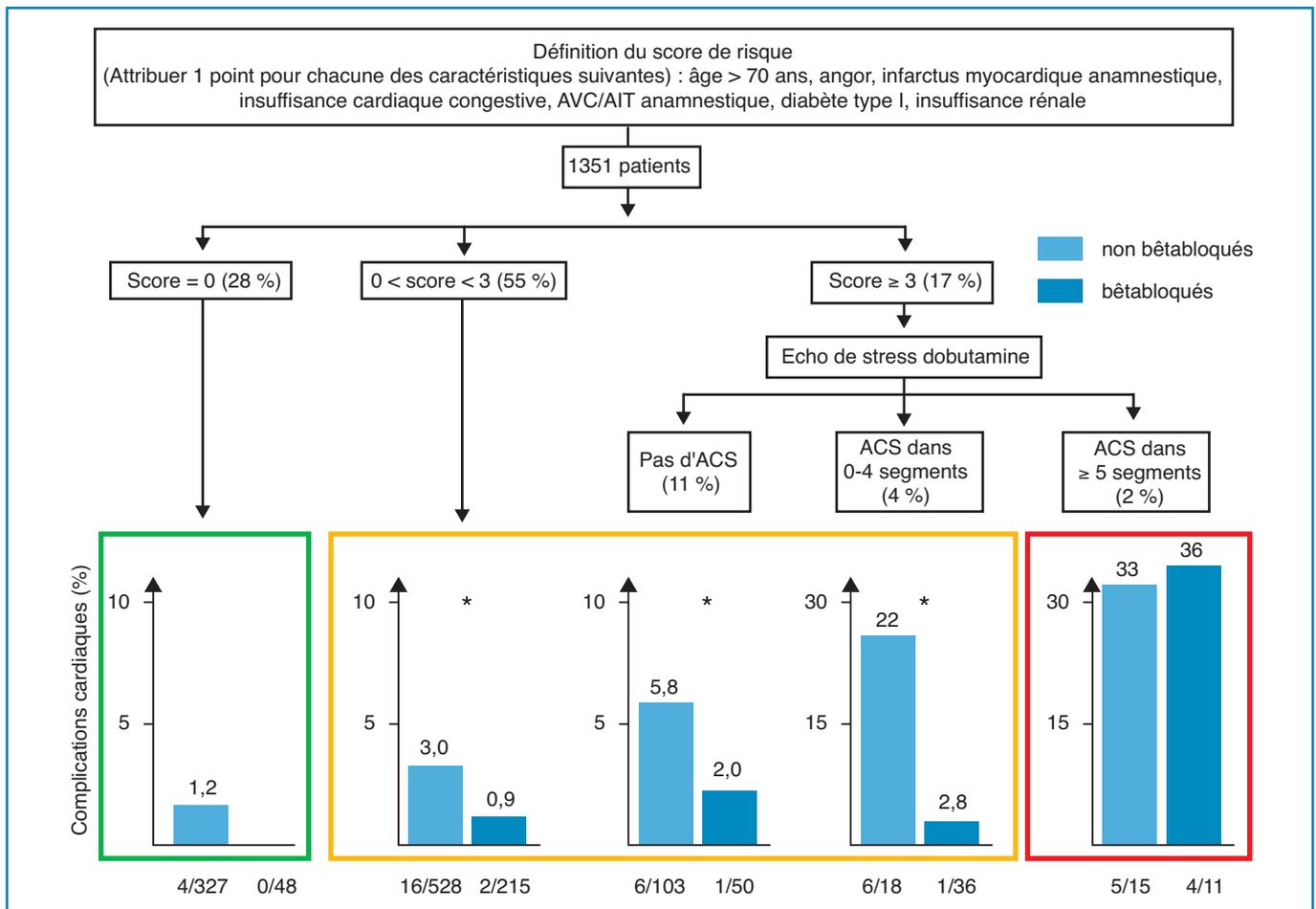


Fig. 1 : Réduction du risque de mortalité et d'infarctus myocardique postopératoires dans des sous-populations de malades à risque ischémique de degré croissant [15]. Les nombres entre parenthèses représentent le pourcentage de patients dans chaque catégorie sur un total de 1351 patients ; les nombres situés sous les barres de couleur sont les nombres réels de patients dans chaque catégorie spécifique. Dans la catégorie à faible risque opératoire (encadré en vert), les bêtabloquants n'apportent aucun gain. Dans la catégorie intermédiaire, leur apport est d'autant plus significatif que les patients sont plus à risque ; le taux de complications cardiaques des malades bêtabloqués est le tiers de celui des contrôles dans les groupes de score intermédiaire et d'écho de stress négatif, mais de 1/10^e chez les patients qui ont un écho de stress modérément positif (1-4 segments sur les 16 du VG présentant de nouvelles ACS). Par contre, les malades à très haut risque (écho de stress hautement positif : > 5 segments sur 16 segments du VG présentant de nouvelles ACS) ne sont pas protégés par les bêtabloquants. *: différences significatives. AVC : accident vasculaire cérébral. AIT : accident ischémique transitoire. ACS : altération de la cinétique segmentaire du VG.

- Les bêtabloquants diminuent l'incidence d'ischémie myocardique périopératoire et pourraient réduire celle de l'infarctus et de la mortalité postopératoire chez les patients souffrant de coronaropathie avérée.
- Le bêtablocage périopératoire est clairement indiqué en cas de chirurgie vasculaire chez des patients souffrant d'ischémie coronarienne active (tests d'effort préopératoires positifs), et chez tous les malades chirurgicaux déjà β-bloqués.
- Le bêtablocage n'est pas indiqué chez les malades sans preuve de maladie coronarienne active, chez ceux à risque opératoire faible ou chez ceux prévus pour des interventions mineures.
- Pour que le bêtablocage soit efficace, la fréquence cardiaque doit être strictement contrôlée (≤ 65 battements/minute) et le traitement débuté plusieurs jours avant l'intervention.
- Le bêtablocage augmente le risque de bradycardie et d'hypotension peropératoires; le risque d'ictus est plus élevé.

blocage est associé à une légère augmentation de mortalité; dans les cas intermédiaires et à haut risque, le bénéfice est progressif, avec une OR pour la mortalité de 0,88, 0,71 et 0,57 lorsque les malades présentent respectivement 2, 3 ou ≥ 4 facteurs de risque. Les bêtabloquants ne sont donc pas indiqués dans les cas à bas risque, chez qui ils pourraient même être pathogènes.

L'interruption brusque d'un traitement bêtabloquant chronique provoque un effet rebond dangereux et une augmentation de la mortalité opératoire de 2,6 fois [17]. Toutefois, la continuation de ce traitement n'offre une cardioprotection que dans la mesure où la fréquence cardiaque est étroitement surveillée [18]. Comme les patients chroniquement bêtabloqués présentent une régulation à la hausse (up-regulation) de leurs récepteurs β_1 , ils réagissent excessivement aux stimuli sympathiques, notamment par une tachycardie plus prononcée que normalement. Leur fréquence cardiaque doit donc être contrôlée en peropératoire par des doses supplémentaires d'agents intraveineux. Lorsque l'indication est une insuffisance ventriculaire (fraction d'éjection du VG $< 0,4$), les bêtabloquants réduisent la mortalité hospitalière (HR : 0,18) et à long terme (HR : 0,38) s'ils sont administrés de manière continue pendant la période périopératoire [19].

■ DES REPONSES DIFFÉRENTES AUX BËTABLOQUANTS

Lorsqu'on examine l'impact des bêtabloquants, deux autres facteurs confondants doivent être pris en compte :

- Premièrement, on sait que ces substances ne baissent pas la fréquence cardiaque de manière également fiable chez tous les patients [13]. En effet, la pharmacogénomique démontre que le polymorphisme génétique et la séquence de certains gènes commandent la réactivité des récepteurs adrénergiques aux catécholamines et aux β -inhibiteurs. Les individus homozygotes pour le gène ADRB1 Arg289Arg, par exemple, produisent davantage de cAMP lors de stimulation bêta et ont de ce fait plus de chances de bénéficier d'un bêtablocage [20]; les patients porteurs du gène hétérozygote ADRB1 Arg289Gly présentent davantage d'événements ischémiques périopératoires que les homozygotes (HR : 1,87). Cette hétérogénéité génotypique crée des sous-groupes de malades qui répondent différemment aux bêtabloquants; ainsi, une étude a démontré que le génotype des récepteurs adrénergiques a davantage de pouvoir déterminant sur le devenir cardiaque postopératoire des patients à risque d'ischémie coronarienne que le contrôle de la fréquence cardiaque par le bisoprolol [21].

- Deuxièmement, la moitié des infarctus postopératoires survient sur une rupture de plaque instable et n'est pas liée à un déséquilibre du rapport entre la demande et l'apport myocardique en oxygène, qui est le point d'impact principal des bêtabloquants; près de la moitié des infarctus postopératoires apparaît en dehors des sténoses les plus serrées à la coronarographie [22]. Les tests d'effort ont une très faible valeur prédictive pour ce type d'infarctus, car ils sont le plus souvent négatifs chez les malades qui souffrent de plaques instables [23]. Les bêtabloquants ont donc peu d'effet protecteur contre cet événement, que seuls les antiplaquetaires et les statines peuvent prévenir.

■ SYNTHÈSE : QUELLES INDICATIONS

La synthèse des données à notre disposition suggère de restreindre quelque peu les indications aux bêtabloquants en périopératoire de chirurgie non cardiaque, et permet de définir les situations dans lesquelles la cardioprotection attendue (baisse de mortalité et d'infarctus postopératoire) dépasse probablement les risques inhérents au traitement (bradycardie et hypotension) (*tableau I*).

Ces substances sont clairement bénéfiques en cas de chirurgie vasculaire majeure chez des patients souffrant d'ischémie coronarienne (tests d'effort préopératoires positifs), et chez tous les malades chirurgicaux déjà bêtabloqués [11]. Elles sont probablement indiquées en chirurgie vasculaire chez les malades dont l'évaluation préopératoire révèle la présence

Recommandation formelle :

- toute chirurgie chez les patients déjà β -bloqués,
- chirurgie vasculaire chez les malades ayant un test d'effort positif.*

Indication probablement justifiée :

- chirurgie vasculaire ou majeure chez les malades dont les investigations préopératoires révèlent une maladie coronarienne (anamnèse d'infarctus, angor I-II),
- chirurgie vasculaire ou majeure en présence de multiples facteurs de risque ischémique (voir **tableau II**).

Indication douteuse :

- chirurgie intermédiaire ou majeure chez les malades porteurs d'un seul facteur de risque.

Absence d'indication :

- malades à risque faible pour toute intervention,
- chirurgie mineure,
- malades présentant des contre-indications aux bêtabloquants.

Dosage recommandé :

- maintien de la fréquence cardiaque < 65 batt/min.

* : en plus du β -blocage, les malades souffrant de syndrome coronarien instable doivent être revascularisés si les délais opératoires le permettent.

Tableau I : Indications des bêtabloquants en périopératoire.

Facteurs de risque majeur (indications formelles aux bêtabloquants) :

- syndromes coronariens instables (infarctus ou revascularisation récents, angor stade III-IV),
- arythmies ventriculaires ou supraventriculaires sans contrôle de la réponse ventriculaire.

Facteurs de risque intermédiaire (indications possibles aux bêtabloquants) :

- maladie coronarienne stable (angor stades I-II),
- anamnèse d'infarctus ou de revascularisation,
- diabète insulino-requérant.

Facteurs de risque mineur (absence d'indication aux bêtabloquants) :

- facteurs de probabilité de souffrir d'une affection cardiovasculaire mais sans aucune évidence de la maladie (âge > 70 ans, hypertension artérielle, hyperlipidémie, syndrome métabolique, altérations de l'ECG, etc.).

Tableau II : Facteurs de risque modifiant l'indication aux bêtabloquants préopératoires (d'après [10]).

d'une maladie coronarienne (anamnèse d'infarctus, angor stade I-II) ou plusieurs facteurs de risque (**tableau II**).

Par contre, l'indication est douteuse chez les malades porteurs d'un facteur de risque isolé, sans preuve de maladie coronarienne active. Il n'y a pas d'indication chez les malades à risque

opératoire faible ou prévus pour des interventions mineures. Chez les malades souffrant de syndrome coronarien instable, le β -blocage est insuffisant ; ces patients doivent être revascularisés, sauf en cas d'opération urgente ou vitale. En fait, ces indications sont pratiquement les mêmes que celles pratiquées en cardiologie, en-dehors de tout contexte chirurgical.

L'expérience clinique suggère que les bêtabloquants devraient être administrés quelques jours avant l'opération pour être pleinement efficaces ; après l'intervention, le traitement est continué pendant au moins un mois. Le traitement est institué progressivement et la dose ajustée pour arriver à une fréquence cardiaque de 60-65 battements par minute, ou de 20 % inférieure à la fréquence correspondant au seuil ischémique lors du test d'effort. Les substances prescrites sont des bloqueurs cardiosélectifs des récepteurs β_1 (métoprolol, aténolol, bisoprolol).

Les contre-indications au bêtablocage sont la bradycardie pré-existante ($f < 60$ batt/min), l'asthme sévère, le bloc atrio-ventriculaire (sans pacemaker), l'insuffisance cardiaque ($FE < 0,3$, rétention liquidienne), l'hypotension et l'hypovolémie. Les bloqueurs bêta 1 cardiosélectifs sont sans effets sur la FEV1 en cas de BPCO, et maintiennent normale la réactivité aux bêta 2 stimulants. La vasculopathie périphérique (stade IV) ne fait pas partie des contre-indications ; toutefois, il peut être judicieux de prescrire un agent à effet bêta et alpha bloqueur tel le carvédilol pour diminuer le risque de vasoconstriction artérielle. ■

Bibliographie

1. MANGANO DT, LAYUG EL, WALLACE A *et al.* Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery : Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med*, 1996 ; 335 : 1713-20.
2. POLDERMANS D, BOERSMA E, BAX JJ *et al.* The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 1789-94.
3. POLDERMANS D, BOERSMA E, BAX JJ *et al.* Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patient as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J*, 2001 ; 22 : 1353-8.
4. STEVENS RD, BURRI H, TRAMER MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery : A quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 2003 ; 97 : 623-33.
5. YEAGER MP, FILLINGER MP, HETTLEMAN BD *et al.* Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes : a complementary hypothesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005 ; 19 : 237-41.
6. YANG HR K, RAYMER K, BUTLER R *et al.* The effects of perioperative beta-blockade : results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J*, 2006 ; 152 : 983-90.
7. JUUL AB, WETTERSLEV J, GLUUD C *et al.* Effect of perioperative β -blockade in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgery : randomized placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ*, 2006 ; 332 : 1482.

8. POBBLE Trial Investigators. Perioperative beta-blockade for patients undergoing vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg*, 2005; 41: 602-9.
9. WIESBAUER F, SCHLAGER O, DOMANOVITS H *et al*. Perioperative β -blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2007; 104: 27-41.
10. FLEISHER LA, BECKMAN JA, BROWN KA *et al*. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy. *Circulation*, 2006; 113: 2662-74.
11. FLEISHER LA, BECKMAN JA, BROWN KA *et al*. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non-cardiac surgery. A report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation non-cardiac surgery). *Circulation*, 2007; 116: e418-e499.
12. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 1839-47.
13. BEATTIE WS, WIJEYSUNDERA DN, KARKOUTI K *et al*. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg*, 2008; 106: 1039-48.
14. BICCARD BM, SEAR JW, FOEX P. Meta-analysis of the effect of heart rate achieved by perioperative beta-adrenergic blockade on cardiovascular outcome. *Br J Anaesth*, 2008; 100: 23-8.
15. BOERSMA E, POLDERMANS D, BAX JJ *et al*. Predictors of cardiac events after major vascular surgery. Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography and β -blocker therapy. *JAMA*, 2001; 285: 1865-73.
16. LINDENAUER PK, PEKOW P, WANG K *et al*. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 2005; 353: 349-61.
17. HOEKS SE, SCHOLTE OP, REIMER WJ *et al*. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007; 33: 13-9.
18. GILES JW, SEAR JW, FOEX P. Effect of chronic β -blockade on peri-operative outcome in patients undergoing non-cardiac surgery: an analysis of observational and case control studies. *Anaesthesia*, 2004; 59: 574-83.
19. FERINGA HHH, BAX JJ, SCHOUTEN O *et al*. β -blockers improve in-hospital and long-term survival in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006; 31: 351-8.
20. LAROSEE K, HUNTGEBURTH M, ROSENKRANZ S *et al*. The Arg389Gly (1-adrenoreceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines. *Pharmacogenetics*, 2004; 14: 711-6.
21. ZAUGG M, BESTMANN L, WACKER J *et al*. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block. *Anesthesiology*, 2007; 107: 33-44.
22. DAWOOD MM, GUPTA DK, SOUTHERN J *et al*. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding physiopathology and prevention. *Int J Cardiol*, 1996; 57: 35-44.
23. POLDERMANS D, BOERSMA E, BAX JJ *et al*. Correlation of location of acute myocardial infarct after non-cardiac vascular surgery with preoperative dobutamine echocardiographic findings. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 1413-4.