

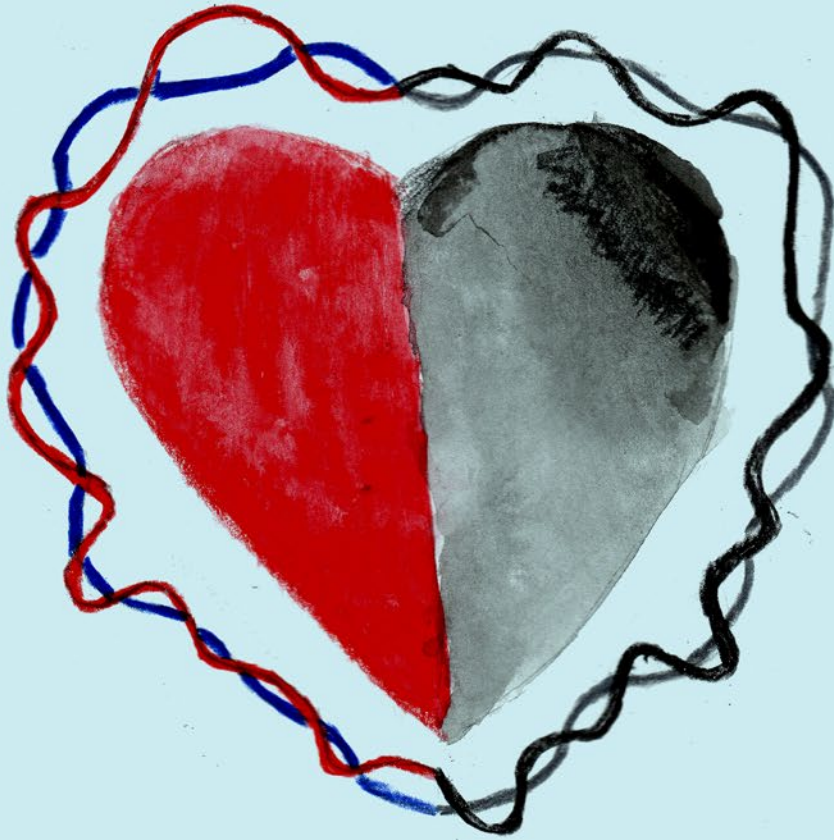


Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS I
CEREBROVASCULARS I MORTALITAT EN
PACIENTS AMB LESIÓ MIOCARDÍACA
PERIOPERATÒRIA (MINS) TRACTATS AMB
ASPIRINA I ESTATINES: ESTUDI PROSPECTIU
OBSERVACIONAL**

Tesi Doctoral
Sandra Beltrán de Heredia Marrodán
2022

Il·lustració portada: Aina, Queralt i Nahia



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESI DOCTORAL

Presentada per

Sandra Beltrán de Heredia Marrodán

Per optar al grau de Doctora a la

Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors i Tutors de la Tesi:

Dr. Lluís Gallart i Gallego

Servei d'Anestesiologia, reanimació i terapèutica del dolor. Parc de Salut Mar

Programa de recerca en Neurociències. IMIM-

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Sergi Sabaté i Tenas

Servei d'Anestesiologia, reanimació i terapèutica del dolor.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Departament de Cirurgia

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Lluís Gallart i Gallego, Professor Agregat del Departament de Cirurgia de la
Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR:

Que la Tesi Doctoral “COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS I CEREBROVASCULARS I MORTALITAT EN PACIENTS AMB LESIÓ MIOCARDÍACA PERIOPERATÒRIA (MINS) TRACTATS AMB ASPIRINA I ESTATINES: ESTUDI PROSPECTIU OBSERVACIONAL”, presentada per la llicenciada Sandra Beltrán de Heredia i Marrodán, ha estat realitzada sota la meva direcció i està en condicions de ser presentada per a la seva lectura i defensa davant del tribunal corresponent per a aspirar al grau de Doctora en Medicina i Cirurgia. I, perquè consti i tingui els efectes que corresponguin, signo el present document a Barcelona a 30 de Novembre de 2022.

Dr. Lluís Gallart i Gallego

Director i Tutor de la Tesi



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Sergi Sabaté i Tenas, Doctor en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR:

Que la Tesi Doctoral “COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS I CEREBROVASCULARS I MORTALITAT EN PACIENTS AMB LESIÓ MIOCARDÍACA PERIOPERATÒRIA (MINS) TRACTATS AMB ASPIRINA I ESTATINES: ESTUDI PROSPECTIU OBSERVACIONAL”, presentada per la llicenciada Sandra Beltrán de Heredia i Marrodán, ha estat realitzada sota la meva direcció i està en condicions de ser presentada per a la seva lectura i defensa davant del tribunal corresponent per a aspirar al grau de Doctora en Medicina i Cirurgia. I, perquè consti i tingui els efectes que corresponguin, signo el present document a Barcelona a 30 de Novembre de 2022.

Dr. Sergi Sabaté i Tenas

Director i Tutor de la Tesi

Aquesta tesi la dedico a vosaltres, Cesc, Aina, Queralt i Nahia,
vosaltres sou el meu motor a la vida,
la vida és un viatge per compartir
i no podia haver trobat millors companys de viatge.

I a vosaltres Papa i Mama, gràcies per ser-hi SEMPRE.

dona dóna dona dóna
dona dóna dona dóna
dona dóna dona dóna
dona dóna dona dóna
dona dóna dona dóna

que violent és un accent
quan no fa prou diferència

Mireia Calafell, 2014 (Diacrítics, Tantes Mudes)

AGRAÏMENTS

Aquest treball és el resultat de l'esforç de moltes persones, sense vosaltres aquesta tesi no hauria estat possible, moltes gràcies.

Gràcies Anna Mases, ha estat un plaer compartir amb tu aquest projecte, crec que hem fet un gran equip des de l'inici fins a l'últim dia.

Gràcies, Lluís Gallart i Sergi Sabaté, per l'ajuda incansable en tots els nostres dubtes i entrebancs i pel reforç positiu constant.

Gràcies Laia Bosch, Maria Núñez, Lorena Román, Mireia Rueda, Elia Alonso, Ariadna Vallès i Amanda Bachero pels mils i mils de dades introduïdes. Gràcies a tot el Servei d'Anestesiologia, adjunts i residents, per la col·laboració en l'extracció d'analítiques i recollida de dades.

Gràcies, Dr. Escolano, per haver-me donat suport sempre en tot el que he fet, has estat un Cap de Servei excel·lent.

Gràcies, Lluís Aguilera, per ajudar-me sempre en tot el que he necessitat, des de resident fins al dia d'avui.

Gràcies, Mary Ellen Kerans, per la paciència i els bons consells en la redacció de l'article. En algun moment em vaig plantejar el suggeriment que un dia em va fer la meva filla Aina amb 10 anys...: "Mama, si no t'accepten aquest cop l'article a la revista d'anestèsia, per què no l'envies al Cavall Fort?"

Vull donar les gràcies a tot l'equip de la CEEA. El dissabte 25 d'octubre del 2015 la Dra. Carme Colilles va fer una xerrada espectacular sobre complicacions cardiovasculars, d'on vaig treure la idea de la tesi. Gràcies a tot l'equip.

Gràcies a la Comissió de Qualitat per creure en el nostre projecte i ajudar-nos en la seva realització amb l'atorgament del Projecte Estrella.

Gràcies, Marta Gas, per la revisió lingüística i Àlex Pascual, per la maquetació. Heu tret hores d'on no n'hi havia, amb tota la cura i dedicació.

Gràcies, avis Tere, Pili, Tomàs i Pedro, per haver-me cuidat i haver-me estimat com ho heu fet des que vaig néixer. Us estimaré sempre, allà on sigueu.

I gràcies de nou família, Nahia, Queralt, Aina i Cesc, pel suport incondicional i per haver-me donat temps per tal d'aconseguir que aquest projecte pugui ser, avui, una realitat.

En darrer lloc, agrair a tots els pacients que, desinteressadament, van acceptar participar en el treball i tan amablement van col·laborar en tot moment.

ABREVIACIONS

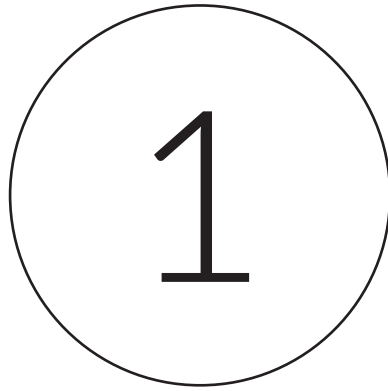
AAS	Àcid Acetilsalicílic
AHA	American Heart Association
ARA-II	Antagonista dels receptors de l'angiotensina-II
ASA	American Society of Anesthesiologists physical status classification system
BBEFH	Bloc de branca esquerra del feix de his
BMI	Índex de massa corporal (<i>Body mass index</i>)
BNP	Pèptid natriurètic cerebral (<i>Brain Natriuretic Peptide</i>)
BUN	Nitrogen ureic en la sang (<i>Blood urea nitrogen</i>)
CAS	Stent carotídi (<i>Carotid Artery Stenting</i>)
CCHH	Concentrats d'hematies
CCV	Complicacions cardiovasculars
CEA	Endoarteriectomia carotídia (<i>Carotid endarterectomy</i>)
CMI	Lesió miocardiaca crònica (<i>Chronic myocardial injury</i>)
Creat	Creatinina
ECG	Electrocardiograma
EJA	European Journal of Anaesthesiology
ENIGMA II	<i>Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anaesthesia-II</i>
ESAIC	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
EuSOS	<i>European Surgical Outcomes Study</i>
FC	Freqüència cardíaca
FRCV	Factors de risc cardiovascular
GOT	Transaminasa glutàmica oxalacètica (<i>Glutamic-oxaloacetic transaminase</i>)
HCO₃	Bicarbonat
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensió arterial
IAM	Infart agut de miocardi
IECA	Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina
IRC	Insuficiència renal crònica
K	Potassi
LRCRI	Lee revised cardiac risk index

MACCE	Complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors (<i>Major adverse cardiac and cerebrovascular events</i>)
METS	Equivalents metabòlics (<i>Metabolic equivalent of task</i>)
MI	Lesió miocardiàica (<i>Myocardial injury</i>)
MINS	Lesió miocardiàica en cirurgia no cardíaca (<i>Myocardial injury in non-cardiac surgery</i>)
MPOC	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
NSQIP	National surgical quality improvement program
NT-proBNP	N-terminal precursor del pèptid natriurètic cerebral (<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
OMS	Organització mundial de la salut
PAD	Pressió arterial diastòlica
PAM	Pressió arterial mitjana
PaO₂	Pressió arterial d'oxigen
PaCO₂	Pressió arterial de diòxid de carboni
PAS	Pressió arterial sistòlica
PMI	Infart agut de miocardi perioperatori (<i>Perioperative Myocardial Infarction</i>)
POISE	Perioperative Ischemic Evaluation Study
TEP	Tromboembolisme pulmonar
cTn	Troponina (<i>Cardiac troponin</i>)
Hs-TnT	Troponina T d'alta sensibilitat (<i>High-sensitivity cardiac troponin T</i>)
URL	Límit de referència superior (<i>Upper reference limit</i>)
VISION	Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation

TAULA DE CONTINGUTS

19	1. INTRODUCCIÓ
21	1.1. Interès del projecte
22	1.2. Complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars perioperatories majors (MACCE)
22	1.2.1. Definició
23	1.2.2. Incidència i pronòstic de les MACCE
24	1.3. Lesió miocardiàica i lesió miocardiàica associada a cirurgia no cardíaca
24	1.3.1. Etiologia lesió miocardiàica
25	1.3.2. Definició de lesió miocardiàica
25	1.3.3. Definició de lesió miocardiàica associada a cirurgia no cardíaca
29	1.3.4. Tipus:
30	1.3.5. Troponines cardíques
33	1.3.6. Fisiopatologia de la lesió miocardiàica aguda
35	1.3.7. Factors de risc perioperatoris de lesió miocardiàica
41	1.3.8. Manifestacions clíniques
41	1.3.9. Epidemiologia
42	1.3.10. Estratègies de prevenció i tractament
52	1.3.11. Pronòstic
54	1.3.12. Índexs de risc
59	1.3.13. Biomarcadors de risc
60	1.4. Infart agut de miocardi perioperatori (PMI)
60	1.4.1. Incidència
60	1.4.2. Pronòstic
61	1.5. Lesió miocardiàica crònica
61	1.5.1. Incidència
61	1.5.2. Pronòstic
63	2. HIPÒTESI I OBJECTIU DE L'ESTUDI
65	2.1 Hipòtesi de l'estudi
65	2.2 Objectius de l'estudi
65	2.2.1 Objectiu principal
65	2.2.2. Objectius secundaris

67	3. MÈTODES
69	3.1. Disseny de l'estudi
69	3.2. Població d'estudi
71	3.3. Criteris diagnòstics
72	3.4. Protocol de l'estudi
75	3.5. Mesura de cTn
75	3.6. Anàlisi estadístic
77	4. RESULTATS
81	4.1 Característiques demogràfiques dels pacients
83	4.2 Variables analítiques i hemodinàmiques preoperatòries dels pacients
84	4.3 Medicació preoperatòria dels pacients
85	4.4 Procediments quirúrgics
87	4.5 Variables intraoperatòries i postoperatòries
89	4.6 Mortalitat i complicacions a curt i llarg termini
92	4.7. Seguiment cardiològic i compliment terapèutic dels pacients amb MINS silent
95	5. DISCUSSIÓ
97	5.1. Incidència de MINS silent
100	5.2. Mortalitat dels pacients amb MINS silent
100	5.3. Morbiditat dels pacients amb MINS silent
101	5.4 Seguiment cardiològic i compliment terapèutic
102	5.5 Definició del terme "MINS silent"
103	5.6. Consideracions, limitacions i fortaleces de l'estudi
104	5.7 Futur
107	6. CONCLUSIONS
111	7. REFERÈNCIES
131	8. ANNEXES
137	9. ARTICLE PUBLICAT



INTRODUCCIÓ

1.1. Interès del projecte

Les complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors (MACCE) són la primera causa de morbimortalitat perioperatoria en cirurgia no cardíaca, i la mort de causa cardíaca és la primera causa de mortalitat durant els primers 30 dies del postoperatori^{1,2}.

En els últims anys s'ha definit una nova entitat clínica anomenada lesió miocardiàca associada a cirurgia no cardíaca (MINS) que quedaria englobada dins les MACCE^{3,4}. La MINS es defineix com aquella lesió cel·lular al miocardi, identificada mitjançant l'elevació de troponines (cTn) per sobre del valor de referència límit, que es produeix durant els primers 30 dies del perioperatori⁴⁻⁶.

La incidència de MINS en el perioperatori de cirurgia no cardíaca oscil·la entre el 8 i el 20% dels pacients, segons les característiques de la població estudiada⁶⁻¹⁰. És la MACCE més infradiagnosticada, ja que la gran majoria (>80%) no s'acompanyen de simptomatologia isquèmica i passen desapercebudes si no es determinen les cTn. Així mateix, menys del 45%, compleixen els criteris diagnòstics universals de l'infart agut de miocardi perioperatori (PMI)^{4,10,11}. Quant al pronòstic de la MINS, és similar al del PMI^{6,8}.

Per tal de millorar el pronòstic dels pacients que presenten MINS, revisions recents^{1,12-14} han proposat algoritmes postoperatoris que recomanen valoracions cardiològiques i optimització terapèutica amb aspirina® (AAS) i estatines. Aquestes revisions es basen, però, en publicacions recents que tenen diverses limitacions: són retrospectius^{7,15-18}, no inclouen tot tipus de cirurgia no cardíaca^{7,19-22}, tenen un seguiment intra/postoperatori baix^{6,8,23}, no realitzen optimització terapèutica postoperatoria o la realitzen en un percentatge baix de pacients^{6,18,24}, valoren PMI en lloc de MINS^{20,25,26} o valoren població de baix risc cardiovascular²⁶.

Atès que la MINS té un important impacte pronòstic però la informació que tenim és heterogènia, vam creure necessari conèixer la mortalitat i les MACCE en els pacients

del nostre entorn que presentessin MINS i estiguessin tractats segons les recomanacions publicades. Per aquest motiu vàrem fer un estudi observacional prospectiu.

1.2. Complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars perioperatories majors (MACCE)

1.2.1. Definició

Es defineix com a MACCE el conjunt de complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors que apareixen en el perioperatori de cirurgia no cardíaca.

Aquest terme inclou les següents entitats clíniques²⁷:

- a) **Infart agut de miocardi perioperatori (PMI):** augment i/o disminució dels valors de cTn com a mínim amb un valor per sobre del percentil 99 del valor màxim de referència i que s'associa com a mínim a un dels següents elements:
 - Síntomes compatibles amb isquèmia miocardiàca.
 - Canvis isquèmics electrocardiogràfics de nova aparició.
 - Aparició d'ones Q patològiques a l'electrocardiograma (ECG).
 - Evidència a prova d'imatge de pèrdua de miocardi viable de nova aparició o d'alteració de la mobilitat a alguna regió d'una paret miocardiàca compatible amb etiologia isquèmica.
 - Identificació de trombus coronari per angiografia o necròpsia⁵.
- b) **Insuficiència cardíaca congestiva:** aparició de nous símptomes de dispnea, fatiga, ortopnea, dispnea paroxística nocturna, augment de la pressió jugular, crepitants pulmonars a l'auscultació, cardiomegàlia o signes d'ingurgitació vascular pulmonar.
- c) **Arrítmia de nova aparició:** ECG on s'observi flutter auricular, fibril·lació auricular o bloqueig de conducció auriculoventricular de segon o tercer grau de nova aparició.
- d) **Angina:** dolor opressiu subesternal que apareix amb l'exercici físic o per canvis emocionals i que milloren amb el repòs o amb nitrats.

- e) **Ictus:** trombosi o hemorràgia cerebral amb dèficit residual motor, sensitiu o cognitiu (p. ex. hemiplegia, hemiparèsia, afàsia, dèficit sensitiu, alteracions de la memòria).
- f) **Aturada cardíaca no mortal:** absència de ritme cardíac o presència d'un ritme caòtic que requereix suport vital bàsic o avançat.
- g) **Mort de causa cardíaca:** mort de causa vascular, incloent aquelles morts postinfart agut de miocardi, aturada cardíaca i després de procés de revascularització coronària. Exclou les morts després d'embolisme pulmonar, hemorràgia, fracàs multiorgànic o de causa desconeguda.
- h) **Mort de causa cerebrovascular:** mort deguda a malaltia cerebrovascular.
- i) **MINS:** veure definicions acceptades al punt 1.3.3.

Al nostre estudi, l'aparició de MINS no es va incloure com a MACCE, ja que era la patologia a estudi. Si l'haguéssim inclòs, no ens hauria permès l'anàlisi estadística de la significació pronòstica de l'entitat.

1.2.2. Incidència i pronòstic de les MACCE

La incidència estimada de MACCE postoperatòries a nivell mundial és d'un 3 a un 7% aproximadament^{2,28} (sense la inclusió de la MINS com a MACCE).

L'aparició de MACCE és rellevant ja que representen com a mínim un terç de les morts perioperatòries^{4,29} i, a més, augmenten l'aparició de complicacions postoperatòries^{4,25,29,30}, allarguen l'hospitalització^{11,31,32} i augmenten els costos hospitalaris^{31,33,34}.

A l'estudi ANESCARDIOCAT²⁷, estudi observacional multicèntric realitzat a Catalunya a 3387 pacients sotmesos a cirurgia no cardíaca de risc intermedi i alt, la incidència de complicacions MACCE durant l'ingrés hospitalari va ser del 4,3%. No es va fer determinació seriada de les cTn i només es va fer seguiment de les complicacions fins a l'alta, de manera que no sabem la incidència real de MINS ni tampoc si hi va

haver repercutió a curt i mitjà termini. Tot i així, la mortalitat intrahospitalària dels pacients amb MACCE va ser del 19,8% i l'estada mitjana hospitalària (percentil 10-90) va ser el doble que en els pacients que no van presentar aquestes complicacions [12 (4,7-35,3) vs 6 (2-15) dies]. La mortalitat intrahospitalària dels pacients que van presentar PMI va ser del 27%, amb una taxa d'ingrés a una unitat de crítics d'aquests pacients del 63,6%.

A l'estudi VISION (*Vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation*)⁴ on es comparava en 15.065 pacients la morbiditat cardiovascular (insuficiència cardíaca, ictus i aturada cardíaca no mortal) als 30 dies entre els pacients que presentaven MINS i els que no, es va observar una morbiditat d'un 18,8% en els pacients que van presentar MINS vs un 2,4% en els pacients que no van presentar MINS. La mortalitat als 30 dies va ser d'un 9,8% en el grup MINS vs un 1,1% al grup no MINS.

Smilowitz et al²⁸ van publicar al 2017 una sèrie que incloïa 10 milions de pacients intervinguts de cirurgia major no cardíaca. La incidència perioperatòria de MACCE en aquests pacients va ser del 3%. Segons el tipus de cirurgia, la major incidència de MACCE es va observar en les intervencions de cirurgia vascular, amb un 7,7% d'incidència. Es va observar que el tipus de pacients amb major risc eren els pacients d'edat més avançada, homes i amb factors de risc cardiovascular (FRCV). La incidència perioperatòria de MACCE va ser: PMI 0,97%, embòlia cerebral 0,54%, insuficiència cardíaca 0,1%, aturada cardíaca no mortal 0,32%, mort 1,9%.

1.3. Lesió miocardiàica i lesió miocardiàica associada a cirurgia no cardíaca

1.3.1. Etiologia lesió miocardiàica

La lesió miocardiàica (MI) és una síndrome heterogènia que inclou múltiples factors causals (Taula 1).

Taula 1. Causes d'elevació de cTn degudes a MI. Adaptada de Thygesen et al⁵.

Lesió miocardiàca secundària a isquèmia miocardiàca aguda	Altres causes de lesió miocardiàca
Disrupció placa ateroscleròtica amb trombosi	Causes coronàries:
Lesió miocardiàca secundària a isquèmia miocardiàca per desequilibri entre l'aportació i la demanda d'oxigen	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiència cardíaca • Miocarditis • Miocardiopatia (de qualsevol origen) • Síndrome de Takotsubo
Per disminució a l'aportació d'oxigen: p. ex.	<ul style="list-style-type: none"> • Procediment de revascularització coronària • Procediment cardíac diferent de revascularització coronària • Ablació cardíaca • Desfibril·lació • Contusió cardíaca
<ul style="list-style-type: none"> • Espasme coronari • Embolisme coronari • Dissecció artèria coronària • Bradicàrdia sostinguda • Xoc o hipotensió • Insuficiència respiratòria • Anèmia severa 	Causes sistèmiques:
Per augment del consum d'oxigen: p. ex.	<ul style="list-style-type: none"> • Sèpsia • Malaltia renal crònica • Tromboembolisme pulmonar (TEP) • Malalties infiltratives, p. ex. amiloïdosi, sarcoïdosi • Agents quimioteràpics • Exercici extenuant.
<ul style="list-style-type: none"> • Taquiarrítmia sostinguda • Hipertensió sostinguda amb o sense hipertròfia ventricular esquerra 	

1.3.2. Definició de lesió miocardiàca

Es defineix com a MI la detecció de cTn cardíques per sobre del percentil 99 del límit de referència superior (URL), sense necessitat que vagi acompanyada de signes o símptomes isquèmics⁵.

1.3.3. Definició de lesió miocardiàca associada a cirurgia no cardíaca

Des de la seva descripció al 2014 hi ha hagut molta controvèrsia pel que fa a la seva definició, existint, avui en dia, múltiples definicions acceptades segons els valors de tall i les variacions de troponines observades.

- **Lesió miocardiàca associada a cirurgia no cardíaca (MINS):** al 2014, un estudi publicat pel grup VISION⁴ amb el Dr. Devereaux al capdavant, defineix per primera vegada la MINS. La defineix com la presència d'un valor pic de cTnT >30ng/L secundari a isquèmia miocardiàca, que apareix en els primers 30 dies postoperatoris d'una cirurgia no cardíaca. En aquell moment l'estudi es va realitzar determinant cTn de 4a generació. Al 2017 es publica un nou estudi del mateix grup utilitzant cTn de 5ª generació o cTnT d'elevada sensibilitat (hs-TnT), i estableixen com a punt de tall per a MINS una concentració d'hs-TnT entre 20 i 65 ng/L amb una variació absoluta >5ng/L o qualsevol determinació d'hs-TnT >65 ng/dL³⁵.
- **Lesió miocardiàca en cirurgia no cardíaca segons la 4ª definició d'infart:** l'any 2018 es publica la 4ª definició universal d'infart⁵, on es diferencia per primera vegada, en unes guies de consens, el concepte d'infart agut de miocardi (IAM) diferenciat del concepte d'MI. En aquest document es defineix l'MI, com la detecció de cTn per sobre del percentil 99 de l'URL i considera que la lesió és aguda si hi ha una variació d'un 20% o més entre les diferents determinacions (en els aparells que detecten hs-TnT l'URL és 14ng/L).
- **Lesió miocardiàca perioperatòria:** l'any 2018 el grup de Puelacher defineix aquesta entitat com l'augment d'hs-TnT > 14ng/L respecte al valor preoperatori de cTn a la primera setmana postoperatòria⁶.

El consens d'experts de l'*European Journal of Anaesthesiology* (EJA) sobre MINS publicat al 2021³⁶, inclou les diferents definicions d' MI comentades prèviament (Taula 2)

Taula 2. Definicions MI segons opinió d'experts de l'EJA.³⁶

Terme	Definició	Referències
Infart agut de miocardi	<p>MI amb símptomes clínics/ evidència d'isquèmia aguda miocardiaca.</p> <p>Tipus 1: canvis en els valors de cTn (≥ 1 valor superior al percentil 99 de l'URL) i com a mínim un dels següents criteris:</p> <p>Símptomes d'isquèmia</p> <p>Canvis al segment ST o bloc de branca esquerra de nova aparició</p> <p>Ones Q patològiques</p> <p>Imatge de pèrdua de miocardi viable o alteració de la mobilitat d'una regió de la paret miocardiaca de nova aparició.</p> <p>Evidència de trombus intracoronari per angiografia o necròpsia.</p> <p>Tipus 2: canvis en els valors de cTn (≥ 1 valor superior al percentil 99 de l'URL) i evidència d'un desequilibri entre l'aportació i la demanda d'oxigen no relacionada amb fenomen aterotrombòtic coronari i que precisa com a mínim d'un dels següents criteris:</p> <p>Símptomes d'isquèmia</p> <p>Canvis a ECG de nova aparició</p> <p>Ones Q patològiques</p> <p>Imatge de pèrdua de miocardi viable o alteració de la mobilitat d'una regió de la paret miocardiaca de nova aparició.</p>	Thygesen et al ⁵
Myocardial injury after noncardiac surgery	Augment de les cTn postoperatòries associat o no a signes o símptomes isquèmics, probablement secundaris a isquèmia miocardiaca (que pot resultar o no en necrosis) durant o en els primers 30 dies postoperatoris. Aquesta es defineix un cop exclosos els casos de sèpsia, TEP o arrítmies.	VISION ⁴
Perioperative myocardial injury / infarction	Elevació dinàmica de cTn postoperatòries associada o no a signes o símptomes isquèmics. Es pot dividir en origen cardíac (originat per isquèmia miocardiaca, taquiarrítmies o insuficiència cardíaca) o extracardiàc (originat per sèpsia, TEP o ictus)	Puelacher et al. ⁶
Myocardial ischemia	Manca de flux sanguini i oxigen als teixits miocardiàcs originat per l'oclusió dels vasos sanguinis i que originen habitualment infart de miocardi o necrosis	Crossman et al ³⁷

Abreviacions: BBEFH = bloc de branca esquerra del feix de his, cTn = troponines, ECG = electrocardiograma, TEP = tromboembolisme pulmonar

El manifest de l'*American Heart Association* (AHA)³⁸ estableix uns criteris diagnòstics de MINS similar als de la 4a definició d'infart (Taula 3), però hi afegeix uns punts de valor pronòstic de cara a identificar els canvis de valors de cTn que tenen rellevància clínica. (Taula 4).

Taula 3. Criteris diagnòstics de MINS segons el manifest de l'AHA. Adaptat de Ruetzler et al³⁸.

Valor de cTn postoperatòria elevada amb un o més valors per sobre del percentil 99 de l'URL, amb una corba d'augment/disminució dels seus valors indicatius de MI aguda
Té lloc en els primers 30 dies postoperatoris (habitualment les primeres 72h)
La MI és atribuïble a un mecanisme de causa isquèmica (p. ex. desbalanç aportació-demanda d'oxigen o aterotrombosi) en absència d'una altra causa precipitant no isquèmica (p. ex. TEP)
Els símptomes clínics poden quedar emmascarats amb la sedació o l'analgèsia del context perioperatori, no és necessari, per tant, la presència de signes isquèmics (p. ex. alteracions electrocardiogràfiques, símptomes isquèmics)

Abreviacions: cTn= troponina, MI = lesió miocardiàica, TEP= tromboembolisme pulmonar

Taula 4. Criteris pronòstic de MINS. Adaptada de Ruetzler et al³⁸.

Llindar específic de l'assaig de cTn per al diagnòstic de MINS que s'associa amb pitjor pronòstic independentment de la presència de signes o símptomes clínics.	
cTn de 4a generació	≥30 ng/dL
hsTnT	≥20-<65 ng/L amb un canvi en valors absoluts ≥5ng/L o qualsevol valor ≥65ng/L o canvis en valors absoluts ≥14ng/L.

Abreviacions: hsTnT= troponina T d'alta sensibilitat. MINS=lesió miocardiàica associada a cirurgia no cardíaca.

La utilització de diferents punts de tall diagnòstics dificulta el disseny dels estudis i la comparació entre ells. La selecció de punts de tall alts identificaria grups de pacients de molt alt risc, però podria infravalorar grups importants de pacients que presentessin menors elevacions de cTn però també amb un pronòstic dolent. En canvi, si s'utilitzés un punt de tall baix, identificaríem falsos positius, com pot ser la fluctuació fisiològica diària de cTn (paràmetre encara pendent d'estudi), fet que no generaria beneficis comparant-ho amb els costos³⁹.

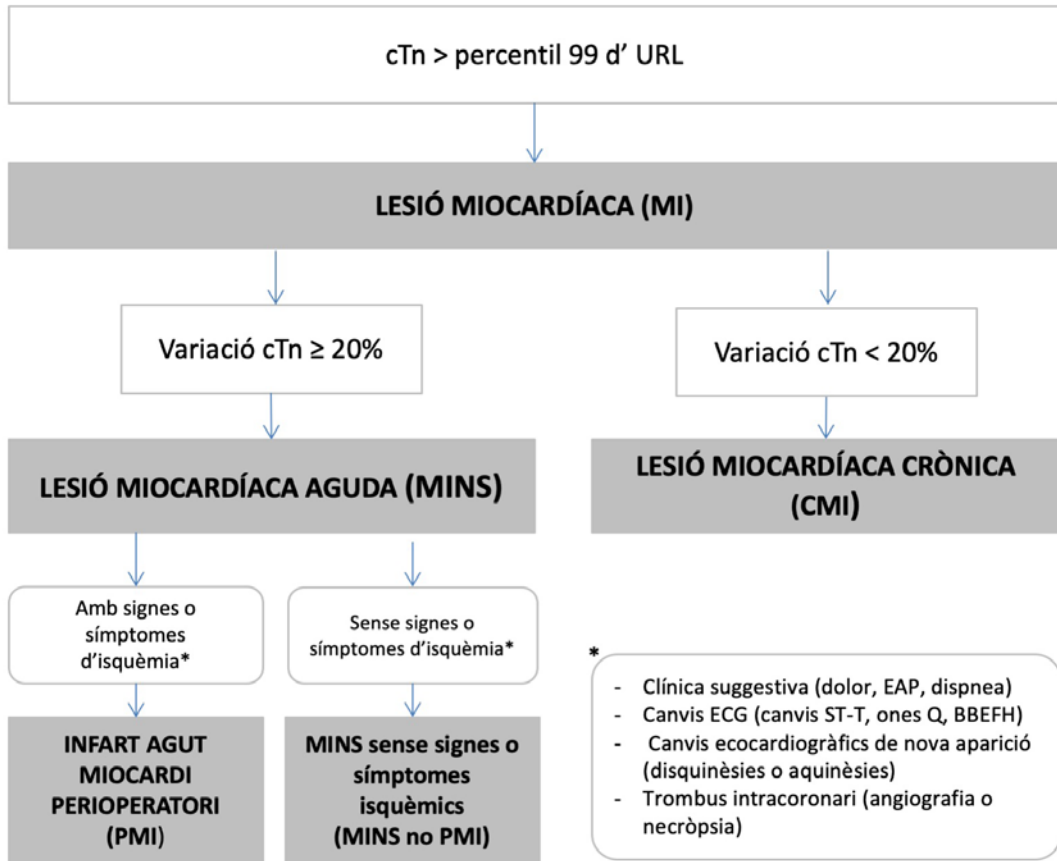
En aquest treball de tesi, d'ara en endavant ens referirem al concepte de lesió miocárdica associada a cirurgia no cardíaca amb el terme MINS, ja que és la definició que es va utilitzar per a definir la MI en el nostre estudi.

1.3.4. Tipus:

L'**MI** en el context perioperatori inclou diferents entitats clíniques:

- **Lesió miocárdica aguda en cirurgia no cardíaca (MINS)**. Inclou 2 entitats:
 - **Infart agut de miocardi perioperatori (PMI)**: pacients amb MINS que presenten a més:
 - Síntomes compatibles amb isquèmia miocárdica.
 - Canvis isquèmics electrocardiogràfics de nova aparició.
 - Aparició d'ones Q patològiques a l'ECG.
 - Evidència a prova d'imatge de pèrdua de miocardi viable de nova aparició o d'alteració de la mobilitat a alguna regió d'una paret miocárdica compatible amb etiologia isquèmica.
 - Identificació de trombus coronari per angiografia o necròpsia⁵.
 - **Lesió miocárdica aguda sense símptomes ni signes isquèmics (MINS no PMI)**: pacients amb MINS que no compleixen els criteris de PMI.
- **Lesió miocárdica crònica (CMI)**: determinació basal d'hsTnT \geq percentil 99 de l'URL que presenta variació dels valors d'hsTnT $< 20\%$ en els primers 30 dies del perioperatori de cirurgia no cardíaca⁵.

A la figura 1 s'exposen els diferents tipus d'MI per a poder diferenciar-les:



Abreviacions: BBEFH= bloc de branca esquerra del feix de his, cTn = troponines, ECG= electrocardiograma, EAP= edema agut de pulmó.

Figura 1. Classificació dels tipus de MI. Adaptat de Thygesen et al⁵.

1.3.5. Troponines cardíques

Les cTn són proteïnes reguladores que es troben al citoplasma de les cèl·lules miocardiàques (miòcits).

El mecanisme de contracció miocardiàca té lloc quan el calci s'uneix al complex proteic i això genera canvis estructurals a les cTn generant-se així interacció entre els filaments d'actina i miosina que generen la contracció muscular.

El complex proteic està format per 3 subunitats: cTnC, cTnI i cTnT. Al laboratori identifiquem les subunitats cTnI i cTnT per identificar lesió del múscul cardíac⁴¹. La TnI està present únicament al múscul cardíac. En canvi la TnT es pot trobar en petites quantitats al múscul esquelètic, però en una concentració molt menor que no pas al múscul cardíac. Els assaigs clínics no troben diferències estadísticament significatives segons si s'utilitza cTnI o cTnT per a diagnosticar la presència d'isquèmia miocàrdica⁵.

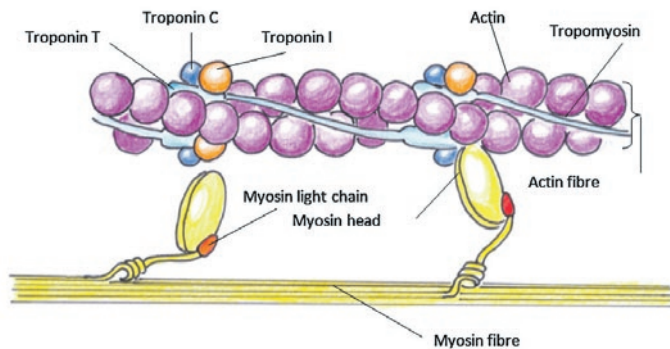
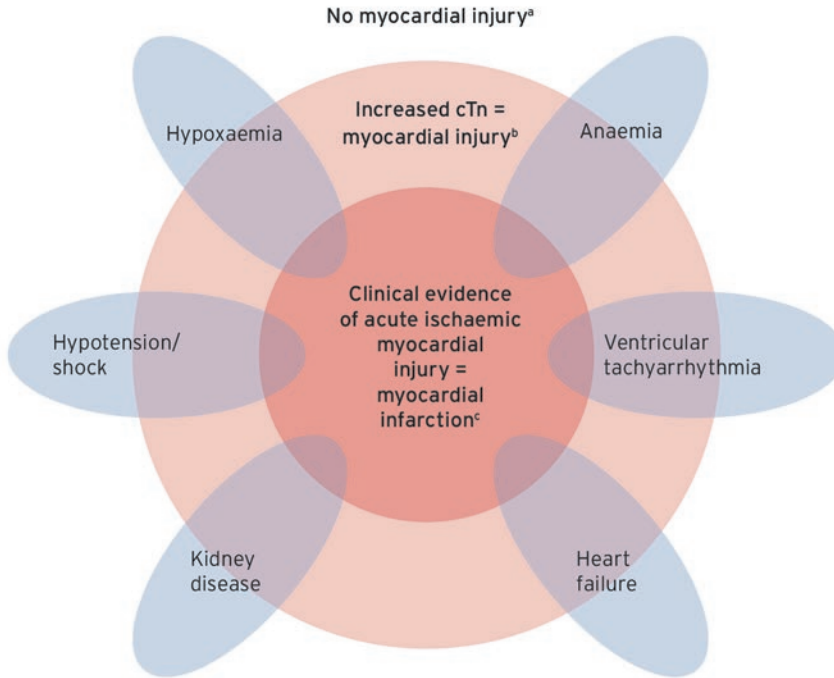


Figura 2. Complex proteic miocític⁴².

A dia d'avui, la cTn és el biomarcador per excel·lència per a la detecció de la MI⁵ i els assajos que determinen les cTn ultrasensibles (hs-TnT) són els biomarcadors de referència a la clínica diària habitual⁴¹. Anteriorment s'utilitzaven altres biomarcadors com la creatin kinasa MB, però s'ha vist que són menys sensibles i menys específics.

L'elevació de cTn reflecteix MI, però no podem valorar la causa fisiopatològica subjacent que provoca l'augment d'aquesta proteïna en sang. Les causes per les quals pot augmentar l'alliberació de cTn poden ser tant per causes mecàniques com per estressors fisiològics en persones sense coronariopatia. S'han descrit diverses causes, com pot ser el propi recanvi cel·lular normal de les cèl·lules miocàrdiaques, per apoptosi, per augment de la permeabilitat de la paret cel·lular i per necrosi dels miocítis⁵. A nivell histològic, l'MI amb necrosi miocitària pot observar-se en situacions clíniques associada a etiologies no isquèmiques d'MI⁵. (Figura 3)

Episodis breus d'isquèmia que no arriben a provocar necrosi miocardiàica poden produir alliberament i elevació de cTn⁵.



Abreviacions: cTn= troponina

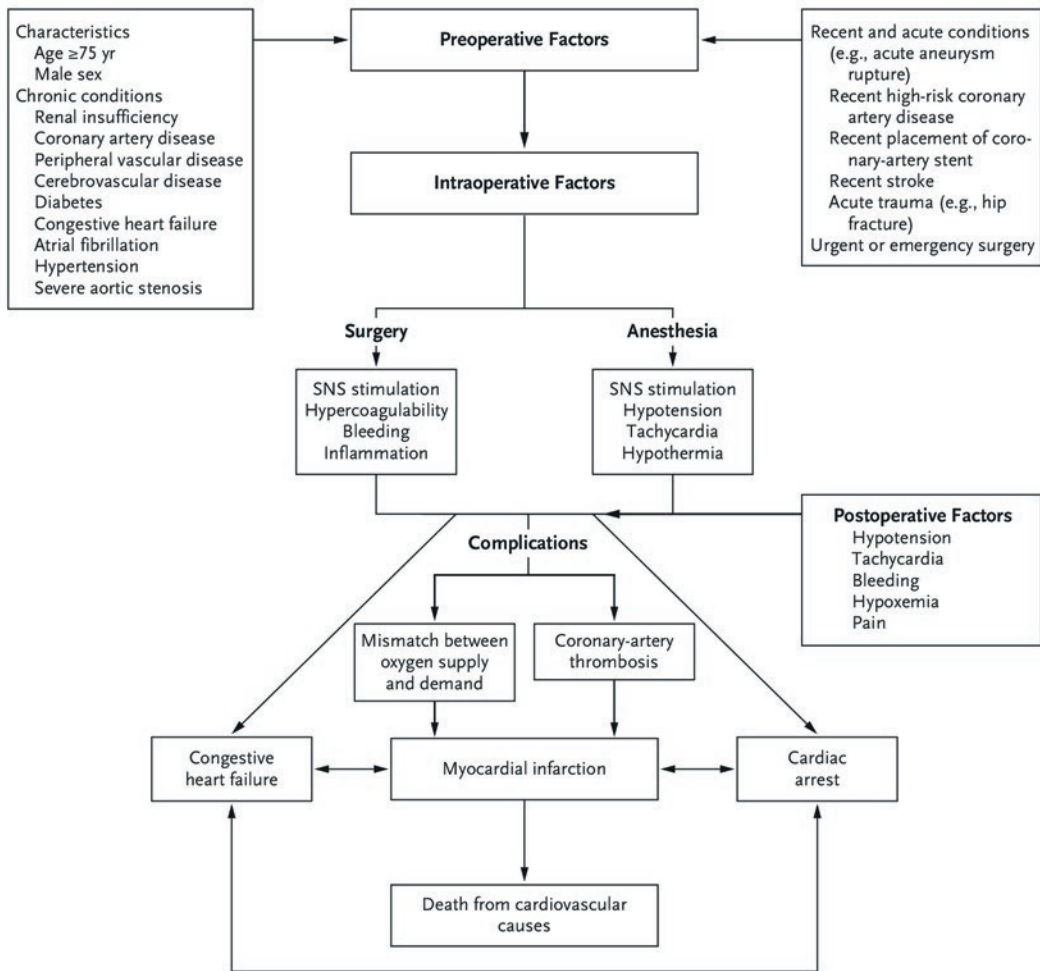
Figura 3. Espectre de la MI, des de l'absència de MI fins a l'infart de miocardi. S'inclourien en aquest espectre diverses entitats clíniques, com per exemple taquicàrdia ventricular, insuficiència cardíaca, insuficiència renal, xoc o hipotensió, hipòxia i l'anèmia⁵.

En els pacients amb insuficiència renal crònica (IRC), per exemple, la presència de valors de cTn per sobre de l'URL és freqüent. Aquests valors elevats es deuen a que en molts d'aquests pacients s'associen alteracions cardiovasculars⁴³. Sovint s'observa augment a la pressió ventricular, obstrucció d'artèries coronàries de petit diàmetre, fenòmens d'anèmia, hipotensió i també un efecte tòxic directe en el miocardi, associat a l'estat urèmic d'aquests pacients⁵. També s'ha observat fenòmens d'apoptosi i autofàgia secundaris a l'augment de la tensió de la paret miocardiàica a nivell experimental⁴⁴. En fases avançades, s'ha observat una disminució en l'aclariment renal de cTn en aquests pacients. Malgrat els valors basals estiguin elevats, les variacions en les concentracions de cTn si que són valorables i reflecteixen fenòmens de MI aguda igual que en la resta de pacients⁵.

Degut a que l'alliberació de cTn és dependent del flux sanguini, podem observar elevada variabilitat en el moment en el que s'arriba al pic (velocitat) de cTn, en el temps que se supera el percentil 99 de l'URL o en el patró canviant dels valors observats⁵. També s'ha observat que la corba descendent (concentració-temps) és més lenta que la corba ascendent. Tots aquests conceptes influeixen a l'hora de determinar si un pacient presenta un MINS o no, ja que el monitoratge de cTn es realitza de forma intermitent i no de forma contínua. Tenint en compte aquests conceptes, per a optimitzar el diagnòstic d'MI o infart de miocardi s'aconsella fer una determinació de cTn en el primer moment de la valoració (determinació basal, 0 hores) i repetir la determinació a les 3-6 hores, repetint-la més enllà de les 6 hores si presenta canvis clínics o electrocardiogràfics o en pacients d'alt risc.

1.3.6. Fisiopatologia de la lesió miocardiàca aguda

L'aparició de MINS és habitualment secundària a la presència de diferents factors afavoridors preoperatoris, intraoperatoris i postoperatoris que determinaran l'aparició de MINS (Figura 4)².



Abreviacions: SNS = sistema nerviós simpàtic, yr = anys

Figura 4. Factors preoperatoris, intraoperatoris i postoperatoris associats a complicacions cardiovasculars perioperatories en pacients sotmesos a cirurgia no cardíaca².

Diversos factors poden afavorir l'aparició d'isquèmia, com pot ser la disminució del flux coronari degut a taquicàrdia o hipotensió, fet que genera un desequilibri entre l'aportació i la demanda d'oxigen. L'augment de l'estrès sobre la paret de l'artèria coronària pot desestabilitzar lesions preexistents ateroscleròtiques i provocar l'erosió o ruptura de plaques d'ateroma^{2,45}. L'activació plaquetar i l'estat d'hipercoagulabilitat degut a la cirurgia pot incrementar el risc de trombosi. Igualment, la inflamació vascular, la disfunció endotelial i la malaltia coronària microvascular podrien també contribuir a l'aparició de MINS.

Duvall et al⁴⁶ van concloure al seu estudi, mitjançant angiografies postoperatòries, que el desequilibri entre la demanda i l'aportació d'oxigen eren la causa més freqüent de PMI. En canvi, altres estudis han detectat ruptura de la placa d'ateroma en un 50-60% dels pacients amb PMI^{47,48}. Per tant, a data d'avui, no queda clar quina és l'etiologia principal del MINS.

La MINS pot resultar o no en necrosi cel·lular, perquè si la noxa causant es resol de forma ràpida, podria evitar l'aparició de necrosi cel·lular. Malgrat això, s'han observat canvis estructurals ja als 10-15 min d'inici de la isquèmia⁴⁹. El PMI, en canvi, va sempre associat a necrosi cel·lular.

1.3.7. Factors de risc perioperatoris de lesió miocardiàca

1.3.7.1. Factors de risc preoperatoris (del pacient)

William Osler al segle XIX va dir: “És més important saber quin tipus de persona té aquesta malaltia, que no pas saber quin tipus de malaltia té aquesta persona”. Es considera que la història clínica del pacient és el factor de risc més important per a presentar o no complicacions cardiovasculars perioperatòries.

L'edat avançada o el sexe masculí s'han vist associats a major risc d'aparició de complicacions cardiovasculars (CCV).

Pel que fa a les comorbiditats que presenten els pacients, s'ha vist que les persones amb major patologia cardiovascular de base o els pacients amb factors de risc de malalties cardiovasculars tenen més risc de presentar MINS i PMI^{4,50}.

La presència de les següents patologies de base en pacients que s'han d'intervenir de cirurgia no cardíaca augmenta el risc de MACCE i entre elles la MINS:

- Malaltia renal crònica
- Malaltia coronària
- Malaltia vascular perifèrica
- Malaltia cerebrovascular
- Insuficiència cardíaca prèvia
- Diabetis mellitus
- Fibril·lació auricular
- Hipertensió arterial (HTA)
- Estenosi aòrtica severa

La capacitat funcional és també un factor clau per a la valoració del risc de CCV. Es considera que la persona que és capaç de pujar 2 trams d'escales o córrer una distància curta (equivalents ambdós a 4 equivalents metabòlics (METS)) presenten menys risc de CCV perioperatoris⁵¹. S'ha observat una associació clara entre una capacitat funcional baixa i la mortalitat en pacients intervinguts de cirurgia toràcica (risc relatiu 18,7%, 95% IC 5,9-59)⁵².

1.3.7.2. Factors de risc intraoperatoris i postoperatoris

Segons el tipus de cirurgia

Segons les guies de la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea d'Anestesiologia del 2022 sobre la valoració i maneig del risc cardiovascular en la cirurgia no cardíaca⁵¹, les diferents cirurgies es poden dividir en 3 grups, segons el risc que presenten d'aparició de CCV (Taula 5):

Taula 5. Risc quirúrgic de mort d'origen cardiovascular i PMI en els primers 30 dies post-intervenció quirúrgica segons el tipus d'intervenció realitzada i sense tenir en compte les comorbiditats associades del pacient⁵¹.

Baix risc: <1%	Risc intermedi: 1-5%	Alt risc: >5%
<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia superficial • Mama • Dental • Endocrina: tiroides • Oftalmològica • Reconstructiva • Carotídia asimptomàtica (stent o endarterectomia) • Ginecològica: menor • Ortopèdica: menor (meniscectomia) • Urològica: menor (resecció transuretral de pròstata) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intraperitoneal: esplenectomia, reparació hernia hiatus, colecistectomia) • Carotídia simptomàtica (stent o endarterectomia) • Angioplàstia perifèrica arterial • Reparació aneurisma endovascular • Cirurgia de cap i coll • Neurocirurgia o ortopèdica: major (maluc o columna) • Urològica o ginecològica: major • Transplantament renal • Cirurgia toràcica: no major 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia vascular major o aòrtica • Revascularització oberta de membre inferior o amputació o tromboembolectomia • Cirurgia duodeno-pancreàtica • Resecció hepàtica o del conducte biliar • Esofaguetomia • Reparació perforació intestinal • Resecció suprarenal • Cistectomia • Pneumonectomia • Trasplantament pulmonar o hepàtic

Les cirurgies menys invasives, com pot ser la cirurgia endovascular i la laparoscòpica, podrien reduir el risc de complicacions en comparació de la cirurgia oberta^{51,53}. Cal tenir en compte, però, que el pneumoperitoni de la cirurgia laparoscòpica augmenta la pressió intraabdominal, dificultant així el retorn venós i generant, finalment, un augment de les resistències vasculars sistèmiques i de la pressió arterial pulmonar. Pel que fa a la cirurgia endovascular, la mortalitat i morbiditat a curt i llarg termini en el cas de la cirurgia aòrtica és menor amb la tècnica endovascular, però aquest benefici es perd als 3-4 anys degut a la morbiditat general (sobretot mortalitat cardiovascular) dels pacients que presenten aneurisma d'aorta abdominal⁵¹. En el cas de cirurgia infrainguinal, un metanàlisi que comparava el pronòstic de pacients intervinguts de bypass femoropopliti via oberta vs endovascular, va observar que la cirurgia oberta s'associava a una menor morbiditat però similar mortalitat als 30 dies en comparació del tractament endovascular⁵⁴.

La cirurgia d'urgència presenta més risc de CCV i mort⁵⁵ (Taula 6). També, la durada de la intervenció quirúrgica augmenta el risc de complicacions i mort, és per això que en pacients d'alt risc cal tenir els factors associats molt en compte i intentar que la cirurgia la realitzi el personal més expert per intentar reduir els temps quirúrgics.

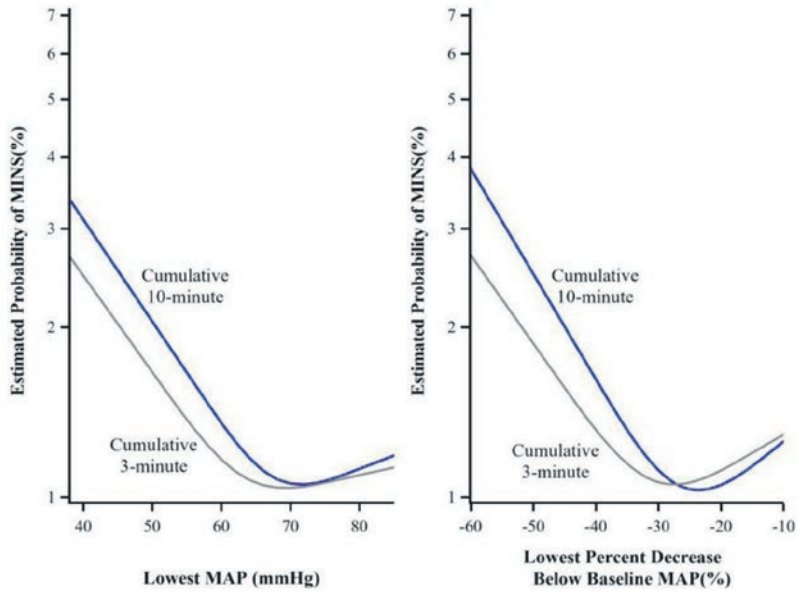
Taula 6. Risc de mort segons el grau d'urgència de la cirurgia⁵⁵.

30-d Outcome	Urgency Status, No. (%)			P Value
	Elective (n = 130 235)	Urgent (n = 20 816) ^a	Emergency (n = 22 592)	
Mortality	516 (0.4)	471 (2.3)	846 (3.7)	<.001
Morbidity	8718 (6.7)	2560 (12.3)	3114 (13.8)	<.001
Hospital readmission	4818 (3.7)	1140 (5.5)	1435 (6.4)	<.001
Unplanned reoperation	1146 (0.9)	322 (1.6)	314 (1.4)	<.001

Factors hemodinàmics

- Hipotensió: estudis recents demostren que breus episodis d'hipotensió tan intra com postoperatoris poden ser desencadenants de l'aparició de MINS i lesió renal aguda⁵⁶⁻⁶⁰.

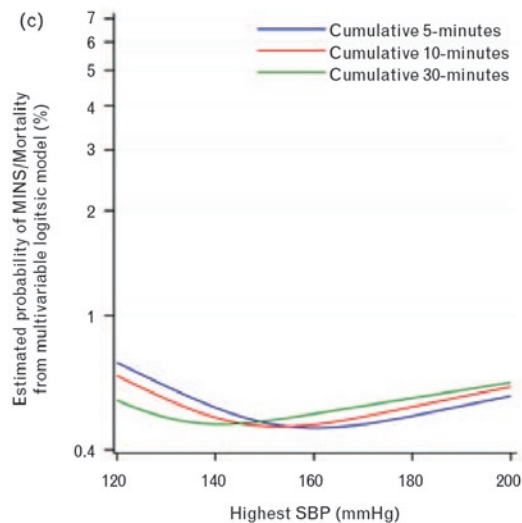
La gravetat i la durada de la hipotensió són factors claus per a l'aparició d'aquestes complicacions. Tant la hipotensió com a valor absolut (pressió arterial mitjana, PAM < 65 mmHg) com la disminució d'un 20% en els valors de tensió arterial basal, s'han vist associats amb l'aparició de MINS i lesió renal aguda en períodes breus de temps (inclús 1 minut), augmentant el risc segons augmentava el temps d'exposició a la hipotensió⁵⁸. Tant la pressió arterial sistòlica (PAS), la diastòlica (PAD) com la PAM s'han vist com a bones predictores de MINS⁶¹. No queda clar, però encara, si hi hauria un valor concret per sota del qual augmentaria la incidència de MINS.



Abreviacions: MAP = pressió arterial mitjana, MINS = lesió miocardiàca associada a cirurgia no cardíaca.

Figura 5. Relació entre els valors més baixos de PAM acumulats durant 3 i 10 minuts i l'aparició de MINS³⁸.

En canvi, sembla que la hipertensió intraoperatòria no presenta relació clínicament significativa amb l'aparició de MINS⁶².



Abreviacions: MINS = lesió miocardiàca associada a cirurgia no cardíaca, SBP = pressió arterial sistòlica.

Figura 6. Relació entre els valors màxims de pressió arterial intraoperatòria i l'aparició de MINS⁶².

- **Taquicàrdia:** l'augment de la freqüència cardíaca augmenta la demanda d'oxigen i disminueix el temps diastòlic de perfusió coronària, fets que poden contribuir a l'aparició de MINS. Malgrat això, els resultats dels estudis publicats fins ara no deixen clara aquesta associació⁶³⁻⁶⁵.

Sagnat

La hipovolèmia i/o anèmia secundàries al sagnat perioperatori pot condicionar l'aparició de desequilibri entre l'aportació i demanda d'oxigen que afavoreixi l'aparició de MINS⁶⁶⁻⁶⁹.

Hipotèrmia

La hipotèrmia intraoperatoria s'associa a una disminució del consum i, per tant, de les necessitats d'oxigen, però en el moment del despertar es pot generar un augment brusc del consum d'oxigen secundari a l'activació de mecanismes de termoregulació com pot ser la tremolor, fet que pot afavorir l'aparició de MINS.

Hipoxèmia

La hipoxèmia tant en el intraoperatori com en el postoperatori pot condicionar l'aparició de fenòmens d'isquèmia miocardiaca per falta d'aportació d'oxigen a la cèl·lula. A les unitats d'hospitalització, aquesta està clarament infradiagnosticada degut a la falta de monitoratge continu, presentant sovint episodis d'hipòxia perllongats⁷⁰.

Dolor

El dolor postoperatori augmenta la demanda d'oxigen, cosa que pot afavorir l'aparició de MINS. Per altra banda, l'ús postoperatori d'opioides pot emascarar la clínica d'isquèmia miocardiaca, com pot ser el dolor toràcic.

1.3.8. Manifestacions clíniques

Les manifestacions clíniques de la isquèmia miocardiaca són diverses, podent presentar dolor toràcic, a l'extremitat superior esquerra, mandibular, epigàstric o un equivalent isquèmic com la dispnea o la fatiga. Sovint el dolor és difús i no depèn de la posició ni del moviment de la regió. En ocasions, poden presentar altra simptomatologia més atípica, com palpitations o fins i tot aturada cardíaca sense simptomatologia prèvia. Malgrat això, la majoria de vegades el diagnòstic es fa d'acord amb la història clínica i els canvis electrocardiogràfics⁵.

A causa de les característiques perioperatories (sedació residual, pauta postoperatoria amb opiacis o altra medicació analgèsica...) només el 14% dels pacients presenten clínica suggestiva d'isquèmia coronària⁷¹ i només en el 35% dels casos observarem alteracions electrocardiogràfiques suggestives d'isquèmia^{4,12}. Per tot això, per a un correcte diagnòstic de MINS, és imprescindible la determinació seriada de cTn.

Pel que fa al moment d'aparició, considerem MINS quan les variacions de cTn es produeixen en els primers 30 dies del postoperatori. En més del 40% dels casos, la MINS té lloc el mateix dia de la cirurgia i en el 15% en el primer dia postoperatori^{71,72}.

1.3.9. Epidemiologia

La incidència de MINS oscil·la entre un 16 i un 20%^{6,10,73} en pacients d'alt risc que s'intervenien de cirurgia no cardíaca, amb dades que varien d'un 6 a un 73%^{4-6,10,11,74-77}. En una revisió sistemàtica recent que englobava 169 estudis i incloïa 530.867 cirurgies, la incidència global de MINS va ser del 18% (IC 16-20%)⁷³. Malgrat això, hi ha molts factors que poden influir en conèixer la incidència real de MINS, com són: la definició pròpia de MINS la qual, com hem dit, ha anat modificant-se en els últims anys^{4,78}, el tipus de tècnica utilitzada per a mesurar les cTn, amb una major incidència en els casos on s'utilitzen cTn d'elevada sensibilitat comparat amb els assajos on s'utilitzaven cTn de tercera o quarta generació⁷³ i, finalment, la població quirúrgica i el tipus de cirurgia realitzada⁴.

Segons la revisió de Smilowitz et al⁷³, a nivell demogràfic la MINS és més freqüent en pacients d'edat més avançada, en homes i en pacients amb major comorbiditat preoperatòria (HTA, patologia coronària, insuficiència cardíaca, malaltia renal). A nivell quirúrgic, la cirurgia urgent i emergent també presenta més risc de MINS que la cirurgia electiva⁷³.

1.3.10. Estratègies de prevenció i tractament

1.3.10.1. Preoperatòries

Malgrat l'extensa publicació d'estratègies per a la prevenció de CCV postoperatòries, donat que la MINS és un concepte més recent, no hi ha, de moment, estudis aleatoritzats que valorin estratègies preoperatòries per a prevenir la seva aparició. Ens basem, doncs, en les últimes guies publicades per part de la Societat Europea de Cardiologia sobre la valoració i maneig dels pacients que han de ser intervinguts de cirurgia no cardíaca publicades el 2022⁵¹.

- B-blocadors: l'estudi POISE (*Perioperative Ischemic Evaluation Study*)⁷⁹ va aleatoritzar més de 8000 pacients als quals se'ls administraven 100mg de metoprolol o placebo entre 2 i 4 hores prèvies a la cirurgia. Els pacients als quals se'ls administrava metoprolol, van reduir el risc de PMI un 30% (3,6 vs 5,1%; P= 0,0008) però van doblar el risc d'embòlia cerebral (1% vs 0,5%; P= 0,0053) i van augmentar la mortalitat global (3,1% vs 2,3%; P= 0,03%). Aquests resultats concorden amb els obtinguts a altres estudis aleatoritzats, en els que es valora l'administració de b-blocadors perioperatoris^{80,81}. Per aquest motiu, avui en dia no es recomana l'inici de tractament b-blocador de novo previ a intervenció quirúrgica per a prevenir el PMI de forma generalitzada, únicament es podria iniciar tractament b-blocadors a baixes dosis a pacients amb 2 o més FRCV o a pacients amb patologia coronària coneguda, per tal de disminuir el risc de PMI (grau d'evidència IIb). En aquests casos, s'iniciaria tractament amb atenolol o bisoprolol idealment 1 setmana abans de la cirurgia, buscant com a objectiu una freqüència cardíaca (FC) basal entre 60-70bpm amb una PAS >100mmHg. Als pacients en tractament habitual amb b-blocadors es recomana que segueixin prenent el tractament fins a la intervenció quirúrgica i que el reiniciïn un cop s'estabilitzi l'hemodinàmia en el postoperatori.

- **Estatines:** diversos estudis han publicat resultats observant que l'ús perioperatori d'estatines s'associa amb una disminució del risc de MINS^{24,82,83}. Malgrat això, un estudi aleatoritzat que incloïa pacients amb malaltia cardiovascular o factors de risc, als quals se'ls administrava una dosi d'atorvastatina o placebo previ a la intervenció, no va observar diferències en la reducció de MINS⁸⁴. Segons les últimes guies publicades⁵¹, en pacients amb indicació d'estatines s'hauria de considerar iniciar-les perioperatoriament amb un grau d'evidència IIb. Els pacients en tractament crònic, haurien de seguir prenent el tractament durant tot el perioperatori.
- **Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) o antagonistes del receptor de l'angiotensina-II (ARA-II):** la suspensió d'IECA / ARA-II prèvia a la cirurgia s'ha vist associada a una menor incidència de MINS en comparació de mantenir el tractament^{8,85,86}. S'aconsella suspendre'ls 24 hores prèvies a la intervenció si el motiu de la prescripció és únicament com a antihipertensiu. Si el motiu de la prescripció és per a control d'insuficiència cardíaca, aquesta suspensió del tractament el dia previ a la intervenció no està tan clar.
- **Diürètics:** als pacients en tractament amb diürètics per a control de la pressió arterial, la suspensió del tractament el dia de la cirurgia es considera adequat.
- **AAS:** l'estudi POISE-2^{26,87,88} va aleatoritzar 10.000 pacients administrant AAS o placebo i, alhora, clonidina o placebo, en un disseny 2x2. Iniciaven AAS i clonidina preoperatoriament i l'AAS la mantenien 7 o 30 dies segons si prenién AAS preoperatoriament de forma crònica o no, respectivament. La clonidina la mantenien durant 72 hores al postoperatori. Ni l'AAS ni la clonidina van demostrar una disminució en la incidència de PMI no mortal, ni de mort als 30 dies, ni a l'any. En canvi, la clonidina va provocar bradicàrdia i hipotensió i l'AAS va augmentar el sagnat major. En el 5% de pacients que portaven stents coronaris l'AAS sí que va reduir el risc de mort i PMI tant als 30 dies com a l'any^{88,89}. De tota manera, als pacients de l'estudi POISE-2 se'ls va administrar AAS i clonidina independentment de si feien complicacions cardiovasculars perioperatories o no. De fet, en un subestudi del POISE, l'anàlisi multivariat va demostrar que a pacients que havien presentat PMI, el risc de mort disminuïa en els pacients que estaven tractats amb AAS²⁵.

Per altra banda, un estudi retrospectiu observacional va valorar l'aparició de MACCE a l'any de la IQ, comparant entre pacients que van presentar MINS i, a més, s'havia intensificat la medicació cardiovascular amb almenys 1 fàrmac (IECA, B-blocadors, AAS o estatines), amb els que no s'havia modificat la medicació. Van observar que els pacients sense intensificació terapèutica presentaven un HR d'1,77 (95% CI 1,13-2,42) de CCV en comparació dels que no presentaven MINS i, en canvi, als que se'ls havia realitzat intensificació terapèutica l'HR era de 0,63 (95% CI 0,10-1,19).

Malgrat els resultats que tenim fins al moment es basen, principalment, en estudis observacionals, hi ha força evidència que l'AAS i les estatines són beneficioses per als pacients amb malaltia coronària⁹⁰.

Segons les últimes guies publicades⁵¹, l'AAS s'hauria de suspendre al preoperatori només en els pacients en tractament amb AAS com a prevenció primària i en els pacients en els quals el risc de sagnat superaria el potencial benefici cardiovascular (p. ex. cirurgia espinal, neurocirurgia, cirurgia oftalmològica). En aquest últim cas, el tractament s'hauria de suspendre 7 dies abans de la cirurgia.

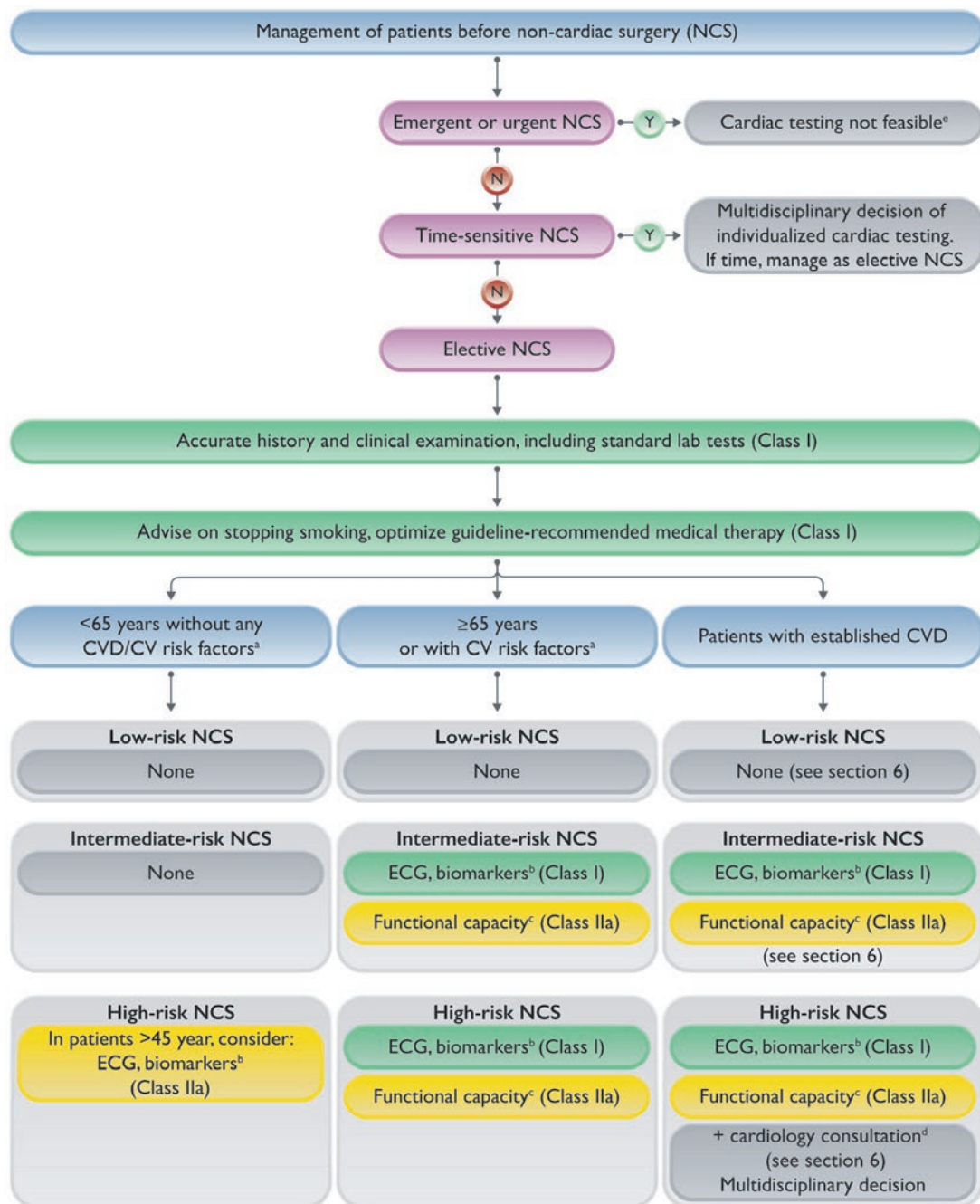
- Òxid nítrós: l'estudi ENIGMA-II⁹¹ (*Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anaesthesia*) que va aleatoritzar més de 7.000 pacients amb o sense òxid nítrós durant anestèsia general tampoc va obtenir efectes beneficiosos ni perjudicials pel que fa a les complicacions cardiovasculars perioperatòries.
- Anestèsics inhalatoris: múltiples estudis han comparat l'anestèsia general endovenosa (propofol) vs anestèsia inhalatòria (sevofluorane) com a protector per a disminuir els episodis d'isquèmia miocardiaca en cirurgia no cardíaca. Avui dia es considera que la mortalitat i la incidència de MACCE no es troba influïda segons el tipus d'anestèsic utilitzat (inhalatori o intravenós) en cirurgia no cardíaca⁹²⁻⁹⁴.
- Precondicionament isquèmic remot: referit com l'aplicació d'episodis breus d'isquèmia transitòria en territoris remots previs a l'aparició de l'insult isquèmic al miocardi. Els resultats publicats als diferents estudis són contradictoris^{95,96}.

- Revascularització preoperatòria: malgrat hi ha diversos estudis on s'ha realitzat revascularització preoperatòria, no hi ha evidència que aquesta disminueixi el risc de complicacions cardiovasculars postoperatòries^{97,98}.
- Entrenament físic preoperatori: aquest factor és un dels factors que sembla que podrien ser protectors, disminuint el risc de complicacions postoperatòries en cirurgia cardíaca i no cardíaca. Calen estudis aleatoritzats i amb programes d'entrenament estandarditzats que ho confirmin, i que concretin quin tipus d'entrenament seria el més efectiu⁹⁹⁻¹⁰¹.
- Anèmia i transfusió sanguínia: malgrat l'anèmia sembla un factor de risc per a l'aparició de CCV i MINS⁶⁶⁻⁶⁹, això no implica que la transfusió disminueixi el risc de CCV. De fet, no s'ha trobat diferències en relació amb la supervivència a curt i llarg termini, comparant estratègies de transfusió restrictives (manteniment hemoglobina (Hb) 8g/dL) vs liberals (manteniment Hb >10g/dL) després de cirurgia de maluc a pacients d'edat avançada i elevat risc cardiovascular^{102,103}. És per aquest motiu que, actualment, es recomana, en pacients asimptomàtics, mantenir el llindar transfusional a 8g/dL. De tota manera, l'anèmia preoperatòria sí que sembla que és un factor independent de MINS i mortalitat⁶⁶, per la qual cosa és important realitzar estratègies de millora de l'Hb preoperatòria per intentar optimitzar i així millorar el pronòstic dels pacients amb risc de CCV.

Si bé no hi ha estudis específics, semblaria lògic pensar que la suspensió de l'hàbit tabàquic, un correcte hàbit dietètic, reducció de l'estrès i l'optimització del maneig dels FRCV, com la HTA i la diabetis, podrien ser beneficiosos per a disminuir el risc de MINS³⁸.

Valoració cardiològica preoperatòria

Tant les guies americanes⁸¹ com les europees⁵¹ han publicat algoritmes per valorar si està indicat o no la realització de valoració cardiològica preoperatòria per a disminuir el risc d'aparició de CCV postoperatòries. A la figura 7 presentem l'algoritme de les guies europees⁵¹.



Abreviacions: CV=cardiovascular, CVD= malaltia cardiovascular, ECG= electrocardiograma, N=no, NCS= cirurgia no cardíaca, Y=sí. ³CV risk factors (factors de risc cardiovasculars): hipertensió arterial, hàbit tabàquic, dislipèmia, diabetis, història familiar de malaltia cardiovascular. ^b Biomarcadors: cTnT (classe I) i/o BNP/pro-BNP (classe II) si patològics consultar a cardíolog. ^c Capacitat funcional basat en el Duke Activity Status Index o la capacitat de pujar 2 trams d'escaleres. ^d Seguint proper postoperatori⁵¹.

Figura 7. Valoració preoperatoria prèvia a la cirurgia no cardíaca⁵¹.

Es considera que un 75% dels pacients que presenten complicacions cardiovasculars postoperatòries ja presentaven algun tipus de cardiopatia preoperatòria, ja sigui patologia coronària, valvulopatia o alteracions del ritme cardíac. Tenint en compte que aquests pacients presenten més risc de MACCE, és important la detecció preoperatòria per a intentar així optimitzar-los el màxim possible abans de la intervenció quirúrgica.

Si el pacient té una mala capacitat funcional o aquesta no és valorable, caldrà avaluar la presència de factors clínics de risc cardiovascular per a decidir la necessitat de valoració cardiològica o proves complementàries específiques.

En cas de cardiopatia isquèmica coneguda prèviament, la història clínica preoperatòria, l'exploració física i les proves no invasives ens determinaran la resposta isquèmica del pacient a l'estrès quirúrgic. En casos d'infart recent es considera que si la cirurgia ho permet, seria prudent esperar entre 3 i 6 mesos per a realitzar la intervenció sense que hi hagi un risc massa elevat de re-infart. De tota manera, als pocs dies d'un infart habitualment es sotmet als pacients a una prova d'esforç per valorar el risc residual d'isquèmia i, si aquest és acceptable, el risc de re-infart posterior a la cirurgia és molt baix.

Quant a la insuficiència cardíaca, aquesta presenta una mortalitat per si mateixa molt elevada, per la qual cosa, en cirurgies electives, la insuficiència cardíaca descompensada serà una contraindicació absoluta. En pacients amb insuficiència cardíaca estable sense proves de funció ventricular dels últims 12 mesos i en pacients en els quals la dispnea estigui progressant o que presentin canvis en l'estat basal, estarà indicada una prova de la funció ventricular prèvia a la cirurgia si aquesta és electiva.

Als pacients als quals s'ausculti un buf no conegut a la consulta preoperatòria també necessiten valoració cardiològica, ja que l'existència d'una valvulopatia severa presenta una morbimortalitat major al 5%.

En pacients amb arrítmies no conegudes prèviament, també caldria realitzar valoració cardiològica preoperatòria, ja que malgrat moltes són benignes, poden amagar pro-

blemes cardíacs subjacents. En els casos d'arrítmies amb inestabilitat hemodinàmica associada, caldrà suspendre la cirurgia si aquesta ho permet.

Els pacients amb marcapassos caldrà assegurar el seu correcte funcionament prèviament a la cirurgia. En pacients amb desfibril·ladors implantables, caldrà consultar amb el cardiòleg el maneig intraoperatori recomanat d'aquest aparell.

Cal tenir en compte que la valoració cardiològica i les exploracions complementàries només estaran indicades si, segons el resultat que n'obtinguem, podem variar el maneig del pacient.

1.3.10.2. Intraoperatories

Múltiples factors intraoperatoris poden afavorir l'aparició de CCV i MINS, essent un dels factors més rellevants segons la bibliografia publicada els trastorns hemodinàmics intraoperatoris⁵¹.

- Hipotensió: tal i com hem dit prèviament, la hipotensió és un factor de risc per a l'aparició de MINS, així és que cal evitar qualsevol descens de les xifres tensionals perioperatories > 20% comparat amb els valors basals. El que no queda tan clar és quina és la forma òptima de tractar aquesta hipotensió quan apareix: fluids, vasopressors, profunditat anestèsica...
- Taquicàrdia: malgrat no està clara l'associació de taquicàrdia i MINS, es recomana evitar FC >100x' per evitar un increment marcat de les necessitats d'oxigen miocardiàc. En casos d'arrítmia cardíaca, si la cirurgia ho permet, fora bo aconseguir una FC <100x' per a assegurar un correcte compliment miocardiàc. En casos de taquicàrdia sense hipotensió, els b-blocadors poden ser una bona eina terapèutica en el perioperatori.

Per aquest motiu, està indicada la utilització de sistemes de monitoratge de volèmia guiada per objectius a pacients que han de ser intervinguts de cirurgia d'alt risc.

- Anèmia: com es comentava al punt anterior d'estratègies preoperatòries per a la prevenció i tractament de la MINS, en aquest moment es recomana en pacients asimptomàtics mantenir el lliandar transfusional de 8g/dL.
- Bloqueig neuroaxial: no queda clara la influència d'aquest com a factor de risc per a la presentació de MINS. Un subestudi del POISE-1 va associar la realització de bloqueig neuroaxial amb l'aparició de PMI i del "composite" mort de causa cardiovascular, aturada cardíaca no mortal i PMI³⁸. En canvi, un subestudi del POISE-2 no va trobar aquesta associació¹⁰⁴.

1.3.10.3. Postoperatòries

Tenint en compte que la majoria de MINS tenen lloc al postoperatori, les mesures per a prevenir l'aparició d'aquesta entitat durant aquest període són de cabdal importància.

En el 2012, Pearse et al¹⁰⁵ van publicar l'estudi EuSOS (*European Surgical Outcomes Study*) que incloïa uns 50.000 pacients de 28 països europeus, on es recollia que la mortalitat intrahospitalària global era d'un 4%. Els autors postulaven que aquesta mortalitat era, en gran part, secundària a la manca de detecció de fenòmens adversos en els primers dies del postoperatori dels pacient ingressats (hipòxia, hipotensió, taquicàrdia...)

- Hipòxia: la falta de monitoratge continu de la saturació d'oxigen en els pacients ingressats a les Unitats d'Hospitalització, fa que sovint es produeixin dessaturacions i, segons Sun et al⁷⁰, un 90% d'aquestes podrien passar inadvertides. La hipoxèmia podria ser un dels desencadenants de MINS en els pacients de risc, per això caldria mantenir en aquests pacients un monitoratge continu, no només a les Unitats de Crítics Postquirúrgics, sinó també a les Unitats d'Hospitalització per poder, així, disminuir l'aparició de CCV postoperatòries¹⁰⁶.
- Taquicàrdia i hipotensió: similar al que passa amb el monitoratge d'oxigen, el monitoratge hemodinàmic està sovint infrautilitzat en aquest pacients, que habitualment es controlen cada 4-8 hores a les Unitats d'Hospitalització convencional. Com a conseqüència d'això, una hipotensió a la planta d'hospitalització pot passar inadvertida durant varies hores, tenint conseqüències a nivell cardiovascular importants.

Khanna et al i Maheshwari et al van observar que un 24% dels pacients ingressats a unitats d'hospitalització quirúrgiques, presentaven episodis d'hipotensió <70mmHg (PAM) de més de 30 minuts de durada, i un 14% menor de 65mmHg (PAM) de més de 15 minuts^{107,108}. A les unitats de crítics, la hipotensió també es manté sovint més temps que a quiròfan i, tenint en compte que els pacients ingressats a aquestes unitats són pacients més fràgils, tot plegat fa que s'hagi demostrat una elevada correlació entre la hipotensió postoperatòria i l'aparició de MINS^{59,60}. Aquest factor és molt important ja que és un factor controlable, i l'ús de monitoratge continu podria reduir la freqüència i gravetat dels episodis d'hipotensió, ja sigui mitjançant cateterisme invasiu o no invasiu¹⁰⁹⁻¹¹¹.

- Medicació: hi ha pocs estudis publicats que valorin l'eficàcia de la implementació de medicació postoperatòria com a estratègia de prevenció de MINS. Malgrat això, diverses revisions recomanen l'inici d'AAS i estatines postoperatòries com a profilaxi secundària en els pacients que presenten MINS^{1,12,14,71}.

L'any 2018 es va publicar l'estudi MANAGE²³, estudi multicèntric on es van incloure 1754 pacients que van presentar MINS, als quals s'administrava dabigatran o placebo diàriament, des del diagnòstic fins a un màxim de 2 anys. L'objectiu principal va ser l'aparició de complicacions vasculars majors, la combinació de mort d'origen vascular i secundària a IAM, ictus no hemorràgic, trombotosi arterial perifèrica, amputació i tromboembolisme venós simptomàtic. L'administració de dabigatran va demostrar reduir l'HR un 28%, amb un NNT de 24 pel que fa a l'aparició de complicacions vasculars majors, però no va demostrar una disminució de la combinació de mortalitat d'origen cardiovascular i la secundària a PMI. Si que es va observar un augment de la incidència de sagnats menors, però no de sagnats importants. Cal comentar, també, que un 46% dels pacients del grup Dabigatran i un 43% del grup placebo no van completar els 2 anys de seguiment de tractament, no fent menció a l'article de quins van ser els motius de suspensió del tractament. Aquest estudi obre la porta a un possible tractament efectiu per als pacients amb MINS, malgrat segueix sense ser el tractament habitual a la majoria de centres hospitalaris.

L'any 2020, Park et al¹¹² comparaven la mortalitat entre els pacients que presentaven MINS i seguien tractament amb estatines postoperatòries vs un grup que no va

seguir aquest tractament. Els pacients que van seguir tractament van presentar una menor mortalitat a l'any en comparació amb el grup sense tractament, per aquest motiu els autors conclouien que el tractament amb estatines postoperatòries podria millorar el pronòstic d'aquests pacients.

- Valoració cardiològica postoperatòria: al 2022 també Park et al. observaven una milloria de la supervivència als 30 dies en els pacients als quals se'ls realitzava valoració cardiològica postoperatòria¹¹³. Aquest estudi mostra resultats similars als publicats en un altre estudi al 2014¹⁵.

1.3.10.4. Determinació de cTn perioperatòries:

Actualment, hi ha força consens que l'screening de cTn estaria indicat al perioperatori de pacients d'alt risc de MINS^{5,81,114,115}, sempre i quan en el cas d'aparició de MINS es modifiqués el maneig dels pacients (proves diagnòstiques i tractament) per intentar millorar el seu pronòstic.

Segons el manifest de l'AHA³⁸, estaria indicada la determinació seriada de cTn a pacients d'elevat risc de complicacions cardiovasculars (determinació preoperatòria i els primers 2-3 dies postoperatoris).

Les guies de la Societat Canadenca de Cardiologia del 2017¹¹⁴ recomanen amb un grau de recomanació fort la determinació de cTn diària durant les primeres 48-72h després de cirurgia no cardíaca a pacients de risc elevat de CCV, amb un grau d'evidència moderat. I consideren, com a pacients de risc elevat, aquells amb valors de pèptid natriurètic cerebral (BNP) elevats, *Revised Cardiac Risk Index score* ≥ 1 , edat ≥ 65 anys o edat entre 45 i 64 anys amb malaltia cardiovascular significativa.

Finalment, segons les últimes guies publicades de la Societat Europea de Cardiologia del 2022, la determinació de cTnT basals preoperatòries es recomana a pacients > 65 anys o pacients entre 45 i 65 anys amb patologia coronària coneguda, FRCV o simptomatologia coronària programats per a cirurgia de risc de complicacions intermedi o alt⁵¹.

1.3.11. Pronòstic

La MINS és un predictor independent de mortalitat i complicacions perioperatòries a curt (30 dies) i llarg termini^{8,11,27,73}. Així mateix, s'ha demostrat que a major elevació dels valors de cTn, major grau d'extensió de la necrosi miocardiàica i pitjor pronòstic dels pacients tant pel que fa a la mortalitat com a la incidència de MACCE^{4,10,74,77}.

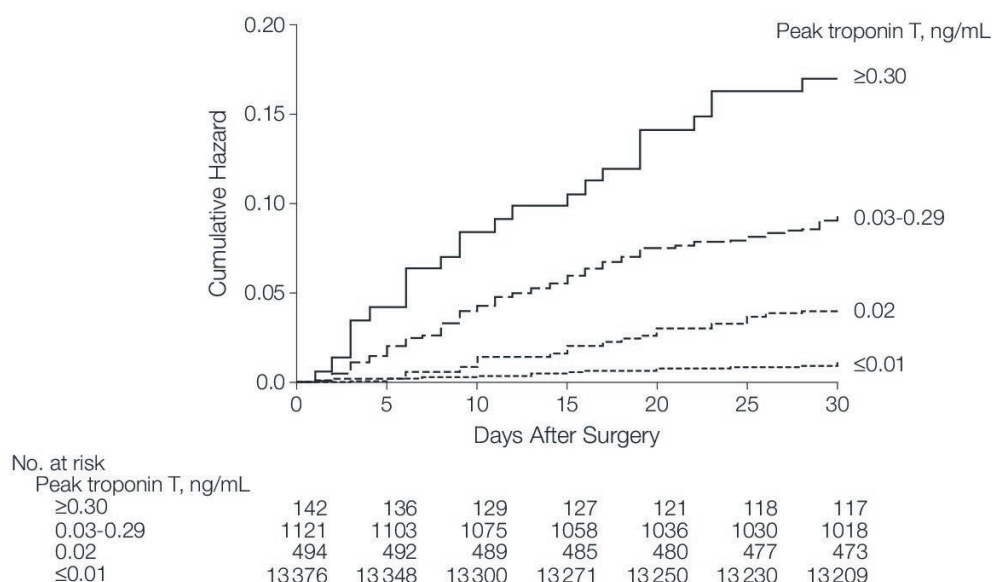


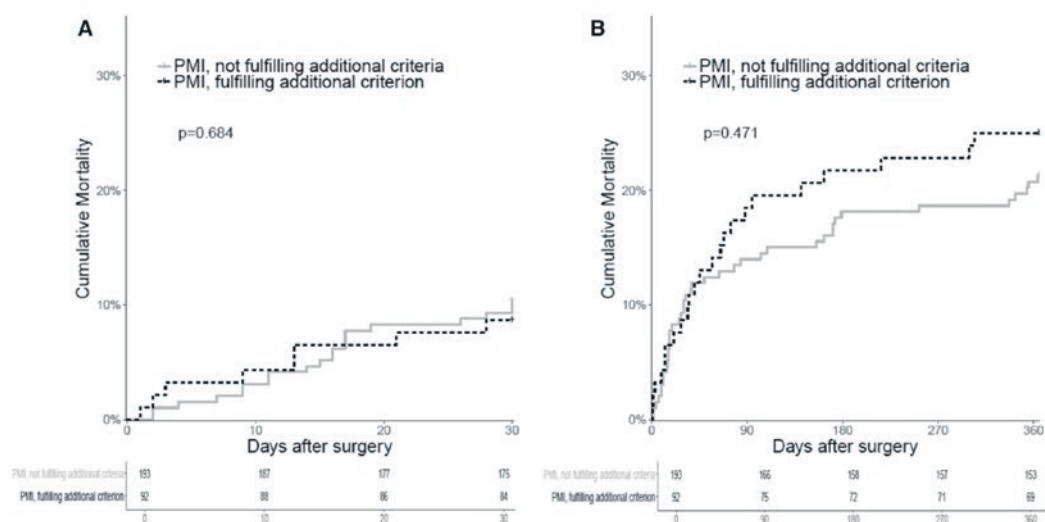
Figura 8. Corba de Kaplan-Meier on es compara la mortalitat als 30 dies segons el valor pic de cTn¹⁰.

A l'estudi VISION⁴, que incloïa pacients de 45 anys o més intervinguts de cirurgia no cardíaca programada o urgent amb ingrés hospitalari de més de 24 hores, valors pic de cTnT de 20ng/L, 30 a 290 ng/L i 300 ng/L o més durant els primers 3 dies del postoperatori van resultar ser predictors independents de mortalitat als 30 dies (mortalitat del 4, 9,3 i 16,9 % respectivament vs 1% en els pacients amb un pic de cTnT < 10ng/L)¹⁰. La MINS, a més, s'associava a un major risc d'aturada cardíaca no mortal (OR 14,58; IC 95%, 5,75-37,02; P<0,001), insuficiència cardíaca congestiva (OR 10,34; IC 95%, 7,99-13,37; P<0,001), ictus (OR 4,66; IC 95%, 2,87-7,58; P<0,001) i mort (OR 10,07; IC 95%, 7,84-12,94; P<0,001) als 30 dies comparat amb els pacients que no presentaven MINS⁴.

Puelacher et al⁶ van reclutar 2018 pacients (397 pacients amb MINS), els quals van presentar una mortalitat d'un 6,1% als 30 dies (en comparació amb l'1,6% dels pacients que no van presentar MINS). La mortalitat va ser similar segons si havien presentat símptomes isquèmics o no (el que correspondria al diagnòstic de PMI). Després d'ajustar per edat, cirurgia electiva, *Revised Cardiac Risk Index score*, sèpsia, embòlia cerebral i pneumònia intrahospitalària, la MINS es va relacionar de forma independent amb un risc augmentat de mort als 30 dies (HR ajustada, 2,28 [95% IC, 1,19-4,36] i a l'any (HR ajustada 1,48 [95% IC, 1,07-2,06]).

Segons la revisió d'Smilowitz et al⁷³, que analitza 25 estudis on es valora la mortalitat intrahospitalària, aquesta és més elevada en els pacients amb MINS en comparació dels pacients que no presenten MINS (8,1 vs 0,4%). En detall, en 24 estudis la mortalitat als 30 dies era 8,5 vs 1,2% i en 18 estudis la mortalitat a l'any era 20,6 vs 5,1% ($P < 0,001$).

Quant al PMI, la mortalitat postoperatòria dels pacients que presenten MINS és similar a la mortalitat dels pacients que presenten PMI^{6,116}. Així mateix, s'ha observat que els pacients amb valors basals de cTn elevats i a més presenten PMI són els que presenten pitjor pronòstic. El PMI és un factor de risc important, sobretot pel que fa a l'augment de mortalitat aguda, mentre que els valors basals de cTn elevats confereixen un major risc de mortalitat a llarg termini⁶.



Abreviacions: PMI, not fulfilling additional criteria = lesió miocàrdica associada a cirurgia no cardíaca; PMI, fulfilling additional criterion = infart agut de miocardi perioperatori.

Figura 9. Mortalitat acumulada als 30 dies i a l'any segons el valor de cTnT basal i el diagnòstic de PMI⁶.

Mol et al 2019⁷⁷ van observar una incidència de MACCE d'un 3,4% per als pacients amb valors d'hs-TnT màxims de <14ng/L, d'un 6,1% als pacients amb hs-TnT entre 14 i 49ng/L, 10,4% per valors d'hs-TnT entre 50-149ng/L i d'un 40,6% per a pacients amb valors d'hs-TnT \geq 150ng/L.

Un metanàlisi publicat el 2016 que valora l'augment de cTn postoperatòries com a predictor de mortalitat als 30 dies i a l'any i de MACCE als 30 dies i a l'any en cirurgia no cardíaca i no vascular⁷⁴, conclou que l'elevació de les cTn és un predictor de mortalitat als 30 dies amb una OR ajustada de 3,52 (IC, 2,21-5,62), a l'any amb una OR ajustada de 2,53 (IC, 1,20-5,36), de MACCE als 30 dies amb una OR ajustada de 5,92 (IC, 1,67-20,96) i a l'any amb una OR ajustada de 3,0 (IC, 1,43-6,29).

1.3.12. Índexs de risc

S'han creat diversos índexs de risc per a valorar el risc de CCV perioperatories. La majoria d'aquests índexs, però, van ser creats quan les tècniques quirúrgiques eren molt diferents de les actuals, sense incloure cirurgia laparoscòpica, endovascular, robòtica... A més, actualment intervenim pacients amb molta més comorbiditat que la

que tenien fa uns anys. Aquests canvis poden fer que els índexs creats no siguin igual de vàlids avui que en el moment de la seva creació. Alhora, no hi ha cap índex de risc que defineixi el risc de MINS, ja que es van crear abans que es definís aquesta entitat.

A continuació es resumeixen els índexs de risc més utilitzats per a valorar el risc d'aparició de CCV perioperatòries:

- **Índex de Goldman¹¹⁷**: va ser el primer índex de risc descrit per a l'avaluació del risc d'aparició de CCV postoperatòries (1977). Es va validar específicament per a la predicció d'aparició de complicacions cardíacques greus o mortals.

Utilitza 9 predictors de risc:

- Edat > 70 anys (5 punts)
- IAM en els 6 mesos previs (10 punts)
- Existència de 3er soroll o ingurgitació jugular (11 punts)
- Estenosi aòrtica severa (3 punts)
- Ritme cardíac que no fos sinusal o la presència d'extrasístoles auriculars a l'ECG preoperatori (7 punts)
- Història de documentació de 5 extrasístoles ventriculars per minut prèvies a la intervenció quirúrgica. (7 punts)
- Pressió arterial d'oxigen (PaO₂) > 60 mmHg, pressió arterial de diòxid de carboni (PaCO₂) > 50mmHg, potassi (K) < 3 o bicarbonat (HCO₃) < 20 mEq/L, Urea (BUN) > 3 o creatinina (Creat) > 3 mg/dL, alteració de la transaminasa glutàmic oxalacètica (GOT) o signes de malaltia hepàtica crònica. (3 punts)
- Cirurgia intratoràctica, intraperitoneal o cirurgia d'aorta (3 punts)
- Cirurgia emergent (4 punts)

Segons els punts obtinguts, classifica els pacients en:

- Classe I (baix risc) : 0-5 punts
- Classe II (risc intermedi) : 6-12 punts
- Classe III (risc alt) : 13 – 27 punts
- Classe IV (risc alt) : > 27 punts

- **Lee Revised Cardiac Risk Index (LRCRI)¹¹⁸**: es va crear l'any 1999 i és un dels índexs més utilitzats actualment, validat per a determinar el risc d'aparició de CCV als 30 dies postoperatoris a pacients majors de 50 anys sotmesos a cirurgia programada: PMI, edema agut de pulmó, fibril·lació ventricular, aturada cardíaca i bloqueig auriculo-ventricular complet.

Utilitza 6 predictors de risc:

- Cirurgia d'alt risc (cirurgia vascular suprainguinal, cirurgia intraperitoneal i intratoràctica)
- Història de cardiopatia isquèmica
- Història d'insuficiència cardíaca
- Història de malaltia cerebrovascular
- Diabetis mellitus insulíndependent
- Insuficiència renal amb Creat>2mg/dL.

Classifica els pacients en 3 categories de risc:

- Risc baix: 0-1 predictors de risc, classe I o II. Risc CCV < 1%
- Risc intermedi: 2 predictors de risc, classe III. Risc CCV 7%.
- Risc alt: ≥3 predictors de risc, classe IV. Risc CCV 11%

Al 2021 es va publicar un estudi basat en els pacients de l'estudi VISION, que valorava l'LRCRI com a índex de risc de MINS, i va concloure que aquest índex no es correlaciona bé amb l'aparició de MINS, ja que 1 de cada 12 pacients que no presentaven cap tipus de factor dels inclosos a l'LRCRI presentava una CCV perioperatòria¹¹⁹. Aquests resultats concorden amb altres estudis publicats¹²⁰.

- **National surgical quality improvement program (NSQIP) Myocardial Infarction and Cardiac Arrest (MICA)¹²¹**: aquest índex es va crear al 2011 per l'*American College of Surgeons* a partir de les dades reportades prospectivament a la *American College of Surgeons' NSQIP*, en la qual hi participen més de 200 hospitals. És un índex validat per a determinar el risc d'aparició de PMI i aturada cardíaca als 30 dies.

Utilitza 5 predictors de risc:

- Tipus cirurgia: OR ajustats en funció del procediment quirúrgic amb l'hèrnia engonal com a grup de referència.
- Estat funcional del pacient: totalment independent per a les activitats bàsiques de la vida diària, parcialment dependent i totalment dependent
- American Society of Anesthesiologists physical status classification system (ASA)
- Valor de creatinina sanguínia
- Edat

Amb aquests predictors es va crear una calculadora que determina el percentatge de probabilitat de PMI i aturada cardíaca.

Al ser un índex més recent, aquí ja s'hi ha inclòs la cirurgia endovascular i la laparoscòpia. També ja s'han usat les cTn per al diagnòstic de l'IAM (però no com a predictor de risc ja que no es recollien cTn preoperatories). Com a inconvenients, però, cal destacar que inclou la classificació de l'ASA, en la valoració de la qual hi ha una elevada variabilitat interindividual, fins i tot entre els anestesiòlegs, i que la valoració d'estat funcional dels pacients encara s'utilitza poc a nivell clínic.

Recentment s'ha publicat algun estudi sobre la capacitat de predicció de MINS utilitzant aquest índex de risc, però s'ha vist que aquest no sembla ser bon predictor¹²⁰.

- **Surgical Apgar Score**¹²²: creat al 2007 i validat com a índex per a determinar la incidència de complicacions majors (insuficiència renal aguda, sagnat fins a les 72h postoperatories (transfusió de ≥ 4 CCHH (concentrats d'hematies)), aturada cardíaca, coma, trombosi venosa profunda, xoc sèptic, IAM, intubació orotraqueal no prevista, necessitat de ventilació mecànica més de 48h, pneumònia, TEP, ictus, dehiscència de ferida, infecció quirúrgica profunda, sèpsia, síndrome de resposta inflamatòria sistèmica, fracàs de l'empelt vascular) o mort als 30 dies de la intervenció quirúrgica en pacients > 16 anys.

Utilitza 3 predictors de risc:

	0 punts	1 punt	2 punts	3 punts	4 punts
Sagnat estimat (mL)	>1000	601 - 1000	101 - 600	< 100	-
PAM més baixa (mmHg)	<40	40 - 54	55 - 69	≥ 70	-
FC més baixa (batecs/min)	>85	76 - 85	66 - 75	55 - 65	< 55

A major puntuació menor risc de presentació de complicacions majors i mort.

Com a avantatges d'aquest índex podem dir que és fàcil d'aplicar per la seva simplicitat i que determina bé el risc de complicacions en cirurgia vascular, que és una població quirúrgica amb un risc molt elevat de complicacions perioperatories. Com a inconvenients cal destacar que no està específicament creat per a valorar MACCE, ja que avalua les complicacions en general i utilitza variables intraoperatories, la qual cosa no serveix per a estimar el risc en el preoperatori.

Pel que fa a la capacitat de predicció de MINS, al 2016 es va publicar un estudi on s'observava que els valors elevats de Surgical Apgar Score s'associaven al diagnòstic de MINS, proposant que un valor elevat a l'índex podria ser un criteri per a fer seguiment de cTn al postoperatori per a diagnosticar la MINS¹²³.

- **Anescardiacat²⁷**: índex creat al 2011 a partir d'un estudi de cohorts prospectiu i multicèntric que es va realitzar a Catalunya. És un índex validat per a determinar el risc d'aparició de MACCE a pacients de més de 40 anys sotmesos a cirurgia de risc intermedi i alt per aquest tipus de complicacions.

Utilitza com a predictors de risc:

- Història de malaltia coronària
- Història d'insuficiència cardíaca
- IRC (creat >2mg/dl)
- Història de malaltia cerebrovascular
- Hipotensió intraoperatòria
- ECG anormal (Hipertròfia ventricular esquerra, bloc de branca esquerra del feix de His o alteracions inespecífiques de l'ST-T)

Es va crear una calculadora que, segons la presència o no de cada variable i el seu pes relatiu com a factor de risc de MACCE, establia un percentatge de risc de MACCE.

L'inconvenient d'aquest índex és que el seguiment es va fer només fins a l'alta hospitalària. A més, no es va fer determinació seriada de cTn, motiu pel qual les complicacions podrien estar infraestimades.

No hi ha fins ara cap estudi que valori si aquest índex seria un bon predictor de MINS.

1.3.13. Biomarcadors de risc

- **Pèptid natriurètic cerebral (BNP) o el N-terminal precursor del BNP (NT-proBNP):** són una pro-hormona (BNP) i el fragment inactiu de degradació d'aquesta pro-hormona (NT-proBNP), es secreten al miocardi en resposta a la distensió de la paret auricular i ventricular o per isquèmia miocardiàica. Diversos estudis han demostrat que són bons predictors de CCV i de mortalitat en pacients amb malaltia coronària estable, síndrome coronària aguda i insuficiència cardíaca¹²⁴⁻¹²⁶.

Pel que fa referència a la capacitat de predicció de MINS, en un estudi prospectiu que incloïa més de 10.000 pacients, es va observar que a major valor de pro-BNP preoperatori major risc de MINS, determinant que pacients amb NT-proBNP basal <100ng/L tenien una incidència de MINS del 5% (grup de referència), entre 100 i 200ng/L del 12%, entre 200 i 1500ng/dL del 20% i >1500ng/L del 36%¹²⁷. Altres estudis també han demostrat que a major valor de BNP augmenta el risc de mort

perioperatòria i de PMI¹²⁸. Segons el metanàlisi publicat per Rodseth et al¹²⁸ el pro-BNP preoperatori seria un millor indicador de risc de complicacions cardiovasculars que l'LRCRI.

- **cTn**: malgrat s'ha demostrat en diversos estudis que els valors basals elevats de cTn incrementa el risc de MINS, no hi ha actualment cap índex de risc que inclogui el valor basal preoperatori de la cTn per estratificar el risc de CCV perioperatòries ni tampoc s'ha comparat el valor predictiu d'aquest biomarcador amb la resta dels índexs de risc.

1.4. Infart agut de miocardi perioperatori (PMI)

1.4.1. Incidència

La incidència de PMI és aproximadament d'un 1% dels adults intervinguts de cirurgia no cardíaca¹². Es calcula que entre un 15 i un 55 % dels pacients que presenten MINS presenten PMI^{4,6,8,116}.

Tal i com s'ha comentat prèviament per la MINS, la majoria dels PMI tenen lloc les primeres 48 hores postoperatòries, quan el pacient està rebent medicació analgèsica, fet que pot emascarar els símptomes d'isquèmia²⁵. Probablement, aquest és el motiu pel qual un 65% dels pacients que presenten PMI no presenten simptomatologia isquèmica.

1.4.2. Pronòstic

Els pacients que presenten un PMI tenen una mortalitat que oscil·la entre el 10 i el 12% als 30 dies^{4,6,25} i entre un 15 i un 25% a l'any⁶. De la mateixa manera, els pacients que presenten un PMI també tenen més risc de presentar altres MACCE. Segons un estudi multicèntric publicat el 2011 que incloïa més de 8.000 pacients, en els pacients que havien presentat PMI el risc de aturada cardíaca no mortal presentava un OR de 6,5 (95% CI, 1,94-21,64) i de insuficiència cardíaca d'un 14,5% (95% CI, 9,68-21,97).

La mortalitat a curt i llarg termini dels pacients que presenten PMI és similar, independentment de si presenten símptomes o no. S'ha observat un augment de risc de mortalitat als 30 dies d'un OR de en els pacients asimptomàtics similar a l'augment de risc dels pacients amb símptomes²⁵.

1.5. Lesió miocardiàca crònica

Tal i com hem comentat prèviament, el diagnòstic de CMI es basa en la determinació perioperatòria de valors de cTn per sobre del percentil 99 de l'URL però amb variacions <20% en les diferents determinacions de cTn perioperatòries.

Malgrat la presència de valors de cTn que reflecteixen lesió cel·lular miocardiàca, això no significa que els mecanismes fisiopatològics que la produeixin siguin com els que es presenten a la MINS. Per exemple, en els pacients amb malaltia renal crònica sovint es determinen valors de cTn elevats, i aquestes elevacions són degudes al fet que en molts d'aquests pacients s'associen alteracions cardiovasculars^{43,129}.

1.5.1. Incidència

No hi ha gaires estudis que hagin analitzat la incidència de CMI en context perioperatori, l'única referència descrita fins ara és la publicada al 2020 per Park et al¹³⁰ d'una mostra d'uns 23.000 pacients on es va observar una incidència de CMI postoperatòria d'un 0,5%.

1.5.2. Pronòstic

Tal i com s'ha comentat prèviament, la presència de valors basals de cTn elevats empitjoraria el pronòstic dels pacients, sobretot a llarg termini, independentment de si presenta o no CCV postoperatòries⁶.

A l'estudi de Park et al., la mortalitat dels pacients amb CMI va ser major que els que no van presentar valors de cTn elevats i similar als que van presentar MINS (Figura 10)¹³⁰.

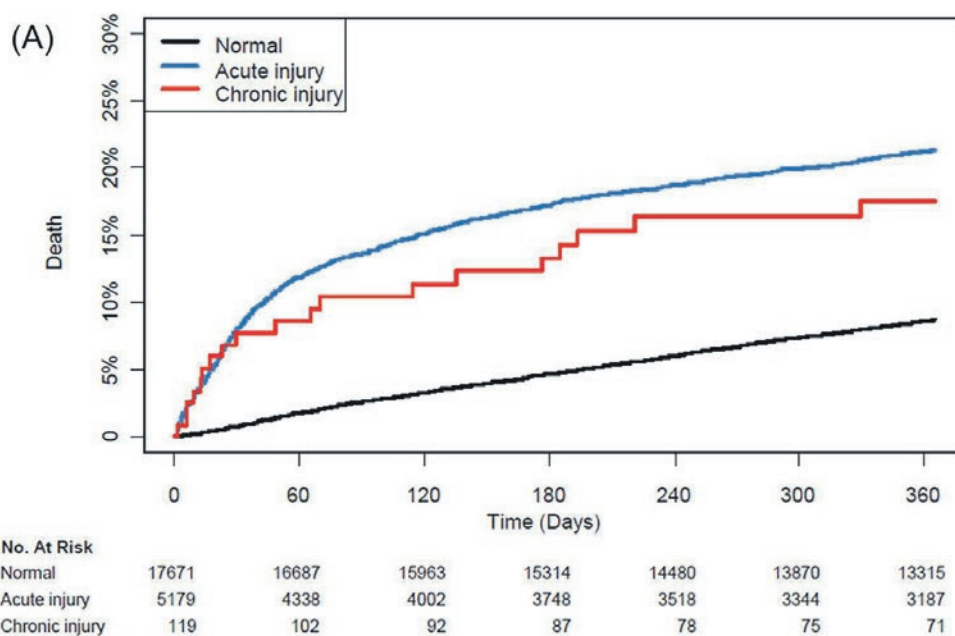


Figura 10. Mortalitat acumulada segons el diagnòstic de MINS, CMI o no elevació de cTn¹³⁰.

En resum, en aquesta introducció hem vist l'heterogenïtat sobre la informació de la MI, tant pel que fa al diagnòstic i pronòstic com als possibles tractaments que millorin la seva evolució. Per aquest motiu vàrem fer un estudi observacional prospectiu per conèixer la realitat del nostre entorn, que es presenta tot seguit.

2

HIPÒTESI I OBJECTIU DE L'ESTUDI

HIPÒTESI I OBJECTIU DE L'ESTUDI

2.1 Hipòtesi de l'estudi

Aquest treball no precisa d'hipòtesi ja que es tracta d'un estudi descriptiu en el qual l'objectiu essencial és la recollida d'informació¹³¹.

2.2 Objectius de l'estudi

2.2.1 Objectiu principal

Avaluar la mortalitat als 30 dies i a l'any dels pacients que presenten MINS silent, tenen un seguiment cardiològic i segueixen tractament amb AAS i estatina durant el primer any postoperatori.

2.2.2. Objectius secundaris

1. Avaluar la incidència i la mortalitat als 30 dies i a l'any dels pacients que presenten PMI i CMI.
2. Avaluar la incidència de MACCE als 30 dies i a l'any dels pacients que presenten MINS silent.
3. Avaluar la incidència de complicacions postoperatories no MACCE als 30 dies i a l'any dels pacients que presenten MINS silent.
4. Avaluar l'adherència dels pacients al tractament farmacològic pautat posterior a l'alta hospitalària.
5. Avaluar la incidència de cardiopatia isquèmica silent en els pacients que presenten MINS silent.



MÈTODES

3.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi prospectiu observacional de cohorts que va incloure de forma consecutiva pacients intervinguts de cirurgia no cardíaca entre l'1 de maig del 2017 i el 30 d'abril del 2019 a l'Hospital del Mar de Barcelona.

El període de recollida de dades va ser de l'1 de maig del 2017 al 30 d'abril del 2020, ja que es va realitzar seguiment d'un any a tots els pacients inclosos a l'estudi.

L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica del centre (núm. 2017/7193/I) a Barcelona, el dia 6 d'Abril del 2017 i es va registrar al ClinicalTrials (NCT 03133260).

Aquest treball es va desenvolupar d'acord amb els principis de la Declaració de Helsinki.

Tots els pacients van rebre informació oral i escrita sobre l'estudi i van donar el consentiment informat escrit de participació abans de ser inclosos.

3.2. Població d'estudi

Criteris d'inclusió

A l'estudi es van incloure els homes i dones de 45 anys o més programats consecutivament per a cirurgia programada a l'Hospital del Mar, amb ingrés hospitalari de més de 24h per raons quirúrgiques, als quals se'ls va realitzar anestèsia general o regional (epidural/intradural) i que, a més, complien algun dels següents 3 criteris:

Cirurgia d'alt risc (independentment dels FRCV):

- Aneurisma aorta abdominal obert
- Cirurgia vascular major (ilíaca, bypass infrainguinal)
- Amputacions majors (supra i infracondílies.)

- Endoarteriectomia de caròtida (CEA)
- Cirurgia duodeno-pancreàtica
- Resecció hepàtica o del conducte biliar
- Esofaguetomia
- Resecció suprarenal (feocromocitoma)
- Cistectomia
- Pneumonectomia
- Cirurgia oncològica citorredutora ginecològica

Cirurgia de risc intermedi amb 1 dels següents antecedents:*

- Història de cardiopatia isquèmica
- Història de malaltia cerebrovascular (TIA o Ictus)
- Història d'insuficiència cardíaca
- Malaltia vascular perifèrica documentada

Cirurgia de risc intermedi amb 2 dels següents antecedents:*

- Diabetis en tractament farmacològic
- IRC (FG < 45ml/min/1,73m²)
- Classe Funcional < 4METs
- Cirurgies amb sagnat > 600ml**

* Cirurgies risc intermedi:

- Cirurgia intraperitoneal (recte, colon, budell prim, cirurgia gàstrica)
- Angioplàstia perifèrica
- Reparació aneurisma endovascular
- Cirurgia de cap i coll (laringectomia, buidament cervical)
- Neurocirurgia major (inclosa cirurgia de raquis)
- Cirurgia ortopèdica major (artroplàstia de maluc i de genoll i cirurgia de raquis)
- Cirurgia urològica o ginecològica major (prostatectomia, nefrectomia, nefroureterectomia, cirurgia ginecològica oncològica)
- Cirurgia toràcica (lobectomia o reseccions pulmonars atípiques)

** En aquest supòsit, al tractar-se d'una variable intraoperatòria, es decidia la inclusió dels pacients un cop finalitzada la cirurgia. Per tant, la primera cTn no es va extreure fins a l'arribada a reanimació.

La categorització del nivell de risc de la cirurgia es va definir segons les *Guidelines of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)*⁵¹ i segons l'*American College of Cardiology* i l'AHA⁸¹. En el cas de la cirurgia oncològica ginecològica citoreductora, malgrat la ESAIC i l'AHA la inclouen com a cirurgia de risc intermedi, vam decidir incloure-la al nostre estudi com a cirurgia de risc alt per les característiques pròpies d'aquesta cirurgia al nostre centre, cirurgia molt llarga i amb sagnat freqüentment important.

Criteris d'exclusió:

Es van considerar criteris d'exclusió de l'estudi les dones embarassades i els pacients als que se'ls realitzava un segon procediment quirúrgic i que ja s'havia inclòs prèviament a l'estudi, els menors de 45 anys i les cirurgies amb ingrés menor de 24 hores.

3.3. Criteris diagnòstics

MINS: pacients que presentaven un valor d'hs-TnT superior o igual a 30ng/L de causa isquèmica amb una variació (augment i/o disminució) de com a mínim un 20% de la concentració basal d'hs-TnT durant els primers 30 dies de la cirurgia. Es va establir el punt de tall de 30ng/L ja que era la definició descrita en el moment del disseny de l'estudi (any 2016)⁴, incloent la variabilitat del 20% per establir que es tractava d'una MINS segons les recomanacions de Thygesen et al⁴¹.

- **PMI:** pacients que presentaven a més dels criteris diagnòstics de MINS, símptomes compatibles amb isquèmia miocardiàica, canvis electrocardiogràfics suggestius d'isquèmia, ones Q de nova aparició, alteracions de novo a ecocardiograma suggestives d'isquèmia o identificació de trombus intracoronari a angiografia o necròpsia.

- **MINS silent:** els pacients que presentaven els criteris de MINS però no de PMI es van diagnosticar de MINS silent.

CMI: els pacients que presentaven valors d'hs-TnT basals iguals o superiors a 30ng/L i que presentaven una variació menor al 20% en les determinacions d'hs-TnT.

Per tant, es van incloure com a pacients amb **MI** aquells pacients amb diagnòstic de MINS (MINS silent o PMI) o CMI.

El diagnòstic de MACCE incloïa l'aparició de PMI, insuficiència cardíaca congestiva, arrítmies de nova aparició, angina, embòlia cerebral, aturada cardíaca no mortal, mort de causa cardiovascular o cerebrovascular.

3.4. Protocol de l'estudi

Es va recollir de tots els pacients inclosos les següents variables:

- Dades preoperatòries:
- Dades demogràfiques
- Antecedents patològics
- Tractament habitual del pacient
- ASA i estat funcional preoperatori
- Hb i funció renal preoperatòria

Dades intra i postoperatòries:

- Cirurgia realitzada
- Tècnica anestèsica
- Dades hemodinàmiques intra i dels primers 3 dies postoperatoris
- Sagnat intra i postoperatori
- Temps quirúrgic
- Analítica post-inducció amb: Pro-BNP, hs-TnT, Hb glicada, Colesterol.
- Administració d'hemoderivats
- Complicacions perioperatòries*** i data d'aparició de la complicació.

- Dades hemodinàmiques postoperatòries (primers 3 dies)
- cTn seriades
- Dies d'ingrés a unitat de crítics
- Data de la intervenció quirúrgica i data d'alta hospitalària
- Necessitat de reingrés després de l'alta hospitalària

*** Complicacions perioperatòries:

- Sèpsia
- Ictus
- Trombosis venosa profunda o TEP
- Pneumònia
- IAM
- Angina cardíaca
- Insuficiència cardíaca / Edema pulmonar
- Arrítmies cardíques de nova aparició
- Aturada cardíaca no mortal
- Xoc
- Mort

Les dades demogràfiques i preoperatòries es van recollir de la valoració preanestèsica. Les dades intraoperatòries van ser recollides per l'anestesiòleg assignat al procediment quirúrgic i les dades postoperatòries van ser recollides prospectivament pels investigadors de l'estudi, revisant les dades electròniques recollides diàriament per assegurar la mesura i recollida de totes les dades.

Es va sol·licitar a tots els pacients una determinació de cTn basal (postinducció anestèsica), a les 3h de finalitzada la intervenció i al primer, segon i tercer dia postoperatori.

Es va realitzar un ECG a tots els pacients en el postoperatori immediat (a l'arribada a Reanimació / Unitat de Reanimació postanestèsica) i es va repetir en aquells casos en els quals el pacient va presentar dolor toràcic, canvis electrocardiogràfics al monitor o qualsevol signe o símptoma suggestiu d'isquèmia miocardiaca.

Als pacients que presentaven valors d'hs-TnT > 30ng/L:

- Se'ls hi feia una valoració de les causes no isquèmiques que poguessin justificar l'augment de la cTn (TEP, sèpsia, cardioversió elèctrica...).
- S'avaluava la presència de simptomatologia d'isquèmia miocàrdica (dolor toràcic, braç esquerre, coll, mandíbula, dispnea o edema pulmonar).
- Es realitzava ECG i en alguns casos ecocardiograma (segons criteri i disponibilitat de cardiologia).

En el cas que l'ECG, l'ecocardiograma o la simptomatologia fossin positius s'orientava com a PMI, en cas contrari s'orientava com a MINS silent. En cas de dubte, era el cardiòleg qui finalment determinava el diagnòstic.

Els pacients diagnosticats de PMI van seguir el protocol intrahospitalari d'IAM.

Als pacients diagnosticats de MINS silent:

- Se'ls sol·licitava valoració intrahospitalària per al cardiòleg (interconsulta).
- S'iniciava tractament amb AAS 100mg/24h i atorvastatina 40mg. Si no toleraven la via oral s'iniciava acetilsalicilat de lisina (Inyesprin®) 200mg/24h ev i es demorava l'inici de l'atorvastatina a la tolerància a via oral. Aquest tractament es mantenia a l'alta hospitalària.

Si el pacient ja prenia prèviament AAS, es mantenia el tractament i sense sortir de l'estudi també se'n feia el seguiment. El cardiòleg avaluava la necessitat d'afegir nous tractaments.

En cas d'al·lèrgia a l'AAS s'iniciava tractament amb inhibidors de P2Y12 (clopidogrel 75mg/24h).

Si el pacient rebia tractament crònic amb anticoagulants o inhibidors de P2Y12, el cardiòleg avaluava la necessitat o no de mantenir l'AAS en funció del risc/benefici.

- A l'alta hospitalària es programava una visita ambulatoria amb el cardiòleg per a seguiment, sol·licitud de proves addicionals i modificació del tractament crònic segons la seva consideració.

Després de l'alta es va fer seguiment als 30 dies (als pacients que seguien ingressats es va fer la recollida de dades d'aquell punt de tall) i a l'any mitjançant revisió de les històries clíniques i trucada telefònica, recollint l'aparició de CCV i revisant la medicació que prenen els pacients en aquell moment.

Totes les dades es van recollir en una base de dades electrònica (Microsoft Access 2010).

3.5. Mesura de cTn

La mesura d'hs-TnT es va fer utilitzant l'assaig Elecsys System Modular Cobas e411 or Cobas e601 (Roche Diagnostics), amb un límit de detecció de 5ng/L o 3ng/L respectivament i un 10% de coeficient de variació als 13ng/L. El límit superior del valor de referència límit (99th percentil) de la població era 14ng/L.

3.6. Anàlisi estadístic

Basant-nos en les dades que ens va aportar el Servei de Documentació Clínica del nostre centre, vam considerar que en els 2 anys d'estudi reclutaríem uns 1.000 pacients. Tenint en compte que la incidència de MINS s'estima entre un 8 i un 20% segons les series publicades,^{4,6} esperàvem trobar entre 100 i 200 pacients amb MINS.

Les variables categòriques s'expressen com a nombre de casos i percentatges, i les variables contínues com a mediana [IQR]. Per a comparar les variables contínues vam utilitzar la t de Student o el test de Mann Whitney U segons si la distribució de les dades segueix la normalitat o no. Per comparar variables categòriques en els pacients que van presentar MINS silent en comparació dels que no van presentar MI vam uti-

litzar el test exacte de Fisher o la khi-quadrat segons quin fos més apropiat (una o més freqüències esperades fos menor de 5).

Es va construir una “taula de vida” per valorar la probabilitat de supervivència de cada grup de pacients amb MI (MINS silent, PMI o CMI) en comparació dels que no van presentar MI.

Les anàlisis estadístiques es van realitzar mitjançant el software R, versió 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Àustria).



RESULTATS

RESULTATS

Set-cents seixanta-sis pacients van complir els criteris d'inclusió. D'aquests, finalment se'n van incloure 747 per a l'anàlisi ja que 19 pacients no van ser inclosos per diferents motius:

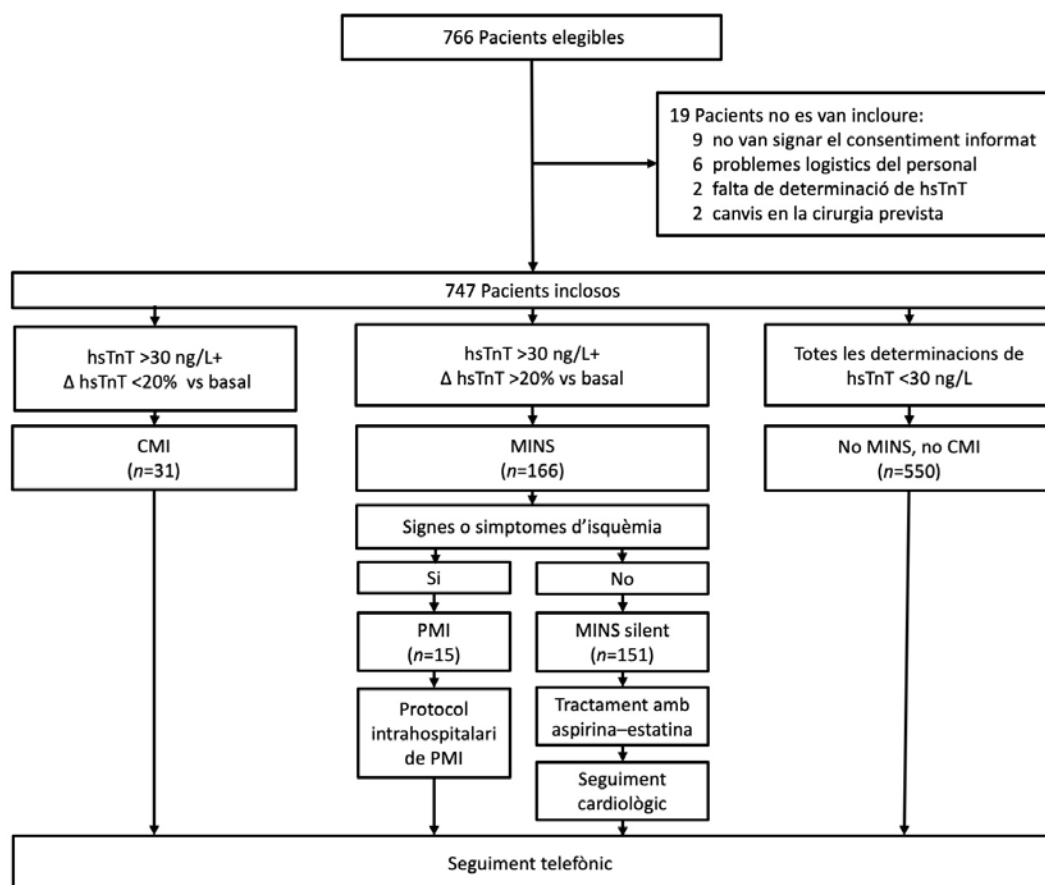
- 9 pacients no van acceptar signar el consentiment informat.
- 6 pacients no van ser inclosos per motius logístics de les persones que dúiem a terme l'estudi.
- A 2 pacients no es van obtenir les mostres sanguínies per a la determinació d'hs-TnT necessàries.
- A 2 pacients la cirurgia que es va realitzar no era la que estava prevista inicialment i no complien els criteris d'inclusió inicials.

Dels 747 pacients finalment inclosos, 151 pacients van presentar MINS silent, 15 pacients van presentar PMI, 31 pacients van presentar CMI i 550 pacients no van presentar MI.

Tres pacients van presentar elevació d'hs-TnT que vam considerar de causa no isquèmica: 1 pacient va presentar un TEP i 2 pacients van presentar sèpsia al postoperatori immediat (primer dia postoperatori). Aquests pacients van quedar inclosos al grup de pacients sense MI.

Dels 15 pacients que van presentar PMI, només 6 van presentar simptomatologia isquèmica, però tots ells van presentar alteracions a l'ECG.

A continuació es presenta el diagrama de flux de l'estudi (Figura 11):



Abreviacions: CMI = lesió miocardiàica crònica, hs-TnT = troponines d'alta sensibilitat, MINS = lesió miocardiàica associada a cirurgia no cardíaca, PMI = infart agut de miocardi perioperatori.

Figura 11. Diagrama de flux de l'estudi

Tenint en compte que l'objectiu principal de l'estudi era valorar el pronòstic dels pacients que van presentar MINS silenciós en comparació dels pacients que no van presentar MI, es presenten en el text els resultats obtinguts comparant únicament aquests 2 grups. Les dades dels 15 pacients que van presentar PMI i que van seguir el protocol hospitalari d'IAM i dels 31 pacients que presentaven CMI i als quals tampoc se'ls va seguir el protocol de l'estudi es presenten a l'annex I. Únicament es fa referència al text als 4 grups per comparar la probabilitat de supervivència mitjançant una taula de vida.

4.1 Característiques demogràfiques dels pacients

L'edat mitjana dels pacients inclosos va ser de 74 anys en el grup de pacients que van presentar MINS silent i de 70 anys en el grup que no van presentar MI. No es van observar diferències estadísticament significatives pel que fa al percentatge d'homes i dones al grup de MINS silent comparat amb el grup de pacients que no van presentar MI (MINS silent: 73,5% homes / 26,5% dones, No MI: 64,7% homes / 35,3% dones ; $p=0,051$).

A la taula 7 es mostren les característiques demogràfiques dels pacients segons si van presentar MINS silent o no.

Taula 7. Característiques demogràfiques dels pacients

	MINS silent	No MI	P
	n=151	n=550	
Edat (anys), mediana (IQR)	74 [68 a 81]	70 [63 a 76]	<0,001
Homes, n (%)	111 (73,5)	356 (64,7)	0,051
Dones, n (%)	40 (26,5)	194 (35,3)	0,051
Índex massa corporal (BMI) (Kg/m ²), mediana (IQR)	27 (24 - 30)	27 (24 - 30)	0,485
Estat funcional, n (%)			<0,001
No deponent	104 (68,6)	470 (85,4)	
Parcialment deponent	43 (28,7)	69 (12,6)	
Totalment deponent	4 (2,7)	11 (2,0)	
Hàbit tabàquic, n (%)			0,026
Fumador actiu	28 (18,5)	151 (27,5)	
Fumador o ex-fumador	76 (50,3)	216 (39,3)	
Enolisme, n (%)			0,238
Actiu	11 (7,4)	62 (11,3)	
Ex-enolisme	14 (9,4)	37 (6,8)	
Malaltia coronària, n (%)	44 (29,1)	131 (23,8)	0,203
Bypass coronari, n (%)			0,186
<5 anys	9 (6,0)	26 (4,7)	
≥5 anys	16 (10,6)	36 (6,5)	
Stent coronari, n (%)	17 (11,3)	49 (8,9)	0,431
Insuficiència cardíaca, n (%)	32 (21,2)	37 (6,7)	<0,001
Arrítmia, n (%)	48 (31,8)	77 (14)	<0,001

Alteracions ECG, n (%)	42 (27,8)	117 (21,3)	0,100
Valvulopatia, n (%)	32 (21,2)	62 (11,2)	<0,001
Valoració cardiològica preoperatòria, n (%)			0,008
< 2 anys	55 (36,4)	142 (25,8)	
> 2 anys	16 (10,6)	41 (7,5)	
METs ≤ 4 /no valorable, n (%)	76 (50,3)	135 (24,5)	<0,001
Malaltia vascular perifèrica, n (%)	71 (47)	182 (33,1)	0,002
Hipertensió pulmonar, n (%)	13 (8,6)	11 (2,0)	<0,001
TEP, n (%)	4 (2,6)	13 (2,4)	0,770
Ictus, n (%)	27 (17,9)	102 (18,5)	0,906
HTA, n (%)	131 (86,8)	363 (66)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	74 (49,0)	188 (34,2)	0,001
Dislipèmia, n (%)	89 (58,9)	307 (55,8)	0,517
Malaltia renal crònica (eGFR <60ml/ min/1,73m ²), mediana (IQR)	74 (49)	101 (18,5)	<0,0001
Hepatopatia, n (%)	2 (1,3)	21 (3,8)	0,194
MPOC, n (%)	34 (22,5)	95 (17,3)	0,155
ASA, n (%)			<0,0001
II	14 (9,3)	166 (30,2)	
III	121 (80,1)	364 (66,2)	
IV	16 (10,6)	20 (3,6)	

Abreviacions: ASA = American Society of Anesthesiologists, ECG = electrocardiograma, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HTA = hipertensió arterial, METs = metabolic equivalents, MINS = myocardial injury in noncardiac surgery, MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica, TEP = tromboembolisme pulmonar.

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%) o mediana [IQR = rang interquartil, percentil 25-75].

No es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a la prevalença de malaltia coronària coneguda prèvia a la intervenció quirúrgica entre el grup de pacients que van presentar MINS silent i els que no van presentar MI, però en canvi el grup de pacients que va presentar MINS silent sí que va presentar una major prevalença d'FRCV (HTA, diabetis mellitus i malaltia renal crònica) comparat amb els que no van presentar MI. A ambdós grups, el percentatge de pacients als quals se'ls va realitzar valoració cardiològica prèvia a la intervenció va ser similar.

4.2 Variables analítiques i hemodinàmiques preoperatòries dels pacients

El grup de pacients que va presentar MINS silent va presentar una prevalença d'anèmia segons els criteris de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (Hb <12g/dL per dones i <13g/dL per homes) més elevada que el grup que no va presentar MI (Taula 8).

Pel que fa a marcadors d'isquèmia miocardiàica i insuficiència cardíaca, tant la cTn basal com el Pro-BNP basal van ser més elevats en el grup de pacients que va presentar MINS silent (Taula 8).

En la valoració dels paràmetres hemodinàmics basals, no es van observar diferències clínicament rellevants entre els dos grups (Taula 8).

Taula 8. Dades analítiques i hemodinàmiques preoperatòries dels pacients

	MINS silent n=151	No MI n=550	P
Creat preoperatòria (mg/dL), mediana (IQR)	1,1 (0,8 - 1,5)	0,9 (0,7 - 1,0)	<0,0001
Hb preoperatòria (g/dL), mediana (IQR)	12,3 (10,7 - 14)	13,4 (12 - 14,9)	<0,0001
Anèmia (Definició OMS), n (%)	86 (57)	180 (32,7)	<0,0001
cTn basal (ng/mL), mediana (IQR)	25 (18 - 36)	0 (0 - 14)	<0,0001
ProBNP basal (pg/mL), mediana (IQR)	551 (145,3 - 1374)	131 (63 - 339)	0,001
Colesterol basal (mg/dL), mediana (IQR)	134 (106 - 160)	146 (120 - 174)	0,001
Hb glicada basal (%), mediana (IQR)	5,9 (5,4 - 6,9)	5,7 (5,4 - 6,4)	0,146
PAM basal (mmHg), mediana (IQR)	105,3 (95,7 - 117)	102 (92,7 - 113,3)	0,032
FC basal (bpm), mediana (IQR)	72 (64 - 82)	72 (63,8 - 80)	0,444

Abreviacions: FC = freqüència cardíaca, PAM = pressió arterial mitja, ProBNP =pro brain natriuretic peptide.

Anèmia (Definició OMS): Hb <12g/dL per dones i <13g/dL per homes)

4.3 Medicació preoperatòria dels pacients

Es va revisar la medicació crònica que prenen els pacients previ a la cirurgia i es va observar que el percentatge de pacients en tractament amb aspirina, anticoagulants orals i estatines era major en el grup de pacients que van presentar MINS silent en comparació amb els que no van presentar lesió miocardiàca. No es van observar però, diferències estadísticament significatives en el percentatge de pacients en tractament antitrombòtic global (tractament antiagregant i/o anticoagulant) més estatines (Taula 9).

Taula 9. Medicació preoperatòria

	MINS silent	No MI	P
	n=151	n=550	
Fàrmacs antitrombòtics			
Antiagregants plaquetaris	88 (58,3)	279 (50,7)	0,118
AAS	85 (56,3)	250 (45,5)	0,021
Inhibidor P2Y12	16 (10,6)	59 (10,7)	0,999
AAS+inhibidor P2Y12	13 (8,6)	30 (5,5)	0,225
Anticoagulants orals	37 (24,5)	75 (13,6)	0,002
Estatines	101 (66,9)	310 (56,4)	0,020
Fàrmac antitrombòtic + estatina	86 (57)	257 (46,7)	0,078
B-bloquejant	58 (38,4)	156 (28,4)	0,022
IECA	57 (37,7)	181 (32,9)	0,286
ARA II	34 (22,5)	89 (16,2)	0,090
Diürètics	66 (43,7)	85 (56,3)	0,001
Antagonistes del calci	38 (25,2)	126 (22,9)	0,588
Nitrats	11 (7,3)	27 (4,9)	0,308
Hipoglucemiants orals	35 (23,2)	138 (25,1)	0,671
Insulina	41 (27,2)	60 (10,9)	<0,001

AAS = aspirina®

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)

4.4 Procediments quirúrgics

Els procediments quirúrgics que es van realitzar es mostren a la taula 10.

Taula 10. Procediments quirúrgics realitzats

	MINS silent n=151	No MI n=550	P
Procediment quirúrgic, n (%)			<0,0001
Cirurgia vascular major (ilíaca, bypass infrainguinal)	41 (27,2)	63 (11,5)	
Endarterectomia carotídia	14 (9,3)	47 (8,5)	
Angioplàstia perifèrica	4 (2,6)	11 (2)	
Amputacions majors	4 (2,6)	6 (1,1)	
Reparació Aneurisma endovascular	4 (2,6)	29 (5,3)	
Cirurgia Aorta oberta (AA o malaltia de Leriche)	2 (1,3)	10 (1,8)	
Cirurgia de raquis	17 (11,3)	33 (6,0)	
Cirurgia ortopèdica major (artroplàstia de maluc i genoll)	13 (8,6)	31 (5,6)	
Cistectomia	6 (4)	36 (6,5)	
Cirurgia urològica (prostatectomia, nefrectomia, NFU)	9 (6)	26 (4,7)	
Resecció hepàtica o de conducte biliar	4 (2,6)	52 (9,5)	
Cirurgia duodeno-pancreàtica	6 (4)	43 (7,8)	
Cirurgia intraperitoneal (recte, colon, budell prim, gàstrica)	16 (10,6)	73 (13,3)	
Neurocirurgia major (inclosa cirurgia de raquis)	2 (1,3)	7 (1,3)	
Lobectomia o reseccions pulmonars atípiques	5 (3,3)	19 (3,5)	
Pneumectomia	1 (0,7)	0 (0)	
Esofaguetomia	2 (1,3)	8 (1,5)	
Cirurgia ginecològica major (citorreductora)	1 (0,7)	51 (9,3)	
Resecció suprarenal (feocromocitoma)	0 (0)	4 (0,7)	
Cirurgia de cap i coll (laringectomia, buidament cervical)	0 (0)	1 (0,2)	

AAA = aneurisma abdominal, NFU = nefroureterectomia.

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)

Es va fer un subanàlisi posterior per a valorar el risc de presentar MINS silent segons el procediment quirúrgic realitzat (taula 11). La cirurgia vascular era el tipus de cirurgia amb major risc de presentar MINS silent, amb una incidència d'aproximadament un 40% en el cas de les amputacions majors i les cirurgies vasculars majors. La segona especialitat amb més risc de presentar MINS silent va ser la cirurgia de raquis (34%) seguida de la cirurgia ortopèdica major (29,5%). Les cirurgies amb menor risc de presentar MINS silent van ser les cirurgies de citorreducció de ginecologia. No es valora a aquesta taula el risc de MINS silent dels procediments quirúrgics dels quals es van fer menys de 5 procediments durant el temps d'inclusió de pacients (pneumonectomia, cirurgia de cap i coll i resecció suprarenal).

Taula 11. Risc de presentar MINS segons el procediment quirúrgic realitzat

	MINS silent	
Procediment quirúrgic	N=151*	%
Amputacions majors	4	40
Cirurgia vascular major (ilíaca, bypass infrainguinal)	41	39,4
Cirurgia de raquis	17	34
Cirurgia ortopèdica major (artroplàstia de maluc i de genoll)	13	29,5
Angioplàstia perifèrica	4	26,7
Cirurgia urològica (prostatectomia, nefrectomia, NFU)	9	25,7
Endarterectomia carotídia	14	23
Neurocirurgia major (inclosa cirurgia de raquis)	2	22,2
Lobectomia o reseccions pulmonars atípiques	5	20,8
Esofaguetomia	2	20
Cirurgia intraperitoneal (recte, colon, budell prim, gàstrica)	16	18
Cirurgia Aorta oberta (AA o malaltia de Leriche)	2	16,7
Cistectomia	6	14,3
Cirurgia duodeno-pancreàtica	6	12,2
Reparació Aneurisma endovascular	4	12,1
Resecció hepàtica o de conducte biliar	4	7,1
Cirurgia ginecològica major (citorreductora)	1	1,9

* S'han exclòs aquells procediments amb menys de 5 casos.

AAA = aneurisma abdominal, NFU = nefroureterectomia.

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)

Tenint en compte els resultats obtinguts en la incidència de MINS silent segons els tipus de cirurgia, vam fer un nou subanàlisi per a valorar la presència preoperatòria d'FRCV segons el tipus de cirurgia (Annex II).

4.5 Variables intraoperatòries i postoperatòries

No es van observar diferències estadísticament significatives pel que fa al tipus de tècnica anestèsica utilitzada ni la durada de la cirurgia entre el grup de pacients que va presentar MINS silent versus el que no va presentar MI. El sagnat intraoperatori i la transfusió de CCHH si va ser superior en el grup de pacients que van presentar MINS silent en comparació dels que no van presentar MI (Taula 12).

Pel que fa a les variables hemodinàmiques intraoperatòries analitzades tampoc es van observar diferències estadísticament significatives, a diferència de la hipotensió arterial postoperatòria (PAM <60mmHg durant 15min durant els primers 3 dies postoperatoris) que si va ser més freqüent en el grup de pacients que van presentar MINS silent (Taula 12).

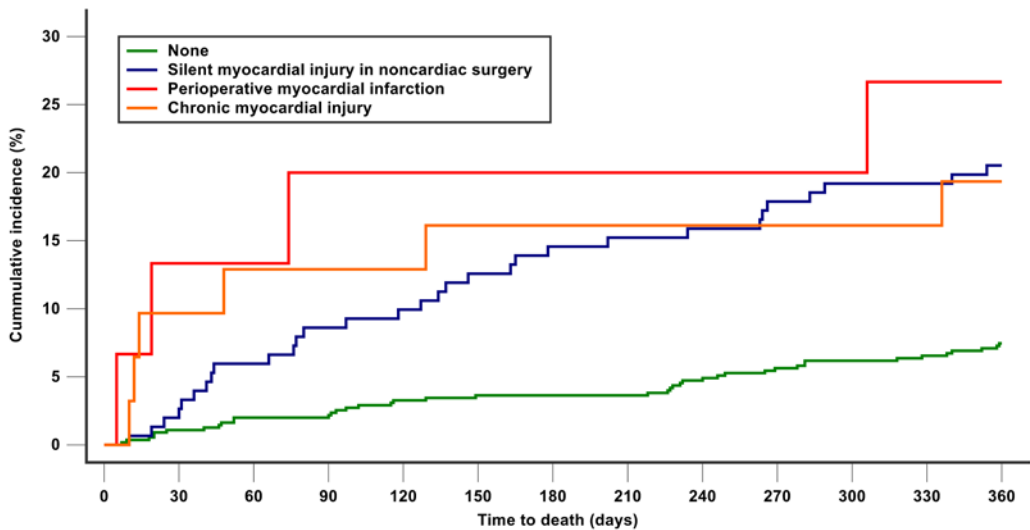
Taula 12. Variables intraoperatòries i postoperatòries

	MINS silent	No MI	P
	n=151	n=550	
<i>Variables intraoperatòries</i>			
Tipus de tècnica anestèsica, n (%)			0,347
General	74 (49)	311 (56,5)	
Epidural + general	31 (20,5)	106 (19,3)	
Epidural	25 (16,6)	61 (11,1)	
Intradural	11 (7,3)	30 (5,5)	
Intradural + general	7 (4,6)	20 (3,6)	
Bloqueig plexe o perifèric + general	3 (2)	20 (3,6)	
Intradural +Epidural	0 (0)	2 (0,4)	
Durada cirurgia (min), mediana (IQR)	196 (144 - 290)	208 (142 - 285)	0,861
Sagnat (mL), mediana (IQR)	300 (200 - 500)	200 (100 - 400)	0,008
PAM més baixa (mmHg), mediana (IQR)	60 (51 - 66)	60 (53 - 68)	0,056
FC més baixa (bpm), mediana (IQR)	56 (48 - 64)	56 (49 - 64)	0,345
Transfusió CCHH, n (%)	23 (15,2)	34 (6,2)	0,001
HTA (PAS >180mmHg durant 30min), n (%)	9 (6)	34 (6,2)	0,92
Hipotensió arterial (PAM <60mmHg durant 15min), n (%)	19 (12,6)	42 (7,6)	0,072
Taquicàrdia intraoperatòria (FC >100bpm), n (%)	34 (22,5)	109 (19,8)	0,494
Bradicàrdia intraoperatòria (FC <40bpm), n (%)	14 (9,3)	36 (6,5)	0,283
<i>Variables postoperatòries</i>			
Transfusió CCHH, n (%)	38 (25,2)	49 (8,9)	<0,0001
Temps estada Unitat de Crítics (hores), mediana (IQR)	22 (16 - 48)	19 (6 - 24)	0,001
HTA (PAS >180mmHg durant 30min), n (%)	6 (4)	29 (5,3)	0,674
Hipotensió arterial (PAM <60mmHg durant 15min), n (%)	37 (24,5)	71 (12,9)	0,001
Taquicàrdia (FC >100bpm), n (%)	31 (20,5)	83 (15,1)	0,134
Bradicàrdia (FC <40bpm), n (%)	4 (2,6)	6 (1,1)	0,235

Abreviacions: CCHH = concentrats hematies, FC = freqüència cardíaca, PAM = pressió arterial mitja, PAS = pressió arterial sistòlica, HTA= Hipertensió arterial

4.6 Mortalitat i complicacions a curt i llarg termini

La mortalitat a l'any va ser superior en els pacients que van presentar MINS silent (22,5%) comparat amb els que no van presentar MI (7,8%) ($P < 0,001$), sense observar diferències estadísticament significatives als 30 dies de la intervenció. Els pacients amb PMI i CMI van presentar una mortalitat major tant a curt (13,3% i 9,1% respectivament) com a llarg termini (26,7% i 19,4% respectivament) en comparació als pacients que no van presentar MI (Figura 12). No es van observar diferències estadísticament significatives pel que fa a mortalitat entre els pacients que van presentar MINS silent, PMI ni CMI als 30 dies ($p = 0,127$) ni a l'any ($p = 0,845$).



	Temps (dies després de la cirurgia)												
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
No MI	550	544	539	538	532	530	530	530	523	519	516	514	509
MINS silent	151	147	142	138	136	132	129	128	127	124	122	122	120
PMI	15	13	13	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11
CMI	31	28	27	27	27	26	26	26	26	26	26	26	25

Abreviacions: CMI = lesió miocàrdica crònica, MI= lesió miocàrdica, MINS = lesió miocàrdica en cirurgia no cardíaca, PMI = infart agut de miocardi perioperatori.

Figura 12. Gràfic i taula de supervivència durant el primer any segons si els pacients van presentar MINS silent, PMI, CMI o cap d'elles.

Taula 13. Mortalitat i MACCE als 30 dies i a l'any

	MINS silent n=151	No MI n=550	P
Mortalitat			
30 dies	4 (2,6)	6 (1,1)	0,235
1 any	34 (22,5)	43 (7,8)	<0,0001
MACCE global			
30 dies	27 (18)	32 (6)	<0,001
1 any	38 (25)	68 (12)	<0,001
MACCE individualment			
Aturada cardíaca no mortal			
30 dies	3 (2)	0 (0)	0,008
1 any	4 (3)	1 (0,2)	0,004
IAM			
30 dies	-	-	-
1 any	19 (13)	6 (1)	<0,001
Angina			
30 dies	2 (1)	6 (1)	0,644
1 any	14 (9)	18 (3)	0,003
Insuficiència cardíaca			
30 dies	10 (7)	10 (2)	0,004
1 any	18 (12)	23 (4)	<0,001
Arrítmia de nova aparició			
30 dies	8 (5,3)	13 (2)	0,054
1 any	13 (8)	20 (4)	0,070
Ictus			
30 dies	2 (1)	5 (1)	0,644
1 any	2 (1)	9 (2)	0,635

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)

Les MACCE van ser més freqüents en global al grup de pacients que va presentar MINS silent comparat amb els que no van presentar MI tant a curt com a llarg termini. Si es valoren les MACCE de forma individual també s'observa aquesta diferència, excepte en la incidència d'angina als 30 dies de la intervenció i en l'ictus on la incidència és similar entre ambdós grups durant tot el període de seguiment (Taula 13).

No es valoren els PMI als 30 dies ja que els conceptes de MINS silent i no MI exclouen la possibilitat de PMI. A l'any, la incidència d'IAM va ser superior al grup de MINS silent que al grup que no va presentar MI.

Taula 14. Altres complicacions perioperatòries

	MINS Silent	No MI	P
	n=151	n=550	
Lesió renal aguda global	51 (33,8)	43 (7,8)	<0,0001
Estadi AKI			0,003
Grau I	23 (45,1)	34 (79)	
Grau II	15 (29,4)	6 (14)	
Grau III	13 (25,5)	3 (7)	
Sèpsia	21 (13,9)	22 (4)	<0,0001
Pneumònia	11 (7,3)	11 (2)	0,003
Xoc hipovolèmic	14 (9,3)	10 (1,8)	<0,0001
Reintervenció	23 (15,2)	35 (6,4)	0,001
Altres complicacions	48 (31,8)	98 (17,8)	0,0004
Segueix ingressat als 30 dies	28 (18,5)	30 (5,5)	<0,0001
Reingrés hospitalari	20 (13,2)	49 (8,9)	0,123

Abreviacions: AKI = acute kidney injury.

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)

Tal i com es pot observar a la taula 14, totes les complicacions postoperatòries valorades van ser més freqüents en el grup MINS silent comparat amb els que no van presentar MI, així mateix l'estada hospitalària va ser major en el grup de pacients que van presentar MINS silent, sense observar diferències pel que fa a reingressos hospitalaris.

4.7. Seguiment cardiològic i compliment terapèutic dels pacients amb MINS silent

Es va realitzar un ECG postoperatori a 740 pacients (99,1%).

Dels pacients que van presentar MINS silent, es va realitzar seguiment cardiològic a 128 pacients (85%). Les raons per les quals hi va haver una pèrdua de seguiment mèdic van ser: mort (n=6, 4%) o per negativa del pacient o problemes logístics (n=17, 11%). Entre els 128 pacients avaluats es van sol·licitar 186 exploracions complementàries: 67 ECG, 15 proves d'esforç, 34 proves d'esforç farmacològiques, 61 ecocardiogrames i 9 coronariografies.

Es va diagnosticar cardiopatia no coneguda prèviament a 20 pacients amb MINS silent (13,2% dels pacients amb MINS silent): malaltia coronària, 11 (7,3%); hipertensió pulmonar, 3 (2%); valvulopatia, 2 (1,3%); vessament pericàrdic 2 (1,3%) i insuficiència cardíaca dreta a 1 pacient (1%) i disfunció de marcapàs a 1 pacient (1%).

Es van realitzar 12 coronariografies, necessitant intervencionisme terapèutic en 7 pacients (5,2%) i revascularització coronària quirúrgica en 2 pacients (1,3%). A 3 pacients no es va realitzar intervencionisme coronari ja que 1 pacient era per a estudi preoperatori d'estenosi aòrtica severa diagnosticada en el seguiment de MINS silent i en 2 pacients no es va realitzar tractament perquè la neoplàsia estava en un estadi molt avançat.

L'adherència terapèutica postoperatoria va ser d'un 71% als 30 dies i del 68% a l'any. Els detalls es mostren a la taula 15. La falta d'adherència terapèutica de 42 pacients als 30 dies i de 40 pacients a l'any es deu a la falta de prescripció mèdica a l'alta hospitalària, negativa del pacient o falta de comunicació entre els professionals mèdics de l'hospital i el centre d'atenció primària, els quals van suspendre la medicació prescrita.

Taula 15. Seguiment terapèutic als 30 dies i a l'any.

	30 dies	1 any
	n=147 ^a	n=127 ^a
Tractament antitrombòtic	135 (91,8)	106 (83,5)
Antiagregants plaquetaris	106 (72,1)	81 (63,8)
Clopidogrel	7 (4,7)	77 (60,6)
AAS	103 (70)	7 (5,5)
Anticoagulants orals	46 (31,3)	34 (26,8)
Estatines	107 (72,8)	93 (73,2)
Tractament antitrombòtic + estatina	105 (71,4)	87 (68,5)
B-bloquejant	47 (32)	49 (38,6)
IECA/ARAI	69 (46,9)	62 (48,8)
Nitrats	9 (6,1)	7 (5,5)

Abreviacions: AAS = aspirina[®], ARAII = antagonista receptor angiotensina-II, IECA = inhibidor enzim convertidor de l'angiotensina.

^a Representa el nombre de pacients vius en el moment de la valoració.

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)

Vam avaluar el percentatge de compliment terapèutic dels pacients que van morir durant el primer any que havien presentat MINS silent (taula 16).

Taula 16. Mortalitat a l'any i compliment terapèutic

	MINS silent (%)
Mortalitat a l'any	n= 34
Antiagregants plaquetaris	12 (35,3%)
AAS	11 (32,4%)
Clopidogrel	3 (8,8%)
Anticoagulants orals	6 (17,6%)
Antiagregants i/o anticoagulants	15 (44,1%)
Estatines	16 (47,1%)
Antiagregants i/o anticoagulants + estatina	17 (50,0%)

Abreviacions: AAS = aspirina[®].

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)



DISCUSSIÓ

Aquest estudi té 3 punts principals de discussió:

- a) El MINS silent és una entitat molt prevalent i amb elevada morbimortalitat postoperatòria al nostre centre, malgrat establir un protocol de seguiment específic postoperatori.
- b) La determinació rutinària de cTn i la identificació dels pacients que van presentar MINS silent ens va permetre identificar pacients amb elevat risc de CCV, fet que va permetre als cardïòlegs diagnosticar malalties cardiovasculars no diagnosticades i subclíniques fins aquell moment.
- c) La nostra definició de “MINS silent” és útil per discriminar entre el MINS sense altres signes o símptomes d'isquèmia (MINS silent) i aquells amb més signes o símptomes d'isquèmia (PMI). Els quals sovint es diagnostiquen indiferentment com a MINS sense distinció.

5.1. Incidència de MINS silent

La incidència de MINS silent al nostre estudi va ser similar als estudis que analitzaven la incidència de MINS a pacients amb elevat risc de CCV perioperatòries^{6-8,36}. Botto et al. van observar una incidència de MINS silent menor a la nostra, però el seu estudi incloïa una població més heterogènia i amb menor risc de CCV⁴.

L'edat mitjana dels pacients que van presentar MINS silent va ser de 74 anys, amb un predomini d'homes en comparació de les dones. Els pacients que van presentar MINS silent eren pacients amb edat més avançada, amb més FRCV i més comorbiditats, similar a l'observat en articles publicats anteriorment^{4,6,8,116}. Aquesta similitud en comparació d'altres estudis reforça la validesa dels nostres resultats.

Cal destacar que el percentatge de pacients amb malaltia coronària preoperatòria, amb bypass coronari o stent coronari va ser similar en ambdós grups de pacients (amb MINS o sense MI). Això es podria deure al fet de que els pacients diagnosticats de malaltia coronària abans de la cirurgia estaven optimitzats i, per tant, amb menor risc de noves CCV en comparació d'altres pacients amb malaltia coronària no diagnosticada. En canvi, els pacients amb antecedents d'insuficiència cardíaca preoperatòria o mala classe funcional (< 4METs) si que van presentar major risc de MINS silent, aquests són pacients amb mala funció ventricular i amb mal pronòstic a llarg termini malgrat seguir un tractament correcte. Per altra banda, seria rar trobar pacients amb insuficiència cardíaca no diagnosticada preoperatòriament, a diferència de la cardiopatia isquèmica a que ens referíem abans.

Els pacients amb malaltia renal crònica van presentar una major incidència de MINS silent com era d'esperar. La malaltia renal crònica s'ha definit com a factor de risc independent per al desenvolupament de cardiopatia isquèmica crònica^{132,133}. Es calcula que un 70% dels pacients amb malaltia renal terminal presenten cardiopatia isquèmica crònica¹³⁴.

Els pacients amb anèmia preoperatòria van presentar una major incidència de MINS silent, resultats que concorden amb els observats en un estudi previ⁶⁶. Igualment, els pacients que van presentar un major sagnat intraoperatori també van presentar una major incidència de MINS silent. Els programes de Patient Blood Management desenvolupats en molts centres però no aplicats de forma universal són crucials per a optimitzar l'estat dels pacients abans i durant la intervenció¹³⁵.

Els valors de cTnT i pro-BNP basals van ser clarament més alts en els pacients que van presentar MINS silent. Aquest resultat ja s'han descrit prèviament en altres estudis, però nosaltres hem diferenciat el MINS silent del MINS en general (MINS i PMI). Aquests biomarcadors són marcadors pronòstics per a la presentació de complicacions cardíques^{51,127,136}: la cTn quantifica el grau d'MI existent i el pro-BNP quantifica l'estrès hemodinàmic sobre la paret miocardiàca⁵¹.

El tipus de procediment quirúrgic va mostrar una clara relació amb l'aparició de MINS silent. La cirurgia vascular va ser la de major risc de presentar MINS, probablement per l'elevada incidència de vasculopatia preoperatoria i factors de risc de malaltia cardiovascular. En canvi, cirurgies que vam incloure al nostre estudi degut a la durada de la cirurgia i el sagnat intraoperatori elevat, com és la cirurgia ginecològica citorreductora, van presentar una incidència de MINS silent molt baixa. Aquests resultats es poden explicar perquè les pacients de cirurgia ginecològica presentaven poc risc cardiovascular: per exemple, la prevalença de cardiopatia isquèmica preoperatoria en aquest grup de pacients era només del 7,7%, essent la mitjana total dels pacients inclosos del 26% (Annex II), i la incidència de CMI en aquest grup va ser del 0%, la menor de tots els tipus de cirurgia (Annex I). Cal recordar que nosaltres vam incloure la cirurgia ginecològica major com a cirurgia d'alt risc a diferència de les guies de la ESAIC⁵¹ per les característiques pròpies del nostre centre (cirurgies molt llargues sovint amb sagnat important). Amb aquests resultats, tal i com va dir William Osler, creiem que és més important el factor "Pacient" (quina patologia de base té el pacient) que no pas el factor "Cirurgia" (quina cirurgia es practica).

La hipotensió i/o la taquicàrdia intraoperatoria, tot i ser de curta durada, poden desencadenar l'aparició de MINS.⁵⁶⁻⁵⁸ A la nostra mostra, però, no es va trobar una associació estadísticament significativa entre la hipotensió intraoperatoria i la presència de MINS silent, únicament es va observar una tendència ($p=0,07$) per valors de PAM < 60mmHg durant un mínim de 15 minuts. Potser una mostra més elevada de pacients hauria mostrat aquesta associació. En canvi, vàrem observar que la hipotensió postoperatoria (definida com PAM < 60mmHg durant 15 minuts en els primers 3 dies postoperatoris) va associar-se a una major incidència de MINS ($p = 0,001$). En el quiròfan, els pacients es monitoritzen de forma contínua i l'aparició de canvis hemodinàmics s'acostuma a tractar de forma immediata. En canvi, durant el postoperatori, sovint es produeixen canvis hemodinàmics que triguen més a ser resolts, en molts casos per falta de monitoratge continu. Cal, per tant, posar èmfasi en el monitoratge continu sobretot durant les primeres 24 hores postoperatories dels pacients amb major risc d'aparició de CCV i en cas d'aparició d'hipotensió o taquicàrdia intentar fer un tractament el més precoç possible.

5.2. Mortalitat dels pacients amb MINS silent

La mortalitat va ser significativament més elevada en els pacients que van presentar MINS silent (22,5%) en comparació dels que no van presentar MI (7,8%), similar als estudis publicats prèviament^{6,8}. Cal tenir en consideració, a més, que els nostres pacients van tenir un seguiment i tractament específic, a diferència dels estudis esmentats, la qual cosa constata que el tractament del MINS segueix sent un problema poc resolt. La mortalitat en els pacients que van presentar CMI o PMI va ser similar als pacients que van presentar MINS silent, i constata la gravetat d'aquest problema malgrat ser asimptomàtic.

L'adherència terapèutica va ser correcta, amb un compliment terapèutic al voltant del 70% durant l'any de seguiment, més elevat que en els estudis publicats prèviament^{7,16,17}. Considerem, per tant, que l'elevada mortalitat no va ser deguda a una falta de compliment terapèutic en els pacients que van presentar MINS silent.

Aquests resultats reforcen la importància clínica del MINS silent, la necessitat de realització d'screening perioperatori de cTn en pacients de risc i la importància de la valoració i seguiment cardiològic d'aquests pacients. La literatura suggereix que l'aparició de MINS és deguda a un desequilibri entre l'aportació i el consum d'oxigen per part de les cèl·lules miocàrdiaques durant la cirurgia o en els primers dies postoperatoris. Aquest fet és degut a l'estrès perioperatori que es produeix a causa dels canvis hemodinàmics, la hipoxèmia, sagnat, dolor o per la situació d'hipercoagulabilitat². Un abordatge integrat perioperatori seria probablement la millor estratègia per a millorar el pronòstic d'aquests pacients. Malgrat això, manca determinar quin seria el millor tractament postoperatori per a millorar el pronòstic dels pacients d'alt risc.

5.3. Morbiditat dels pacients amb MINS silent

La incidència de MACCE va ser més elevada en els pacients que van presentar MINS silent tant a curt com a llarg termini, similar als resultats obtinguts en estudis previs que estudiaven el MINS global (simptomàtic o no)^{2,4,30}. Cal destacar que la incidència d'ictus postoperatori al nostre estudi no va ser major en els pacients que van presentar MINS silent, a diferència dels resultats observats a l'estudi VISION⁴. Aquesta

diferència es pot atribuir a la diferència en el tipus de pacients. Els nostres van ser intervinguts de cirurgies d'alt risc o amb FRCV, i els pacients de l'estudi VISION eren població major de 45 anys independentment dels factors de risc o de la cirurgia. Els nostres resultats suggereixen que l'aparició de MINS silent no sembla tenir associació epidemiològica amb l'aparició d'ictus, però com que l'ictus era un *outcome* secundari, caldrien més estudis per a confirmar els nostres resultats.

Pel que fa a la resta de complicacions perioperatòries recollides (lesió renal aguda, sèpsia, pneumònia, xoc hipovolèmic i reintervenció), totes elles van ser més freqüents en el grup de pacients que van presentar MINS silent en comparació dels que no van presentar MI. El balanç entre l'aportació i la demanda d'oxigen alterat en aquestes complicacions poden explicar la major incidència de MINS silent en aquest grup de pacients.

5.4 Seguiment cardiològic i compliment terapèutic

Dels 151 pacients que van presentar MINS silent, 51 (31%) estaven diagnosticats de cardiopatia isquèmica crònica prèvia a la cirurgia. Al postoperatori es van detectar 11 pacients addicionals (7,3%) amb malaltia coronària que no es coneixia prèviament, resultant, per tant, que 62 pacients (41 %) dels 151 que van desenvolupar MINS silent presentaven malaltia coronària. Aquesta incidència és força similar a la publicada prèviament per Grobber RB et al. que varen realitzar AngioTC coronari preoperatori a pacients sense cardiopatia prèvia, detectant patologia coronària a 23 dels 46 pacients (50%) que van presentar MINS¹³⁷. El protocol utilitzat al nostre centre, basat en valoració cardiològica als pacients que van presentar MINS silent, seria, per tant, un sistema més econòmic però prou eficaç per identificar pacients amb malaltia coronària.

Nosaltres vàrem administrar AAS als pacients malgrat que l'estudi POISE-2 va demostrar que l'AAS no disminuïa la mortalitat ni el PMI no mortal. Però en el POISE-2 la cirurgia vascular (el tipus de cirurgia amb major risc de MINS) va ser només un 4,9% de la mostra, mentre que en el nostre estudi va representar un 9% dels pacients reclutats, dels quals un 45% van presentar MINS silent. Sembla, per tant, que els pacients inclosos al POISE-2 podrien presentar un risc de CCV menor a la nostra mostra i que els pacients d'alt risc al POISE-2 podrien haver quedat diluïts amb pacients de baix

risc¹³⁸. De tota manera, encara que les conclusions globals del POISE-2 deien que l'AAS no disminuïa la mortalitat, un subestudi del POISE-2 va demostrar que en pacients que havien presentat PMI el risc de mort disminuïa si estaven tractats amb AAS²⁵. En qualsevol cas, el protocol terapèutic del nostre estudi és similar al recomanat per diverses revisions publicades sobre MINS^{1,12-14,36}.

Malgrat no era un dels objectius inicials de l'estudi, vam fer una anàlisi secundària del compliment terapèutic dels pacients que van morir durant el primer any, observant un compliment terapèutic molt menor en aquests pacients comparat amb el percentatge de compliment global. Aquest fet suggereix que potser el tractament prescrit podria ser més beneficiós que l'observat, amb una menor morbimortalitat global.

Durant el reclutament dels nostres pacients es va publicar l'assaig clínic aleatoritzat MANAGE, que observava com el dabigatran era efectiu per a reduir les CCV després de la cirurgia no cardíaca²³. Malgrat això, nosaltres no vàrem canviar el tractament per a mantenir la coherència amb el nostre protocol. Tal i com s'ha comentat prèviament, l'estudi MANAGE tenia diverses limitacions que posaven en dubte la consistència dels seus resultats, ja que un 45% dels pacients van suspendre el tractament (dabigatran / placebo) abans de finalitzar el temps de seguiment de l'estudi, sense explicar el moment de suspensió de la medicació. Faltaria saber aquestes dades, tenint en compte que els resultats de l'estudi es basen en l'efecte del fàrmac. En qualsevol cas, calen, per tant, més estudis per aclarir quin seria el millor tractament per als pacients que presenten MINS silent.

5.5 Definició del terme "MINS silent"

La definició del terme "MINS silent" no havia estat descrita abans del nostre estudi. Vam escollir aquesta definició perquè l'actual definició de MINS inclou dues entitats:

1. PMI: elevació de cTn amb evidència clínica d'isquèmia miocardiaca
2. MI aguda que no compleix els criteris diagnòstics d'infart: que correspondria a una elevació de cTn sense evidència clínica d'isquèmia miocardiaca.

Considerem que aquest segon grup es podria redefinir com a pacients que presenten “MINS silent”, proveint així als clínics d’una terminologia més pràctica i intuïtiva. La nostra definició de MINS es basa en els criteris de l’estudi VISION⁴. Nosaltres vam afegir la variabilitat d’un 20% respecte al valor basal com a criteri diagnòstic de MINS basant-nos en l’estudi de Thygesen et al⁴¹, per així diferenciar entre MI aguda i crònica, dada que no es veia reflectida a l’estudi VISION. Fins al dia d’avui s’han descrit múltiples definicions de MINS en els diferents estudis publicats^{5,36,38}, sense existir, de moment, un consens universal sobre el seu diagnòstic³⁹. Les diferències en els criteris diagnòstics dificulten les comparacions entre els diferents estudis.

5.6. Consideracions, limitacions i fortaleces de l’estudi

El nostre estudi presenta una consideració que cal comentar. El punt de tall que vam considerar com a MINS va ser de 30ng/L malgrat l’URL del nostre aparell de mesura era 14ng/L. El motiu d’aquest punt de tall va ser que nosaltres ens vam basar en els resultats de l’estudi VISION⁴ per a establir el punt de tall, malgrat ells utilitzaven cTn de 4a generació i no d’alta sensibilitat. Aquest mateix grup, en un estudi posterior¹¹⁶ van utilitzar hs-TnT i van modificar els punts de tall de MINS a 20 i 65 ng/L amb una variació absoluta >5ng/L o qualsevol determinació d’hs-TnT >65 ng/L. En el nostre cas, el fet d’haver utilitzat a la mostra un punt de tall més elevat pot haver ocasionat que algun pacient que podria haver estat diagnosticat de MINS hagi quedat exclòs. De tota manera, com s’ha comentat prèviament, un dels punts de discussió pel que fa a MI és que els punts de tall per MINS han estat diferents en els diversos estudis publicats, per la qual cosa nosaltres presentem els resultats amb els punts de tall del nostre estudi.

El nostre estudi presenta diverses limitacions. En primer lloc, l’adherència al tractament va ser d’un 70% i no un 100%. Malgrat això, aquest valor és superior al 50% d’adherència mitjana al tractament crònic descrit per la World Health Organisation¹³⁹.

En segon lloc, la manca d’una definició universal de MINS fa difícil el disseny d’estudi i la comparació entre els diferents estudis publicats sobre el tema, fet que, en ocasions, genera comparacions entre grups no completament homogenis.

L'estudi s'ha dut a terme en un únic hospital terciari i això podria afectar la generalització dels resultats obtinguts.

Es podria considerar que la realització d'un estudi aleatoritzat on es comparés tractament amb AAS i estatines vs placebo podria haver estat més adequat. La intenció de l'estudi, però, no era aquesta, ja que l'objectiu principal de l'estudi era avaluar la incidència i morbimortalitat del MINS al nostre centre. Per altra banda, podria argumentar-se que seria poc ètic deixar sense tractament (placebo) a pacients amb MI coneguda.

Com a fortaleses de l'estudi podem dir que és el primer treball, per al nostre coneixement, que segueix les recomanacions terapèutiques publicades a les diferents revisions sobre MINS fins a dia d'avui (AAS, estatines i seguiment cardiològic). A més, hem creat el concepte de MINS silent, que pot contribuir a classificar millor als pacients amb MI postoperatoria.

Malgrat haver seguit el tractament, els resultats obtinguts mostren una elevada morbimortalitat, fet que suggereix que caldria un abordatge integrat perioperatori per a millorar el pronòstic d'aquests pacients: tractament farmacològic, optimització preoperatoria, seguiment intra i postoperatori estret que minimitzi els canvis hemodinàmics i volèmics del pacient i un seguiment cardiològic postoperatori global.

5.7 Futur

Dirigint la mirada al nostre centre, amb els resultats obtinguts, s'està avaluant la possibilitat de realitzar determinació de cTn preoperatoria a l'analítica que es realitza als pacients prèvia a la intervenció. Cal, però, crear uns criteris de selecció adequats, ja que s'ha vist que la determinació basal de cTn és útil en pacients amb FRCV o en pacients que s'han d'intervenir de cirurgies d'alt risc.

Alhora, s'està creant, conjuntament amb el servei de Cardiologia, un circuit per al seguiment dels pacients que presentin MINS silent, per intentar així diagnosticar pacients amb cardiopatia isquèmica silent i optimitzar el tractament als pacients que presentin un MINS silent perioperatori.

Pel que fa a l'optimització en el maneig perioperatori dels pacients amb risc de presentar MINS silent a la població global, calen estudis aleatoritzats on es compari l'eficàcia de diferents tractaments i que valorin l'eficàcia de les diferents mesures no farmacològiques per a millorar el pronòstic dels nostres pacients.

Finalment, caldria homogeneïtzar els criteris diagnòstics de MINS per afavorir així la comparació de resultats entre estudis.



CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

En pacients intervinguts de: 1/ cirurgia d'alt risc cardiovascular o 2/ moderat risc cardiovascular que presentin malaltia cardiovascular coneguda o factors de risc cardiovascular:

1. La mortalitat dels pacients que van presentar MINS silent va ser elevada malgrat tractament amb AAS i estatines i seguiment cardiològic postoperatori.
2. La mortalitat dels pacients que van presentar MINS silent a l'any va ser similar a la que van presentar els pacients amb CMI i als que van presentar PMI.
3. La incidència de MACCE dels pacients que van presentar MINS silent va ser elevada malgrat tractament amb AAS i estatines i seguiment cardiològic postoperatori
4. El seguiment cardiològic postoperatori va permetre identificar un percentatge significatiu de pacients amb malaltia coronària silent.
5. La definició del terme "MINS silent" permet als clínics una terminologia més pràctica i intuïtiva a l'hora de definir als pacients que presenten MI aguda però que no compleixen els criteris diagnòstics d'infart.



REFERÈNCIES

REFERÈNCIES

1. Mauermann E, Puelacher C, Buse GL. Myocardial injury after noncardiac surgery: An underappreciated problem and current challenges. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):403-412.
2. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2258-2269.
3. Gu WJ, Hou BL, Kwong JSW, et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2018;258(2017):68-73.
4. Botto F, P AC, Chan MT et al, et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery: A large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Predictors and 30-day Outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564-578.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264.
6. Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018;137(12):1221-1232.
7. Hua A, Pattenden H, Leung M, et al. Early cardiology assessment and intervention reduces mortality following myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). *J Thorac Dis.* 2016;8(5):920-924.
8. Van Waes JAR, Grobden RB, Nathoe HM, et al. One-Year Mortality, Causes of Death, and Cardiac Interventions in Patients with Postoperative Myocardial Injury. *Anesth Analg.* 2016;123(1):29-37.
9. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018;137(12):1236-1245.

10. Devereaux PJ, Chan MTV, Alonso-Coello P, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(21):2295-2304.
11. Van Waes JAR, Nathoe HM, De Graaff JC, et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation.* 2013;127(23):2264-2271.
12. De Hert S, Moerman A, De Baerdemaeker L. Postoperative complications in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):357-364.
13. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and treatment of patients with type 2 myocardial infarction and acute nonischemic myocardial injury. *Circulation.* 2019;140(20):1661-1678.
14. Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: Diagnosis and management. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3083-3091.
15. Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after Major Vascular Surgery. *Anesth Analg.* 2014;119(5):1053-1063.
16. De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW et al on behalf of the VSG of NE. Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2014;(59):1615-1621.
17. Chen JF, Smilowitz NR, Kim JT, et al. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2019;279:1-5.
18. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-Lowering Therapy and In-Hospital Mortality Following Major Noncardiac Surgery. *J Am Med Assoc.* 2004;291(17):2092-2099.

19. Chong CP, Van Gaal WJ, Ryan JE, et al. Does cardiology intervention improve mortality for post-operative troponin elevations after emergency orthopaedic-geriatric surgery? A randomised controlled study. *Injury*. 2012;43(7):1193-1198.
20. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: Results of the CARP trial. *Eur Heart J*. 2008;29(3):394-401.
21. Antoniou GA, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *J Vasc Surg*. 2015;61(2):519-532.e1.
22. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *J Vasc Surg*. 2015;61(1):126-133.e1.
23. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2325-2334.
24. Berwanger O, Manach Y Le, Suzumura EA, et al. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: The VISION study. *Eur Heart J*. 2016;37(2):177-185.
25. Devereaux, Philip J. P. Characteristics and Short-Term Prognosis of Perioperative Myocardial Infarction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med*. 2011;154:523-528.
26. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494-1503.

27. Sabaté S, Mases A, Guilera N, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):879-890.
28. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):181-187.
29. Kazaure HS, Roman SA, Rosenthal RA et al. Cardiac arrest among surgical patients: an analysis of incidence, patient characteristics, and outcomes in ACS-NS-QIP. *JAMA Surg.* 2013;148(1):14-21.
30. Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2011;114(4):796-806.
31. Mackey WC, Fleisher LA, Haider S et al. Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery patients: incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):533-538.
32. Le Manach Y, Perel A, Coriat P et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102(5):885-891.
33. Udeh BL, Dalton JE, Hata JS et al. Economic trends from 2003 to 2010 for perioperative myocardial infarction: a retrospective, cohort study. *Anesthesiology.* 2014;121(1):36-45.
34. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA et al. Complications and costs after high-risk surgery: where should we focus quality improvement initiatives? *J Am Coll Surg.* 2003;196(5):671-678.
35. Vives M. Intraoperative blood pressure management. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2020;67:25-32.

36. Puelacher C, Bollen Pinto B, Mills NL, et al. Expert consensus on peri-operative myocardial injury screening in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(6):600-608.
37. Crossman DC. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Heart.* 2004;90(5):576-580.
38. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(19):e287–e305.
39. Chew MS, Puelacher C. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2021;Publish Ah(6):670-675.
40. Chew MS, Puelacher C, Patel A, et al. Identification of myocardial injury using perioperative troponin surveillance in major noncardiac surgery and net benefit over the Revised Cardiac Risk Index. *Br J Anaesth.* 2022;128(1):26-36.
41. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-2257.
42. Dančák J, Hnátek T, Malý M, et al. Troponin levels in patients with stable CAD. *Cor Vasa.* 2017;59(3):e229-e234.
43. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;7(161):491-501.
44. K A Reimer, R B Jennings AHT. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol.* 1983;52:72A-81A.
45. Abbott TEF, Ackland GL, Archbold RA, et al. Preoperative heart rate and myocardial injury after non-cardiac surgery: Results of a predefined secondary analysis of the VISION study. *Br J Anaesth.* 2016;117(2):172-181.

46. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Al E. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(5):768-776.
47. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(4):622-628.
48. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):191-195.
49. Jennings RB GC. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974;35:156-172.
50. Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40(5):453-468.
51. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Card. *Eur Heart J.* 2022;00:1-99.
52. Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: Implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia.* 2005;60(6):588-593.
53. Mamidanna R, Burns EM, Bottle A, et al. Reduced risk of medical morbidity and mortality in patients selected for laparoscopic colorectal resection in England: A population-based study. *Arch Surg.* 2012;147(3):219-227.

54. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):242-253.
55. Mullen MG, Michaels AD, Mehaffey HJ, et al. Risk associated with complications and mortality after urgent surgery vs elective and emergency surgery : Implications for defining “quality” and reporting outcomes for urgent surgery. *JAMA Surg.* 2017;152(8):768-774.
56. Van Waes JAR, Van Klei WA, Wijeyesundera DN, et al. Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. *Anesthesiology.* 2016;124(1):35-44.
57. Louise Y Sun, Duminda N Wijeyesundera et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:515-523.
58. 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. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
59. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology.* 2018;128(2):317-327.
60. Liem VGB, Hoeks SE, Mol KHJM, et al. Postoperative Hypotension after Noncardiac Surgery and the Association with Myocardial Injury. *Anesthesiology.* 2020;133(3):510-522.
61. Ahuja S, Mascha EJ, Yang D, et al. Associations of intraoperative radial arterial systolic, diastolic, mean, and pulse pressures with myocardial and acute kidney

- injury after noncardiac surgery a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*. 2020;132:291-306.
62. Shimada T, Mascha EJ, Yang D, et al. Intra-operative hypertension and myocardial injury and/or mortality and acute kidney injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(4):315-323.
 63. Ladha KS, Beattie WS, Tait G, et al. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):722-729.
 64. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, et al. A Prospective International Multi-centre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936-1945.
 65. Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36:105-113.
 66. Kwon JH, Park J, Lee SH, et al. Pre-operative anaemia and myocardial injury after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38:582-590.
 67. Carson JL, Duff A, Poses RM et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348(9034):1055-1060.
 68. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):132-139.
 69. Valentijn TM, Hoeks SE, Martienus KA et al. Impact of haemoglobin concentration on cardiovascular outcome after vascular surgery: a retrospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(11):664-670.

70. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE et al. Postoperative Hypoxemia Is Common and Persistent: A Prospective Blinded Observational Study. *Anesth Analg*. 2015;121(3):709-715.
71. Ruetzler K, Khanna AK, Sessler DI. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg*. 2020;131(1):173-186.
72. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: The role of prolonged, stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1839-1845.
73. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*. 2019;27(6):267-273.
74. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, et al. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):559-568.
75. Humble CAS, Huang S, Jammer I, Al E. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):1-23.
76. Gillies MA, Shah AS V, Mullenheim J, et al. Perioperative myocardial injury in patients receiving cardiac output-guided haemodynamic therapy : a substudy of the OPTIMISE Trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(2):227-233.
77. Mol KHJM, Hoeks SE, Liem VGB, et al. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2019;280:8-13.

78. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2017;317(16):1642-1651.
79. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-1847.
80. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD004476.
81. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-e137.
82. Feringa HH, Schouten O, Karagiannis SE et al. Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1649-1656.
83. Schouten O, Hoeks SE, Welten GMJM et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2007;100:316-320.
84. Berwanger O, de Barros e Silva PGM, Barbosa RR, et al. Atorvastatin for high-risk statin-naïve patients undergoing noncardiac surgery: The Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J*. 2017;184:88-96.
85. Duma A, Wagner C, Titz M, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in young, healthy adults undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):291-298.

86. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017;126:16-27.
87. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K et al. Clonidine in patients undergoing non-cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1504-1513.
88. Sessler DI, Conen D, Leslie K et al. One-year Results of a Factorial Randomized Trial of Aspirin versus Placebo and Clonidine versus Placebo in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2020;132(4):692-701.
89. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2018;168:237-244.
90. Collins R, Peto R, Hennekens C, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-1860.
91. Scott Beattie W, Wijeyesundera DN, Chan MTV, et al. Implication of major adverse postoperative events and myocardial injury on disability and survival: A planned subanalysis of the ENIGMA-II trial. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1118-1126.
92. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2012;126:2696-2704.
93. Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V et al. Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(6):902-907.
94. Landoni G, Lomivorotov V V., Nigro Neto C, et al. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2019;380:1214-1225.

95. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116:98-105.
96. Garcia S, Rector TS, Zakharova M et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning Prior to Elective Vascular Surgery (CRIPES): A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Phase II Clinical Trial. *J Am Hear Assoc*. 2016;5(10):e003916.
97. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2795-2804.
98. Illuminati G, Schneider F, Greco C et al. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:366-374.
99. Filipe Marmelo, Vânia Rocha DMG. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):407-417.
100. Pouwels S, Hageman D, Gommans LNM et al. Preoperative exercise therapy in surgical care: a scoping review. *J Clin Anesth*. 2016;33:476-490.
101. Tew GA, Ayyash R, Durrand J et al. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73(6):750-768.
102. Carson JL, Terrin LM, Noveck H et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2453-2462.
103. Carson JL, Sieber F, Cook DR et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1183-1189.

104. Leslie K, McIlroy D, Kasza J et al. Neuraxial block and postoperative epidural analgesia: effects on outcome in the POISE-2 trial. *Br J Anaesth.* 2016;116:100-112.
105. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *Lancet.* 2012;380(9847):1059-1065.
106. Taenzer AH, Pyke JB, McGrath SP, et al. Impact of pulse oximetry surveillance on rescue events and intensive care unit transfers: A before-and-after concurrence study. *Anesthesiology.* 2010;112(2):282-287.
107. Khanna AK, Maheshwari K, Mao G, et al. Association between Mean Arterial Pressure and Acute Kidney Injury and a Composite of Myocardial Injury and Mortality in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med.* 2019;47(7).
108. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):857-867.
109. Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR et al. A Randomized Trial of Continuous Noninvasive Blood Pressure Monitoring During Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2018;127:424-431.
110. Maidert AS, Nold JS, Hornung R et al. The impact of continuous non-invasive arterial blood pressure monitoring on blood pressure stability during general anaesthesia in orthopaedic patients: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:716-722.
111. Sumiyoshi M, Maeda T, Miyazaki E et al. Accuracy of the ClearSight™ system in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *J Anesth.* 2019;33:364-371.

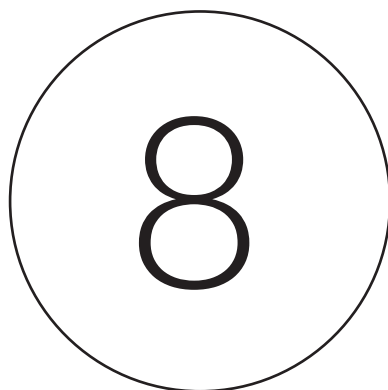
112. Park J, Kim J, Lee SH, et al. Postoperative statin treatment may be associated with improved mortality in patients with myocardial injury after noncardiac surgery. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9.
113. Park J, Oh AR, Kwon JH et al. Association between cardiologist evaluation and mortality in myocardial injury after non-cardiac surgery. *Heart*. 2022;108(9):695-702.
114. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
115. De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(6):407-465.
116. Biccari BM, Scott DJA, Chan MTV V., et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg*. 2018;268(2):357-363.
117. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al. Multifactorial Index of Cardiac Risk in Noncardiac Surgical Procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845-850.
118. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-1049.
119. Roshanov PS, Sessler DI, Chow CK et al. Predicting Myocardial Injury and Other Cardiac Complications After Elective Noncardiac Surgery with the Revised Cardiac Risk Index: The VISION Study. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1215-1224.
120. Vasireddi SK, Pivato E, Soltero Mariscal E et al. Postoperative Myocardial Injury in Patients Classified as Low Risk Preoperatively Is Associated With a

Particularly Increased Risk of Long-Term Mortality After Noncardiac Surgery. *J Am Hear Assoc.* 2021;10(14):e019379.

121. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;124(4):381-387.
122. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE et al. An Apgar score for surgery. *J Am Coll Surg.* 2007;204(2):201-208.
123. House LML, Marolen KN, St Jacques PJ, et al. Surgical Apgar score is associated with myocardial injury after noncardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2016;34:395-402.
124. Kragelund C, Grønning B, Køber L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005;352(7):666-675.
125. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-1021.
126. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-2174.
127. Duceppe E, Patel A, Chan MTV et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;21(172 (2)):96-104.
128. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: A systematic review and individual patien. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):170-180.

129. Parikh RH, Seliger SR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2015;48:247-253.
130. Park J, Yang K, Lee SH, et al. Comparison of acute and chronic myocardial injury in noncardiac surgical patients. *PLoS One*. 2020;15(7):203-206.
131. J M Argimon. The generation of a hypothesis in epidemiology. *Aten Primaria*. 1992;9(3):170-171.
132. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006;92(7):987-993.
133. Di Lullo L, House A, Gorini A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259-272.
134. McCullough PA. Coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):611-616.
135. Goodnough LT, Shander A. Patient Blood Management. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1367-1376.
136. Weber M, Luchner A, Manfred S, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34(11):853-862.
137. Grobden RB, Van Waes JAR, Leiner T, et al. Unexpected cardiac computed tomography findings in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1462-1468.
138. Gerstein NS, Carey MC, Cigarroa JE, et al. Perioperative aspirin management after POISE-2: Some answers, but questions remain. *Anesth Analg*. 2015;120(3):570-575.

- 139.** Jaam M, Hadi MA, Kheir N, et al. A qualitative exploration of barriers to medication adherence among patients with uncontrolled diabetes in Qatar: Integrating perspectives of patients and health care providers. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2205-2216.



ANNEXES

ANNEXES

ANNEX I. Variables demogràfiques i intraoperatòries dels pacients que van presentar PMI o CMI.

	PMI	CMI
Variables demogràfiques	N=15	N=31
Homes, n (%)	12 (80)	25 (80,6)
Edat, anys, mediana (percentil 25-75)	79 (75-85)	76 (69-82)
BMI, Kg/m ² , mediana (percentil 25-75)	27 (21 - 28)	26 (23 - 28)
Estat funcional, n (%)		
Parcialment depenent	3 (20)	12 (38,7)
Totalment depenent	2 (13,3)	2 (6,5)
Hàbit tabàquic, n (%)	3 (20,2)	7 (22,6)
Malaltia coronària, n (%)	7 (46,7)	11 (35,5)
Bypass coronari previ, n (%)		
< 5 anys	2 (13,3)	1(3,2)
> 5 anys	1 (6,7)	1 (3,2)
Stent coronari	1 (6,7)	1 (3,2)
Insuficiència cardíaca, n (%)	3 (20,0)	10 (32,3)
Arrítmia, n (%)	3 (20)	11 (35,5)
Valvulopatia, n (%)	6	7
Classe funcional ≤4 METs o no valorable	10 (66,7)	14 (45,2)
Malaltia vascular perifèrica, n (%)	5 (33,3)	18 (58,1)
Hipertensió pulmonar, n (%)	2 (13,3)	3 (9,7)
TEP previ, n (%)	1 (6,7)	1 (3,2)
Ictus, n (%)	2 (13,3)	7 (22,6)
MPOC, n (%)	4 (26,7)	7 (22,6)
HTA, n (%)	10 (66,7)	27 (87,1)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (60,0)	19 (61,3)
Dislipèmia, n (%)	8 (53,3)	17 (54,8)
Hepatopatia, n (%)	0 (0)	1 (3,2)
Malaltia renal crònica (eGFR <60ml/min/1,73m ⁻²), mediana (IQR)	9 (60)	24 (77,4)
ASA, n (%)		
I	0 (0)	0 (0)
II	0 (0)	2 (6,5)
III	15 (100)	20 (64,5)
IV	0 (0)	9 (29)

Medicació preoperatòria, n (%)		
AAS	8 (53,3)	13 (41,9)
Inhibidor P2Y12	1 (6,7)	3 (9,7)
AAS + inhibidor P2Y12	9 (60)	15 (48,4)
Anticoagulant oral	3 (20,0)	7 (22,6)
Antiagregant o anticoagulant oral + estatina	9 (60)	13 (41,9)
Estatines	10 (66,7)	17 (54,8)
B-bloquejant	6 (40)	10 (32,3)
IECAs	10 (66,7)	8 (25,8)
ARA II	2 (13,3)	11 (35,5)
Diürètics	5 (33,3)	15 (48,4)
Calci antagonistes	5 (33,3)	13 (41,9)
Nitrats	3 (20)	3 (9,7)
Hipoglicèmians orals	7 (46,7)	8 (25,5)
Insulina	3 (20)	13 (41,9)
Variables intraoperatòries		
Procediment quirúrgic, n (%)		
Cirurgia vascular	5 (33,3)	16 (51,6)
Cirurgia abdominal major	4 (26,7)	5 (16,1)
Cirurgia ortopèdica	3 (20)	3 (9,7)
Cirurgia urològica	1 (6)	3 (9,7)
Neurocirurgia	0 (0)	1 (3,2)
Cirurgia toràcica	0 (0)	0 (0)
Cirurgia ginecològica major	0(0)	0(0)
Cirurgia de raquis	3 (20)	3 (9,7)
Tipus d'anestèsia, n (%)		
General	9 (60)	12 (38,7)
Regional	4 (26,7)	14 (45,2)
General + regional	2 (13,3)	5 (16,1)
Durada cirurgia (min), mediana	234 (143 - 337)	160 (103 - 205)
Sagnat intraoperatori (mL), mediana	300 (200 - 600)	200 (100 - 300)

Abreviacions: ARA-II = antagonista del receptor de l'angiotensina, AAS = aspirina, ASA = American Society of Anesthesiologists, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HTA = hipertensió arterial, IECA= inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina, METs = metabolic equivalents, MINS = myocardial injury in noncardiac surgery, MPOC = malaltia pulmonar obstructiva crònica, TEP = tromboembolisme pulmonar.

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%) o mediana [IQR = rang interquartil, percentil 25-75].

ANNEX II. Factors de risc cardiovascular segons el procediment quirúrgic realitzat

	HTA	Diabetis	Malaltia coronària	ICC	Malaltia renal crònica	Malaltia vascular perifèrica	Ictus
Cirurgia Aorta oberta (N= 12)	8	3	3	0	1	8	1
	66,7%	25,0%	25,0%	0,0%	8,3%	66,7%	8,3%
Rep. Aneurisma endovascular (N=36)	26	8	16	2	7	27	3
	72,2%	22,2%	44,4%	5,6%	19,4%	75,0%	8,3%
Cirurgia vascular major (N=107)	89	57	25	18	34	100	21
	80,9%	51,8%	22,7%	16,4%	30,9%	90,9%	19,1%
Amputacions majors (N=15)	10	9	4	3	2	13	2
	66,7%	60,0%	26,7%	20,0%	13,3%	86,7%	13,3%
Endarterectomia carotídia (N=65)	57	36	16	3	17	44	39
	87,7%	55,4%	24,6%	4,6%	26,2%	67,7%	60,0%
Angioplàstia perifèrica (N=18)	13	8	2	2	6	17	2
	72,2%	44,4%	11,1%	11,1%	33,3%	94,4%	11,1%
Cirurgia duodeno-pancreàtica (N=51)	28	18	2	1	4	2	2
	54,9%	35,3%	3,9%	2,0%	7,8%	3,9%	3,9%
Resecció hepàtica (N=57)	28	19	7	2	5	4	3
	50,0%	33,9%	12,5%	3,6%	8,9%	7,1%	5,4%
Esofagectomia (N=10)	5	1	0	1	0	0	0
	50,0%	10,0%	0,0%	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cistectomia (N=42)	23	10	6	1	13	3	1
	54,8%	23,8%	14,3%	2,4%	31,0%	7,1%	2,4%
Cirurgia urològica major (no cistectomia) (N=40)	30	13	14	8	17	8	4
	78,9%	34,2%	36,8%	21,1%	44,7%	21,1%	10,5%
Lobectomia o reseccions pulmonars atípiques (N=24)	17	5	8	1	7	4	6
	70,8%	20,8%	33,3%	4,2%	29,2%	16,7%	25,0%
Cirurgia intraperitoneal (N=96)	74	42	35	13	39	23	21
	77,1%	43,8%	36,5%	13,5%	40,6%	24,0%	21,9%
Neurocirurgia major (N=10)	7	5	5	2	2	1	2
	70,0%	50,0%	50,0%	20,0%	20,0%	10,0%	20,0%
Cirurgia ortopèdica major (N=50)	40	20	24	17	23	3	13
	80,0%	40,0%	48,0%	34,0%	46,0%	6,0%	26,0%
Cirurgia ginecològica major (citorreductora) (N=52)	28	9	4	1	5	3	5
	53,8%	17,3%	7,7%	1,9%	9,6%	5,8%	9,6%
Cirurgia de raquis (N=56)	43	25	19	6	9	14	11
	76,8%	44,6%	33,9%	10,7%	16,1%	25,0%	19,6%
TOTAL (% mitjanes)	531	290	193	82	192	276	138
	71,1%	38,8%	25,8%	11,0%	25,7%	36,9%	18,5%

Abreviacions: HTA: Hipertensió arterial, ICC: insuficiència cardíaca congestiva

Les dades es presenten com a nombre de pacients (%)



ARTICLE PUBLICAT

ORIGINAL ARTICLE

Mortality and incidence of cardiovascular events in patients treated with aspirin and statins at one year after myocardial injury in noncardiac surgery: a prospective observational study

Sandra BELTRÁN de HEREDIA ¹*, Anna MASES ^{1,2}, Lluís RECASENS ³,
Sergi SABATÉ ⁴, Maria NÚÑEZ ¹, Laia BOSCH ¹, Lorena ROMAN ¹,
Mireia RUEDA ¹, Elia ALONSO ¹, Lluís GALLART ^{1,2,5}

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain; ²Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain; ³Department of Cardiology, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain; ⁴Departament of Anesthesiology and Intensive Care, Puigvert Foundation, Barcelona, Spain; ⁵Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

*Corresponding author: Sandra Beltrán de Heredia Marrodán, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Parc de Salut Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain. E-mail: sbeltrand@psmar.cat

ABSTRACT

BACKGROUND: Recommendations on the diagnosis and management of myocardial injury in noncardiac surgery (MINS) show remarkable variability. Mortality reports also vary. We aimed to describe mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular event (MACCE) rates in patients with silent MINS treated with postoperative aspirin-statin therapy and with cardiology follow-up.

METHODS: Prospective descriptive cohort study of patients aged 45 years or older scheduled for noncardiac surgery with high risk for cardiovascular complications from May 2017 to April 2019. Aspirin-statin therapy and cardiology follow-up were prescribed for patients with silent (asymptomatic) MINS. The primary outcome was one-year mortality in patients with silent MINS. Secondary outcomes were mortality in MINS patients with perioperative myocardial infarction (PMI) or chronic myocardial injury (CMI) and MACCE.

RESULTS: We identified 766 eligible patients and enrolled 747. MINS occurred in 166 patients (22.2%); 151 (91%) had silent MINS and 15 (9%) had PMI. Thirty-one patients (4.1%) had CMI. One-year mortality was higher in patients with silent MINS (22.5%) than in patients with no MINS (7.8%) ($P < 0.001$). One-year mortality rates in MINS patients with PMI or CMI were 27 and 19%, respectively. MACCE were more frequent in patients with silent MINS at 30 days and one year (18 and 25%) than in patients with no MINS (6 and 12%, respectively).

CONCLUSIONS: Rates of mortality and MACCE in patients with silent MINS were high despite aspirin-statin therapy and cardiology follow-up. Further prospective research is needed to assess new postoperative care protocols that might effectively improve outcomes.

(Cite this article as: Beltrán de Heredia S, Mases A, Recasens L, Sabaté S, Núñez M, Bosch L, *et al.* Mortality and incidence of cardiovascular events in patients treated with aspirin and statins at one year after myocardial injury in noncardiac surgery: a prospective observational study. *Minerva Anestesiologica* 2022;88:000-000. DOI: 10.23736/S0375-9393.22.16807-0)

KEY WORDS: Myocardial ischemia; Perioperative care; Postoperative complications; Troponin.

Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) after noncardiac surgery are a leading cause of postoperative morbidity and mortality.¹⁻³ Mortality associated

with myocardial injury in noncardiac surgery (MINS), the most common and underdiagnosed MACCE^{4,5} has similar mortality to perioperative myocardial infarction (PMI).^{6,7} MINS was

recently defined in terms of elevated cardiac troponin levels, although the high and low cut-off points for diagnosis vary.⁸ When diagnosed by troponin level, a MINS diagnosis can be either asymptomatic, evidenced by elevated findings alone (silent MINS), or accompanied by ischemic features (PMI).⁹

Recommendations on how to manage silent MINS are only beginning to emerge in nonsystematic reviews of the literature. These reviews^{4, 10-14} recommend cardiology evaluation and treatment with aspirin and/or statins to improve the prognosis in silent MINS. Such recommendations from the reviews are limited however, by their reliance on studies that report retrospective data,¹⁵⁻¹⁸ focus on narrow ranges of noncardiac surgeries,^{15, 16, 18-21} have high rates of patients lost to follow-up,^{6, 22, 23} describe clinical follow-up with weak or no treatment intensification after surgery,^{6, 24-26} use outcome measures related to PMI only but not to silent MINS,²⁷⁻²⁹ or include populations at low risk for cardiovascular complications.^{23, 27}

There is a lack of studies reporting mortality of silent MINS because this is usually mixed with symptomatic MINS (PMI). Also, to our knowledge no prospective studies that follow the recommendations of current guidelines have been published to date. The aim of this prospective study was to describe mortality in patients with silent MINS following a postoperative care regimen based on aspirin-plus-statin therapy and periodic cardiology follow-up. Secondary aims were to assess the incidences of MINS with ischemic features (PMI) and chronic myocardial injury (CMI) and their related mortality, and the incidences of MACCE. We also evaluated patient adherence to therapy after discharge.

Materials and methods

Study setting and design

This prospective observational cohort study enrolled consecutive patients undergoing intermediate or high-risk noncardiac surgery between May 2017 and April 2019 in a tertiary hospital. All patients were followed for one year after surgery. Data collection took place between May 1, 2017, and April 30, 2020. The study was ap-

proved by the research ethics committee (File number 2017/7193/I), on April 6, 2017. It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT 03133260; date of registration: 28 April 2017) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. This manuscript adheres to the applicable STROBE guidelines for observational studies. All patients received oral and written information about the study and provided written consent to participation before enrolment.

The study was supported by the Institutional Care Quality Improvement Project of Hospital del Mar. The funding was used for the creation of an electronic database and to enter all data into that database. The costs of troponin measurements were assumed by the hospital.

Study population

Patients aged 45 years or older who had an expected postoperative length of hospital stay of at least 24 hours and required general anesthesia and/or neuraxial blockade were eligible if they were scheduled to undergo: 1) high risk surgery; 2) intermediate-risk surgery and had a history of at least one cardiovascular disease or at least two clinical cardiovascular risk factors. Clinical cardiovascular diseases we looked for in the patient's history were coronary artery disease, cerebrovascular disease, heart failure, peripheral artery disease, or pulmonary embolism. Clinical cardiovascular risk factors considered were diabetes mellitus requiring treatment, chronic kidney disease with an estimated glomerular filtration rate <45 mL/min/1.73 m², functional capacity <4 metabolic equivalents (METs) or unknown, and intraoperative bleeding >600 mL.

High and intermediate levels of surgical risk were defined according to the guidelines of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care³⁰ and the American College of Cardiology/American Heart Association.³¹ (Supplementary Digital Material 1: Supplementary Table I).

Exclusion criteria were pregnancy or a second surgical procedure in a patient who previously underwent a noncardiac surgery while enrolled in the study.

Demographic and preoperative data were recorded during the preoperative visit with the anesthesiologist and later extracted from elec-

tronic medical records. Intraoperative data were obtained by the anesthesiologist assigned to the surgical procedure, and postoperative in-hospital data were prospectively recorded by the investigators, who checked electronic medical records daily to ensure the completeness of data collection. Thirty-day and one-year complications and pharmacologic treatment adherence were checked by telephoning the patient and consulting electronic medical records. All data were recorded in an electronic database (Microsoft Access).

Outcomes

The primary outcome of the study was one-year mortality in patients with silent MINS. Secondary outcomes were mortality in patients with PMI or CMI; the incidences of the composite MACCE (any MACCE other than silent MINS) and of individual MACCE components in patients with silent MINS; and the rate of adherence to the postoperative aspirin–statin therapy after discharge. All outcomes were defined and established before starting the study.

Measurements and diagnoses

High sensitivity troponin T (hsTnT) concentrations were obtained in the first 15 minutes after anesthetic induction (baseline) and postoperatively at three hours and once daily one, two and three days after surgery. Troponin was measured with an Elecsys System Modular Cobas e411 or Cobas e601 [Roche Diagnostics]. An electrocardiogram (ECG) was recorded when patients entered the postoperative intensive care recovery unit and repeated whenever the patient presented chest pain, ECG changes on the monitor or any other features suggestive of coronary ischemia.

MINS was diagnosed in patients with at least one hsTnT value ≥ 30 ng/L provided that there was a rise and/or fall of at least 20% of the baseline hsTnT concentration during surgery or within 30 days of surgery after exclusion of nonischemic etiologies (e.g. sepsis, pulmonary embolism). The cut-off point of 30 ng/L was defined according to VISION group's definition,⁵ and the variability of 20% to indicate that the myocardial injury was acute was defined according to recommendation of Thygesen *et al.*;³² PMI was

diagnosed in patients with defined MINS criteria who also showed symptoms of myocardial ischemia, new ischemic ECG changes, development of abnormal Q waves, imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischemic etiology, or identification of a coronary thrombus by angiography or on autopsy. The cardiologist responsible for care made the final diagnosis of PMI. Silent MINS was diagnosed in patients with the defined MINS criteria but no features of PMI during surgery or within 30 days. Finally, CMI was diagnosed in patients with at least one hsTnT value ≥ 30 ng/L provided that any rise and/or fall was less than 20% during surgery or within 30 days, excluding them from a diagnosis of MINS.^{5, 32} Thus, patients with myocardial injury included those with a diagnosis of MINS (silent MINS or with PMI,) or CMI. The MACCE components were as follows: nonfatal cardiac arrest, acute myocardial infarction, congestive heart failure, new cardiac arrhythmias, angina, stroke, cardiovascular death, and cerebrovascular death within the first postoperative year. (Supplementary Digital Material 2: Supplementary Text 1).^{9, 33}

Postoperative follow-up

Immediately after surgery an ECG was recorded, and the hsTnT concentration was again measured at three hours and one, two and three days or up to hospital discharge in patients with enhanced recovery. Patients diagnosed with MINS were interviewed to ask about clinical symptoms, a new ECG was recorded to detect changes, and a consultant cardiologist was asked to screen for PMI. If PMI was diagnosed, the hospital's standard myocardial infarction protocol was followed. Patients with silent MINS who could tolerate oral medication were prescribed 100 mg of aspirin and 40 mg of atorvastatin daily. In case of aspirin allergy, a P2Y12 platelet inhibitor (75 mg daily) could be prescribed, or while hospitalized, patients who could not tolerate any oral medication were given intravenous lysine acetylsalicylate (200 mg daily) until tolerance returned, at which time atorvastatin and aspirin were prescribed. For patients on long-standing oral P2Y12 inhibitor or anticoagulant therapy,

the cardiologist could decide whether or not to add aspirin according to bleeding risk.

After hospital discharge, patients with MINS were scheduled for outpatient cardiology follow-up, where additional tests and/or treatment modifications were carried out if the cardiologist considered them indicated.

Statistical analysis

Based on our data on the surgeries of interest in our hospital for the two years prior to this study, we expected to recruit about 1000 patients meeting the inclusion criteria in a two-year study. Taking into account that the incidence of MINS is reported to be around 8% to 20%,⁶ we would find between 100 and 200 patients with MINS.²⁵

Categorical variables were expressed as the number of cases and percentages and continuous variables as the median [IQR]. To compare continuous variables, we used the *t*-test or Mann Whitney *U* test as appropriate. To compare categorical variables for patients with silent MINS and patients with no injury, we used the Fisher exact test or the chi-squared test as appropriate.

An actuarial life table was also constructed to assess the probability of survival for patients with each of the three myocardial injury diagnoses (silent MINS, PMI, or CMI) vs. no injury.

Statistical analyses were performed using the R software, version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Data availability

The data associated with the paper are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

Results

A total of 766 patients were eligible, and 747 were enrolled and included for analysis (Figure 1). Demographic and clinical characteristics are shown in Table I, and treatment on admission is listed in online Supplementary Digital Material 3 (Supplementary Table II).

Incidences of silent MINS, PMI and CMI

MINS occurred in 166 of the 747 patients (22.2%); MINS was silent in 151 (91%) patients

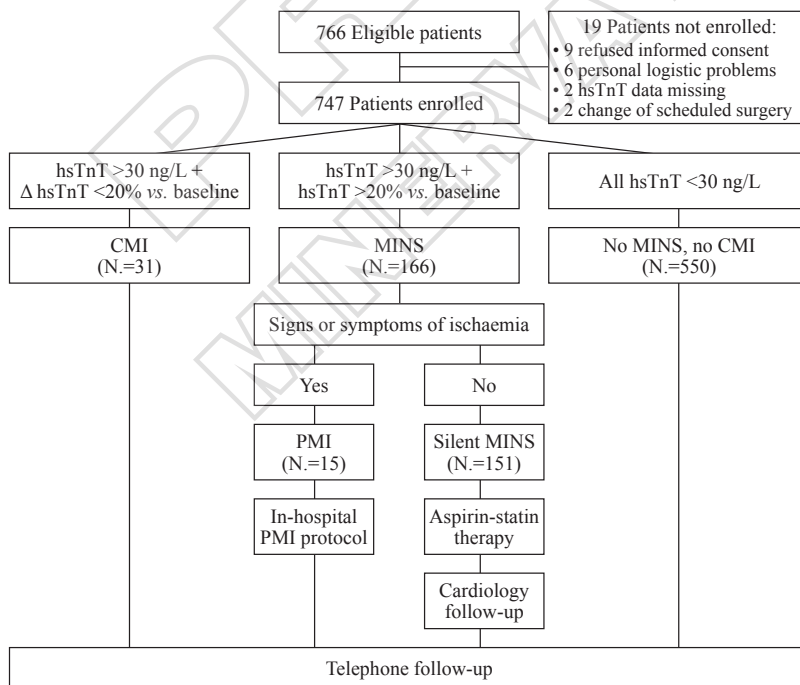


Figure 1.—Flow diagram showing enrollment, diagnostic groups and follow-up. CMI: chronic myocardial injury; hsTnT: high sensitive troponin T; MINS: myocardial injury in non-cardiac surgery; PMI: postoperative myocardial infarction.

TABLE I.—Preoperative data according to postoperative myocardial injury diagnosis.

	Silent MINS N.=151	No myocardial injury N.=550	P value
Male	111 (73.5)	356 (64.7)	0.051
Age (years)	74 [68 to 81]	70 [63 to 76]	<0.001
Functional status			<0.001
Nondependent	104 (68.6)	470 (85.5)	
Partially dependent	43 (28.7)	69 (12.5)	
Totally dependent	4 (2.7)	11 (2.0)	
Coronary artery disease	44 (29.1)	131 (23.8)	0.203
Coronary bypass			0.186
<5 years	9 (6.0)	26 (4.7)	
≥5 years	16 (10.6)	36 (6.5)	
Coronary stent	17 (11.3)	49 (8.9)	0.431
Heart failure	32 (21.2)	37 (6.7)	<0.001
Arrhythmia	48 (31.8)	77 (14)	<0.001
Abnormal ECG	42 (27.8)	117 (21.3)	0.100
Heart valve disease	32 (21.2)	62 (11.2)	<0.001
METs≤4 or unknown	76 (50.3)	135 (24.5)	<0.001
Peripheral artery disease	71 (47)	182 (33.1)	0.002
Pulmonary embolism	4 (2.6)	13 (2.4)	0.770
Stroke	27 (17.9)	102 (18.5)	0.906
COPD	34 (22.5)	95 (17.3)	0.155
Hypertension	131 (86.8)	363 (66)	<0.001
Diabetes mellitus	74 (49.0)	188 (34.2)	0.001
Dyslipidemia	89 (58.9)	307 (55.8)	0.517
CKD (eGFR<60 mL/min/1.73 m ²)	74 (49)	101 (18.5)	<0.001
ASA			<0.001
2	14 (9.3)	166 (30.2)	
3	121 (80.1)	364 (66.2)	
4	16 (10.6)	20 (3.6)	

Data are presented as number of patients (%) or median [IQR].

ASA: American Society of Anesthesiologists; CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ECG: electrocardiogram; eGFR: estimated glomerular filtration rate; METs: metabolic equivalents; MINS: myocardial injury in noncardiac surgery.

and 15 (9%) patients also had PMI. CMI was observed in 31 (4.1%) patients.

Patients with silent MINS were older, had worse functional status and more serious comorbid conditions than patients without myocardial injury (Table I). In contrast, the frequencies of previous coronary artery disease (CAD), coronary artery bypass, coronary stent and stroke were similar in both groups, as was the type of anesthesia. Vascular surgical procedures were associated with the highest incidence of silent MINS (Table II). A secondary analysis of this subgroup is presented in Supplementary Digital Material 4 (Supplementary Table III).

We also did an ad-hoc analysis of the possible relationship between hemodynamic changes and the occurrence of silent MINS in the full patient sample. We found that patients with postoperative hypotension, defined by a mean arterial pressure (MAP) <60 mmHg for 15 min in the first three

TABLE II.—Intraoperative descriptive data according to postoperative myocardial injury diagnosis.

	Silent MINS N.=151	No myocardial injury N.=550	P value
Surgical procedure			<0.001
Vascular	69 (45.7)	166 (30.2)	
Abdominal	28 (18.5)	176 (32)	
Urological	15 (9.9)	66 (12.0)	
Spinal	17 (11.3)	33 (6.0)	
Gynecologic	1 (0.7)	51 (9.3)	
Orthopedic	13 (8.6)	31 (5.6)	
Thoracic	6 (4.0)	19 (3.5)	
Neurosurgery	2 (1.3)	7 (1.2)	
Other	0 (0)	1 (0.2)	
Type of anesthesia			0.347
General	74 (49)	311 (56.5)	
Regional	36 (23.8)	93 (16.9)	
General + regional	41 (27.2)	146 (26.6)	
Surgical time (hours)	3.3 [2-5]	3.5 [2-5]	0.861
Blood loss (liters)	0.3 [0.2-0.5]	0.2 [0.1-0.4]	0.008

Data are presented as number of patients (%) or median [IQR].
MINS: myocardial injury in noncardiac surgery.

postoperative days, showed a significantly higher incidence of MINS ($P=0.001$). In contrast, patients with intraoperative hypotension ($\text{MAP}<60$ mmHg, also for 15 min) showed only a nonsignificant tendency to MINS ($P=0.07$) (Supplementary Digital Material 5: Supplementary Table IV).

Among the 15 patients with PMI only six had ischemic symptoms, but all of them presented signs of myocardial ischemia on ECG.

Mortality and MACCE incidences

One-year mortality in patients with silent MINS was significantly higher at 22.5% than in patients without myocardial injury (7.8%) ($P<0.001$). Mortality rates in patients with PMI and CMI were 26.7% and 19.4%, respectively (Figure 2, Supplementary Digital Material 6: Supplementary Table V).

Postoperative MACCE was more frequent in patients with silent MINS than in patients without injury (Table III). All individual MACCE components except stroke differed significantly between the silent MINS group and the patients without injury throughout follow-up.

Cardiologic assessment and adherence to interventions in patients with silent MINS

A postoperative ECG was recorded in 740 patients (99.1%). A cardiologist evaluated 128 of the 151 patients with silent MINS (84.8%). Reasons for this loss of follow up were death ($N=6$, 4%) or refusal and logistical problems ($N=17$, 11%). Among the 128 patients, 186 additional tests were performed as follows: 67 ECGs, 15

TABLE III.—Incidences of MACCE according to postoperative myocardial injury diagnosis.

	Silent MINS N.=151	No myocardial injury N.=550	P value
Any MACCE			
30 days	27 (18)	32 (6)	<0.001
1 year	38 (25)	68 (12)	<0.001
Individual MACCE components			
Non-fatal cardiac arrest			
30 days	3 (2)	0 (0)	0.008
1 year	4 (3)	1 (0.2)	0.004
PMI			
30 days	15 (10)	0 (0)	<0.001
1 year	19 (13)	6 (1)	<0.001
Angina			
30 days	2 (1)	6 (1)	0.644
1 year	14 (9)	18 (3)	0.003
Congestive heart failure			
30 days	10 (7)	10 (2)	0.004
1 year	18 (12)	23 (4)	<0.001
New arrhythmia			
30 days	8 (5.3)	13 (2)	0.054
1 year	13 (8)	20 (4)	0.070
Stroke			
30 days	2 (1)	5 (1)	0.644
1 year	2 (1)	9 (2)	0.635

Data are presented as number of patients (%).

MACCE: major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; MINS: myocardial injury in noncardiac surgery.

exercise stress tests, 34 pharmacologic stress tests, 61 echocardiograms and nine coronary angiograms. New cardiac diseases were diagnosed in 20 of the 151 patients with silent MINS, as follows: CAD, 10 (6.6%); pulmonary hypertension, 3 (2%); heart valve disease, 2 (1.3%); pericardial effusion, 2 (1.3%); right heart failure, 1 (<1%); and pacemaker dysfunction, 1 (<1%).

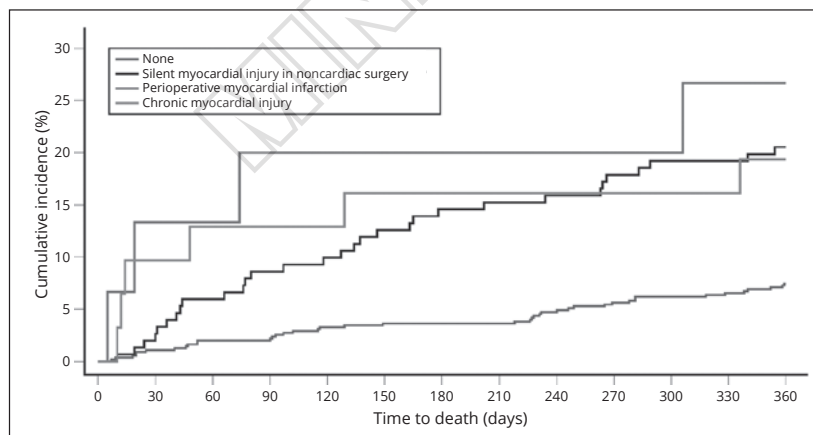


Figure 2.—Kaplan-Meier survival curve showing mortality according to postoperative myocardial injury diagnosis.

TABLE IV.—*Reported outpatient adherence to therapy of patients with silent MINS at two time points.*

	30 days N.=151*	1 year N.=128*
Antithrombotic therapy	135 (89.4)	106 (82.8)
APA	106 (70.2)	81 (63.3)
OAC	46 (30.5)	34 (26.6)
Statin therapy	107 (70.9)	93 (72.7)
Any antithrombotic + statin	105 (69.5)	87 (67.9)

Data are presented as number of patients (%).

APA: antiplatelet agents; OAC: oral anticoagulants.

*Number of patients with silent MINS who were alive at the time shown.

Coronary angiography was performed in 12 of the 151 patients with silent MINS (8%), leading to a percutaneous coronary intervention in seven patients (5.2%) and coronary surgical revascularization in two patients (1.3%). No coronary treatment was undertaken in three patients: one of these patients had severe aortic valve stenosis but no significant CAD, and two had advanced neoplasms.

Outpatient adherence to all therapy prescribed was reported by 69.5% at 30 days and by 68% at one year. Details about treatments and adherence are shown in Table IV. Nonadherence to the aspirin-plus-statin treatment in 46 patients at 30 days and 41 patients at one year postoperatively was due to administrative failure to include the prescriptions on hospital discharge, patient refusal, or poor communication between the hospital and the primary care physician, who stopped MINS therapy.

Discussion

This prospective study has 3 main findings. First, rates of mortality and MACCE in patients with silent MINS were high despite a specific postoperative care regimen. Second, our definition of silent MINS was helpful for discriminating between MINS without clinical features of ischemia (silent MINS) and MINS with ischemic features (PMI), both usually diagnosed as MINS with no distinction. Third, routine perioperative troponin measurement and identification of silent MINS in patients at high risk for cardiovascular complications allowed the cardiologist to diagnose hidden cardiovascular disorders.

The incidence of MINS in our study was similar to the upper range of findings reported previously based on studies that recruited patients

with high cardiovascular risk factors or undergoing less risky surgeries but with patient-related cardiovascular risk.^{6, 13, 19, 23, 34} A lower incidence was reported in a study in a more heterogeneous population that included patients at less risk of cardiovascular complications.⁵

Mortality was significantly higher in our patients with silent MINS (22.5%) than in patients without myocardial injury (7.8%) but similar to MINS-related mortality previously reported^{6, 23} in spite of the specific care program prescribed for our patients. Adherence to the prescribed postoperative regimen was good, at around 70% during the year of follow-up, and higher than has been previously reported,^{16, 19, 35} strongly suggesting that mortality was not due to non-adherence of patients with silent MINS.

Our results underline the clinical seriousness of silent MINS and the interest of troponin screening, cardiology assessment and follow-up. The literature suggests, the occurrence of MINS is due to an imbalance between oxygen supply and consumption in myocardial cells during surgery or in the early postoperative days due to perioperative stress (anesthetic and surgical) caused by hemodynamic changes, hypoxemia, bleeding, pain or hypercoagulability.³⁶ Therefore, an integrated perioperative approach would probably be the better strategy for improving the prognosis in these patients. However, the best postoperative treatment regimen to improve the prognosis in high-risk patients remains to be determined.

Asymptomatic CAD was detected postoperatively in 14 patients with MINS (8.4%); before surgery, CAD was known to be present in 51 of the patients who developed MINS (31%), meaning that in total 65 of our patients with MINS (40%) had CAD. This CAD incidence is close to that of a previous report that diagnosed significant CAD in 23 of 46 of patients with MINS (50%) using coronary computed tomography angiography.³⁷ The diagnostic approach we used, relying on cardiology assessment of patients diagnosed with silent MINS was carried out by cardiologists already on staff; thus, the protocol introduced little change in cost of care. In other hospital systems, the strategy might prove to be more costly if consultants had to be called in. For hospitals like ours, however, we think this strat-

egy for identifying patients with CAD is promising and is likely to prove cost-saving in the long run, a hypothesis that must be tested.

Risk for MACCE was higher in patients with silent MINS, as previously reported.^{5, 38, 39} Interestingly, however, the stroke incidence was no higher in our patients with silent MINS than in those with no myocardial injury, in contrast with findings from the VISION Study.⁵ This difference could be attributable to our recruitment of patients at high surgical and cardiovascular risk, whereas the VISION study recruited a general population. Our results suggest that MINS and cardiac events do not seem to overlap stroke events epidemiologically. Nonetheless, given that stroke was a secondary outcome in our study, further studies are needed to confirm our results.

We limited our aspirin-statin protocol to patients with risk factors and intra- or postoperative silent MINS, exercising caution because the POISE-2 Trial²⁷ had found that perioperative aspirin conferred increased risk of major bleeding. Our treatment protocol was consistent with recommendations in several reviews of MINS when the study was designed^{4, 14} and others published later.¹¹⁻¹³ One randomized placebo-controlled trial published while we were still recruiting did show that dabigatran was effective in reducing cardiovascular complications after noncardiac surgery,²² but we maintained the same treatment protocol for consistency. Further studies are needed to clarify the best treatment for patients with silent MINS.

The definition of silent MINS based on troponin concentration that we applied has not been previously used to our knowledge. We chose this definition because the current definition of MINS includes two entities: 1) myocardial infarction (troponin elevation with clinical evidence of myocardial ischemia); and 2) acute myocardial injury that does not satisfy the definition of myocardial infarction (troponin elevation without clinical evidence). We suggest that this second definition could be reframed as silent MINS, providing clinicians with a more practical, intuitive term.^{9, 12} Our definition of MINS was based on VISION study.⁵ We added a requirement for 20% variability as a MINS diagnosis criterion, consistent with the study of Thygesen *et al.*³² because it differentiates chronic from acute myocardial

injury, which was not reflected in the VISION definition. Multiple definitions of MINS have been used in different publications,^{9, 13, 27, 40} and no clear consensus has emerged for the moment.⁸ Such differences in diagnostic criteria complicate the comparison between studies.

Limitations of the study

A limitation of this study is the postoperative treatment adherence of 70%, although this value is higher than the 50% average treatment adherence for chronic illnesses reported by WHO.⁴¹ Another limitation was that this study was conducted at a single tertiary hospital, possibly affecting the generalizability of our findings. We hypothesize, however, that similar results would be obtained in a comparable population.

Conclusions

Rates of mortality and the incidence of MACCE in patients with silent MINS remained high in this cohort even with treatment with aspirin or an equivalent antithrombotic agent plus a statin supervised by a cardiologist on follow-up. Postoperative cardiologic assessment might be a good strategy for diagnosing CAD in patients found to have silent MINS. Further prospective research is needed to define care protocols that might effectively improve patient outcomes.

What is known

- Mortality and major cardiovascular and cerebrovascular postoperative events associated with MINS are high.
- MINS was recently defined in terms of elevated cardiac troponin levels.

What is new

- Mortality in silent MINS is high despite specific postoperative treatment.
- The concept of silent MINS distinguishes asymptomatic injury from postoperative myocardial infarction.
- Diagnosing silent MINS can help identify hidden cardiovascular disease.

References

- Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol* 2017;2:181–7.
- Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936–44.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, *et al.*; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523–8.
- Mauermann E, Puelacher C, Lurati Buse G. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:403–12.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, *et al.*; Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluation (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluation (VISION) Investigators; Appendix 1. The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluation (VISION) Study Investigators Writing Group; Appendix 2. The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluation Operations Committee; Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluation VISION Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564–78.
- Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szargary L, Marbot S, Lampart A, *et al.*; BASEL-PMI Investigators. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018;137:1221–32.
- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, *et al.*; Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–304.
- Chew MS, Puelacher C. Myocardial injury after noncardiac surgery: facts, fallacies and how to approach clinically. *Curr Opin Crit Care* 2021;27:670–5.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.*; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
- Miccichè V, Baldi C, De Robertis E, Piazza O. Myocardial injury after non-cardiac surgery: a perioperative affair? *Minerva Anestesiologica* 2018;84:1209–18.
- DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, de Lemos JA, Arbab-Zadeh A, Newby LK, *et al.* Assessment and treatment of patients with type 2 myocardial infarction and acute nonischemic myocardial injury. *Circulation* 2019;140:1661–78.
- Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2020;41:3083–91.
- Puelacher C, Bollen Pinto B, Mills NL, Duceppe E, Popova E, Duma A, *et al.* Expert consensus on peri-operative myocardial injury screening in noncardiac surgery: A literature review. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38:600–8.
- De Hert S, Moerman A, De Baerdemaeker L. Postoperative complications in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:357–64.
- Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, Ibanes C, Goarin JP, Landais P, *et al.* The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2014;119:1053–63.
- De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, Stone DH, Adams J, Bertges DJ, *et al.*; Vascular Study Group of New England. Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg* 2014;59:1615–21, 1621.e1.
- Pearse RM, Beattie S, Clavien PA, Demartines N, Fleisher LA, Grocott M, *et al.*; International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016;117:601–9.
- van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, Kemperman H, de Borst GJ, Peelen LM, *et al.*; Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation* 2013;127:2264–71.
- Hua A, Pattenden H, Leung M, Davies S, George DA, Raubenheimer H, *et al.* Early cardiology assessment and intervention reduces mortality following myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). *J Thorac Dis* 2016;8:920–4.
- Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Profitis K, Savige J, Lim WK. Does cardiology intervention improve mortality for post-operative troponin elevations after emergency orthopaedic-geriatric surgery? A randomised controlled study. *Injury* 2012;43:1193–8.
- Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, Stone DH, Kalish J, DeMartino RR, *et al.*; Vascular Study Group of New England. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *J Vasc Surg* 2015;61:126–33.
- Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccari BM, *et al.*; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2325–34.
- van Waes JA, Grobbee RB, Nathoe HM, Kemperman H, de Borst GJ, Peelen LM, *et al.*; Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. One-Year Mortality, Causes of Death, and Cardiac Interventions in Patients with Postoperative Myocardial Injury. *Anesth Analg* 2016;123:29–37.
- Berwanger O, de Barros E Silva PG, Barbosa RR, Precoma DB, Figueiredo EL, Hajjar LA, *et al.*; LOAD Investigators. Atorvastatin for high-risk statin-naïve patients undergoing noncardiac surgery: The Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J* 2017;184:88–96.
- Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, Biccari B, Srinathan SK, Szczeklik W, *et al.*; VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J* 2016;37:177–85.
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004;291:2092–9.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K,

Alonso-Coello P, Kurz A, *et al.*; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494–503.

28. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, Virani SS, Levine GN, Nambi V, *et al.* Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA* 2021;325:1545–55.

29. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Apple FS, Goldman S, Pierpont G, *et al.* Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: results of the CARP trial. *Eur Heart J* 2008;29:394–401.

30. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, *et al.*; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–431.

31. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, *et al.*; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e77–137.

32. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, *et al.*; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252–7.

33. Sabaté S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, *et al.*; ANESCARDIOCAT Group. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011;107:879–90.

34. Chapman AR, Shah AS, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, *et al.* Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;137:1236–45.

35. Chen JF, Smilowitz NR, Kim JT, Cuff G, Boltunova A, Toffey J, *et al.* Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2019;279:1–5.

36. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015;373:2258–69.

37. Grobbee RB, van Waes JA, Leiner T, Peelen LM, de Borst GJ, Vogely HC, *et al.*; CHASE Investigators. Unexpected cardiac computed tomography findings in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg* 2018;126:1462–8.

38. Mol KH, Hoeks SE, Liem VG, Stolker RJ, van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. *Int J Cardiol* 2019;280:8–13.

39. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gögenur I. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2016;117:559–68.

40. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, Devereaux PJ, Maron BA, Newby LK, *et al.* Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e287–305.

41. Jaam M, Hadi MA, Kheir N, Mohamed Ibrahim MI, Diab MI, Al-Abdulla SA, *et al.* A qualitative exploration of barriers to medication adherence among patients with uncontrolled diabetes in Qatar: integrating perspectives of patients and health care providers. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:2205–16.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Funding.—This study was supported by the Institutional Care Quality Improvement Project of Hospital del Mar. The funding helped with data collection.

Authors' contributions.—Sandra Beltrán de Heredia Marrodán: design of the study, acquisition, analysis and interpretation of the data, drafting the manuscript; Anna Mases.: design of the study, acquisition, analysis and interpretation of the data, revising the manuscript critically for important intellectual content; Lluís Recasens: design of the study, revising the manuscript critically for important intellectual content; Sergi Sabaté: design of the study, analysis and interpretation of the data, revising the manuscript critically for important intellectual content; Maria Núñez, Laia Bosch, Lorena Román, Mireia Rueda and Elia Alonso: design of the study, acquisition of the data, revising the manuscript critically for important intellectual content; Lluís Gallart: analysis and interpretation of the data, revising the manuscript critically for important intellectual content and clinical implications.

Congresses.—Preliminary results of this paper were presented at the Euroanaesthesia Meetings held online on October 28-30, 2020 and in Munich on December 17-19, 2021.

Acknowledgments.—The authors acknowledge Mary Ellen Kerans for proofreading versions of the manuscript. The authors also acknowledge the help of participating investigators Amanda Bachero and Ariadna Vallés, who collected data.

History.—Article first published online: _____ . - Manuscript accepted: August 24, 2022. - Manuscript revised: August 2, 2022. - Manuscript received: June 8, 2022.

Supplementary data.—For supplementary materials, please see the HTML version of this article at www.minervamedica.it

