

LA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA CHIRURGICA: BY-PASS AORTO-CORONARICO OFF-PUMP VS ON-PUMP

A. Fumero, A. Giacomini, O. Alfieri

**Unità Operativa di Cardiocirurgia
Dipartimento Cardio-Toraco-Valvolare,
Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano.**

La coronarosclosi è la patologia cardiaca responsabile dell'angina pectoris, sintomo caratterizzato dalla sensazione di un peso costringitivo al torace, spesso irradiato al giugulo, alla spalla e al braccio sinistro. Tale sintomatologia è legata ad un diminuito apporto di sangue al muscolo cardiaco, dovuto alla presenza di stenosi all'interno dei vasi coronarici epicardici, con successivo squilibrio metabolico per alterazione del rapporto tra fabbisogno e apporto di sangue. La riduzione percentuale di calibro delle coronarie diventa critica quando risulta superiore al 75% del calibro del lume stesso, con comparsa della sintomatologia. Il progredire della riduzione del lume comporta un peggioramento della sintomatologia, con comparsa di angina per sforzi sempre più lievi ed infine anche a riposo. L'occlusione improvvisa di una coronaria può comportare la comparsa di un infarto con necrosi del muscolo cardiaco direttamente perfuso dalla coronaria occlusa, con successiva progressione verso un processo riparativo di tipo cicatriziale-fibrotico. Il tipo di trattamento da eseguire nel singolo paziente varia in rapporto a diversi elementi quali il numero di coronarie stenotiche, il tipo e la sede della stenosi, l'età del paziente e la presenza di patologie associate.

Cenni storici

Già dagli inizi del 1900 era ben chiara la stretta correlazione esistente tra l'angina pectoris e le stenosi coronariche. Fu proprio in questi anni che ad Alexis Carrel fu assegnato il premio Nobel per lo sviluppo apportato alle tecniche chirurgiche in campo cardiovascolare grazie anche ai suoi studi su modelli animali di by-pass aorto-coronarici mediante l'utilizzo di arterie carotidi¹.

Successivamente, il trattamento chirurgico della patologia coronarica divenne realtà clinica anche grazie a Gibbon ed all'utilizzo della circolazione extracorporea². Dagli inizi del 1950 la chirurgia coronarica muove i primi

passi verso quella che potremmo definire l'era moderna. Il primo bypass coronarico mediante l'utilizzo dell'arteria toracica interna destra lo si deve a William Longmire, che utilizzò questa tecnica per rivascularizzare una coronaria destra dopo un grave danno da endoarterectomia¹.

Fu David Sabiston a Duke nel 1962 ad eseguire il primo intervento programmato di by-pass aorto-coronarico mediante utilizzo di vena grande safena^{4,5}. Negli anni sessanta l'intervento di rivascularizzazione miocardica divenne l'intervento chirurgico più frequente negli Stati Uniti d'America grazie a René Favalaro e Mason Sones che dimostrarono, mediante controlli angiografici, l'efficacia dei by-pass aorto-coronarici con vena grande safena⁶.

Il by-pass aorto-coronarico è diventato una tecnica chirurgica consolidata e riproducibile i cui risultati a medio e lungo termine, per scomparsa di angina, sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita, sono stati ampiamente dimostrati in molteplici studi nel corso degli anni in tutto il mondo.

Il by-pass aorto-coronarico

L'intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica chirurgica può essere eseguito sia in circolazione extracorporea a cuore fermo, mediante arresto cardioplegico, sia a cuore battente senza l'utilizzo della circolazione extracorporea. Nella prima fase dell'intervento vengono prelevati i differenti condotti arteriosi e venosi necessari per l'esecuzione dei by-pass. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità in termini di pervietà a lungo termine dei condotti arteriosi rispetto a quelli venosi. Risulta quindi ovvio come, soprattutto in caso di pazienti "giovani", venga preferito l'utilizzo di condotti arteriosi. I condotti arteriosi maggiormente utilizzati sono l'arteria toracica interna, sinistra e destra, e l'arteria radiale che decorre nell'avambraccio. Il condotto venoso più largamente utilizzato è la vena grande safena.

Si procede quindi alla preparazione del sito anastomotico a livello del tratto epicardico della coronaria malata incidendo e aprendo longitudinalmente la stessa. In casi di malattia aterosclerotica particolarmente avanzata il sito anastomotico può essere interessato dalla presenza di una placca ateromasica. In questi casi si rende necessaria l'esecuzione di una endoarterectomia coronarica per rimuovere la placca prima dell'esecuzione dell'anastomosi distale.

Il condotto può essere anastomizzato alla coronaria con una sutura termino-laterale o latero-laterale con il fine di eseguire più anastomosi sequenziali su differenti coronarie utilizzando un solo condotto.

Una volta confezionate le anastomosi distali, si procede all'esecuzione dell'anastomosi prossimale dei condotti venosi e dei condotti arteriosi quali l'arteria radiale sull'aorta o su altri condotti. Caso a parte risultano essere le arterie toraciche interne che, originando dall'arteria succlavia, restano connesse alla loro origine al vaso nativo non necessitando pertanto un impianto in aorta. Nel caso l'intervento venga condotto a cuore battente senza il supporto della macchina cuore-polmone, la tecnologia moderna ci consente l'esecuzione dei by-pass aorto-coronarici su una coronaria praticamente immobile grazie a dei sistemi di stabilizzazione a "pressione" o a "suzione" e di lussazione del cuore stesso. Questi sistemi consentono un'ottima esposizione delle coronarie senza un'eccessiva compromissione emodinamica, dovendo il cuore continuare ad espletare la sua funzione di pompa anche in posizioni non fisiologiche.

CABG e angioplastica: tecniche a confronto

La chirurgia coronarica effettuata mediante l'utilizzo della circolazione extra-corporea (CEC) ha permesso la diffusione della terapia chirurgia della cardiopatia ischemica. Alla fine del ventesimo secolo le procedure percutanee si sono affermate come terapia alternativa, con risultati a breve termine comparabili, ma risultati a lungo termine inferiori in talune coorti di pazienti. L'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) è percepita dal paziente e dalla società come una procedura meno invasiva, che richiede sicuramente meno risorse umane, e costi inferiori per singola procedura. La popolazione attualmente riferita alla chirurgia ha un'incidenza sempre più elevata di co-patologie e per questo presenta un rischio di mortalità e morbilità maggiore. Negli anni più recenti si è tentato di ridurre il divario in termini di eventi avversi tra chirurgia e PTCA mediante nuove tecniche come la chirurgia a cuore battente (OPCAB – Off Pump Coronary Artery By-pass), in taluni casi totalmente arteriosa senza clampaggio aortico, che ha visto un improvviso aumento di popolarità. Infatti, ad esempio, dal 1999 l'Ospedale Universitario di Leuven (Belgio) ha deciso di convertire tutta la chirurgia tradizionale di ONCAB (CABG con l'ausilio della CEC) in OPCAB (Off Pump CABG), e di offrirla a tutti i pazienti candidati a CABG, riuscendo nel contempo a ridurre al minimo la mortalità e morbilità a breve termine. Nella loro esperienza, l'attuale incidenza di interventi OPCAB è circa il 99% del totale delle rivascolarizzazioni chirurgiche in elezione. Inizialmente, la conversione da OPCAB a ONCAB è stata del 3% nei primi 500 pazienti operati, ma successivamente l'incidenza si è ridotta rapidamente a meno del 0.2% negli ultimi 3000 pazienti trattati. Questi risultati sono frutto di un training molto preciso, volto a eseguire le procedure con metodi anestesiológicos e chirurgici molto precisi, standardizzati e codificati in protocolli (consultabili sul sito <http://www.opcab-training.eu>). Questi protocolli includono un preciso controllo della normotermia, l'utilizzo di tecniche chirurgiche supportate da strumenti di stabilizzazione delle coronarie e l'utilizzo di shunt intra-coronarici, al fine di ottenere una rivascolarizzazione completa totalmente arteriosa, anche con metodiche di anastomosi sequenziale, cercando di evitare il clampaggio aortico tangenziale. L'interfaccia ottimale tra chirurgo e anestesista rianimatore permette una corretta stabilizzazione emodinamica, e una riduzione dell'uso di inotropi ed emoderivati. Essendo l'evento cerebro-vascolare causato dalla CEC, nel caso di severa ateromasi dell'aorta ascendente, il rischio maggiore dopo l'IMA perioperatorio, la chiave per una riduzione di eventi avversi peri-operatori, consta nel valutare il reale impatto della procedura di rivascolarizzazione miocardica in CEC sul paziente.

Ogni paziente dovrebbe quindi essere valutato pre e intra-operatorialmente da cardiologi, anestesisti e cardiocirurghi, per poter adattare la migliore strategia, in ogni momento, per ciascun singolo paziente.

Inoltre è noto che la CEC durante la procedura di CABG può peggiorare la funzione neurocognitiva a lungo termine. Tuttavia, recentemente, alcuni studi hanno dimostrato che lo stato neurocognitivo non migliora successivamente al OPCAB: infatti, una recente meta-analisi ha suggerito che il declino delle funzioni neuro-cognitive successivo ad ogni procedura di rivascolarizzazione chirurgica è correlato più a una patologia vascolare subacuta, piuttosto che a qualsiasi strategia operativa o di supporto^{7,8}.

Per queste considerazioni risulta quindi utile una revisione delle più importanti pubblicazioni in termini di OPCAB.

Revisione della letteratura

- Nello studio multicentrico ROOBY (Randomized ON/OFF pump By-pass), svolto in 18 differenti centri, i risultati su 2.203 pazienti non hanno dimostrato differenze tra l'approccio on-pump rispetto all'off-pump per quanto riguarda le complicanze neurologiche e per l'uso di risorse⁹. Non è stata riscontrata nessuna significativa differenza tra i gruppi 'on-pump' e quelli 'off-pump' nei risultati a 30 giorni in termini di mortalità e di morbilità, ma sono stati evidenziati risultati leggermente migliori a distanza di un anno dall'intervento nel gruppo ONCAB. In questo studio, per quanto concerne la pervietà dei grafts, l'angiografia effettuata al controllo in 1371 pazienti con un totale di 4093 grafts ha dimostrato che il gruppo ONCAB ha un'incidenza di pervietà dei condotti più elevata (87.8% contro 82.6%; $P < 0.001$), e il 36.5% del gruppo OPCAB ha dimostrato avere l'occlusione di almeno un graft, in confronto al gruppo ONCAB, dove l'incidenza è stata del 28.7%.
- In un recente lavoro pubblicato su *Circulation* da Hu e collaboratori sono state espresse preoccupazioni verso la chirurgia 'off-pump'¹⁰. L'OPCAB rappresenta più del 70% di tutte le procedure di rivascularizzazione miocardica chirurgica eseguite nei centri in Cina o India, una percentuale di gran lunga superiore a quella rilevata in altre popolazioni come negli Stati Uniti. La comparazione tra il braccio 'off-pump' e quello 'on-pump' ha dimostrato un piccolo vantaggio nel breve termine dell'OPCAB, sebbene sia associato a un incremento del rischio di reintervento, di mortalità, di morbilità e di eventi vascolari maggiori, nei pazienti a rischio operatorio più elevato. Inoltre l'OPCAB richiede più risorse ed è meno efficiente in termini economici nel lungo termine.
- In un altro lavoro pubblicato da Chu et al sono state riviste 63.047 cartelle cliniche di pazienti sottoposti a CABG ($n=48.658$) e OPCAB ($n=14.389$), in cui sono stati analizzati i risultati in termini di mortalità intraospedaliera, di complicanze, e tempi di ospedalizzazione¹¹. Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi per mortalità o incidenza di eventi cerebrovascolari, è stata invece rilevata una durata maggiore di ospedalizzazione e costi sanitari maggiori, nei pazienti sottoposti a OPCAB.
- Riguardo il sesso femminile (fattore predittivo negativo per alcune procedure cardiocirurgiche, come già rappresentato dall'EuroSCORE), Eifert e coll hanno recentemente pubblicato una casistica di 3.441 pazienti (733 donne e 2.708 uomini) di cui una coorte sottoposta a OPCAB (252 donne e 854 uomini), e una sottoposta a CABG con l'ausilio della CEC (481 donne e 1854 uomini)¹². Nella loro esperienza, la mortalità a 30 giorni e ad un anno è stata di gran lunga superiore nel sesso femminile sottoposto a CABG rispetto al OPCAB (30 giorni: 5.2% vs 1.7%, $p=0.002$; e 1 anno: 1.7% vs 8.7%, $p=0.0004$); non hanno invece rilevato differenze significative nel sesso maschile.
- Puksas, Guyton et al, in una revisione di 12.812 pazienti sottoposti a rivascularizzazione miocardica isolata tra il 1997 e il 2006, pubblicata nel 2008,

hanno evidenziato vantaggi significativi in termini di mortalità e morbilità a breve termine, soprattutto nel sesso femminile. Nel follow-up a 10 anni, i pazienti sottoposti a OPCAB e ONCAB non hanno però presentato differenze in termini di sopravvivenza¹³.

- Non sembrano esserci invece differenze significative di mortalità a breve e lungo termine tra OPCAB e CABG in CEC per quanto riguarda i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Nella casistica pubblicata da Attaran et al, riguardante 934 pazienti con frazione d'eiezione inferiore al 30%, di cui 528 sottoposti a CABG e 406 sottoposti a OPCAB, non vi sono state differenze significative sia per mortalità sia per complicanze¹⁴.
- Nella serie pubblicata da Darwazah (150 pazienti trattati in 4 anni con disfunzione ventricolare sinistra, FE \leq 35%) vi è stata differenza in termini di mortalità e morbilità, a favore del OPCAB, con un grande limite nel numero di graft confezionati, molto inferiore nel gruppo OPCAB, soprattutto nei pazienti con estrema disfunzione ventricolare¹⁵.
- In contrapposizione a questi risultati, nel lavoro di Li e coll pubblicato nel 2009, dove viene descritta la casistica di rivascularizzazione chirurgica della California dal 2003 al 2005, sono stati confrontati 13.515 pazienti sottoposti a OPCAB con 43.769 sottoposti a ONCAB¹⁶. La popolazione in cui è stato scelto l'approccio 'off-pump' è risultata con rischio chirurgico più elevato (per maggiore età, maggior numero di pazienti di sesso femminile, diabete, pregressi IMA, pregressi interventi cardiocirurgici, interessamento del tronco comune). La popolazione sottoposta a OPCAB ha dimostrato una mortalità significativamente inferiore rispetto a quella sottoposta a ONCAB (2.59% vs 3.22%), sebbene la presenza di tutte le sopraccitate copatologie rappresenti un rischio superiore per conversione da OPCAB a ONCAB (3.47% vs 2.53%).
- Gli eventi neurologici post-chirurgici (ictus permanente e attacchi ischemici transitori), eventi avversi che in alcuni casi condizionano in modo irreversibile la qualità della vita del paziente e lo status funzionale, sono stati presi in esame dal gruppo di Guyton in un lavoro pubblicato nel 2008¹⁷. In un arco di tempo di 10 anni sono stati studiati prospetticamente 14.278 pazienti candidati a rivascularizzazione (5641 sottoposti a OPCAB e 8.637 a ONCAB). Intuitivamente, i pazienti con storia clinica di eventi neurologici pre-procedura hanno dimostrato una maggiore incidenza di eventi post-procedura, indipendentemente dal tipo di rivascularizzazione eseguita. I pazienti sottoposti a OPCAB hanno presentato una percentuale inferiore di eventi neurologici, sebbene il non utilizzo della CEC non abbia fornito ulteriori elementi favorevoli, in termini di sopravvivenza e di altri eventi avversi.
- In alcune pubblicazioni riguardanti serie minori di pazienti, valutate retrospettivamente, la rivascularizzazione OPCAB risulta in alcuni casi migliore per quanto riguarda una minore incidenza di morbilità, come ischemia gastro-intestinale, insufficienza renale, necessità di emotrasfusioni, questi risultati sono stati evidenziati anche in sottogruppi di pazienti, come i pazienti diabetici e i pazienti con dialisi pre-operatoria¹⁸⁻²².
- In contrapposizione, un interessante lavoro pubblicato da Asimakopulos e coll.²³, in cui è stata analizzata la funzionalità renale utilizzando la formula di Cockcroft-Gault per la stima della clearance della creatinina in 404 pazienti sottoposti a OPCAB e in 300 pazienti sottoposti a ONCAB, rivela che

non è stata dimostrata una differenza sostanziale in termini di clearance della creatinina tra i due gruppi, confermando però che la ridotta funzionalità renale pre-procedura rappresenta un fattore di rischio certo per mortalità e morbilità peri-procedurale indipendentemente dall'utilizzo o meno della CEC.

- Infine, nel caso di infarto miocardico acuto in pazienti candidabili a rivascolarizzazione chirurgica in emergenza, l'intervento chirurgico può essere eseguito OPCAB con un profilo di sicurezza ed efficacia accettabile, e dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti selezionati con status emodinamico accettabile, come descritto da Kerendi et al.²⁴.

Tabella I - Valutazione pro e contro Off-pump CABG.

	< Complicanze neurologiche		< Risorse		< Mortalità		< Morbilità		> Pervietà graft	
	PRO	CONT.	PRO	CONT.	PRO	CONT.	PRO	CONT.	PRO	CONT.
Shroyer et al. ⁹		●		●		●		●		●
HU et al. ¹⁰	●			●	●		●			●
Chu et al. ¹¹		●				●				●
Eifert et al. ¹²					●					
Lattouf et al. ¹³		●				●		●		
Attaran et al. ¹⁴		●				●		●		
Darwazah et al. ¹⁵	●				●		●			
Li et al. ¹⁶					●					
Halkos et al. ¹⁷	●									
Asimakopulos et al. ²³		●				●		●		
Kerendi et al. ²⁴	●						●			

Conclusioni

Allo stato attuale solo studi di coorte hanno dimostrato possibili benefici per la rivascolarizzazione chirurgica 'off-pump', in contrasto con tutti gli studi randomizzati pubblicati sinora, che non sono stati in grado di dimostrare la superiorità di questa tecnica.

Appare evidente che la rivascolarizzazione chirurgica off-pump presenta un profilo di rischio non superiore e un'efficacia non inferiore alla rivascolarizzazione chirurgica tradizionale ONCAB. Tuttavia, rimangono tuttora alcuni elementi non totalmente dimostrati circa la superiorità dell'OPCAB in termini di efficacia, mortalità e morbilità a lungo termine, e in sottogruppi di pazienti ad altro rischio.

Sono necessari ulteriori studi prospettici randomizzati, con coorti di controllo selezionate in modo da limitare i bias, per dare indicazioni certe di Classe I al chirurgo sulla scelta tra OPCAB e ONCAB. Infine, in un mondo occidentale, dove attualmente le risorse economiche dedicate alla sanità sono sempre più controllate in termini di efficienza economica (che spesso è il risulta-

to dell'efficienza clinica, ad esempio nel caso di necessità di re-intervento, o riospedalizzazioni), sarebbe utile studiare l'effettivo assorbimento di risorse di entrambe le procedure.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Shumacker HB*. The Evolution of Cardiac Surgery. Bloomington, IN: Indiana University Press, 1992
- 2) *Gibbon JH, Jr*. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg* 1978; 135:608-19
- 3) *Vineberg AM, Miller G*. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Can Med Assoc J* 1951;64:204
- 4) *Sabiston DC, Jr*. A conversation with the editor. *Am J Cardiol* 1998; 82:358-7
- 5) *Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW*. The history of surgery for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:869-78
- 6) *Favaloro RG*. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30-year journey. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1B-63B
- 7) *Stroobant N, van Nooten G, De Bacquer D, Van Belleghem Y, Vingerhoets G*. Neuropsychological functioning 3-5 years after coronary artery bypass grafting: does the pump make a difference? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Aug;34(2):396-401
- 8) *Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ*. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Jun; 33(6):961-70
- 9) *Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D*. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009 Nov 5; 361(19):1827-37
- 10) *Hu S, Zheng Z, Yuan X, Wang W, Song Y, Sun H, Xu J*. Increasing long-term major vascular events and resource consumption in patients receiving off-pump coronary artery bypass: a single-center prospective observational study. *Circulation* 2010 Apr 27; 121(16):1800-8
- 11) *Chu D, Bakaeen FG, Dao TK, Lemaire SA, Coselli JS, Huh J*. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in a cohort of 63,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2009 Jun; 87(6):1820-6
- 12) *Eifert S, Kilian E, Beiras-Fernandez A, Juchem G, Reichart B, Lamm P*. Early and mid term mortality after coronary artery bypass grafting in women depends on the surgical protocol: retrospective analysis of 3441 on- and off-pump coronary artery bypass grafting procedures. *J Cardiothorac Surg* 2010 Oct 25; 5:90
- 13) *Lattouf OM, Thourani VH, Kilgo PD, Halkos ME, Baio KT, Myung R, Cooper WA, Guyton RA, Puskas JD*. Influence of on-pump versus off-pump techniques and completeness of revascularization on long-term survival after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2008 Sep; 86(3):797-805
- 14) *Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM*. Does off-pump coronary artery revascularization improve the long-term survival in patients with ventricular dysfunction? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Oct; 11(4):442-6
- 15) *Darwazah AK, Abu Sham'a RA, Hussein E, Hawari MH, Ismail H*. Myocardial revascularization in patients with low ejection fraction $\leq 35\%$: effect of pump technique on early morbidity and mortality. *J Card Surg* 2006 Jan-Feb; 21(1):22-7
- 16) *Li Z, Yeo KK, Parker JP, Mahendra G, Young JN, Amsterdam EA*. Off-pump coronary artery bypass graft surgery in California, 2003 to 2005. *Am Heart J* 2008 Dec; 156(6):1095-102
- 17) *Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Guyton RA, Thourani VH*. Impact

- of preoperative neurologic events on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2008 Aug; 86(2):504-10
- 18) *Emmiler M, Yaveri A, Koçoğullari CU, Ela Y, Sahin DA, Sivaci RG, Cekirdekci A*. Gastrointestinal ischemia related mortality in patients undergoing off- or on-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2009 Apr; 12(2):E79-84
 - 19) *Modine T, Zannis C, Salleron J, Provot F, Gourlay T, Duhamel A, Koussa M, Fayad G*. A prospective randomized study to evaluate the renal impact of surgical revascularization strategy in diabetic patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Oct; 11(4):406-10
 - 20) *Loganathan S, Nieh CC, Emmert MY, Woitek F, Martinez EC, Muecke S, Lee CN, Kofidis T*. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: postoperative renal complications in an Asian population. *Ann Acad Med Singapore* 2010 Feb; 39(2):112-6
 - 21) *Zhang L, Boyce SW, Hill PC, Sun X, Lee A, Haile E, Garcia JM, Corso PJ*. Off-pump coronary artery bypass grafting improves in-hospital mortality in patients with dialysis-dependent renal failure. *Cardiovasc Revasc Med* 2009 Jan-Mar; 10(1):12-6
 - 22) *Linde J, Møller C, Hughes P, Steinbrüchel D*. Off-pump versus on-pump CABG in high-risk patients: short- and mid-term outcome. *Scand Cardiovasc J* 2006 Aug; 40(4):209-13
 - 23) *Asimakopoulos G, Karagounis AP, Valencia O, Alexander N, Howlader M, Sarsam MA, Chandrasekaran V*. Renal function after cardiac surgery off- versus on-pump coronary artery bypass: analysis using the Cockcroft-Gault formula for estimating creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 2005 Jun; 79(6):2024-31
 - 24) *Kerendi F, Puskas JD, Craver JM, Cooper WA, Jones EL, Lattouf OM, Vega JD, Guyton RA*. Emergency coronary artery bypass grafting can be performed safely without cardiopulmonary bypass in selected patients. *Ann Thorac Surg* 2005 Mar; 79(3):801-6