



Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**Lesión miocárdica tras la cirugía
no cardíaca:
Análisis de la cohorte española del
estudio VISION.**

TESIS DOCTORAL

Pilar Paniagua Iglesias.

Directores: Xavier León Vintró y Pablo Alonso Coello.

Noviembre 2015

Agradecimientos

A mis padres M^a Encarnación y Juan por su amor y sacrificio incondicional, sin ellos nada de lo que ahora soy hubiera sido.

A Ramón, mi marido, compañero y amigo, por su honestidad, capacidad de adaptación y espíritu constructivo.

A mis hijas Sara y Marta, el motor de mi ilusión y la mejor fuente de energía que conozco.

Y por supuesto, a la medicina por ser pasión e inspiración para mí.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un gran número de personas a las que quiero expresar mi más sincero agradecimiento, en especial :

Al Dr Xavier León por su entusiasmo y generosidad dirigiendo esta tesis y por estar siempre dispuesto a ayudarme.

Al Dr Pablo Alonso, por animarme en todo momento a emprender esta aventura y dirigir con esmero y rigor esta tesis.

A la Dra M^a Victoria Moral Garcia directora del servicio de anestesiología y reanimación. A ella le debo sin duda haber llegado hasta aquí, pues un buen día me dio la oportunidad de liderar proyectos como el que hoy se ha convertido en mi tesis doctoral. Su capacidad de trabajo ha sido siempre un ejemplo para mí.

A Todos los compañeros del servicio de epidemiología y cardiología que han hecho posible con su esfuerzo y dedicación, que este y otros muchos proyectos en el campo de la medicina perioperatoria hayan visto la luz. Especialmente al Dr Gerard Urrutia, Dr Pablo Alonso, a la Dra Ekaterina Popova, a la Dra Sonia Mirabet, al Dr Jesús Alvarez y al Sr René Acosta.

Al Dr PJ Deveraux investigador principal del estudio Vision por permitirme analizar los datos de la cohorte española y animarme en todo momento a seguir participando en sus proyectos.

A todos los compañeros que participaron en el estudio Vision, y especialmente a los compañeros de Madrid por permitirme analizar sus datos: A los doctores/as Mari Luz Maestre, Raúl Gonzalez, Adrià Font, Sonia Mirabet, Marta De Antonio, Marcial Villamor, Xavier Pelaez ,M^a José Ferre, Cecilia Martínez y Miguel Santaló (Barcelona) y a los Doctores Ignacio Garutti, Patricia Cruz, Carmen Fernández, Susana Díaz, Teresa del Castillo, Angeles de Miguel, Manuel Muñoz, Maria Palencia , Patricia Piñeiro, Alberto Varela, Maria del Barrio, Gabriel Cusati, Alejandro Fernández, Maria Jose Membrillo y Hector Bueno (Madrid).

Y por último a todos los compañeros de trabajo y los amigos que siempre me han demostrado su apoyo por este y otros proyectos de investigación en los que he participado, sin duda su huella está también presente aquí.

Cita

“Es un error pensar que la práctica de mi arte se ha vuelto fácil para mí. Le aseguro, querido amigo, nadie estudia tanto como yo”.

Wolfgang Amadeus Mozart

Compositor y músico austríaco

27 de enero de 1756 - 5 de diciembre de 1791

ÍNDICE

Agradecimientos.....	3
Cita.....	5
ÍNDICE	7
1. Resumen
1. Resumen	11
1.1. Resumen.....	11
1.2. Resum	12
1.3. Abstract	13
2. Introducción
2. Introducción	19
2.1. Complicaciones cardiovasculares peroperatorias y su asociación con la mortalidad tras la cirugía no cardíaca.....	20
2.2. Fisiopatología del infarto de miocardio peroperatorio.....	24
2.3. Características del Infarto de miocardio peroperatorio	33
2.4. Lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca.....	39
2.5. Evaluación del riesgo cardiovascular peroperatorio	41
2.5.1. Capacidad funcional	42
2.5.2. Índices clínicos de riesgo	43
2.5.3. Biomarcadores cardíacos	48
2.5.4. Pruebas diagnósticas no invasivas	50
2.5.5. Angiografía invasiva.....	52
2. Objetivos
3. Objetivos	57
3.1. Objetivos generales.....	57
3.2. Objetivos específicos.....	57
4. Métodos.....	59
4. Métodos.....	61
4.1. Diseño del estudio y criterios de elegibilidad.....	61
4.2. Reclutamiento de pacientes	62
4.3. Recogida de datos	62
4.4. Seguimiento	65
4.5. Análisis estadístico.....	65
6. Resultados.....
5. Resultados.....	71
5.1. Características de la población estudiada	71
5.2. Incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores y su asociación con la mortalidad a los 30 días de la cirugía	76
5.3. Comparación de la incidencia de complicaciones observada con la esperada en base al índice de riesgo cardíaco revisado	78
5.4. Características y factores predictores independientes de lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca.....	80

5.4.1. Características de los pacientes con lesión miocárdica tras la cirugía	80
5.4.2. Factores predictores independientes de lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca.....	84
5.5. Estratificación del riesgo de padecer una lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca	86
5.6. Factores peroperatorios predictores de mortalidad a los 30 días de la cirugía no cardíaca.....	88
6. Discusión	91
6.1. Resultados principales.....	91
6.2. Relación de estos resultados con los publicados previamente	92
6.2.1. Incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores.....	92
6.2.2. Comparación de la incidencia de CCVM observada con la esperada en base al IRCR	95
6.2.3. Factores peroperatorios predictores independientes de lesión miocárdica y muerte tras la cirugía no cardíaca.....	97
6.2.4. Análisis de partición recursiva.....	101
6.3. Fortalezas y limitaciones.....	102
6.4. Implicaciones para la práctica y la investigación	104
7. Conclusiones.....	109
8. Bibliografía	113
9. Anexos	123
9.1. Anexo 1: Abreviaturas.....	123
9.2. Anexo 2: Índices de Riesgo.....	124
9.2.1. Índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR); Índice de Lee ¹⁷	124
9.2.2. Índice Anescardicat de complicaciones cardiovasculares postoperatorias ¹²	126
9.2.3. New ACS NSQIP® Surgical Risk Calculator de complicaciones postoperatorias. .	127
9.2.4. Estimación del riesgo quirúrgico según el tipo de cirugía	128
9.3. Anexo 3: Definición de las características basales de los pacientes y de los tipos de cirugía	129
9.4. Anexo 4: Definición de las complicaciones cardiovasculares mayores.....	133
9.5. Anexo 5: Análisis de partición recursiva.	135

1. Resumen

1. Resumen

1.1. Resumen

Antecedentes: Las complicaciones cardiovasculares mayores (CCVM) son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca. La complicación más frecuente es la lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca (LMCN), definida como cualquier pico del valor de troponina T (TnT) \geq 0,03ng/mL, atribuido a isquemia y que ocurre durante los 30 primeros días tras una cirugía no cardíaca.

Objetivos: Determinar en nuestro entorno la incidencia actual de CCVM, comparar la frecuencia de complicaciones observada con la esperada de acuerdo con el índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR), determinar los factores predictores independientes de LMCN y de muerte a los 30 días de la cirugía e identificar a los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer una LMCN.

Metodología: Análisis de la información derivada de la cohorte prospectiva multicéntrica internacional VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients cohort Evaluation), de la que se han seleccionado los datos de los dos hospitales españoles participantes. Se incluyeron pacientes de 45 años o mayores intervenidos de cirugía no cardíaca programada o urgente y que requerían al menos una noche de ingreso. Se hicieron determinaciones de TnT entre las 6 y las 12 horas de la cirugía y el primer, segundo y tercer días posoperatorios. El desenlace principal fue la proporción de CCVM (LMCN, insuficiencia cardíaca, ictus, fibrilación auricular de nueva aparición y muerte) a los 30 días de la cirugía.

Resultados: De los 3.629 pacientes incluidos, el 7% presentó al menos una de las CCVM. La mortalidad a los 30 días de la cirugía en los pacientes que sufrieron alguna CCVM fue del 12,3%. La frecuencia de CCVM fue más de 6 veces superior a la esperada de acuerdo con el IRCR (6,3; IC 99% 5,3-7,5). La LMCN fue la CCVM más frecuente (5%). El análisis de regresión identificó ocho factores predictores independientes de LMCN: la insuficiencia renal, el valor de hemoglobina preoperatorio, el índice de riesgo cardíaco revisado, el tipo de

cirugía (ortopédica o vascular), la historia previa de trombosis, la fibrilación auricular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y la diabetes. El poder discriminativo del modelo medido con la curva de ROC fue bueno (Área bajo la curva=0,832 IC 95% 0,798-0,865). La LMCN fue el principal factor de riesgo independiente de muerte a los 30 días de la cirugía (OR 4,4; IC 95%, 2,1-9,2). Mediante un análisis de partición recursiva se identificaron como pacientes con mayor riesgo de padecer una LMCN aquellos con un filtrado glomerular inferior a 44ml/min/1,73m² y un IRCR superior a II.

Conclusiones: En pacientes adultos intervenidos de cirugía no cardíaca las CCVM son frecuentes y se asocian a una sustancial mortalidad a los 30 días de la cirugía. La LMCN es la complicación más frecuente y es un potente predictor independiente de mortalidad. De entre los factores de riesgo de LMCN, el valor de hemoglobina preoperatorio es el único modificable. El filtrado glomerular junto con el IRCR identifican a los pacientes con mayor riesgo de padecer una LMCN, en estos pacientes se deberían extremar las medidas de vigilancia y cuidado peroperatorias.

1.2. Resum

Antecedents: Les complicacions cardiovasculars majors (CCVM) són la principal causa de morbimortalitat en els pacients intervinguts de cirurgia no cardíaca. La complicació més freqüent és la lesió miocàrdia després de la cirurgia no cardíaca (LMCN), definida com qualsevol pic del valor de troponina T (TnT) $\geq 0,03$ ng/ml atribuït a isquèmia i que ocorre durant els 30 primers dies de la cirurgia no cardíaca.

Objectius: Determinar al nostre entorn la incidència actual de CCVM, comparar la freqüència de complicacions observada amb l'esperada d'acord amb l'índex de risc cardíac revisat (IRCR), determinar els factors predictors independents de LMCN i de mort als 30 dies de la cirurgia i identificar els pacients que presenten un major risc de patir una LMCN.

Metodologia: Anàlisi de la informació derivada de la cohort prospectiva multicèntrica internacional VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation), de la qual s'han seleccionat les dades dels dos

hospitals espanyols participants. Es van incloure pacients de 45 anys o majors intervinguts de cirurgia no cardíaca programada o urgent i que requerien al menys una nit d'ingrés. Es van fer determinacions de TnT entre les 6 i les 12 hores de la cirurgia i en el primer, segon i tercer dies postoperatoris. L'esdeveniment principal va ser la proporció de CCVM (LMCN, insuficiència cardíaca, ictus, fibril·lació auricular de nova aparició i mort) als 30 dies de la cirurgia.

Resultats: Dels 3.629 pacients inclosos, el 7% va presentar al menys una de les CCVM. La mortalitat a 30 dies de la cirurgia en els pacients que van patir alguna CCVM va ser del 12,3%. La freqüència de CCVM va ser més de 6 vegades superior a l'esperada d'acord amb l'IRCR (6,3; IC95%, 5,3-7,5). La lesió miocàrdia va ser la CCVM més freqüent (5%). L'anàlisi de regressió va identificar vuit factors predictors independents de LMCN: la insuficiència renal, el valor d'hemoglobina preoperatori, l'índex de risc cardíac revisat, el tipus de cirurgia (ortopèdica o vascular), la història prèvia de trombosi, la fibril·lació auricular, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, i la diabetis. El poder discriminatiu del model mesurat amb la corba ROC va ser bo (Àrea sota la corba=0,832 IC 95% 0,798-0,865). La LMCN va ser el principal factor de risc independent de mort a 30 dies de la cirurgia (OR 4,4; IC 95%, 2,1-9,2). Mitjançant un anàlisi de partició recursiva s'identificaren com a pacients amb major risc de patir una LMCN aquells amb un filtrat glomerular inferior a 44ml/min/1,73m² i un IRCR superior a II.

Conclusions: En pacients adults intervinguts de cirurgia no cardíaca les CCVM són freqüents i s'associen a una substancial mortalitat a 30 dies de la cirurgia. La LMCN és la complicació més freqüent i és un potent predictor independent de mortalitat. Entre els factors de risc de LMCN, el valor d'hemoglobina preoperatori és l'únic modificable. El filtrat glomerular juntament amb l'IRCR identifiquen als pacients amb major risc de patir una LMCN, en aquests pacients s'haurien d'extremar les mesures de vigilància i cura peroperatories.

1.3. Abstract

Background: Major adverse cardiovascular events (MACE) are the leading cause of serious morbidity and mortality in patients undergoing noncardiac surgery. The most common complication is myocardial injury after non cardiac surgery (MINS),

defined as a peak troponin T level (TnT) of 0.03 ng/ml or greater judged due to myocardial ischemia, that occurs during or within 30 days after noncardiac surgery.

Objectives: To determine in our environment the current incidence of MACE, to compare the observed event rates to the expected event rates according to the revised cardiac risk index (RCRI), to identify risk factors for MINS and death at 30 days after surgery and to identify patients at increased risk for MINS.

Methodology: Analysis of the information derived from the international multicentre prospective cohort evaluation *VISION* (The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation) Data from the two participating Spanish hospitals were selected. Eligible patients were aged 45 yr. or older underwent elective or urgent/emergency noncardiac surgery. Patients were excluded who did not require an overnight hospital admission after surgery. Patients' TnT levels were measured 6 to 12 hours after surgery and on days 1, 2, and 3 after surgery. The main outcome was the proportion of MACE (MINS, heart failure, stroke, new onset atrial fibrillation and death) from admittance to 30 days after surgery.

Results: Of the 3.629 patients included, 7% had at least one MACE. The 30-day mortality in patients who suffered at least one MACE was 12.3%. Observed event rates were 6 fold higher (6,3; IC99%, 5,3-7,5) than the expected event rates according to the RCRI. Myocardial injury was the most frequent MACE (5%). The regression model identified eight independent predictors of MINS: Renal insufficiency, preoperative haemoglobin value, the revised cardiac risk index, type of surgery (orthopaedic or vascular), previous history of thrombosis, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, and diabetes. The discriminative power of the model measured by ROC curve was good (area under the curve = 0.832 95% CI 0.798 to 0.865). MINS was a strong independent predictor of 30-day mortality (OR 4,4; 95% CI, 2,1 to 9,2). A Recursive Partitioning Analysis (RPA) identified those patients with the highest risk for MINS as patients with a glomerular filtration rate below 44ml / min / 1.73m² and a RCRI greater than II.

Conclusion: In adult patients undergoing noncardiac surgery MACE are frequent and associated with substantial mortality at 30 days after surgery. MINS is the

most common complication and it is a strong independent predictor of mortality. Among risk factors for MINS, preoperative haemoglobin level is the only modifiable. Glomerular filtration along with RCRI identify patients at increased risk for MINS. Surveillance measures and perioperative care should be tightened in these patients.

2. Introducción

2. Introducción

En las últimas décadas la cirugía no cardíaca ha experimentado sustanciales avances en el tratamiento y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Como resultado de ello, el número de pacientes que son intervenidos ha aumentado considerablemente. Actualmente, se interviene de cirugía no cardíaca cada año a más de 200 millones de pacientes en todo el mundo. Sin embargo, su edad y comorbilidades asociadas también han aumentado y más de 1 millón de estos pacientes muere en los 30 días siguientes a la cirugía¹.

En Europa se practican aproximadamente 19 millones de intervenciones de cirugía mayor por año, el 30% de las cuales (5,7 millones) son procedimientos quirúrgicos complejos en pacientes con comorbilidad cardiovascular asociada. Se estima que cada año en Europa ocurren al menos 167.000 complicaciones cardíacas en procedimientos quirúrgicos no cardíacos, y de estas complicaciones 19.000 son potencialmente mortales².

Datos de la cohorte EUSOS³ de pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca en 498 hospitales de 28 países europeos, demuestran que la mortalidad hospitalaria global asociada a procedimientos quirúrgicos en pacientes no seleccionados es del 4% (del 3,8% en España), superior a la que se esperaba, aunque con gran variabilidad entre países, oscilando entre el 2% en Finlandia y el 18% en Polonia. Entre los factores implicados en esta alta mortalidad se hallan la calidad de los cuidados peroperatorios y concretamente la escasa proporción de pacientes que son admitidos en las unidades de cuidados intensivos a pesar de su alto riesgo de muerte. Aunque hubo una gran variabilidad de unos centros a otros en este sentido, el 73% de los pacientes que murieron no fueron ingresados en ningún momento en una unidad de cuidados intensivos.

Las complicaciones cardio vasculares mayores (CCVM) son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca. La lesión miocárdica (ver apartado 2.4) definida como un valor de TnT $\geq 0,03$ ng/mL de

etiología isquémica que ocurre en los primeros 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca y que por tanto incluye el infarto agudo de miocardio y las elevaciones de troponinas sin criterios de infarto pero con valor pronóstico en cuanto a mortalidad a los 30 días de la cirugía no cardíaca, no se incluía hasta ahora como tal en la mayoría de estudios de prevalencia dada su reciente descripción, pero es una de las complicaciones cardiovasculares después de la cirugía no cardíaca más frecuente (8%) y con mortalidad asociada más elevada (10%)⁴.

El objetivo de esta tesis es determinar, por una parte, la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores tras la cirugía no cardíaca, especialmente la incidencia de lesiones miocárdicas, y su repercusión en cuanto a tiempo de estancia hospitalaria y morbimortalidad a los 30 días de la cirugía y por otra, determinar aquellos factores peroperatorios que nos permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer una lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca. El análisis se ha hecho con los datos de la cohorte española del estudio VISION (*The Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation*).

2.1. Complicaciones cardiovasculares peroperatorias y su asociación con la mortalidad tras la cirugía no cardíaca

Los pacientes que se intervienen de cirugía no cardíaca tienen riesgo de presentar complicaciones cardio y cerebrovasculares mayores (Paro cardíaco no fatal, infarto agudo de miocardio no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia de nueva aparición e ictus no fatal) que en muchas ocasiones amenazan la vida del paciente.

Un 15-25% de los pacientes que padecen un infarto de miocardio (IM) después de una cirugía no cardíaca mueren antes del alta hospitalaria^{5,6} Además, el IM es un factor de riesgo independiente de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fatal en los 6 meses que siguen a la cirugía (Hazard Ratio (HR) 18; Intervalo de confianza (IC) 95% 6-57)⁷ Al mismo tiempo, los pacientes que sufren un paro cardíaco después de la cirugía no cardíaca tienen una mortalidad hospitalaria del

65%⁸ y el paro cardíaco no fatal es un factor de riesgo de muerte durante los 5 años que siguen a la cirugía⁹. Por último, los pacientes que sufren un accidente vascular cerebral tienen una mortalidad a los 30 días de la cirugía del 19,8% (IC 95%, 12,5–29,7%) y el ictus tras la cirugía es también un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días (HR 3,50; IC 95% 2,05–5,97)².

Desde la década de los ochenta, varios estudios de cohortes han establecido la frecuencia de CCVM en el postoperatorio de la cirugía no cardíaca. La Tabla 1 incluye varios de estos estudios de cohortes y la rama placebo de un estudio aleatorizado controlado que evaluaba el efecto del tratamiento betabloqueante (Metropolol) versus placebo sobre la incidencia de infarto de miocardio y muerte de origen vascular en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo de padecerla intervenidos de cirugía no cardíaca mayor (estudio POISE; *Perioperative ischemic evaluation*)¹⁰. Ninguno de estos estudios tenía restricción en cuanto al tipo de cirugía incluida y en todos ellos se exigía la determinación de enzimas o biomarcadores miocárdicos después de la misma. Esta determinación es importante pues la mayoría de los IM peroperatorios ocurren durante los tres primeros días después de la cirugía, periodo en el cual la mayoría de los pacientes reciben medicación analgésica y algunos permanecen sedados y bajo ventilación mecánica, por lo que la mayoría (65,3%) no refiere síntomas de isquemia miocárdica¹¹. Probablemente este hecho influya en que estudios transversales en pacientes no seleccionados, intervenidos de cirugía de moderado alto riesgo, en los que no se consideraba la determinación de enzimas o biomarcadores miocárdicos a no ser que aparecieran clínica o alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia, reporten una incidencia bastante más baja de IM en el peroperatorio (0,3%)¹², comparada con los estudios en pacientes no seleccionados que se muestran en la Tabla 1 (2,8%).

Tabla 1. Complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo intervenidos de cirugía no cardíaca y en pacientes no seleccionados.

Complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca							
Autor	Características pacientes	Año	Complicaciones; n (%) de pacientes				
			Muerte CV	IM	Paro cardíaco	Ictus	CCVM*
Estudios en pacientes con riesgo CV.							
Detsky et al ¹³	455 pacientes >40 años con riesgo cardíaco perioperatorio	1983-85	11 (2,4)	14 (3,1)	0	NR	25 (5,5)
Shah et al ¹⁴	688 pacientes > 70 años con enfermedad cardíaca	1986-87	15 (2,2)	32 (4,7)	NR	NR	40 (5,8)
Mangano et al ¹⁵	474 pacientes varones con EC o 2 factores de riesgo de EC. Sólo cirugía electiva.	1987-88	6 (1,3)	12 (2,5)	NR	NR	13 (2,7)
Ashton et al ¹⁶	835 pacientes varones ≥ 40 años con EC, factores de riesgo de EC, arterioesclerosis cerebral o periférica. Sólo cirugía electiva.	1987-89	9 (1,1)	15 (1,8)	NR	NR	20 (2,4)
Badner et al ⁵	323 pacientes ≥ 40 años con EC	1993-96	3 (0,9)	18 (5,6)	0	NR	18 (5,6)
Kumar et al ⁶	1121 con EC conocida o sospechada.	1992-95	8 (0,7)	31 (2,8)	7 (0,6)	NR	36 (3,2)
Deveraux et al (POISE) ¹⁰ ‡	4.177 pacientes del grupo placebo ≥ 45 años con arterioesclerosis coronaria, cerebral o periférica, o factores de riesgo de arterioesclerosis o cirugía vascular. Estancia hospitalaria ≥ 24h. Cirugía electiva y urgente.	2002-07	58 (1,4)	215 (5,1)	19 (0,5)	14 (0,3)	290 (6,9)
Total			110 (1,4)	337 (4,2)	26 (0,3)	14(0,2)	444 (6)
Estudios en pacientes no seleccionados.							
Lee et al ¹⁷	4.315 pacientes ≥ 50 años estancia hospitalaria ≥ 48h. Sólo cirugía electiva.	1989-94	12 (0,3)	46 (1,1)	16 (0,4)	NR	59 (1,4)
Botto et al (VISION) ⁴	15.065 patients ≥ 45 años Estancia hospitalaria ≥ 24h. Cirugía electiva y urgente.	2007-11	127 (0,8)	501 (3,3)	18 (0,2)	81 (0,5)	645 (4,3) ¶
Total			138 (0,7)	547 (2,8)	34(0,2)	81(0,4)	704 (3,6)

CV: Cardiovascular; IM: Infarto de miocardio; CCVM: Complicación cardíaca mayor (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco no fatal), no se incluye el ictus. EC: Enfermedad coronaria; NR No reportado

* Algunos pacientes tienen más de una complicación.

‡ Estudio aleatorizado controlado. (Tabla adaptada de Deveraux PJ et al)²¹.

¶ En el artículo original la variable alguna complicación cardiovascular incluye mortalidad global, insuficiencia cardíaca e ictus y no incluye IM por lo que en esta tabla se hace una estimación con la suma de complicaciones aquí definidas, excluyendo también el ictus no fatal para poder comparar con la mayoría de estudios de la tabla.

Tal y como refleja la Tabla 1, el 6% de los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con factores de riesgo cardiovascular, presentan al menos una complicación cardiovascular mayor en el peroperatorio, siendo la más frecuente el IM que afecta al 4,2% de estos pacientes. Un 1,4% de ellos muere tras la cirugía a consecuencia de estas complicaciones.

La frecuencia de complicaciones aumenta considerablemente en este grupo de pacientes al añadir el estudio POISE, que aporta información más reciente de la incidencia actual de estas complicaciones e incluye la cirugía urgente y emergente.

En cuanto a los estudios de Lee et al¹⁷ y de Botto et al⁴ (con pacientes de la cohorte Vision¹⁸), que incluyen pacientes relativamente poco seleccionados (con y sin factores de riesgo cardiovascular), la frecuencia de complicaciones cardiovasculares se sitúa alrededor del 3,6%, siendo también el IM la más frecuente (2,8%). La mortalidad entre estos pacientes de menor riesgo se sitúa alrededor del 0,7%, y tanto la mortalidad que pasa del 0,3 al 0,8% como la frecuencia de CCVM que pasa del 1,4 al 4,3%, han aumentado considerablemente de un estudio a otro.

Existe más de una década de diferencia entre las fechas de reclutamiento de estos estudios y en el estudio de Lee et al¹⁷, a diferencia del estudio de Botto et al⁴, se excluían las cirugías urgentes o emergentes, siendo ambos, factores que pueden influir en las diferencias observadas en cuanto a frecuencia de complicaciones incluida la muerte entre los dos estudios.

La cirugía urgente y emergente, que representa alrededor del 10% de toda la cirugía no cardíaca, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de muerte vascular a los 30 días de la cirugía no cardíaca. (HR ajustado 4,62; IC 95% 3,57-5,98).¹⁸

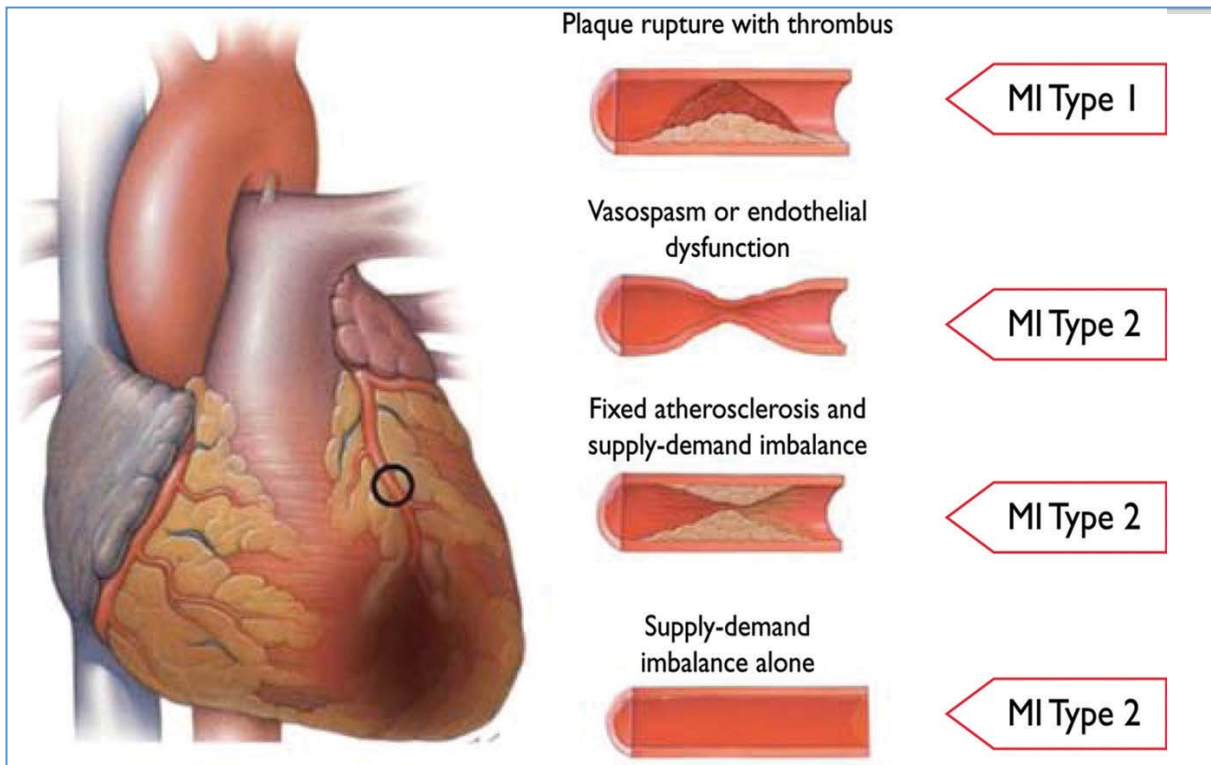
Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de valorar estas diferencias es que los pacientes con enfermedades cardiovasculares viven cada vez más años gracias a los avances en los tratamientos y en las técnicas quirúrgicas se han

perfeccionado y pueden ser menos invasivas, por lo que pacientes con edad avanzada y comorbilidades importantes son hoy más susceptibles de ser operados que diez años antes. Todo ello probablemente influye en la mayor morbimortalidad asociada actualmente a la cirugía. Datos recientes sitúan la mortalidad global (no solo cardiovascular) tras los 30 días de la cirugía no cardíaca en el 1,9% (IC 95% 1,7-2,1%), el 26,6% de estas muertes ocurre después del alta hospitalaria (mediana de tiempo desde el alta hasta la muerte de 11 días; rango intercuartil (RIC) 4,0-15,0 días)¹⁸.

2.2. Fisiopatología del infarto de miocardio peroperatorio

El IM es la complicación cardiovascular peroperatoria más frecuente, su incidencia oscila entre el 3 y el 5%, dependiendo de que se evalúe la población quirúrgica general o la población con factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1) Aunque la trombosis arterial es la causa principal en la mayoría de infartos de miocardio no relacionados con la cirugía, afectando al 65-95% de los pacientes con una placa de ateroma fisurada¹⁹ la fisiopatología del infarto de miocardio peroperatorio es actualmente tema de debate, con dos potenciales mecanismos implicados. Ambos mecanismos se incluyen como IM tipo 1 y tipo 2, en la clasificación clínica del IM de la tercera definición universal de Infarto descrita recientemente por las sociedades de cardiología europea y americana²⁰ (Figura 1). Esta distinción es clave para orientar el tratamiento.

Figura 1. Distinción entre IM tipo 1 y tipo 2 en función de la presencia o no de trombo coronario
Adaptado de Thygesen et al²⁰



MI: Myocardial infarction.

El primero de estos mecanismos propuestos, que provoca los denominados IM de tipo 1, consiste en la formación de un trombo en la arteria coronaria debido al estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad inducidos por el estrés quirúrgico y la lesión tisular^{21,22} (Figura 2). Estudios recientes muestran que los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) peroperatorio presentan hallazgos angiográficos compatibles con complicaciones trombóticas, siendo la frecuencia de estos hallazgos similar a la de los pacientes que presentan un SCA fuera del contexto quirúrgico. En el estudio realizado por Gualandro et al²³, de los 120 pacientes que sufrieron un SCA después de la cirugía, 94 presentaron un IM sin elevación del segmento ST, 7 un IM con elevación del segmento ST y 19 una angina inestable. Los resultados angiográficos de estos pacientes se compararon con los de 120 pacientes que presentaron un SCA fuera del contexto quirúrgico (78 presentaron un IM sin elevación del ST, 23 IM con elevación del ST y 19 angina inestable) y también con los resultados angiográficos de 240 pacientes con enfermedad

arterial coronaria estable. El cateterismo en los pacientes con SCA peroperatorio identificó un 45% de pacientes con placas de ateroma fisuradas versus un 56,7% de los pacientes con un SCA fuera del contexto quirúrgico y en un 16,4% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable. Tanto los pacientes con SCA peroperatorios como no operatorios, presentaban lesiones coronarias más complejas que los pacientes con un enfermedad coronaria estable (56,7% versus 79,2% versus 31,8%). Cabe destacar que el cateterismo en los pacientes con SCA peroperatorio tardaba mucho más en realizarse que en los pacientes con un SCA no relacionado con la cirugía ($5,5 \pm 8$ días versus $1,3 \pm 1,4$ días). Esto puede estar en relación con la dificultad del diagnóstico del IM peroperatorio y explicar, en parte, la mayor mortalidad asociada a los IM peroperatorios respecto de los no relacionados con la cirugía, al ser el diagnóstico y, por tanto, el tratamiento más tardíos.

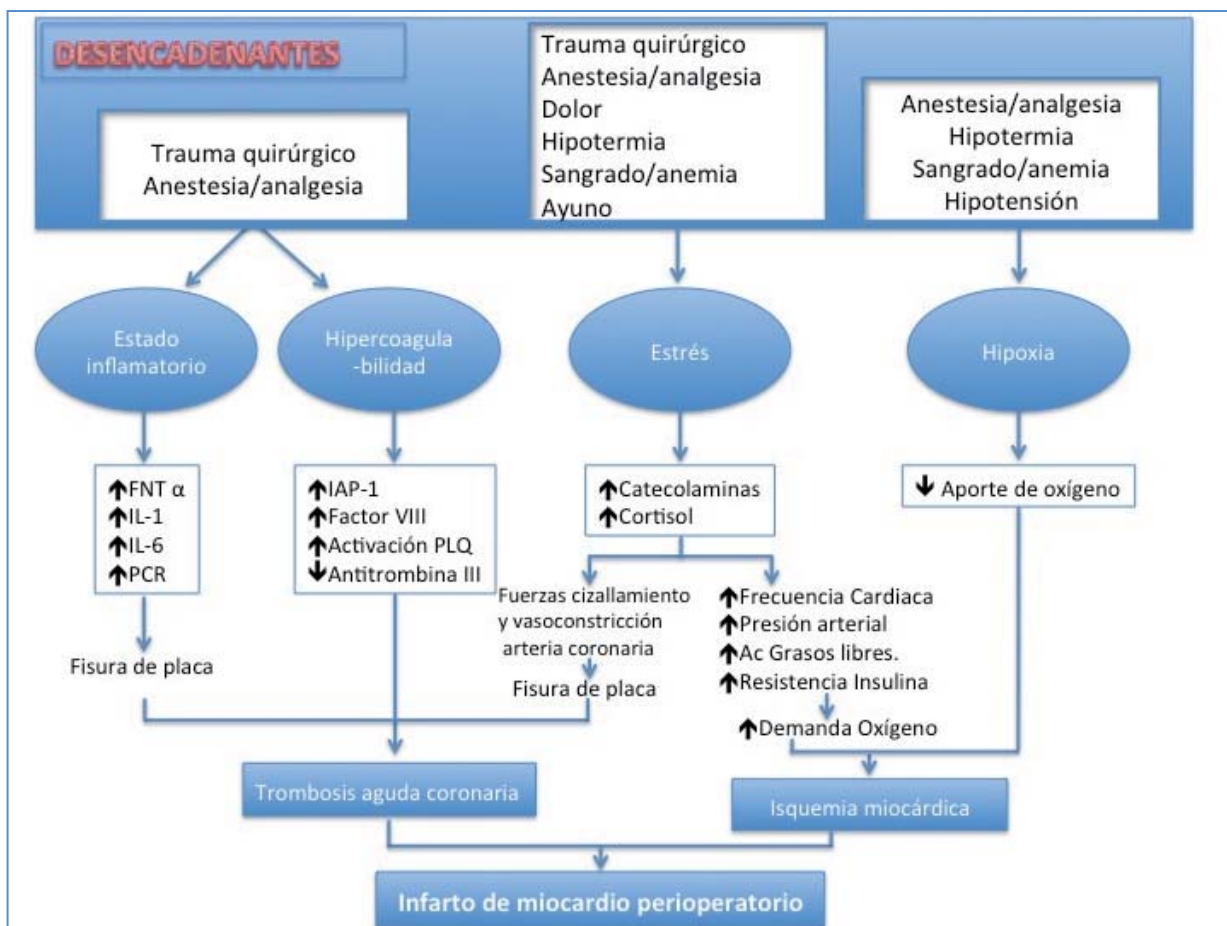
Por el contrario, dos pequeños estudios retrospectivos realizados en necropsias, demostraron que solo un tercio de los pacientes que murieron después de un IM peroperatorio tuvieron un trombo intracoronario^{24,25}. Sin embargo, cabe destacar que el tiempo que se tardó en hacer las autopsias después del infarto, pudo contribuir a la reabsorción del trombo en algunos pacientes, condicionando una infraestimación del número de IM tipo 1.

El segundo mecanismo propuesto, que provoca los denominados IM tipo 2, consiste en el desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno al miocardio²⁶. Por un lado, la respuesta fisiológica al estrés derivado del trauma quirúrgico, de la intubación orotraqueal, del despertar de la anestesia, del dolor, la hipotermia, el sangrado y el ayuno, y que persiste varios días después de la intervención, aumenta el consumo de oxígeno. Por otro lado, múltiples circunstancias no infrecuentes durante la cirugía y el postoperatorio, como son la hipotensión, la anemia, la hipoxia o la hipovolemia, disminuyen su aporte²¹.

Son varios los factores desencadenantes del estado de respuesta inflamatoria, de hipercoagulabilidad, de estrés y de hipoxia tisular que se asocian con la elevación de biomarcadores miocárdicos, con la trombosis arterial y con la mortalidad por

IM^{27,28} (Figura 2).

Figura 2. Potenciales desencadenantes de los estados de respuesta inflamatoria, hipercoagulabilidad, estrés e hipoxia tisular, asociados con el Infarto de miocardio perioperatorio. (Adaptado de Devereaux et al)²¹



FNT; Factor de necrosis tumoral, IL: Interleuquina, PCR: Proteína C reactiva, IAP-1: Inhibidor del activador del plasminógeno, PLQ: Plaquetas

La respuesta inflamatoria incluye aumentos en el factor- α de necrosis tumoral, las interleukinas (IL)-1 y IL-6 y la proteína C- reactiva. Estos factores pueden jugar un importante papel en la aparición de fisuras en las placas de ateroma y, en consecuencia, en la trombosis aguda coronaria²⁹.

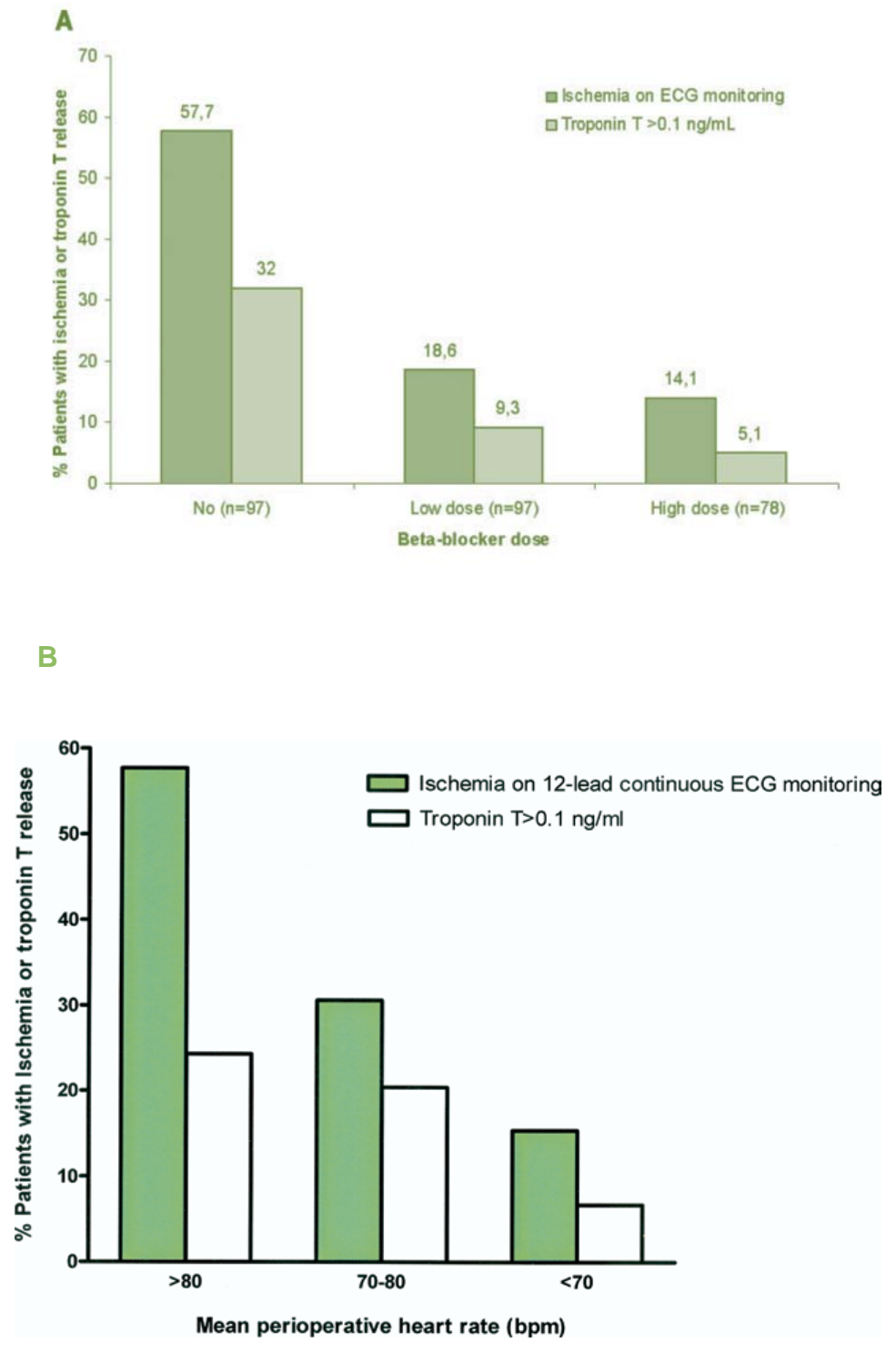
El estado de hipercoagulabilidad incluye la disminución de la fibrinólisis por aumentos en el inhibidor del activador del plasminógeno-1, el aumento de factores

pro coagulantes como el factor VIII, el aumento en la reactividad plaquetaria, y la disminución de factores anticoagulantes como la antitrombina III³⁰, todos ellos factores que favorecen la trombosis aguda coronaria y el IM peroperatorio³¹.

Por otra parte, la respuesta fisiológica al estrés incluye el incremento de los niveles de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y de cortisol. Este incremento de las hormonas de estrés resulta en aumentos de la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, los ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina, a la vez que provoca vasoconstricción coronaria y la aparición de fuerzas de cizallamiento en la pared de las arterias coronarias que favorecerán la fisura de la placa de ateroma y la trombosis coronaria aguda.^{21,32,33} El incremento en la demanda de oxígeno que supone la respuesta fisiológica al estrés puede resultar en isquemia miocárdica y finalmente en IM peroperatorio^{21,26}.

La taquicardia es la causa más frecuente de desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio en el contexto quirúrgico. Algunos estudios han demostrado después de ajustar por otras características basales del paciente, que por cada 10 latidos de incremento en la frecuencia cardiaca respecto del valor preoperatorio se incrementaba en un 31% la odds ratio (OR) de IM (OR ajustada, 1,31; IC 95% 1,12 - 1,52).¹¹ La importancia de la taquicardia en la aparición de IM peroperatorios ha quedado demostrada en los estudios que ponen de manifiesto que el uso de betabloqueantes para el control de la frecuencia cardiaca reduce el riesgo de IM peroperatorio^{10,34} (Figura 3). De acuerdo con estos datos, actualmente las guías europea y americana de evaluación y manejo cardiovascular^{2,35} en el peroperatorio de la cirugía no cardiaca, recomiendan mantener la frecuencia cardiaca entre 60 y 70 latidos por minuto durante todo el peroperatorio.

Figura 3. Frecuencia de isquemia miocárdica por ECG o elevación de Troponina T en relación con la dosis de betabloqueante (A) o con la frecuencia cardiaca media (B). *Adaptado de Feringa et al³⁴*

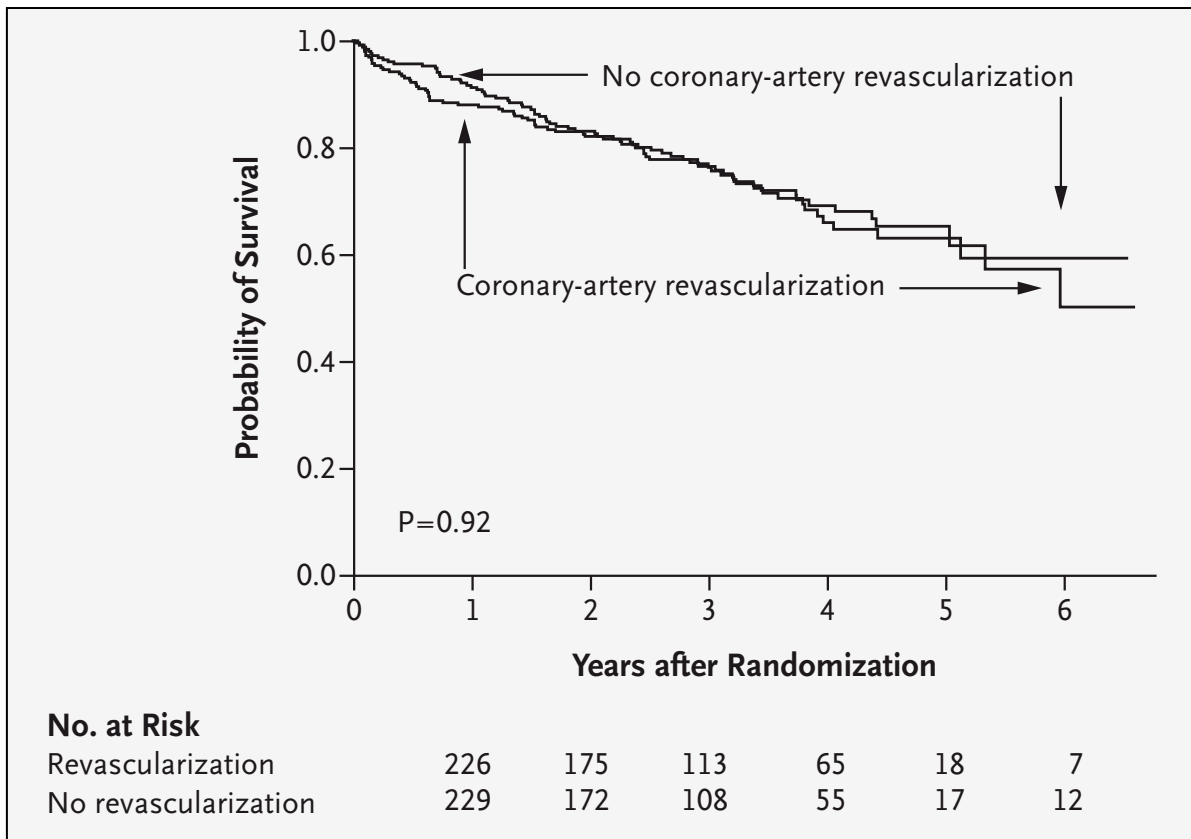


ECG: Electrocardiograma.

Por último, otro factor que puede resultar en isquemia miocárdica en presencia de una estenosis arterial coronaria significativa es la hipoxia peroperatoria. Factores que pueden favorecer un estado de hipoxia tisular son la anemia, la hipotermia (a través de los escalofríos), la hipotensión (por sangrado, vasodilatación, hipovolemia) y la anestesia (en caso de dificultades de oxigenación al suprimir la respiración)^{36,37}.

Cada vez hay más evidencia de que los mecanismos implicados en los IM peroperatorios van más allá del número de arterias coronarias con lesiones severas. En el estudio CARP (*Coronary Artery Revascularization Prophylaxis*)³⁸, 510 pacientes programados para cirugía vascular electiva que tenían al menos una arteria coronaria con una lesión > 70%, fueron aleatorizados para recibir o no la revascularización de la arteria afectada antes de la cirugía vascular. Este estudio no pudo demostrar una reducción del riesgo de IM en los pacientes revascularizados (Figura 4), sugiriendo que los IM peroperatorios podrían haberse producido también por complicaciones trombóticas primarias en arterias sin lesiones con un alto grado de estenosis o por mecanismos de desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno, en presencia o no de lesiones coronarias.

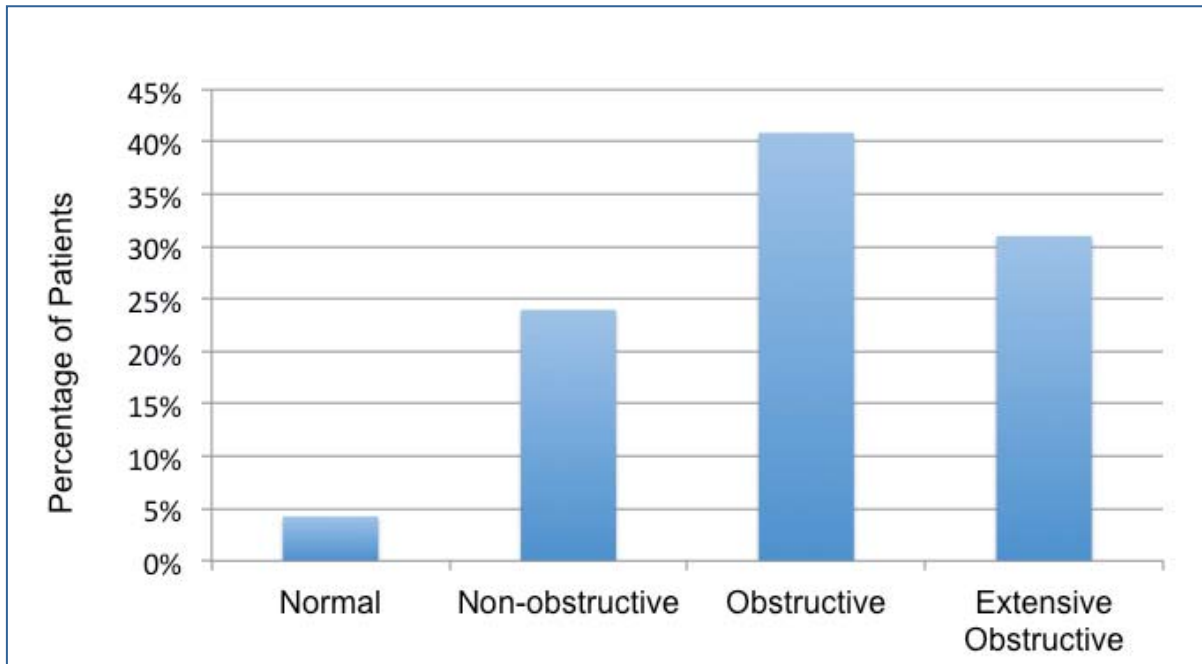
Figura 4. Supervivencia a largo plazo entre pacientes a los que se les practicó revascularización arterial coronaria antes de una cirugía vascular mayor y a los que no. *Mc Falls et al*³⁸



También, estudios de imagen recientes han puesto de manifiesto que el infarto de miocardio peroperatorio ocurre en pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria obstructiva preoperatoria y sugieren la presencia de múltiples mecanismos implicados. En el estudio de Sheth et al³⁹, realizado en 955 pacientes de la cohorte VISION¹⁸ a los que se les practicaba una tomografía computarizada coronaria (DMD coronario) preoperatoriamente, se constató que entre los que tuvieron un IM peroperatorio (7%), la anatomía coronaria preoperatoria mostraba una enfermedad coronaria obstructiva extensa ($\geq 50\%$ de estenosis en el tronco común y/o en dos o más arterias coronarias) en el 31% (22/71), una enfermedad coronaria obstructiva ($\geq 50\%$ de estenosis en una arteria coronaria) en el 41% (29/71), una enfermedad coronaria no obstructiva ($<50\%$ de estenosis en alguna arteria coronaria) en el 24% (17/71), y la ausencia de enfermedad coronaria en el 4% (3/71). Por tanto, el 28% de los pacientes que

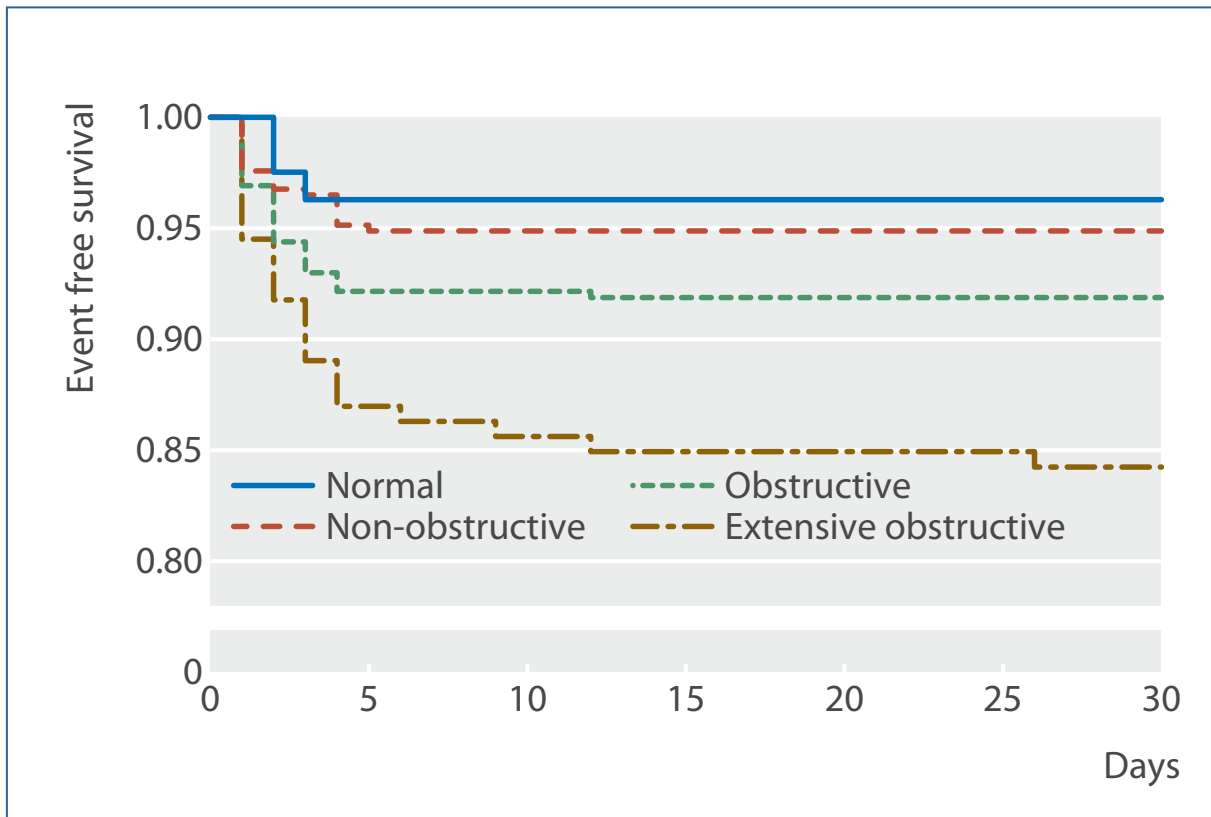
sufrieron un IM en el peroperatorio no presentaban lesiones coronarias obstructivas (sin lesiones o con lesiones < al 50%) antes de la cirugía. (Figura 5)

Figura 5. Anatomía coronaria preoperatoria en pacientes que sufren un Infarto de miocardio peroperatorio. *Sheth et al*³⁹



De entre las lesiones anatómicas encontradas, solamente las lesiones obstructivas extensas fueron factor de riesgo independiente de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fatal en los 30 día siguientes a la cirugía (HR, 3.76; IC 95% 1,12 - 12,62) (Figura 6).

Figura 6. Hallazgos de la tomografía computarizada coronaria y supervivencia o ausencia de IM a los 30 días de la cirugía. *Sheth et al*³⁹

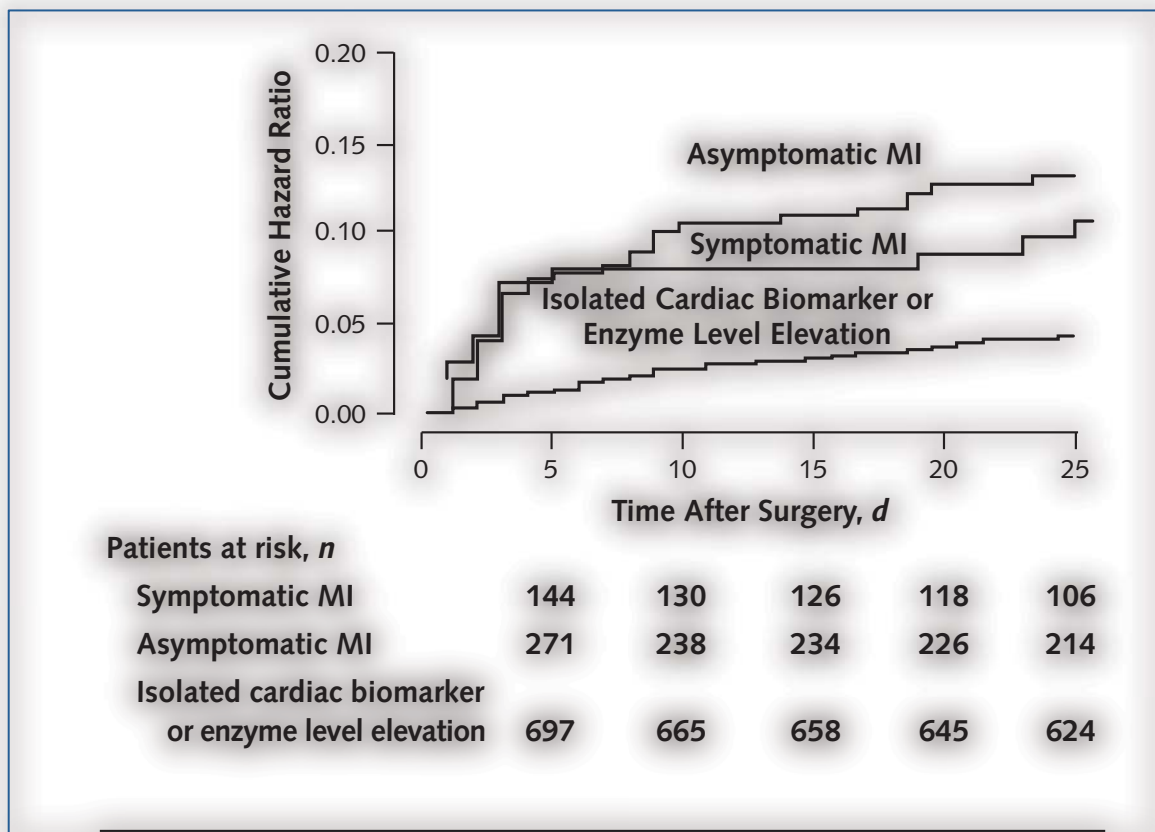


2.3. Características del Infarto de miocardio peroperatorio

Recientemente, la definición universal y los criterios diagnósticos del IM han sido actualizados por las sociedades europea y americana de cardiología²⁰. El IM se define como la presencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica aguda, requiriendo para su diagnóstico de la elevación y/o descenso del valor de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina) junto con síntomas de isquemia y/o hallazgos electrocardiográficos o ecocardiográficos compatibles. No obstante, cada vez hay más evidencias de que lesiones miocárdicas detectadas por la elevación de troponinas en el postoperatorio inmediato (48-72 horas tras la cirugía) no cumplen estos criterios¹⁰. En el período postoperatorio inmediato, los pacientes reciben medicación analgésica y algunos permanecen sedados y/o bajo ventilación mecánica, por lo que la mayoría (65,3%) no refieren síntomas de isquemia¹¹. Sin embargo, el IM peroperatorio es

un potente predictor de muerte a los 30 días de la cirugía, tanto si ha sido sintomático (mortalidad 9,7%; OR 4,76; Intervalo de confianza (IC) 95%, 2,68 a 8,43), como si no (mortalidad 12,5%; OR 4,00; IC 95% 2,65 - 6,06) ¹¹(Figura 7).

Figura 7. Hazard ratios acumulados de mortalidad en pacientes que han sufrido una infarto de miocardio sintomático o asintomático o una elevación de biomarcadores cardiacos sin criterios de IM. *Deveraux et al*¹¹



Así mismo, los cambios electrocardiográficos suelen ser poco expresivos y transitorios, por lo que frecuentemente pasan desapercibidos. Algunos pacientes tendrán electrocardiogramas (ECG) difícilmente interpretables (con marcapasos, bloqueos de rama izquierda, cambios crónicos del segmento ST) otros presentarán un IM en territorio posterior donde los ECG convencionales son menos sensibles, y en algunos casos, los cambios sugestivos de isquemia habrán desaparecido cuando se realice el ECG. En la cohorte VISION⁴ solamente el 34,9% (IC 95% 31,9–38,0) de los pacientes que presentaron una elevación de

troponinas (pico de troponina T $\geq 0,04$ ng/mL) en el postoperatorio, tuvieron un hallazgo electrocardiográfico sugestivo de isquemia miocárdica, siendo la inversión de la onda T (23,3%; IC 95% 20,7–26,1) y la depresión del segmento ST (16,4%; IC 95% 14,1–18,9) los más frecuentes. En el estudio POISE¹⁰ realizado en pacientes con alto riesgo cardiovascular, se encontraron resultados similares, objetivándose en el 31,3 % de los IM se objetiva en el electrocardiograma una depresión del ST, en el 21,7% una inversión de la onda T y en 12,3% ondas Q de nueva aparición. Por el contrario, la elevación del segmento ST es la menos frecuente (2-10%)^{22,10} de las manifestaciones isquémicas electrocardiográficas postoperatorias. Aunque la incidencia global de los IM peroperatorios tipo 1 no puede ser claramente establecida con los datos disponibles, el hecho de que los IM con elevación del ST sean tan poco frecuentes en el peroperatorio, sugiere que su incidencia será menor que la de los IM tipo 2.

La mayoría (74%) de los IM peroperatorios ocurren en las primeras 48 horas tras la cirugía, siendo factores de riesgo independiente de IM peroperatorio la taquicardia, la historia previa de ictus, la edad, la cirugía vascular, cifras de creatinina preoperatorias superiores a 2mg/dl, la cirugía urgente y emergente y el sangrado importante.¹¹ El primero y último de estos factores son potencialmente modificables.

Los pacientes que sufren un infarto de miocardio peroperatorio presentan en los 30 días siguientes a la cirugía un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, como la parada cardíaca (2,1%) o la insuficiencia cardíaca congestiva (24,3%), que los pacientes posoperados que no sufren un IM (0,3% y 2,2%) y su mortalidad es mayor (11,6% versus 2,2%)¹¹ Cabe destacar también la elevada mortalidad de los IM peroperatorios con respecto a los IM no quirúrgicos (15% versus 4,2%),²³ reflejando el mal pronóstico que tienen los IM peroperatorios, probablemente en relación a la dificultad en su diagnóstico y al consiguiente retraso en el tratamiento.

Existen otras causas de elevación de troponinas en el postoperatorio como son el shock séptico y el tromboembolismo pulmonar (TEP), sin embargo, estas

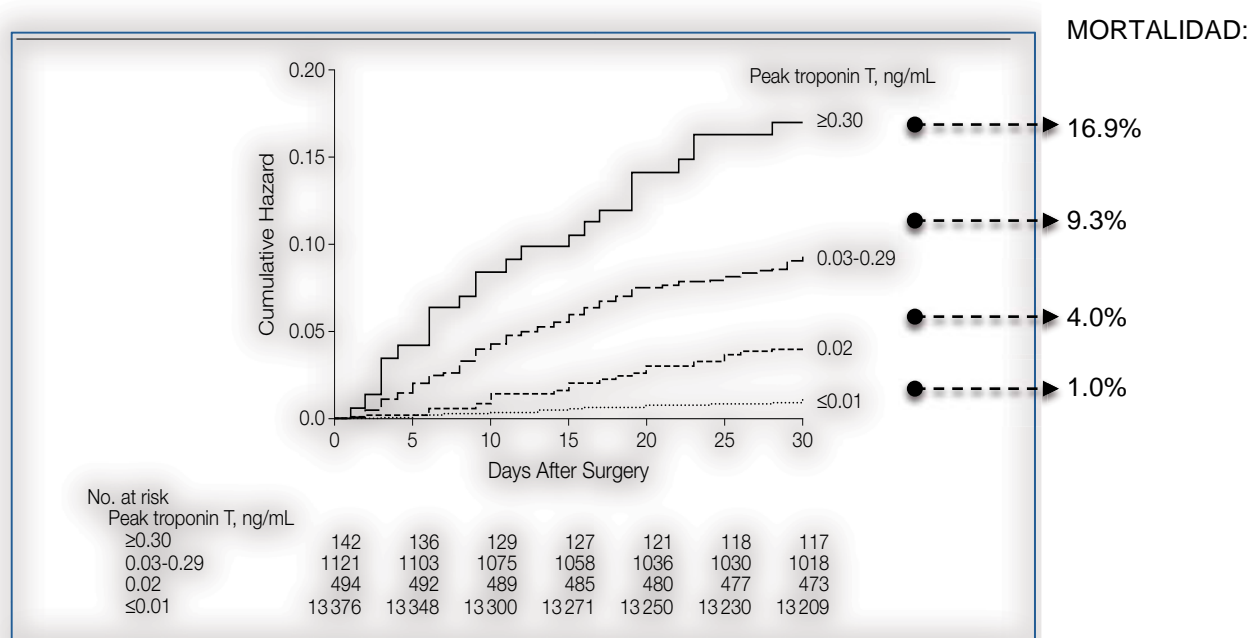
complicaciones son menos frecuentes y ocurren más tardíamente que el IM peroperatorio.

Ante una elevación de troponinas sin signos ni síntomas de isquemia, se recomienda, para poder confirmar el IM, la presencia de nuevas alteraciones segmentarias de la contractilidad en el ecocardiograma o la presencia de nuevos defectos de perfusión en la imagen de radioisótopos. Lamentablemente estos métodos no son sensibles a todos los IM puesto que estudios fisiológicos han sugerido que se requiere la lesión de al menos un 20% del grosor de la pared miocárdica para que pueda detectarse un defecto de contractilidad en la ecocardiografía y más de 10 gramos de tejido miocárdico dañado para poder detectar un defecto de perfusión en las pruebas con radioisótopos⁴⁰.

Así pues, la elevación de biomarcadores cardíacos en el postoperatorio puede ser el único indicio de la presencia de una lesión miocárdica, cuyo espectro va desde un lesión miocárdica mínima silente sin repercusión electrocardiográfica y con mínima elevación de troponinas, hasta el infarto peroperatorio con signos y síntomas de isquemia y una marcada elevación de biomarcadores. De la misma manera que en los SCA, varios estudios han demostrado que la magnitud de la elevación de troponinas está en relación con la probabilidad de nuevas complicaciones cardíacas en las siguientes semanas o meses y con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo^{41,42,43}. También en el postoperatorio de la cirugía no cardíaca, la elevación de biomarcadores ha demostrado tener significación pronóstica. Devereaux et al¹⁸ en 15.065 pacientes de la cohorte VISION a los que se les monitorizó troponina T (TnT) a las 6-12 horas de la cirugía y en el primer, segundo y tercer día postoperatorios, demostraron que picos de TnT $\geq 0,02$ ng/mL en los tres primeros días posteriores a la cirugía fueron potentes predictores independientes de mortalidad de cualquier causa a los 30 días (HR ajustado 2,41; IC 95% 1,33-3,77). Por tanto, incluso valores de TnT considerados normales ($< 0,04$ ng/mL) tuvieron importantes repercusiones pronósticas. Otros umbrales independientemente asociados con la mortalidad a los 30 días fueron los picos de TnT entre 0,03 y 0,29 (HR ajustado 5,0; IC 95% 3,72-6,76) y superior a 0,30 (HR ajustado 10,48; IC 95% 6,25-16,62). Se detectaron picos de TnT con valores de

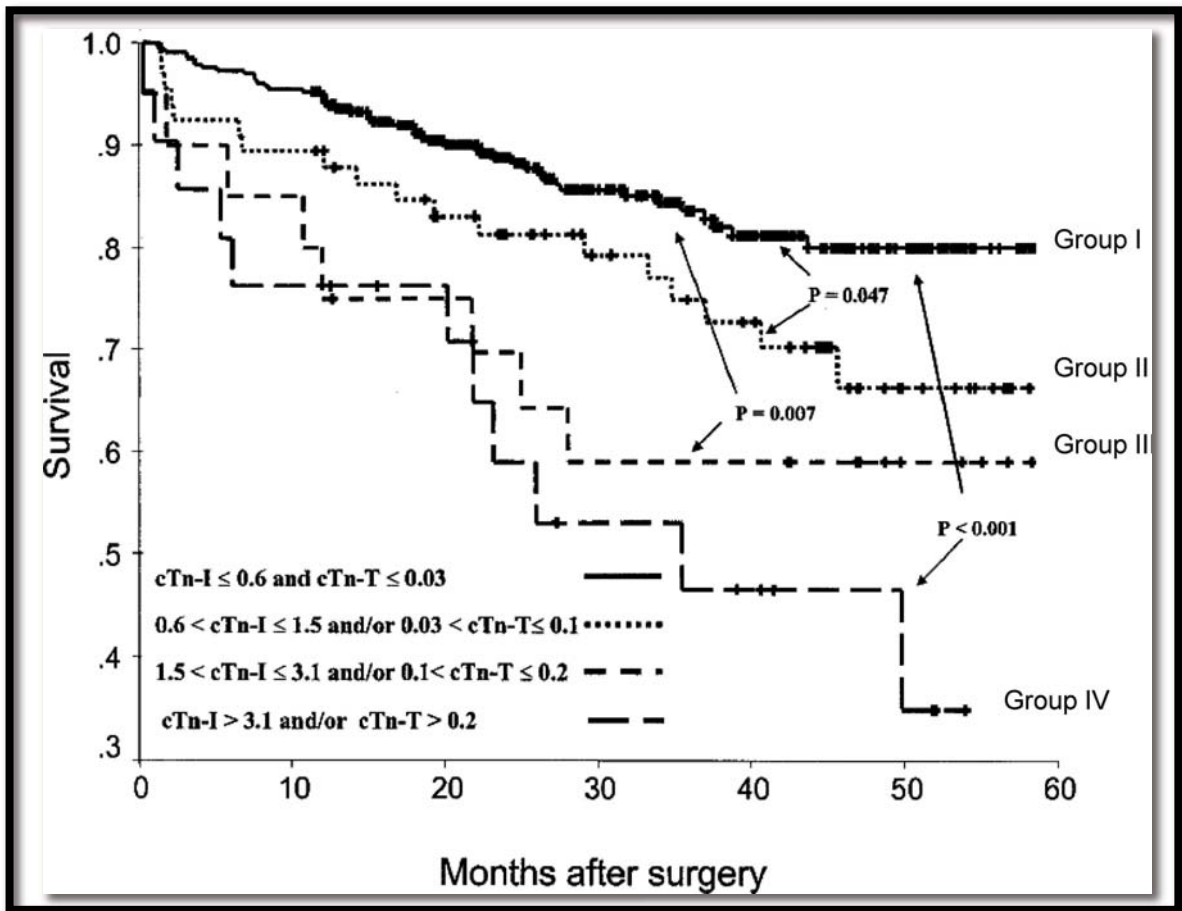
0,01 ng/mL o inferiores en el 88,4% de los pacientes y picos de 0,02 ng/mL, 0,03 a 0,29 ng/mL, y 0,30 ng/mL o superiores en el 3,3%, 7,4%, y 0,9% de los pacientes respectivamente. La incidencia de mortalidad a los 30 días de la cirugía fue del 1,0%, 4,0%, 9,3% y 16,9% (Figura 8) respectivamente para cada uno de los picos de TnT descritos y las medianas de tiempo desde el pico de TnT hasta la muerte para picos de TnT de 0,02 ng/mL, 0,03 a 0,29 ng/mL y 0,30 ng/mL o superiores fueron de 13,5 días (RIC 8,5-20 días), 9,0 días (RIC 3,5-16 días) y 6,5 días (RIC 1,5-15 días), respectivamente.

Figura 8. Curva de kaplan-Meier para la estimación de la mortalidad a los 30 días de la cirugía, basada en los valores pico de troponina T. (Adaptado de Devereaux et al.)¹⁸



Otros estudios en el contexto de la cirugía vascular mayor han demostrado también la asociación de elevaciones de diversos biomarcadores cardiacos (troponina T, troponina I y CKMB) en el postoperatorio con la mortalidad a largo plazo⁴⁴ (Figura 9).

Figura 9. Supervivencia a largo plazo de pacientes después de una cirugía vascular mayor, estratificado de acuerdo con el valor más alto de troponina obtenido en los tres primeros días después de la cirugía. *Adaptado de Landesberg et al⁴⁴*



2.4. Lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca

A raíz de estos resultados, investigadores del estudio VISION han propuesto recientemente un nuevo concepto denominado MINS⁴ (*myocardial injury after noncardiac surgery*), definido como toda elevación de troponinas, considerada de causa isquémica, que tiene relevancia pronóstica y ocurre durante la cirugía o en los 30 días siguientes a la misma.

Después de ajustar el modelo de regresión no solo por variables preoperatorias (edad, historia de enfermedad arterial coronaria, historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, historia de ictus, historia de enfermedad vascular periférica, cáncer, cirugía urgente, neurocirugía y cirugía general) sino también por complicaciones peroperatorias (sepsis, TEP, neumonía e ictus), los autores confirman en 15.065 pacientes mayores de 45 años intervenidos de cirugía no cardíaca, la asociación independiente de valores de TnT $\geq 0,03$ ng/mL con la mortalidad de cualquier causa a los 30 días de la cirugía y proponen como criterio diagnóstico de lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca (LMCN), un valor pico de TnT $\geq 0,03$ ng/mL de etiología isquémica (excluyendo otras causas de elevación de troponinas como son la sepsis o el TEP) y que ocurre en los primeros 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca. La LMCN incluye, por tanto, los diagnósticos de IM según la tercera definición universal²⁰ y los picos de TnT $\geq 0,03$ ng/mL que no se acompañan ni de signos ni de síntomas de isquemia miocárdica pero que son factor de riesgo independiente de muerte a los 30 días de la cirugía.

La incidencia de LMCN en la cohorte VISION fue del 8%. El 87,1% de las LMCN ocurrieron en los dos primeros días después de la cirugía. Los pacientes que tuvieron una LMCN eran más ancianos, tenían más factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular conocida y el 84,2% no experimentó ningún síntoma de isquemia. Un 34,9% tuvo cambios electrocardiográficos, siendo la inversión de la onda T (23,3%) y la depresión del ST (16,4%), los más frecuentes. Se identificaron 12 predictores independientes de lesión miocárdica,

entre ellos la edad ≥ 75 años, factores de riesgo cardiovascular (p. ej. insuficiencia renal, y diabetes), enfermedad cardiovascular conocida, y cirugía urgente. Los pacientes que presentaron una LMCN tuvieron mayor riesgo de complicaciones vasculares y su mortalidad fue más elevada que los que no la presentaron (9,8% frente a 1,1%). La mortalidad a los 30 días de la cirugía entre los que tuvieron LMCN con signos y/o síntomas de isquemia (41,8% de los pacientes con LMCN) fue de 13,5% y para los que no presentaron signos ni síntomas de isquemia fue del 7,7%. En global, 1 de cada 10 pacientes que sufrió una LMCN murió antes de los 30 días posteriores a la misma. Cabe destacar que un 58,2% de las complicaciones isquémicas miocárdicas con relevancia pronóstica hubieran pasado desapercibidas sin la determinación de la TnT.

Dado el mal pronóstico del IM peroperatorio y la dificultad de su diagnóstico clínico, el documento de consenso sobre la tercera definición universal de IM²⁰ recomienda la determinación rutinaria de biomarcadores cardiacos en el peroperatorio (antes de la cirugía y a las 48-72 h posteriores a la misma) en pacientes de alto riesgo cardiovascular intervenidos de cirugía mayor. Esta determinación permitirá detectar IM en ausencia de síntomas de isquemia miocárdica, y también lesiones miocárdicas que no cumplen con los criterios de IM pero cuyo riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía es alto. El objetivo es identificar aquellos pacientes con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares y ofrecerles un adecuado nivel de vigilancia y cuidados postoperatorios.

Entre las estrategias propuestas para la reducción del riesgo de lesión miocárdica en el peroperatorio, ni el tratamiento con betabloqueantes⁴⁵, que actuaría en la prevención de los IM tipo 2, ni el ácido acetil salicílico⁴⁶, que actuaría en la prevención de los IM tipo 1, han podido demostrar claramente un beneficio en términos de reducción de la mortalidad peroperatoria. Siguen siendo necesarios estudios aleatorizados controlados que identifiquen intervenciones capaces de reducir el riesgo de padecer una lesión miocárdica en el postoperatorio de la cirugía no cardiaca. Mientras tanto, lo más razonable es evaluar el riesgo de los pacientes para adecuar la monitorización y los cuidados intra y postoperatorios y

seguir evitando y corrigiendo la anemia, la taquicardia, la hipoxia y la hipotensión tanto intra como postoperatoriamente. Técnicas quirúrgicas menos agresivas que la cirugía abierta pueden ser una alternativa para reducir la mortalidad de pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades y alto riesgo cardiovascular^{47,48}.

En cuanto al tratamiento de las lesiones miocárdicas después de la cirugía no cardíaca, tampoco hay hasta el momento suficiente evidencia científica sobre cuáles pueden ser efectivos para mejorar su pronóstico a los 30 días de la cirugía. Al igual que ha ocurrido en el terreno de la prevención, con los betabloqueantes y el ácido acetil salicílico^{45,46}, las medidas terapéuticas que han demostrado ser beneficiosas para los pacientes con IM en el contexto no quirúrgico, pueden no presentar el mismo balance riesgo-beneficio favorable para los IM peroperatorios.

2.5. Evaluación del riesgo cardiovascular peroperatorio

La evaluación del riesgo cardiovascular peroperatorio, teniendo en cuenta que la mayoría de las cirugías son electivas (80-90%), es importante pues facilita la toma de decisiones tanto al paciente como al médico. En primer lugar, en cuanto a la decisión de operarse u optar por un tratamiento más conservador, y en segundo lugar, para adecuar, en casos de mayor riesgo, la técnica quirúrgica a intervenciones menos invasivas y optimizar los cuidados intra y postoperatorios. Además, esta evaluación permite tomar medidas preventivas preoperatorias que pueden influir en los factores de riesgo y modificarlos y que pueden incluir la consulta a otros especialistas, la realización de más pruebas diagnósticas o cambios en el tratamiento. Es de consenso general y así lo recogen las guías de práctica clínica, que las pruebas diagnósticas sólo se realicen si sus resultados pueden influir en el manejo peroperatorio.

Para estimar el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores en el postoperatorio de la cirugía no cardíaca se utiliza la capacidad funcional del

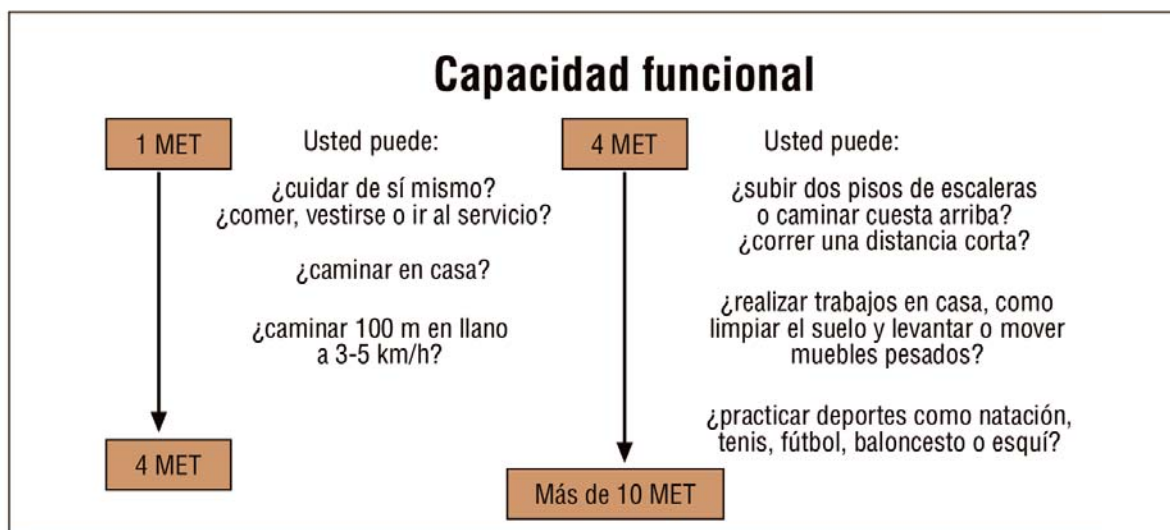
paciente, índices de riesgo, biomarcadores cardiacos y pruebas diagnósticas (invasivas y no invasivas).

2.5.1.Capacidad funcional

La determinación de la capacidad funcional es una parte fundamental de la evaluación preoperatoria del riesgo cardiaco y se mide en equivalentes metabólicos (MET). Un MET es igual a la tasa metabólica basal y se puede estimar en la visita preoperatoria a partir de la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas. Un MET representa la demanda metabólica en reposo, subir dos pisos de escaleras requiere 4 MET y una actividad deportiva intensa requiere más de 10 MET (Figura 10).

Una capacidad funcional < 4 MET indica una capacidad funcional mala y se asocia con un incremento de la incidencia de eventos cardiacos postoperatorios. Cuando la capacidad funcional es alta el pronóstico es excelente, incluso en presencia de cardiopatía isquémica o factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando la capacidad funcional es mala o se desconoce, la presencia y el número de factores de riesgo respecto al riesgo de la cirugía, determinarán la estratificación preoperatoria del riesgo y el manejo peroperatorio.

Figura 10. Estimación de la energía necesaria para varias actividades físicas. MET: equivalentes metabólicos.



2.5.2. Índices clínicos de riesgo

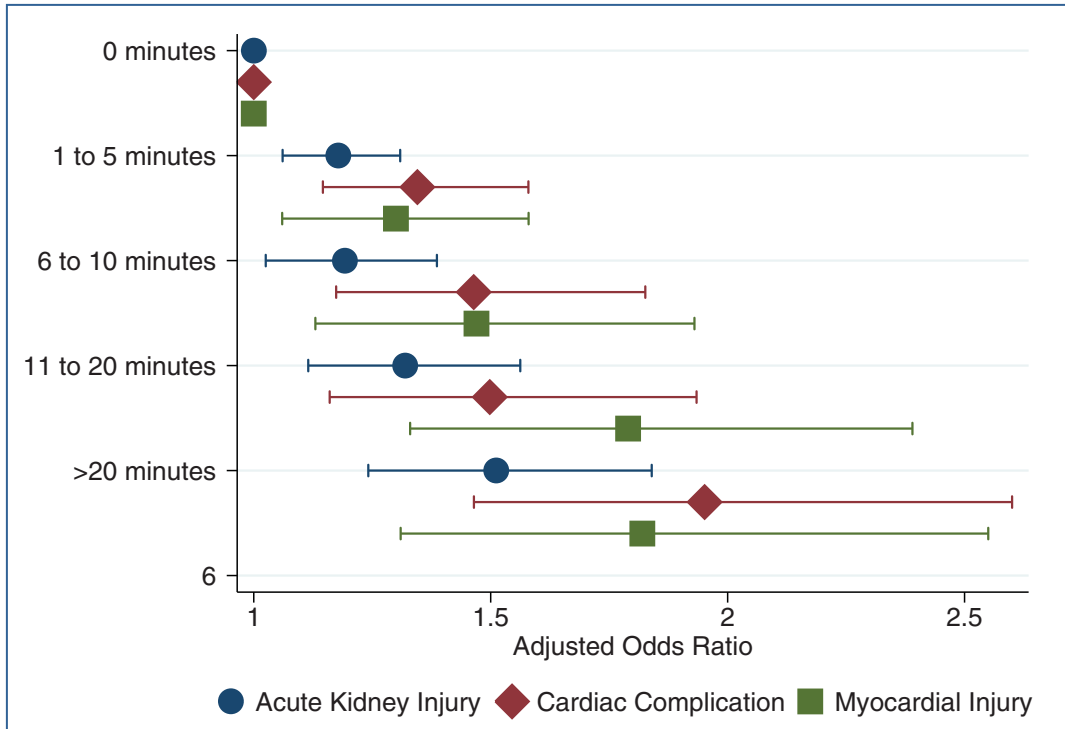
Existen dos tipos de índices clínicos de riesgo, los genéricos y los bayesianos. Los índices genéricos estiman el riesgo a partir de cuántos predictores de riesgo tiene el paciente (historia de angina, diabetes, etc) y están basados en el análisis multivariable de datos observacionales que representan la relación entre las características clínicas y la morbilidad cardiaca peroperatoria. Son índices de este tipo el de Goldman (1977)⁴⁹ y el de Lee (1999)¹⁷. De ellos el más conocido y utilizado es el índice de Lee puesto que es el que ha sido mejor validado y es simple y fácil de usar en la práctica clínica. Este índice fue diseñado para predecir el riesgo postoperatorio de infarto de miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular o parada cardiaca y bloqueo cardiaco completo y comprende seis variables: tipo de cirugía, historia de cardiopatía isquémica, historia de insuficiencia cardíaca, historia de enfermedad cerebrovascular, diabetes en tratamiento con insulina y valores de creatinina preoperatoria > 170 micro mol/l (> 2 mg/dl). Los factores de riesgo que intervienen en la puntuación y la clasificación de riesgo del índice de Lee se muestran en el Anexo 2 (Tablas 1 y 2).

Los índices de riesgo bayesianos modifican una probabilidad de complicaciones cardiacas hospitalarias conocida para una cirugía específica (probabilidad pre test) mediante el uso de un índice de riesgo individual para cada paciente (razón de verosimilitud), basándose en el número de predictores de riesgo que tiene el paciente. El resultado es una estimación del riesgo peroperatorio de complicaciones cardiacas para cada paciente (probabilidad pos test). Son ejemplos de estos índices el de Kumar⁶ y el de Detsky¹³.

Estos índices se desarrollaron hace años y desde entonces se han producido importantes cambios en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, en el manejo operatorio y en las técnicas quirúrgicas. Sabaté et al¹², a partir de un estudio transversal (estudio Anescardicat), realizado en 23 hospitales catalanes, que incluyó un total de 3.387 pacientes durante los años 2007-2008, describe un score de riesgo genérico, de complicaciones cardiacas y cerebrovasculares mayores (Índice Anescardicat) que predice mejor que el índice de Lee la incidencia actual de complicaciones peroperatorias mayores. Los pacientes incluidos en este

estudio tenían una edad igual o superior a 40 años, fueron intervenidos de cirugía no cardíaca de moderado alto riesgo, electiva o urgente, y bajo anestesia regional o general y pasaban al menos 24 horas ingresados en el hospital. Los autores atribuyen la mejor predictibilidad de este índice a diversos factores: en primer lugar, al riesgo atribuible a la cirugía que en la última década puede haber disminuido al utilizarse en algunos procedimientos técnicas menos invasivas; en segundo lugar, a que el índice AnescardioCat tiene en cuenta dos variables intraoperatorias como la hipotensión y la transfusión sanguínea que influyen claramente en el pronóstico^{10,12,50,51}, y que no fueron incluidas en el índice de Lee. En este sentido, recientemente Walsh M et al⁵², en un análisis retrospectivo de 33.000 pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca, observaron que una presión arterial media (PAM) intraoperatoria inferior a 55 mmHg se asociaba a un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, lesión miocárdica y complicaciones cardíacas. Este riesgo aumentaba linealmente a medida que transcurría más tiempo con valores de PAM inferiores a este valor, sin embargo, el riesgo de mortalidad a los 30 días sólo fue estadísticamente significativa cuando transcurrieron más de 20 minutos con PAM por debajo de 55 mmHg (Figura 11). Por último, la diferencia entre el índice de Lee y el AnescardioCat puede atribuirse también a que en este último se consideraron como complicaciones mayores el ictus y la fibrilación auricular, complicaciones no contempladas por el índice de Lee pero que también se ven afectadas por factores de riesgo pre e intraoperatorios^{10,12}.

Figura 11. Odds ratio ajustada para la insuficiencia renal aguda, las complicaciones cardiacas y la lesión miocárdica en función del tiempo transcurrido con una Presión arterial media < 55mmHg Walsh M et al⁵¹



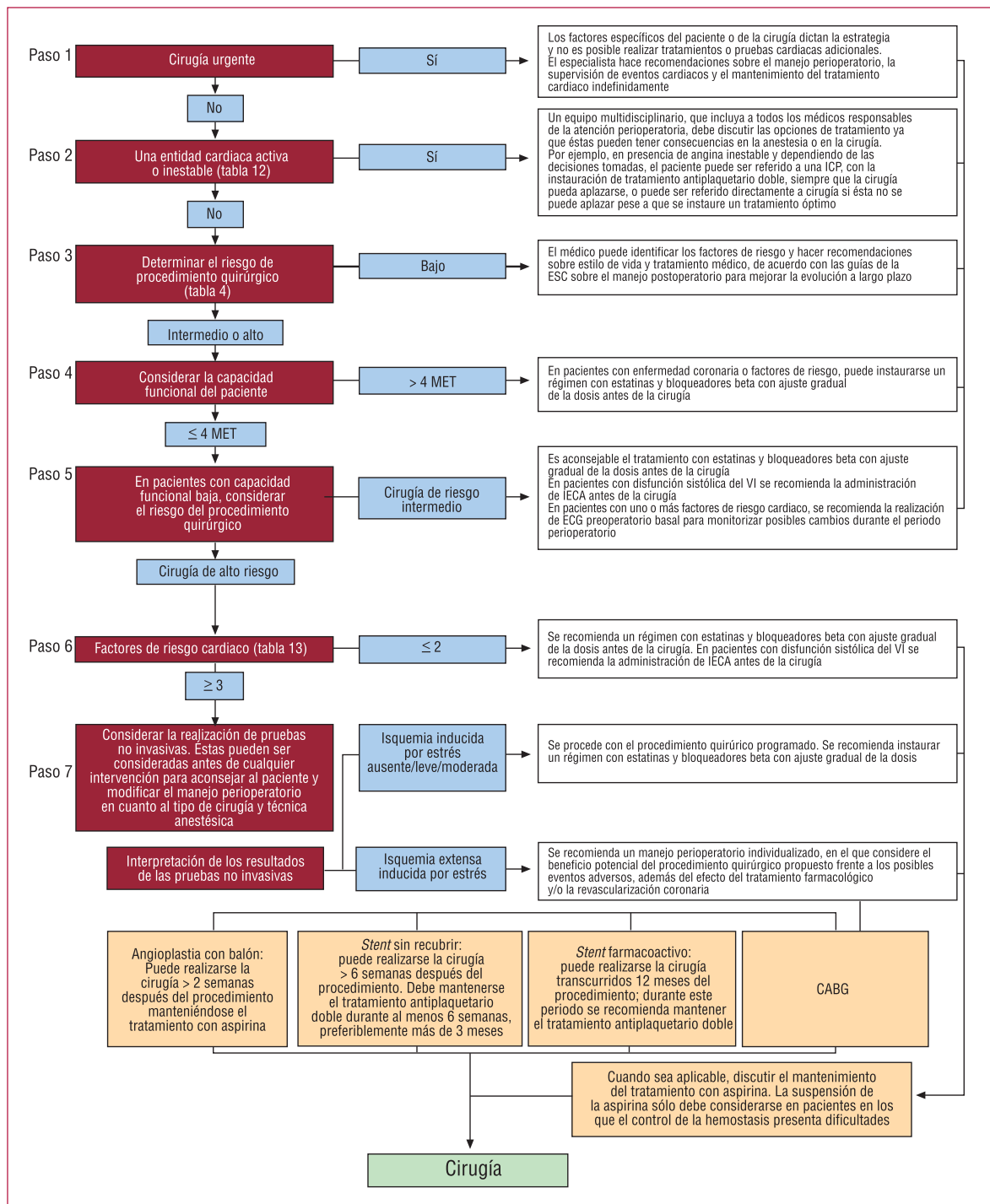
El índice Anescardiocat que se describe en el Anexo 2 (Tablas 3 y 4), incluye como factores de riesgo la historia de enfermedad coronaria, la historia de fallo cardiaco, la enfermedad renal crónica, la historia de enfermedad cerebrovascular, alteraciones electrocardiográficas preoperatorias, la hipotensión intraoperatoria y la transfusión de concentrados de hemáties, y permite predecir el riesgo de complicaciones cardiacas mayores como el paro cardiaco no fatal, fallo cardiaco congestivo, arritmia de nueva a aparición, angina, ictus, muerte de causa cardiovascular y muerte de causa cerebrovascular.

Por otra parte las sociedades americana de cardiología³⁵ (*American heart association and American college of cardiology*) y también la europea² han propuesto algoritmos para estratificar a los pacientes programados para una cirugía no cardiaca en función de su riesgo cardiaco preoperatorio (Figura 12). El objetivo es diferenciar aquellos pacientes que pueden ir directamente a la cirugía de aquellos que requieren alguna prueba diagnóstica y/o medida de intervención

previa que permita disminuir su riesgo ante la cirugía. En estas guías se sugiere estimar el riesgo peroperatorio de complicaciones cardiovasculares mayores con el índice de riesgo cardiaco revisado de Lee (ver Anexo 2) o usando una calculadora del riesgo quirúrgico derivada de la base de datos del *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project* (ACS NSQIP)⁵³. El enlace a esta calculadora se encuentra en el Anexo 2. Este modelo de riesgo quirúrgico no establece una puntuación, sino que proporciona una estimación del riesgo según un modelo de probabilidad de infarto de miocardio o parada cardíaca para un paciente individual.

En conjunto, los índices de riesgo son un elemento más a tener en cuenta junto con toda la información clínica disponible del paciente a la hora de evaluar el riesgo y decidir junto con él, el manejo peroperatorio (tratamiento médico, opciones quirúrgicas y anestésicas, monitorización intra y posoperatoria) más apropiado para optimizar el pronóstico.

Figura 12. Resumen de la evaluación preoperatoria del riesgo cardíaco y el manejo perioperatorio.²



2.5.3. Biomarcadores cardiacos

Los biomarcadores son indicadores de procesos biológicos que pueden medirse objetivamente. En el contexto peroperatorio los más utilizados para obtener información pronóstica son las troponinas cardiacas, el péptido natriurético cerebral (BNP) y la pro hormona amino terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Todos ellos son marcadores que reflejan la existencia de lesión en la célula miocárdica como consecuencia de patologías basales diversas que pueden ir desde la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardica, la sepsis, el tromboembolismo pulmonar o el ictus, entre otras^{54,55}

Las troponinas son el “gold-standard” para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio, sin embargo, con la determinación de alta sensibilidad de este marcador se ha puesto en evidencia que las troponinas están también elevadas en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares crónicas como la insuficiencia cardiaca o la enfermedad coronaria estable.

La evidencia disponible actualmente indica que incluso un pequeño aumento de la troponina T (TnT > 0,03 ng/mL) en el periodo peroperatorio refleja un daño miocárdico clínicamente relevante con un pronóstico más desfavorable tras la cirugía^{18,44}.

Cuando se añade el pico de troponina T postoperatorio al modelo predictivo de riesgo basado en factores preoperatorios se pone de manifiesto que, entre los pacientes que mueren, el porcentaje correctamente reclasificado a la categoría de más alto riesgo es del 18,8% y, entre los pacientes que sobreviven, el porcentaje correctamente reclasificado a la categoría de menor riesgo es del 6,2%¹⁸ Por tanto, la mejoría en la reclasificación neta (*net reclassification improvement*) añadiendo el pico de TnT al modelo predictivo es del 25,0% (IC 95% 17,2%-32,8%; P< 0.001), lo cual sugiere una mejoría en la clasificación del riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía cuando se utiliza el valor pico de la troponina T postoperatoria.

También ha sido evaluado el valor pronóstico del análisis de alta sensibilidad de las troponinas T (hs-cTnT) y se ha puesto de manifiesto que las concentraciones

preoperatorias por encima del valor de referencia (> 14 ng/L) se asocian significativamente con el infarto de miocardio postoperatorio y la mortalidad a largo plazo después de la cirugía no cardíaca^{56,57}.

Al mismo tiempo, se ha demostrado que las concentraciones de BNP y NT-proBNP preoperatorias tiene un valor pronóstico adicional de mortalidad a largo plazo y complicaciones cardíacas tras la cirugía vascular mayor^{58,59}.

En 974 pacientes con riesgo cardiovascular intervenidos de cirugía no cardíaca electiva, Weber et al⁵⁷ compararon el poder predictivo de la hs-cTnT, del NT-proBNP preoperatorios y del índice de riesgo cardíaco revisado de Lee. Encontraron que todos ellos se asociaban de forma significativa a una mayor incidencia de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria y a un mayor tiempo de estancia hospitalaria y de necesidad de cuidados intensivos. Sin embargo, los valores de hs-cTnT preoperatorios por encima de 14ng/L fueron los únicos predictores independientes de riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad intrahospitalaria en el análisis de regresión de Cox. Los autores concluyen que añadir el valor de la hs-cTnT preoperatoria a un índice de riesgo cardíaco revisado ≥ 2 permite discriminar mejor aquellos pacientes que pueden beneficiarse de estrategias terapéuticas de reducción del riesgo y de pruebas diagnósticas no invasivas, reservadas en las recomendaciones de las guías de práctica clínica a pacientes de alto riesgo.

La evidencia, por tanto, ha puesto de manifiesto la necesidad de monitorizar peroperatoriamente biomarcadores cardíacos, no sólo para estratificar mejor a los pacientes en función de su riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares mayores después de la cirugía, sino también para poder detectar lesiones miocárdicas en el postoperatorio que de otra forma pasarían desapercibidas. Así se recoge en el documento de consenso de las sociedades europea y americana de cardiología sobre la definición universal de Infarto de miocardio²⁰ donde se recomienda la determinación de troponinas antes, a las 48 horas y a las 72 horas posteriores a una cirugía mayor no cardíaca en pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

2.5.4. Pruebas diagnósticas no invasivas

Las pruebas preoperatorias no invasivas proporcionan información sobre tres marcadores cardiacos que son determinantes importantes de complicaciones cardiovasculares postoperatorias. Estos marcadores son: la disfunción del ventrículo izquierdo, la isquemia miocárdica y las anomalías valvulares cardiacas.

El resultado de estas pruebas permitirá no solo en algunos casos indicar la revascularización arterial coronaria previo a la cirugía propuesta sino además modificar el manejo peroperatorio tanto en cuanto a la técnica quirúrgica y anestésica como a la previsión de monitorización y cuidados intra y postoperatorios.

Las principales pruebas diagnósticas no invasivas de enfermedades cardíacas son el electrocardiograma, la ecocardiografía, la prueba de esfuerzo, la gammagrafía de perfusión miocárdica, la tomografía computarizada coronaria y la resonancia nuclear magnética cardiaca.

Las recientemente actualizadas guías de evaluación y manejo cardiovascular peroperatorio de las sociedades europea y americana de anestesiología, han establecido las recomendaciones en cuanto a la realización de estas pruebas^{2,35}.

El ECG proporciona importante información pronóstica sobre la evolución a largo plazo, independientemente de los hallazgos clínicos y la isquemia peroperatoria, por lo que se recomienda realizar ECG preoperatorio a pacientes con uno o más factores de riesgo del índice de Lee programados para cirugía de riesgo intermedio (1-5%) o alto (> 5%)⁶⁰ (Evidencia IC) y puede considerarse en pacientes mayores de 65 años que van a intervenir de cirugía de riesgo intermedio y en pacientes con factores de riesgo que van a intervenir de cirugías menores (< 1%) (Evidencia IIb). La clasificación de las cirugías en función de su riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio a los 30 días se recoge en la Tabla 5 del Anexo 2.

La presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral moderada-importante y gradientes altos de presión transvalvular aórtica se asocian con mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores tras la

cirugía. Sin embargo, el escaso valor predictivo en pacientes asintomáticos de la ecocardiografía en reposo, desaconseja su uso sistemático en pacientes programados para cirugías de riesgo intermedio o bajo, aunque podría considerarse en cirugías de alto riesgo (Evidencia IIb).

Por el contrario, las pruebas diagnósticas no invasivas que permiten detectar la presencia de isquemia miocárdica en pacientes asintomáticos han demostrado ser muy útiles en la estratificación preoperatoria del riesgo. Las pruebas de esfuerzo con cinta o bicicleta en pacientes con adecuada capacidad de ejercicio y la gammagrafía de perfusión miocárdica con estrés farmacológico (dobutamina, adenosina o dipiridamol) o la ecocardiografía con estrés farmacológico (dobutamina o dipiridamol), en los pacientes con limitación para el ejercicio físico, son las pruebas más indicadas, aunque la resonancia magnética cardiovascular también puede emplearse para la detección de isquemia.

Las pruebas diagnósticas solo deben realizarse si sus resultados pueden influir en el manejo peroperatorio y dado que la capacidad funcional superior a 4 MET discrimina adecuadamente los pacientes de bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares, se reserva la recomendación de pruebas de imagen con estrés antes de la cirugía a pacientes con dos o más factores clínicos de riesgo (según el índice de Lee) y capacidad funcional baja o desconocida (< 4 MET) que están programados para cirugía de alto riesgo (Evidencia IC).

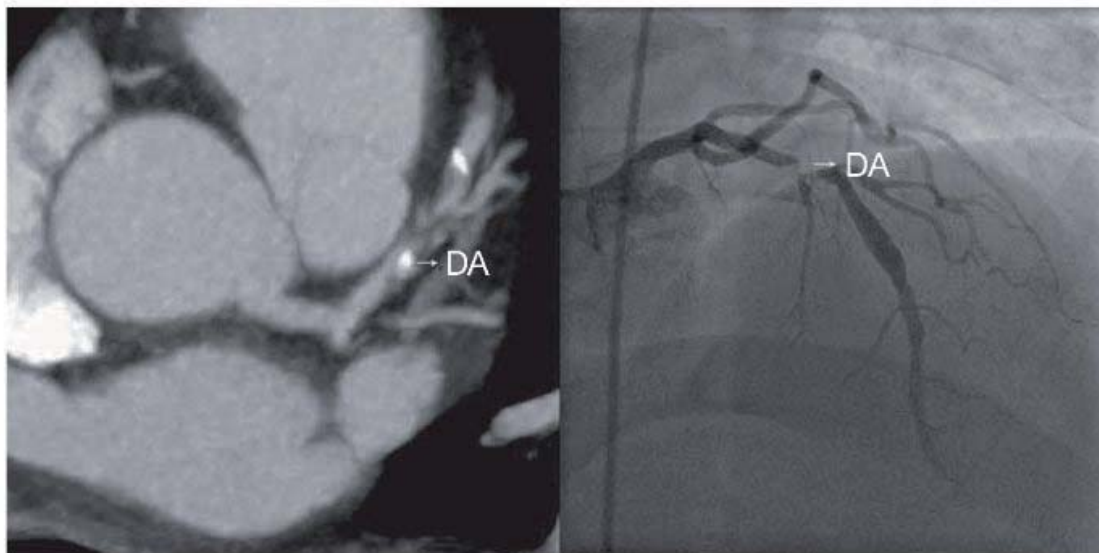
La utilidad de la tomografía computarizada coronaria (Figura 13) en la predicción de complicaciones cardiovasculares tras la cirugía no cardíaca ha sido recientemente evaluada en 955 pacientes con enfermedad arteriosclerótica o en riesgo de padecerla³⁹. Los resultados de este estudio reflejan que los hallazgos de la Tomografía computarizada pueden inapropiadamente sobreestimar el riesgo de complicaciones cardiovasculares cuando se compara con el índice de riesgo cardíaco revisado de Lee. La sobreestimación del riesgo puede tener consecuencias negativas que van desde la renuncia por parte del paciente a la cirugía propuesta, hasta la realización de una angiografía invasiva y una revascularización coronaria, que retrasarían la cirugía y podrían aumentar el riesgo en vez de ofrecer un beneficio para el paciente.

2.5.5. Angiografía invasiva

La angiografía coronaria (Figura 13) es un procedimiento diagnóstico invasivo bien establecido, pero rara vez está indicada para la evaluación del riesgo de los pacientes programados para cirugía no cardíaca. En este contexto no existen datos de estudios aleatorizados sobre su utilidad. A pesar de que un número significativo de pacientes programados para cirugía no cardíaca tengan enfermedad arterial coronaria, las indicaciones para angiografía preoperatorias son similares a las establecidas en contextos no quirúrgicos:

- A pacientes con infarto de miocardio sin elevación del ST que requieren cirugía no cardíaca no urgente (Evidencia IA).
- A pacientes con Síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía no cardíaca no urgente (Evidencia IB).
- A pacientes con angina inestable (clase III-IV de la CCS) que reciban tratamiento médico adecuado y requieran cirugía no urgente y no cardíaca (Evidencia IC).

Figura 13. Angiografía con tomografía computarizada coronaria y Angiografía coronaria invasiva donde se muestra una lesión oclusiva de la arteria descendente anterior (DA)



En definitiva, aunque las complicaciones cardiovasculares mayores son cada vez más frecuentes tras la cirugía no cardíaca y se asocian a una elevada mortalidad, nuestra capacidad para predecir estas complicaciones en un paciente individual es limitada. A pesar de ello, identificar un aumento del riesgo peroperatorio de estas complicaciones puede influir en el tipo de intervención, en la decisión de optar por un tratamiento más conservador, o en el tipo de cuidados peroperatorios. Por este motivo, es importante, y así lo recomiendan las guías de práctica clínica evaluar dicho riesgo mediante índices clínicos. Dado que estos índices pueden infra estimar el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores, sobre todo en pacientes con capacidad física limitada, añadir otros métodos de estratificación del riesgo como los biomarcadores cardíacos o determinadas pruebas diagnósticas, puede ser necesario en pacientes de alto riesgo para los que esté prevista una cirugía mayor.

En resumen, las complicaciones cardiovasculares mayores son la principal causa de morbimortalidad tras la cirugía no cardíaca, siendo la más frecuente la lesión miocárdica. Dada la dificultad en el diagnóstico del infarto de miocardio peroperatorio en pacientes sedados, analgésicos y a veces conectados a ventilación mecánica, en los que los signos y síntomas de isquemia miocárdica pasan desapercibidos o pueden confundirse con otras causas, es necesaria la monitorización rutinaria de troponinas en el postoperatorio para poder detectar lesiones miocárdicas (con criterios o sin criterios de IM), que de otra forma pasarían desapercibidas. La falta de identificación clara del principal mecanismo responsable de las lesiones miocárdicas peroperatorias dificulta encontrar medidas terapéuticas útiles para prevenirlas o tratarlas y por tanto, no está claro qué estrategias pueden disminuir el riesgo de lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca o el riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía en los pacientes que llegan a padecer dichas lesiones. Independientemente de ello, la estratificación del riesgo mediante la capacidad funcional, los índices clínicos de riesgo, los biomarcadores y las pruebas diagnósticas, es indispensable para poder informar al paciente de sus riesgos individualizados, para tomar medidas preventivas preoperatorias y para adecuar la técnica quirúrgica y anestésica, la monitorización y los cuidados intra y postoperatorios. En este sentido, especial atención hay que

poner en evitar factores como la anemia, la taquicardia, la hipoxia y la hipotensión que han demostrado ser factores de riesgo independientes de infarto de miocardio peroperatorio y son potencialmente evitables. El objetivo de todo ello es que los pacientes de riesgo que confían mejorar su esperanza de vida y/o su calidad de vida aceptando intervenir de cirugía no cardíaca, puedan cumplir con sus expectativas.

2. Objetivos

3. Objetivos

Los objetivos del presente estudio son:

3.1. Objetivos generales

- a) Determinar la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores tras la cirugía no cardíaca y su asociación con la mortalidad a los 30 días.
- b) Comparar la incidencia de complicaciones observada con la esperada en base al índice de riesgo cardiaco revisado.

3.2. Objetivos específicos

- a) Determinar los factores peroperatorios predictores independientes de lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca.
- b) Definir los grupos de pacientes con mayor riesgo de padecer una lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca.
- c) Determinar los factores peroperatorios, predictores independientes de mortalidad a los 30 días de la cirugía no cardíaca.

4. Métodos

4. Métodos

4.1. Diseño del estudio y criterios de elegibilidad

La presente tesis doctoral se ha realizado a partir del análisis de información recogida de la cohorte prospectiva multicéntrica internacional VISION (*Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients cohort Evaluation*), que incluyó pacientes desde Agosto del 2007 a Enero del 2011.

El estudio VISION fue diseñado con cuatro objetivos principales:

1. Determinar la incidencia de complicaciones vasculares mayores (muerte vascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardiaco no fatal e ictus no fatal) a los 30 días de la cirugía.
2. Determinar un modelo clínico óptimo para predecir las complicaciones vasculares mayores a 30 los días de la cirugía.
3. Determinar la proporción de pacientes con infarto de miocardio a los 30 días de la cirugía que habrían pasado desapercibidos sin la monitorización de troponinas.
4. Determinar la asociación entre el valor de troponina postoperatoria y el riesgo de muerte de causa vascular al año de la cirugía.

Para ello, se reclutaron 40.000 pacientes intervenidos de cirugía no cardiaca en 14 países de 6 continentes (Australia, Sudáfrica, Brasil, Perú, Colombia ,China, India, Malasia, Inglaterra, España, Francia, Italia, Estados Unidos y Canadá). Se *incluyeron* pacientes de 45 años o mayores, intervenidos bajo anestesia general o regional. La cirugía podía ser electiva, urgente o emergente, pero el paciente debía estar como mínimo 24 horas ingresado en el hospital. Los pacientes fueron *excluidos* si no tenían prevista al menos una noche de ingreso pos cirugía en el hospital, se intervenían bajo anestesia local o tópica, ya estaban participando en el estudio VISION o declinaban participar. Los comités de ética de todos los hospitales aprobaron el protocolo antes del inicio del reclutamiento de pacientes.

Los datos que han sido publicados hasta el momento se derivan de los primeros 15.065 pacientes incluidos en el estudio, en los que se midió la troponina T^{4,18}. Posteriormente la mayoría de hospitales determinaron la troponina T con el test de alta sensibilidad y estos datos no han sido todavía publicados. VISION fue coordinado a nivel internacional por el Population Health Research Unit de Canada. En España, fue coordinado por el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En la presente tesis doctoral se incluyen los datos de los dos hospitales participantes en España, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, y el Hospital general universitario Gregorio Marañón en Madrid, que reclutaron pacientes desde Mayo 2008 hasta Diciembre 2010. En España se consiguió financiación a través del Instituto de salud Carlos III de Madrid y de la Fundació la Marató de TV3. En el resto del mundo fue financiado por más de 40 fuentes adicionales.

4.2. Reclutamiento de pacientes

Los pacientes elegibles se identificaban revisando las listas de programación quirúrgica del día previo a la intervención para la cirugía electiva, o del mismo día para los intervenidos de urgencia. También se podían detectar con más antelación desde las listas de programación quirúrgica de las áreas de preoperatorios.

Los pacientes seleccionados o sus familiares (en caso de pacientes inconscientes) firmaban el consentimiento antes de la cirugía o si no era posible (por ejemplo, cirugía urgente) se obtenía el consentimiento en las siguientes 24 horas que seguían a la cirugía.

4.3. Recogida de datos

Los investigadores obtuvieron información sobre los potenciales factores predictores de complicaciones vasculares mayores peroperatorias descritos en la literatura científica^{10,11,12,17} mediante entrevistas al paciente y revisión de su

historia clínica. Los datos de cada paciente fueron revisados por un investigador adicional.

Los factores de riesgo que se recogieron fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, historia previa de tabaquismo, hipertensión, diabetes, presencia de fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, historia de enfermedad arterial coronaria, historia de enfermedad arterial coronaria de alto riesgo reciente, antecedentes de revascularización coronaria, historia de paro cardíaco, historia de trombosis venosa profunda o trombo embolismo pulmonar, historia de ictus, historia de accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, historia de insuficiencia cardíaca congestiva, el índice de riesgo cardíaco revisado y el valor de hemoglobina preoperatoria. También se recogieron, como potenciales factores de riesgo de complicaciones vasculares mayores en el postoperatorio, el tipo de cirugía, el tipo de anestesia, la hipotensión intraoperatoria y el número de concentrados de hematíes transfundidos. Las definiciones utilizadas por los investigadores para los factores de riesgo peroperatorios se detallan en el Anexo 3.

A todos los pacientes se les recogieron muestras de sangre para determinar la troponina T mediante el sistema Elecsys de Roche. Las muestras se extrajeron entre seis y doce horas tras la cirugía y a las 24, 48 y 72 horas. En los pacientes incluidos después de la cirugía (p.ej. cirugías urgentes), la primera determinación se realizaba inmediatamente después de que firmaran el consentimiento.

Las determinaciones de TnT se realizaban en cada hospital participante y los médicos responsables del paciente eran informados de los valores obtenidos. Según las recomendaciones de las guías se consideró elevado un valor de troponina T superior o igual a 0,04 ng/mL. Si se detectaba un valor elevado de troponina T se animaba a los médicos responsables a obtener las medidas de troponina adicionales previstas en el protocolo de manera que se pudiera determinar el pico y constatar que la cinética del mismo era compatible con un evento agudo. Al mismo tiempo, se realizaba lo antes posible un electrocardiograma. Si el paciente no presentaba clínica ni se detectaban en el

ECG cambios sugestivos de isquemia miocárdica, para completar el diagnóstico de Infarto agudo de miocardio, se realizaba un ecocardiograma que debía demostrar la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad, en caso contrario se descartaba el diagnóstico de infarto. Los criterios diagnósticos del infarto agudo de miocardio están incluidos en el Anexo 4.

Se recogieron datos de la evolución clínica y las complicaciones posteriores a la cirugía de todos los pacientes. El evento principal fue la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares mayores (lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca, lesión miocárdica con criterios de Infarto agudo de miocardio, paro cardíaco no fatal, insuficiencia cardíaca, ictus, fibrilación auricular de nueva aparición y muerte) cuya definición se encuentra en el Anexo 4. El registro de cualquiera de estas complicaciones se hacía si se constataba su presencia en la historia clínica en cualquier momento desde la intervención quirúrgica hasta los 30 días posteriores. También se recogieron datos de la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos y del tiempo de estancia hospitalaria.

Para comparar la incidencia de complicaciones observada con la esperada en base al índice de riesgo cardíaco revisado¹⁷, se registraron las complicaciones vasculares mayores seleccionadas para estimar el riesgo de complicaciones vasculares peroperatorias en base a los predictores del índice de riesgo cardíaco revisado de Lee. Estas complicaciones vasculares peroperatorias incluyen la mortalidad de causa vascular, el infarto de miocardio no fatal, el paro cardíaco no fatal y el ictus no fatal y no se han considerado ni el edema agudo de pulmón ni la fibrilación ventricular ni el bloqueo cardíaco completo que constaban en la publicación original de Lee. Este cambio y el cálculo resultante de la frecuencia de complicaciones esperada, fue sugerido por Deveraux et al²¹ y adoptado por nosotros al considerar que se adecuaba mejor a las complicaciones vasculares recogidas en el estudio VISION.

El diagnóstico de lesión miocárdica después de la cirugía no cardíaca (LMCN) se estableció en base a los criterios determinados previamente por Botto et al⁴ que se describen en el apartado 2.4, es decir cualquier pico de TnT $\geq 0,03$ ng/mL de

etiología isquémica (excluyendo otras causas de elevación de troponinas como son la sepsis o el TEP) que ocurre en los primeros 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca.

4.4. Seguimiento

Se llevó a cabo un seguimiento a los 30 días de la cirugía mediante una llamada telefónica al paciente o a sus familiares más directos. Si se constataba una complicación importante, se contactaba con el médico responsable del paciente para obtener la documentación relativa al evento. En caso de muerte se registraba la causa vascular o no vascular de la misma. Estas están definidas en el Anexo 4.

Un investigador responsable en cada centro revisó y validó esta información antes de enviar los datos al centro coordinador en Hamilton Canadá.

4.5. Análisis estadístico

Se determinó la proporción de pacientes de la cohorte española del estudio VISION que presentó durante el peroperatorio de la cirugía no cardíaca cada una de las complicaciones vasculares mayores definidas en el Anexo 4.

Se evaluó la asociación de cada una de dichas complicaciones vasculares mayores con la mortalidad global, la mortalidad de causa vascular y la de causa no vascular a los 30 días de la cirugía, con la necesidad de cuidados intensivos, y con el tiempo de estancia hospitalario, utilizando el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (en caso de celdas con frecuencias esperadas bajas) para las variables categóricas, o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para la comparación de medianas del tiempo de estancia hospitalaria.

Para todos los pacientes se determinaron el número esperado de complicaciones vasculares mayores de acuerdo con el índice de riesgo cardíaco revisado y calculamos la ratio del número de complicaciones observada respecto de la

esperada y su intervalo de confianza 99%, asumiendo una distribución de Poisson para el número de complicaciones observadas⁶¹

Se evaluó la asociación de cada uno de los factores de riesgo potenciales (Anexo 3) con la aparición de lesión miocárdica tras la cirugía, utilizando en un análisis bivariante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (en caso de celdas con frecuencias esperadas bajas) para variables categóricas, la prueba T de Student (variables cuantitativas), y en el caso de la variable ordinal “Índice de riesgo cardiaco revisado”, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para la descripción de los efectos, en el primer caso se facilitaron los porcentajes así como frecuencias absolutas (variables categóricas), el valor promedio con su desviación típica (variables cuantitativas) y finalmente la mediana (variables ordinales).

Se construyó un modelo de regresión logística usando un método de selección hacia atrás para conseguir un modelo parsimonioso (*backward*), con el test para la selección *Likelihood ratio* (LR) (razón de verosimilitud). La variable dependiente fue la presencia de lesión miocárdica en los 30 días posteriores a la cirugía, y como variables independientes se seleccionaron los factores de riesgo vascular preoperatorios cuya asociación con la lesión miocárdica resultó estadísticamente significativa en el análisis bivariante o aquellos con relevancia clínica. Se calculó entonces la odds ratio ajustada de cada variable, su intervalo de confianza 95% y el valor de p asociado. La validación del modelo de regresión logística fue evaluada mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Finalmente, se repitió el análisis con el método de selección hacia delante (*forward*) para confirmar la concordancia de ambos métodos en cuanto a las variables que permanecen en el modelo final.

La discriminación del modelo se llevó a cabo mediante el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). El mismo modelo de regresión se llevó a cabo utilizando como variable dependiente la mortalidad a los 30 días de la cirugía, incluyendo como variables independientes, además de los factores de riesgo vascular preoperatorios cuya asociación con la lesión miocárdica resultó

estadísticamente significativa en el análisis bivariante, la variable lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca.

Para identificar los grupos de pacientes con alto riesgo de padecer una lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca y desarrollar un índice clínico de riesgo, se utilizó un *análisis de partición recursiva*^{62,63,64}, que está descrito en el Anexo 5. De la misma manera, se utilizó el análisis de partición recursiva para estratificar a los pacientes en función de su riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía.

En el análisis de partición recursiva se utilizaron dos modelos de clasificación:

1- Modelo CHAID (detección automática de interacciones mediante chi cuadrado-CHI-square Automatic Interaction Detection): permite la partición de las variables independientes en dos o más ramas terminales.

2- Modelo CRT (árboles de clasificación y regresión- Classification and Regression Trees): lleva a cabo una partición binaria de las variables, permitiendo establecer puntos de corte en dos categorías en el caso de las variables cuantitativas.

La profundidad del árbol de clasificación se estableció con un número máximo de tres niveles para CHAID y de cinco para CRT. Para cada una de las determinaciones se consideró 100 como número mínimo de casos correspondientes al nodo parental y 50 como número mínimo de casos correspondientes a los nodos filiales (Anexo 5). En el presente análisis no se efectuaron modificaciones en los parámetros de coste de clasificación errónea.

En todas las pruebas se usó un nivel de significación del 5% (alfa = 0,05) con una aproximación bilateral. El software empleado para el análisis fue el paquete estadístico IBM-SPSS (V 20.0).

6. Resultados

5. Resultados

A lo largo del periodo de estudio fueron reclutados un total de 3.743 pacientes en los hospitales general universitario Gregorio Marañón de Madrid (1.758 pacientes) y Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (1.985 pacientes).

Se excluyeron 114 pacientes que no tuvieron ninguna determinación de troponina T en el postoperatorio de la cirugía, por lo que finalmente se incluyeron en el análisis 3.629 pacientes. Todos los pacientes incluidos tenían al menos una determinación de troponina T en los tres primeros días postoperatorios. El 98% de los pacientes completó el seguimiento a los 30 días.

5.1. Características de la población estudiada

En la Tabla 2 se incluyen las características clínicas y analíticas peroperatorias de los pacientes, y el tipo de intervención quirúrgica y de procedimiento anestésico que se les practicaron. Las definiciones utilizadas de las características basales de los pacientes están disponibles en el Anexo 3.

El 55,7% de los pacientes tenían al menos 65 años. La media de edad fue de 66,7 años (Desviación standard DS 11,7) con una edad mínima y máxima de 45 y 97 años respectivamente. La proporción de hombres y mujeres fue similar. El factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la hipertensión, presente en 1899 pacientes (52,3%), seguido de la diabetes en 686 pacientes (19,0%), y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 413 pacientes (11,4%); 344 pacientes (9,5%) tenían historia de enfermedad arterial coronaria, 289 (7,9%) historia de insuficiencia cardíaca congestiva, 198 (5,5%) historia de ictus, 164 (4,5%) tenían fibrilación auricular en el momento de la cirugía, y 1886 (52%) eran fumadores o habían fumado alguna vez. La media del índice de masa corporal fue de 27,4

(DS 5,1). Según el índice de riesgo cardiaco revisado (IRCR) 3102 pacientes (85,4%) tenía menos de un 1% de riesgo de presentar una complicación cardiovascular mayor después de la cirugía (Clase I y II), mientras que 375 pacientes (10,3%) tenían un riesgo del 7% (Clase III), y 152 pacientes (4,2%) tenían un riesgo superior al 11% de complicaciones vasculares mayores (Clase IV).

Los tipos de cirugías más frecuentes fueron la cirugía general, practicada a 714 pacientes (19,7%) y la cirugía ortopédica y traumatológica practicada a 640 pacientes (17,6%). En 1469 pacientes (40%), se llevó a cabo una cirugía de bajo riesgo. En 212 pacientes (5,8%) la intervención se realizó en las 72 horas siguientes a una complicación aguda (cirugía urgente o emergente).

La anestesia practicada a los pacientes fue general en 2289 pacientes (63%), espinal en 1215 (33,5%), epidural lumbar en 213 (5,9%), epidural torácica en 98 (2,7%), y bloqueo nervioso en 57 (1,6%). Algunos pacientes (6,8%) recibieron más de un tipo de anestesia en el mismo procedimiento quirúrgico.

La hemoglobina preoperatoria estuvo por debajo de 120 g/L en 634 pacientes (17,4%), siendo la cirugía vascular la que tuvo un porcentaje más alto (23%) de pacientes con hemoglobina < 120 g/L, seguida de la ginecología-urología (19%) y de la cirugía de bajo riesgo (16%). El 27% de los pacientes intervenidos de forma urgente tuvieron hemoglobinas inferiores a ese valor. Considerando el diagnóstico de anemia según la OMS (hemoglobina inferior a 130 g/L en hombres y a 120 g/L en mujeres), el 22,7% de los pacientes estaban anémicos antes de la cirugía, siendo este diagnóstico más frecuente en hombres (25,8%) que en mujeres (19,6%).

El filtrado glomerular (FG) fue normal ($>60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) en el 76,8% de los pacientes. Un 19,7% tuvieron un FG entre 30 y 59, y un 3,5% fueron pacientes con un FG por debajo de $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ o con necesidad de diálisis. En un 2,5% de los casos no se recogieron datos de creatinina preoperatoria y no se pudo calcular el FG.

Fueron transfundidos el 18,3% de los pacientes. Un 2,8% recibió un concentrado de hematíes durante los primeros 30 días postoperatorios, un 15,5 % de ellos recibió dos o más, y el 3,1% recibió 5 o más concentrados de hematíes.

TABLA 2. Características peroperatorias de los pacientes.

Factor de riesgo	Total pacientes(%)
Edad	
45-64	1607 (44,3)
65-74	979 (27,0)
≥ 75	1043 (28,7)
Sexo	
Hombres	1774 (48,9)
Mujeres	1855 (51,1)
Presencia Fibrilación Auricular	164 (4,5)
Historia de Diabetes:	686 (19,0)
Insulina	201 (5,5)
ADO	397 (11,0)
Dieta.	88 (2,4)
Hipertensión	1899 (52,3)
Historia de Insuficiencia Cardíaca	289 (7,9)
Historia de enfermedad coronaria:	344 (9,5)
Alto riesgo(≤ 6meses preIQ)	15 (0,4)
Cate±Revascularización Previa	212 (5,8)
Historia de paro cardíaco	14 (0,4)
Historia de trombosis venosa o pulmonar	89 (2,5)
Historia de Ictus	198 (5,5)
Historia de enfermedad arterial periférica	223 (6,1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	413 (11,4)
Índice de riesgo Cardíaco revisado: (IRCR)	
I	1830 (50,4)
II	1272 (35)
III	375 (10,3)
IV	152 (4,2)

Tabla 2 Continuación	
Factor de riesgo	Total pacientes(%)
Tipo de cirugía:	
Urgente	212 (5,8)
Vascular	127 (3,5)
General	714 (19,7)
Torácica	77 (2,1)
Gine y Urología	217 (6,0)
COT	640 (17,6)
Neurocirugía	173 (4,8)
Cirugía bajo riesgo	1469 (40)
Tipo de Anestesia:	
General	2131 (58,7)
General+Espinal	41 (1,1)
General+Espidural lumbar.	109 (3,0)
General+Espidural torácica.	98 (2,7)
Espinal	1088 (30)
Epidural	18 (0,5)
Espinal+Epidural	86 (2,4)
Bloqueo nervioso	57 (1,6)
Hemoglobina preoperatoria (g/L):	
<120	634 (17,4)
120-129	439 (12,1)
130-140	1490 (41,1)
>140	1066 (29,4)
Número de concentrados de hematíes transfundidos en 30 días postoperatorios:	
0	2966 (81,7)
1	100 (2,8)
2-4	450 (12,4)
≥ 5	113 (3,1)
Filtrado glomerular* (ml/min/1,73m²):	
<30 o diálisis	125 (3,5)
30-44	248 (7,1)
45-59	448 (12,6)
≥ 60	2722 (76,8)
Total	3629 (100)

* n=3541.

5.2. Incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores y su asociación con la mortalidad a los 30 días de la cirugía

La Tabla 3 muestra la mortalidad a los 30 días, la frecuencia de ingreso en unidades de cuidados intensivos, y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes que sufrieron alguna complicación cardiovascular mayor (Anexo 4).

Durante los 30 días que siguieron a la cirugía, 253 pacientes (7%) presentaron al menos una complicación cardiovascular mayor. Las complicaciones cardiovasculares mayores más frecuentes observadas entre los pacientes fueron: la LMCN presente en 180 pacientes (5,0%), seguida de la fibrilación auricular de nueva aparición en 50 pacientes (1,4%), la insuficiencia cardiaca congestiva en 44 pacientes (1,2%), el ictus en 8 (0,2%) y el paro cardiaco no fatal en 4 pacientes (0,1%). Dada la definición de LMCN, se excluyó de este diagnóstico cualquier pico de TnT $\geq 0,03$ ng/mL que tuviera asociado un diagnóstico de TEP o de sepsis y no cumpliera criterios de IM. Un total de 55 pacientes (1,5%) cumplieron con esta condición (53 con sepsis y 2 con TEP) y, por tanto, no se incluyeron entre los pacientes que sufrieron una LMCN.

Prácticamente uno de cada cuatro pacientes (24%) con LMCN cumplieron criterios de definición universal de infarto agudo de miocardio, siendo la incidencia global de infarto de miocardio del 1,2%.

La mortalidad global a los 30 días de la cirugía fue del 1,7% y fue significativamente más frecuente entre los pacientes que tuvieron alguna complicación cardiovascular mayor que entre los que no la tuvieron (12,3 vs 0,3% $p < 0.0001$) Veinte pacientes (0,6%) murieron de causas vasculares. Las principales causas de **muerte vascular** fueron el sangrado, la insuficiencia cardiaca, el IM y el TEP. Cuarenta y un pacientes (1,1%) murieron de causas no vasculares. Las principales causas de **muerte no vascular** fueron la sepsis, el cáncer y la neumonía, entre otras.

El porcentaje de pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos fue significativamente superior entre los pacientes con alguna complicación cardiovascular mayor que entre aquellos sin complicaciones cardiovasculares (34,3% vs 10,6%; $p < 0,0001$).

La mediana de tiempo de la estancia hospitalaria y su rango intercuartil en los pacientes con alguna complicación cardiovascular mayor fue más del doble que la de los pacientes sin complicaciones (13 días (RIC 7-24) vs 6 días (RIC 3-11); $p < 0,0001$).

TABLA 3. Mortalidad a los 30 días, ingreso en UCI y días de ingreso hospitalario de los pacientes que presentaron complicaciones cardiovasculares mayores.

Complicación Cardiovascular	Pacientes N (%)	Mortalidad 30 días N(%)	Causa Vascular N (%)	Causa no Vascular N(%)	Ingreso UCI N(%)	Estancia hospitalaria Mediana (RIC)
LMCN (N=3629)						
Sí	180 (5,0)	18 (10)*	9 (5,0)*	9 (5,0)*	45 (25)*	10 (6-20)*
No		43 (1,2)	10 (0,3)	32 (0,9)	403 (11,7)	7 (3-11)
LMCN con criterios de Infarto (N=3580)						
Sí	44 (1,2)	9 (20,5)*	6 (13,6)*	3 (6,8)*	21(47,7)*	19 (7-24)*
No		22 (0,6)	4 (0,1)	18 (0,5)	411(11,6)	7 (3-12)
Paro cardiaco no fatal (N=3567)						
Sí	4 (0,1)	2 (50)*	0	2 (50)*	4 (100)*	27 (23-31)*
No		17 (0,5)	4 (0,1)	13 (0,4)	421 (11,8)	7 (3-12)
Insuficiencia cardiaca(N=3573)						
Sí	44 (1,2)	9 (20,5)*	4 (9,1)*	5 (11,4)*	23 (52,3)*	24 (12-41)*
No		16 (0,5)	4 (0,1)	12 (0,3)	408 (11,6)	7 (3-12)
Ictus (N=3566)						
Sí	8 (0,2)	1 (12,5)*	1 (12,5)*	0	3 (37,5)*	20,4(13,6)*
No		17 (0,5)	4 (0,1)	13 (0,4)	420 (11,8)	11 (16,7)
F A de nueva aparición(N=3574)						
Sí	50 (1,4)	15 (30)*	4 (8)*	11 (22)*	29 (58)*	32 (16-43)*
No		11 (0,3)	4 (0,1)	7 (0,2)	401 (11,4)	7 (3-11)
Alguna CCVM*	253 (7)	31 (12,3)*	11 (4,3)*	20 (7,9)*	87 (34,3)*	13 (7-24)*
Ninguna CCVM	3338	10 (0,3)	3 (0,1)	7 (0,2)	354 (10,6)	6 (3-11)

* $p < 0.05$, RIC:Rango intercuartil, LMCN:Lesión miocárdica tras la cirugía no cardiaca, FA:Fibrilación auricular, CCVM:Complicación cardiovascular mayor (LMCN o Paro cardiaco o insuficiencia cardiaca o ictus o FA de nueva aparición).

5.3. Comparación de la incidencia de complicaciones observada con la esperada en base al índice de riesgo cardíaco revisado

La Tabla 4 refleja la frecuencia de complicaciones vasculares mayores observadas (muerte de causa vascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco no fatal, ictus no fatal) y la esperada de acuerdo con el índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR). Para tener datos no sólo sobre las complicaciones vasculares mayores consideradas clásicamente como tales y que incluyen el IM sino también de las complicaciones vasculares mayores que incluyen la LMCN (Tabla 5), se presenta la comparación de la incidencia de ambas separadamente.

Incluyendo como CCVM al IM, la frecuencia de complicaciones observadas en nuestra muestra fue casi 3 veces superior a la esperada (ratio complicaciones observada/esperada 2,8; IC 99% 2,1-3,6). El IRCR infravaloró más el riesgo, entre los pacientes con una clasificación de riesgo baja, pues el incremento en la frecuencia de complicaciones observadas respecto de la esperada fue mayor entre los pacientes con una clasificación de riesgo baja (0,1 y 2 factores de riesgo), que en los pacientes con una clasificación de riesgo alta (≥ 3 factores de riesgo). Ratio complicaciones observadas/esperadas de 3,1 (IC 99% 1,7-5,3) y de 1,6 (IC 99% 0,7-3,2) respectivamente.

TABLA 4. Frecuencia de complicaciones vasculares observadas y esperadas (según el índice de riesgo cardiaco revisado) por el número de factores de riesgo. Considerando el infarto de miocardio

Nº factores de riesgo ¹	Nº pacientes	Complicaciones observadas ²	Complicaciones esperadas ³	Frecuencia de complicaciones observada (%)	Frecuencia complicaciones esperada (%) ⁴	Ratio CO/CE (IC 99%)
0	1772	22	7,1	1,2	0,4	3,1 (1,7-5,3)
1	1239	39	12,4	3,2	1,0	3,1 (2,0-4,7)
2	362	26	8,7	7,2	2,4	3,0 (1,7-4,9)
≥ 3	147	13	7,9	8,8	5,4	1,6 (0,7-3,2)
Total	3520	100	35,9	2,8	1,0	2,8 (2,1-3,6)

Debido a la presencia de valores perdidos en algunas variables los datos de 109 pacientes (3%) se han excluido del modelo. CO: Complicaciones observadas; CE: Complicaciones esperadas; IC: Intervalo de confianza.

¹Factores de riesgo: Cardiopatía isquémica, historia de enfermedad cerebrovascular, historia de fallo cardiaco congestivo, diabetes en tratamiento con insulina, creatinina sérica preoperatoria > 175 µmol/L y cirugía de alto riesgo (ej. Vascular supra inguinal, intraperitoneal, o intratorácica)

²Complicaciones vasculares: Muerte de causa vascular, *Infarto de Miocardio no fatal*, paro cardiaco no fatal, Ictus no fatal.

³Número de complicaciones esperada: Frecuencia de complicaciones esperada por el número de pacientes / 100.

⁴Frecuencia de complicaciones esperada: Frecuencia basada en el índice de riesgo cardiaco revisado de Lee modificado por Devereaux PJ et al²¹ que no incluye como complicaciones ni el edema pulmonar ni el bloqueo cardiaco completo ni la fibrilación ventricular que sí se incluían en el índice de Lee original.

Considerando como complicación cardiovascular mayor no sólo el IM no fatal sino también la lesión miocárdica (con y sin criterios de IM) tras la cirugía no cardiaca, la frecuencia de complicaciones observada y la ratio de complicaciones observada/complicaciones esperada se duplicó, siendo la frecuencia de complicaciones observada 6 veces superior a la esperada. Igualmente el IRCR infravaloró el riesgo de complicaciones, especialmente de los pacientes con clasificación de riesgo baja (Tabla 5).

TABLA 5. Frecuencia de complicaciones vasculares observadas y esperadas (según el índice de riesgo cardiaco revisado) por el número de factores de riesgo. Considerando la LMCN.

Nº factores de riesgo ¹	Nº pacientes	Complicaciones observadas ²	Complicaciones esperadas ³	Frecuencia de complicaciones observada (%)	Frecuencia de complicaciones esperada (%) ⁴	Ratio CO/CE (IC 99%)
0	1787	50	7,2	2,8	0,4	7,0 (4,7-10)
1	1257	86	12,6	6,8	1,0	6,8 (5,1-9,0)
2	373	60	8,9	16,1	2,4	6,7 (4,7-9,3)
≥ 3	151	37	8,2	24,5	5,4	4,5 (2,9-6,8)
Total	3568	233	36,8	6,5	1,0	6,3 (5,3-7,5)

Debido a la presencia de valores perdidos en algunas variables los datos de 109 pacientes (3%) se han excluido del modelo. CO:Complicaciones observadas; CE: Complicaciones esperadas;IC: Intervalo de confianza.

¹Factores de riesgo: Cardiopatía isquémica, historia de enfermedad cerebrovascular, historia de fallo cardiaco congestivo, diabetes en tratamiento con insulina, creatinina sérica preoperatoria > 175 µmol/L y cirugía de alto riesgo (ej. Vascular supra inguinal, intraperitoneal, o intratorácica)

²Complicaciones vasculares: Muerte de causa vascular, *Lesión Miocárdica*, paro cardiaco no fatal, Ictus no fatal.

³Número de complicaciones esperada: Frecuencia de complicaciones esperada por el número de pacientes / 100.

⁴Frecuencia de complicaciones esperada: Frecuencia basada en el índice de riesgo cardiaco *revisado* de Lee modificado por Devereaux PJ et al²¹, que no incluye como complicaciones ni el edema pulmonar ni el bloqueo cardiaco completo ni la fibrilación ventricular que sí se incluían en el índice de Lee original.

5.4. Características y factores predictores independientes de lesión miocárdica tras la cirugía no cardiaca

Una de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes, que afectó al 5% de la población estudiada fue la lesión miocárdica con y sin criterios de IM. En la Tabla 6 se muestran las características basales de los pacientes que padecieron y de los que no padecieron una lesión miocárdica tras la cirugía no cardiaca.

5.4.1. Características de los pacientes con lesión miocárdica tras la cirugía

La mayoría de los pacientes con LMCN fueron hombres mayores de 75 años con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular conocida y fueron intervenidos de cirugía mayor principalmente cirugía ortopédica o cirugía general mayor, bajo anestesia general o espinal. El 44,4% presentaron dos o más factores de riesgo cardiovascular del índice de riesgo cardiaco revisado de Lee (IRCR ≥ II). Un 45% de los pacientes con LMCN presentaban una hemoglobina preoperatoria

inferior a 120g/L, un 57,3% estaban anémicos previamente a la cirugía, un 63,9% presentó un filtrado glomerular compatible con algún grado de insuficiencia renal y más del 40% recibieron algún concentrado de hematíes durante los 30 días que siguieron a la cirugía. Sin embargo, ni la historia previa de tabaquismo ni el índice de masa corporal influyeron de forma significativa en la frecuencia de lesiones miocárdicas después de la cirugía (datos no presentados en la Tabla).

Uno de cada 10 pacientes con una LMCN (con y sin criterios de IM) murió en los 30 días que siguieron a la cirugía. La figura 14 muestra la curva de Kaplan-Meier de supervivencia a los 30 días de los pacientes con LMCN. Considerando sólo las LMCN con criterios de IM la mortalidad fue de un 20%. El 25% de los pacientes con LMCN requirió ingreso en unidades de cuidados intensivos pero en los pacientes en los que se cumplieron criterios de IM este porcentaje ascendió al 47,7% (Tabla 3)

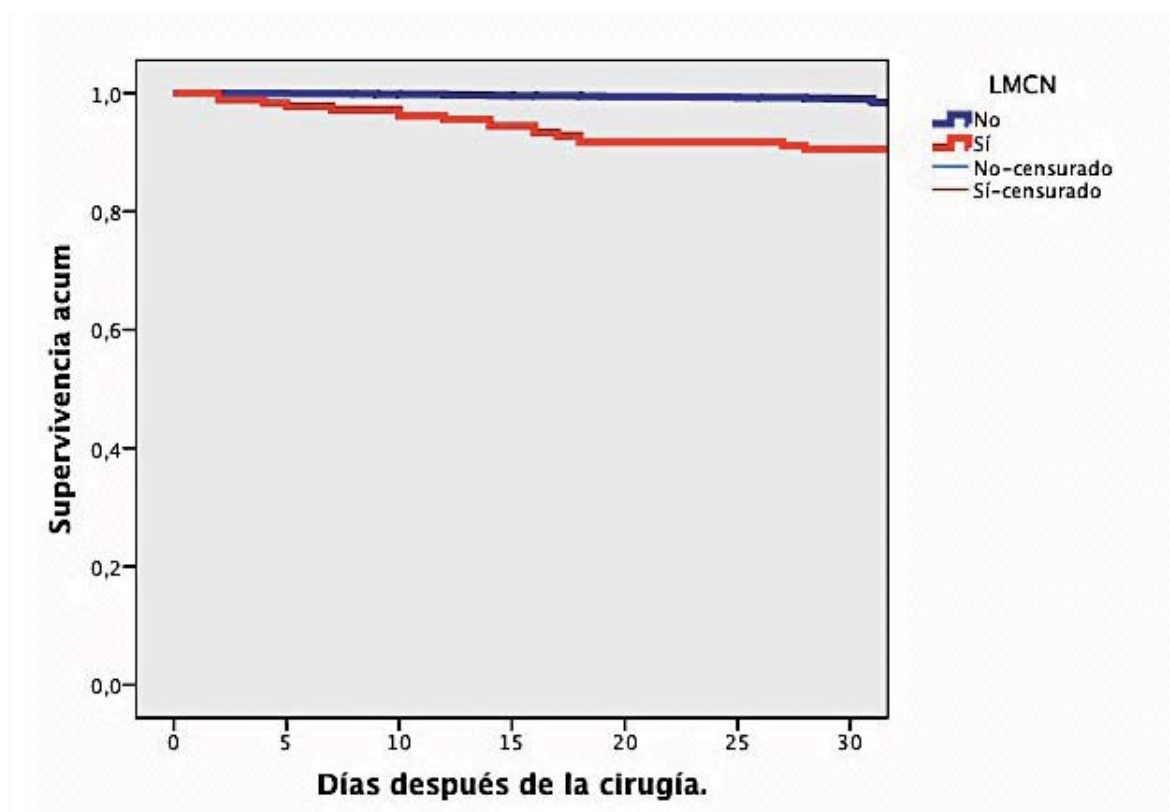
TABLA 6. Características de los pacientes que presentaron una lesión miocárdica tras la cirugía y de los que no la presentaron.

Factor de Riesgo	Pacientes sin LMCN N (%)	Pacientes con LMCN N (%)	Valor de p
Edad			
45-64	1569 (45,5)	38 (21,1)	<0.001
65-74	937 (27,2)	42 (23,3)	
≥ 75	943 (27,3)	100 (55,6)	
Sexo			
Hombres	1667 (48,3)	107 (59,4)	=0.005
Mujeres	1782 (51,7)	73 (40,6)	
Presencia fibrilación auricular	138 (4,0)	26 (14,4)	<0.001
Historia de diabetes	627 (18,2)	59 (32,7)	<0.001
Insulina	166 (4,8)	35 (19,4)	
ADO	375 (10,9)	22 (12,7)	
Dieta	86 (2,5)	2 (1,1)	
Hipertensión	1769 (51,3)	130 (72,2)	<0.001
Historia de Insuficiencia cardiaca	255 (7,4)	34 (18,8)	<0.001
Historia de Enfermedad coronaria:	306 (8,9)	38 (21,1)	<0.001
Alto riesgo ≤ 6meses preIQ	11 (0,3)	4 (2,2)	=0.005
Cate±Revascularización previa	190 (5,5)	22 (12,2)	=0.001
Historia de paro cardiaco	11 (0,3)	3 (1,6)	=0.029
Historia de trombosis venosa o pulmonar	74 (2,1)	15 (8,3)	<0.001
Historia de Ictus	170 (4,9)	28 (15,5)	<0.001
Historia de enfermedad arterial periférica	187 (5,4)	36 (20)	<0.001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	378 (11)	35 (19,4)	<0.001

*Sólo 3541 pacientes tuvieron determinación del valor de creatinina preoperatoria

Tabla 6 Continuación			
Índice de riesgo Cardíaco revisado:			
I	1795 (52)	35 (19,4)	<0.001
II	1207 (35)	65 (36,2)	
III	326 (9,5)	49 (27,2)	
IV	121 (3,5)	31 (17,2)	
Tipo de cirugía:			
Urgente	193 (5,6)	19 (10,5)	<0.001
Vascular	110 (3,2)	17 (9,4)	
General	683 (19,8)	31 (17,2)	
Torácica	75 (2,2)	2 (1,1)	
Gine y Urología	199 (5,8)	18 (0,1)	
Ortopédica	589 (17,1)	51 (28,3)	
Neurocirugía	167 (4,8)	6 (3,3)	
Cirugía bajo riesgo	1433 (41,5)	36 (20)	
Tipo de Anestesia:			
General	2047 (59,4)	84 (46,7)	<0.001
General+Espinal	39 (1,1)	2 (1,1)	
General+Epidural lumbar.	106 (3,1)	3 (1,7)	
General+Epidural torácica.	93 (2,7)	5 (2,8)	
Espinal	1014 (29,4)	74 (41,1)	
Epidural	15 (0,4)	3 (1,7)	
Espinal+Epidural	82 (2,4)	4 (2,2)	
Bloqueo nervioso	53 (1,5)	4 (2,2)	
Hemoglobina Preoperatoria (g/L):			
<120	553 (16)	81 (45)	<0.001
120-129	409 (11,9)	30 (16,7)	
130-140	1436 (41,6)	54 (30)	
>140	1051 (30,5)	15 (8,3)	
Nº de Concentrados de hematíes transfundidos:			
0	2859 (82,9)	107 (59,4)	<0.001
1	93 (2,7)	7 (3,9)	
2-4	399 (11,6)	51 (28,3)	
≥ 5	98 (2,8)	15 (8,3)	
Filtrado Glomerular.* (ml/min/1,73m²):			
<30 o diálisis	71 (2,1)	54 (30)	<0.001
30-44	217 (6,3)	31 (17,2)	
45-59	418 (12,1)	30 (16,7)	
≥ 60	2660 (77,1)	62 (34,4)	
Total	3449 (95,0)	180 (5,0)	3629(100)

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para la estimación de la mortalidad a los 30 días de la cirugía, basada en la presencia o ausencia de LMCN. $p= 0,000$. Log Rank (Mantel-Cox)



5.4.2. Factores predictores independientes de lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca

De acuerdo con los resultados del análisis de regresión logística, se identificaron 8 variables predictores independientes de LMCN. Estas variables fueron: el nivel de hemoglobina preoperatoria, el índice de riesgo cardíaco revisado superior a II, la insuficiencia renal, las cirugías ortopédica y vascular, la presencia de fibrilación auricular, la historia de trombosis venosa profunda o TEP, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes. El sexo femenino resultó ser una variable protectora frente al riesgo de LMCN.

La Tabla 7 muestra los factores de riesgo independientes de LMCN con su odds ratio ajustada y su intervalo de confianza 95%.

TABLA 7. Factores predictores independientes de lesión miocárdica después de la cirugía no cardíaca.

Factores predictores	OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Hb preop (g/L)		,001
> 140	1,0	-
130-140	1,9 (1,1-3,6)	,033
120-130	2,4 (1,2-4,8)	,011
< 120	3,5 (1,9-6,4)	,000
IRCR		0,16
I	1,0	-
II	1,4 (0,9-2,4)	,140
III	2,2 (1,3-3,9)	,004
IV	2,4 (1,2-4,6)	,011
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m²)		,000
>60	1,0	-
46-60	1,9 (1,2-3,1)	,010
30-45	3,4 (2,1-5,6)	,000
<30 ó diálisis	12,8 (7,6-21,4)	,000
Tipo de cirugía		,000
Cirugía de bajo riesgo	1,0	-
COT	2,3 (1,5-3,3)	,000
Vascular	2,0 (1,0-3,9)	,038
Fibrilación auricular	2,1 (1,2-3,5)	,008
Historial de TVP o TEP	2,6 (1,3-5,4)	,007
EPOC	1,7 (1,0-2,6)	,032
Diabetes	1,6 (1,1-2,4)	,021
Sexo Femenino	0,5 (0,4-0,7)	,001.

Análisis multivariante. Riesgo de LMCN correspondiente a cada una de las variables seleccionadas para el modelo de regresión logística. OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; Hb preop: Hemoglobina preoperatoria; IRCR: Índice de riesgo cardíaco revisado. Ver Tabla 6 para las variables que no han entrado en el modelo final. Dado que hay valores perdidos en algunas, los datos de 209 (5,8%) pacientes han sido excluidos del modelo.

La significación global del modelo con la prueba de razón de verosimilitud fue de χ^2 326,362 $p < 0,0001$. La prueba de Hosmer–Lemeshow $\chi^2 = 12,5$; $p = 0,128$ indicó un buen ajuste (concordancia entre las probabilidades observadas en la muestra y las predichas por el modelo). El Poder predictivo del modelo valorado con el área bajo la curva ROC mostró un alto nivel de discriminación (Área bajo la curva = 0,832 IC 95% 0,798-0,865). Tras repetir el análisis con el método de inclusión por pasos (*forward*) se mantuvieron las mismas variables en el modelo final y se mantuvo el mismo grado de significación en las variables agrupadas por categorías.

5.5. Estratificación del riesgo de padecer una lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca

Mediante el análisis de partición recursiva (CHAID), incluyendo las mismas variables peroperatorias que se incluyeron en el análisis multivariante, se obtuvo un árbol de clasificación complejo que se muestra en el Anexo 5 (Figura 2). Este árbol de clasificación tuvo tres niveles de división, en el que aparecieron como variables con capacidad pronóstica el filtrado glomerular, el índice de riesgo cardíaco revisado, la presencia de fibrilación auricular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes y la edad.

El primer nivel de división del árbol de clasificación dependió del filtrado glomerular, siendo por tanto la variable con mayor poder predictivo. A menor filtrado glomerular mayor porcentaje de pacientes con LMCN. En este árbol de clasificación los puntos de corte del FG fueron <44, entre 44 y 57, entre 58 y 101 y superior a 101 ml/min/1,73m².

En el segundo nivel del árbol de clasificación, las variables predictores fueron, dependiendo del valor del filtrado glomerular, el índice de riesgo cardíaco revisado (para FG <44 y entre 44 y 57 ml/min/1,73m²), la presencia de fibrilación auricular (para FG entre 58 y 101ml/min/1,73m²) en el momento de la cirugía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (para FG superior a 101 ml/min/1,73m²).

Por último, *en el tercer nivel de clasificación*, se incluyeron como variables con capacidad pronóstica, la diabetes (en los pacientes con un FG entre 44 y 57ml/min/1,73m² y un IRCR superior a I), el IRCR (en los pacientes con un FG entre 58 y 101 ml/min/1,73m² y ausencia de fibrilación auricular) y la edad (en los pacientes con un FG superior a 101 ml/min/m² y ausencia de EPOC). La edad tuvo valor pronóstico con un punto de corte en los 67 años.

La estratificación de los pacientes en grupos de mayor a menor riesgo de padecer una LMCN quedaría, por tanto, establecida en 6 grupos pronósticos (Tabla 8): El primero (grupo I), de menor riesgo, correspondería a los pacientes que sin tener

otros factores de riesgo son mayores de 67 años, el segundo (grupo II) a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tercero (grupo III) a pacientes con FG preoperatorio entre 58-101 ml/min y un IRCR > II, el cuarto nivel (grupo IV) a los pacientes con FG entre 58-101ml/min y con fibrilación auricular en el momento de la cirugía, el quinto nivel (grupo V) a pacientes diabéticos con un filtrado glomerular preoperatorio entre 44-57 y un IRCR > I, y por último el máximo riesgo (grupo VI) correspondería a los pacientes con FG < 44ml/min y un IRCR > II. La incidencia de LMCN en estos grupos fue del 2,6%, 4,5%, 6,3%, 10,9%, 21,3% y 36,6% respectivamente.

TABLA 8. Estratificación del riesgo de lesión miocárdica tras la cirugía no cardiaca a partir del análisis de partición recursiva.

Grupos de riesgo	Factores de riesgo de Lesión miocárdica tras la cirugía										Frecuencia de LMCN (%)
	FG < 44ml/min	IRCR >II	FG 44-57ml/min	IRCR >I	Diabetes	FG 58-101ml/min	FA	FG >101ml/min	EPOC	EDAT > 67 a	
I								+		+	2,6
II								+	+		4,5
III		+				+					6,3
IV						+	+				10,9
V			+	+	+						21,3
VI	+	+									36,6

FG: Filtrado glomerular, IRCR:Índice de riesgo cardiaco revisado, FA:Fibrilación auricular en el momento de la cirugía, EPOC:Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, LMCN:Lesión miocárdica tras la cirugía no cardiaca.

Al analizar la relación de los niveles de filtrado glomerular preoperatorio con la frecuencia de LMCN mediante un método de partición recursiva binario (CRT), el nivel de FG que consiguió una discriminación máxima en la evaluación del riesgo de LMCN fue de 30 ml/min/1,73m². Para los pacientes con un filtrado superior a 30 ml/min/1,73m² el modelo definió un segundo nivel de clasificación en los 57 ml/min/1,73m². De manera que, la incidencia de LMCN fue del 43,5 %, 9,7% y 2,2% para los pacientes con un filtrado glomerular preoperatorio < 30, entre 30 y 57 y superior a 57ml/min/1,73m² respectivamente (Anexo 5 Figura 4).

5.6. Factores peroperatorios predictores de mortalidad a los 30 días de la cirugía no cardíaca

El análisis de regresión logística multivariante identificó como factores de riesgo independientes de mortalidad de cualquier causa a los 30 días de la cirugía: la LMCN (OR 4,4; IC 95% 2,1-9,2), la hemoglobina preoperatoria inferior a 120 g/L (OR 4,8; IC 95% 2,1-11,1), la historia de EPOC (OR 4,1; IC 95% 2,2-7,8), El IRCR >II (OR 3,6; IC 95% 1,3-9,7), la edad mayor de 75 años (OR 2,3; IC 95% 1,1-4,8), la transfusión de 5 o más concentrados de hematíes (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,6) y la hipotensión intraoperatoria (OR 3,2; IC 95% 1,5-6,7).

Incluyendo las mismas variables utilizadas en el análisis multivariante, el análisis de partición recursiva (CHAID) mostró en el *primer nivel* de clasificación, como principal variable predictor de riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía, la LMCN. En el *segundo nivel* de clasificación, la variable predictor fue el valor de hemoglobina preoperatoria para los pacientes sin antecedente de LMCN, con un punto de corte en 119 gr/l. Finalmente, para los pacientes sin antecedente de LMCN y hemoglobina superior a los 119 gr/l el modelo definió un *tercer nivel* de clasificación en función de la existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Anexo 5 Figura 3). La frecuencia de muerte a los 30 días de la cirugía fue del 10% para los pacientes que sufrieron una LMCN, del 3,8% para los pacientes sin LMCN que presentaron un valor de hemoglobina preoperatoria inferior a 119 gr/l y del 2,9% para los pacientes sin LMCN y con hemoglobina superior a 119 gr/l pero con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

6. Discusión

6. Discusión

6.1. Resultados principales

En esta cohorte nacional española de 3.629 pacientes de al menos 45 años de edad, intervenidos de cirugía no cardíaca, las complicaciones cardiovasculares mayores (LMCN, paro cardíaco no fatal, insuficiencia cardíaca, ictus, fibrilación auricular de nueva aparición) fueron frecuentes y afectaron al 7% de los pacientes. Su frecuencia fue más de 6 veces superior a la esperada de acuerdo con el IRCR (6,3, IC 99% 5,3-7,5) y se asociaron con un aumento de la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos, un mayor tiempo de estancia hospitalaria y una considerable mortalidad a los 30 días de la cirugía, comparado con los pacientes que no presentaron ninguna CCVM (34,3% vs 10,6%, 15 días vs seis días y 12,3% vs 0,3%) respectivamente. La LMCN (5%) y la fibrilación auricular de nueva aparición (1,4%) fueron las CCVM más frecuentes. Uno de cada 10 pacientes que sufrieron una lesión miocárdica tras la cirugía murió en los 30 días que siguieron a la misma y la LMCN fue uno de los principales factores de riesgo independiente de mortalidad.

La mayoría de los pacientes con LMCN fueron hombres mayores de 75 años con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular conocida. Más de la mitad (57,3%) estaban anémicos antes de la cirugía y/o presentaban algún grado de insuficiencia renal (63,9%).

Los factores de riesgo independientes de LMCN fueron: la insuficiencia renal, el valor de hemoglobina preoperatorio, el índice de riesgo cardíaco revisado, el tipo de cirugía (ortopédica o vascular), la historia previa de trombosis, la presencia de fibrilación auricular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes. El grupo de pacientes con mayor riesgo de padecer una LMCN fueron aquellos con un filtrado glomerular inferior a 44ml/min/1,73m² y un IRCR superior a II.

6.2. Relación de estos resultados con los publicados previamente

6.2.1. Incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores

La incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores en la cohorte española del estudio VISION fue del 7% y está dentro del rango reportado en la literatura (1-7%)^{2,4,5,6,10,12-17}. Estas diferencias en incidencia entre los diferentes estudios probablemente se deben a varios factores, entre ellos, una distinta selección de los pacientes por sus factores de riesgo cardiovascular preoperatorios, a la inclusión o no de la cirugía urgente, a la monitorización sistemática o no de troponinas y a las definiciones elegidas para los desenlaces de interés (p.ej. de complicación cardiovascular mayor).

En este sentido, recientemente la sociedad europea de anestesiología⁶⁵ ha publicado los estándares para la definición de complicaciones en el peroperatorio. El objetivo es mejorar la efectividad de la investigación clínica en el área de la medicina perioperatoria unificando criterios. Según estos estándares las complicaciones cardiovasculares mayores deben incluir, el paro cardíaco no fatal, la lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias de nueva aparición (fibrilación auricular, bloqueo aurículo-ventricular), el ictus y el angor. Todas ellas con excepción del angor y el bloqueo aurículo-ventricular han sido recogidas en nuestro análisis.

Teniendo en cuenta que nuestra cohorte corresponde a pacientes no seleccionados (40% fueron cirugías de bajo riesgo, y el 85% presentaban un IRCr inferior o igual a II), la incidencia de CCVM mayores es superior a la publicada en otros estudios similares^{4,12,17}. En el estudio de Lee et al¹⁷ la incidencia de CCVM mayores fue del 1,4%, y en los de Botto et al⁴ y Sabaté et al¹² fue del 4,3%. La principal explicación a esta diferencia es la inclusión en nuestro análisis de la LMCN como complicación vascular mayor, que no fue incluida en ninguno de los tres estudios citados (el análisis de Botto et al⁴ se diseñó para establecer la definición de LMCN, no para determinar la incidencia de

complicaciones vasculares), y la inclusión de la fibrilación auricular de nueva aparición incluida en el de Sabaté et al¹² pero no en los otros dos.

La determinación de biomarcadores, especialmente la troponina, es imprescindible para el diagnóstico de LMCN, pero también para la detección de infartos peroperatorios que de otra forma pasarían desapercibidos (sólo el 15,8% de los pacientes que sufren un IM postoperatorio presentan síntomas de isquemia miocárdica)⁴. Esto explicaría en parte la baja incidencia de IM (0,3%) publicada en el estudio de Sabaté¹² en el que no se determinaron sistemáticamente biomarcadores de isquemia miocárdica.

Respecto a la fibrilación auricular de nueva aparición, la incidencia en el estudio de Sabaté (0,9%) es similar a la nuestra (1,4%). Ambas complicaciones, la LMCN y la fibrilación auricular de nueva aparición se asocian significativamente con la mortalidad a los 30 días de la cirugía no cardíaca^{18,66}, y por este motivo se recogen en los estándares de la sociedad europea de anestesiología descritos previamente y han sido consideradas también en este análisis como CCVM.

Aunque las CCVM se relacionan significativamente con la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos, la disponibilidad de estas unidades en los diferentes hospitales, obviamente determina su uso y se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes tras la cirugía³. La menor frecuencia de ingreso en UCI de los pacientes con CCVM en el estudio Anescardiocat (3,2% versus 12,3%)¹² podría ser en parte debida a la menor disponibilidad de camas de UCI. El estudio Anescardiocat es un estudio transversal realizado en 23 hospitales de Cataluña, la mayoría de los cuales de segundo nivel, y a diferencia de los hospitales incluidos en nuestro análisis que eran hospitales universitarios de tercer nivel y públicos, el estudio Anescardiocat incluía tanto hospitales públicos como privados. Por otra parte, la mayor frecuencia de diagnóstico de IM en nuestra muestra, relacionada con la monitorización sistemática de troponinas, pudo también influir en la frecuencia de ingreso en unidades de cuidados intensivos, puesto que casi la mitad (47,7%) de los pacientes de nuestra cohorte con diagnóstico de IM ingresaron en UCI.

Respecto de la incidencia de LMCN, si excluimos de la cohorte VISION global los pacientes reclutados en España, ésta es ligeramente superior ($1.020/11.504=8,9\%$) a la publicada en el artículo de Botto et al⁴ ($1.200/15.065=8\%$) que incluye a todos los pacientes reclutados en el mundo y claramente superior a la de nuestro análisis ($180/3.629=5\%$). De la misma manera la incidencia de LMCN con criterios de IM, pasa de 3,9% si excluimos los pacientes reclutados en España, a 3,3% en la cohorte VISION global y a 1,2% en la cohorte española.

La incidencia de IM publicada en diferentes estudios es más alta cuando se seleccionan pacientes de mayor riesgo cardiovascular y/o cuando el porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica es alto. Así se ha demostrado en el ensayo clínico POISE-1¹⁰ en el que se incluían pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o alto riesgo de padecerla y el 40% de los pacientes tenían historia de cardiopatía isquémica, la incidencia de IM peroperatorio en la rama placebo del estudio fue del 5%. En nuestra cohorte la prevalencia de enfermedad coronaria fue inferior a la del resto de la Cohorte VISION (9,5% vs 12,9%) y esto explicaría en parte nuestra menor incidencia de IM peroperatorio. Sin embargo la cohorte española tuvo un porcentaje superior de pacientes con edad superior a 75 años (28,7% versus 22,7%) y la prevalencia de factores de riesgo, con excepción de la enfermedad coronaria ya comentada, fue superior (ictus 5,5% versus 4,3%, insuficiencia cardiaca 7,9% versus 3,6%, enfermedad arterial periférica 6,1% versus 5,1% o insuficiencia renal crónica 23,1% versus 18,5%), o similar (HTA 52% versus 51%, DM 19% versus 19,7%).

A pesar de la alta prevalencia, igualmente publicada por otros autores⁶⁷, de factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de enfermedad coronaria en los países de la Europa mediterránea es baja^{68,69,70}. Se ha especulado que factores como el estilo de vida, la dieta o la actividad física, junto con la predisposición genética podrían explicar este fenómeno⁷¹. Concretamente la dieta mediterránea con aceite de oliva y frutos secos, ha demostrado ser beneficiosa en la prevención primaria de complicaciones cardiovasculares (ictus, Infarto de miocardio y muerte

de causa vascular) en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida pero con factores de riesgo cardiovascular⁷². La publicación del estudio VISION piloto⁷³ en el que se comparó, en cohortes de varios países, la frecuencia de complicaciones cardiovasculares mayores (muerte de causa vascular, IM no fatal, paro cardíaco no fatal e ictus no fatal) observada, respecto de la esperada de acuerdo al ICR, pone de manifiesto la semejanza en este sentido, entre nuestra cohorte española y la italiana, con una incidencia de CCVM de 2,8% y 3% respectivamente, y menor que la de países como Canadá ó Hong Kong (8 y 8,1%) respectivamente.

6.2.2. Comparación de la incidencia de CCVM observada con la esperada en base al ICR

El estudio de Lee et al¹⁷, proporciona una de las mejores estimaciones de la incidencia de complicaciones cardiovasculares (muerte de causa vascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco no fatal) en adultos no seleccionados intervenidos de cirugía no cardíaca que requieren hospitalización. Este estudio sugiere que las CCVM ocurren en el 1.4% (IC 95% 1.0–1.8%) de los pacientes. Son varias las razones por las que en nuestro análisis la frecuencia de complicaciones observadas es mayor (2,8%; IC 99% 2,1-3,6).

En primer lugar, el tipo de población que requiere cirugía ha cambiado desde finales de los años 80, cuando se recogieron los datos para el estudio de Lee¹⁷. Actualmente la población es más anciana, y por tanto con más factores de riesgo cardiovascular, así como una mayor prevalencia de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Así mismo, los pacientes con enfermedad coronaria, gracias al mejor control de los factores de riesgo, a la prevención secundaria y al mejor manejo de los síndromes coronarios en la fase aguda, tienen un mejor pronóstico con lo que aumenta el número de pacientes con cardiopatía isquémica que son candidatos a cirugía. La edad no es un factor clínico de riesgo en el índice de Lee, pero ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de Infarto de miocardio^{41,53} y se ha propuesto como un factor que podría mejorar la discriminación de los índices de riesgo⁷⁴.

En segundo lugar, el biomarcador utilizado para establecer el diagnóstico de IM en el estudio de Lee et al¹⁷, fue la CK-MB, que es más susceptible que la troponina de presentar valores falsos positivos y negativos en el diagnóstico de IM peroperatorios⁷⁵. Es importante también tener en cuenta que en todos los pacientes incluidos en nuestro análisis, la determinación de troponinas se hizo de forma sistemática, no siendo así en el estudio de Lee. Por tanto, la capacidad de detección de IM y muertes de causa vascular atribuidas a IM ha sido probablemente superior en nuestro estudio.

Finalmente, en tercer lugar, nosotros a diferencia del estudio de Lee et al¹⁷, incluimos a pacientes intervenidos de cirugía urgente o emergente, y entre las complicaciones cardiovasculares mayores consideramos el ictus no fatal. Si bien esto puede contribuir al aumento en el número de complicaciones observadas en nuestro estudio, su influencia parece escasa pues solamente el 5,8% de los pacientes requirieron cirugía urgente, y sólo se observaron 8 ictus.

La diferencia entre las complicaciones observadas (100) y las esperadas (35,9), afecta especialmente a los pacientes con un menor riesgo (IRCR < 3), sugiriendo que pueden existir factores de riesgo en la población actual que contribuyen a la aparición de CCVM postoperatorias y no están recogidos en el IRCR de Lee. A partir de los datos de la cohorte VISION¹⁸, los factores que añadidos a los incluidos en el IRCR se considera actualmente que podrían mejorar significativamente el modelo predictivo son la edad, la enfermedad vascular periférica, la capacidad funcional y categorías específicas de procedimientos quirúrgicos⁷⁴. Cuando se incluye como CCVM la LMCN y no solo el IM, para la comparación entre la frecuencia de CCVM observada y la esperada en base al IRCR, la frecuencia de CCVM observada asciende al 6,5%. Dada la alta incidencia de lesiones miocárdicas subclínicas y su repercusión pronóstica, identificar a los pacientes con LMCN permite predecir mejor aquellos con un elevado riesgo de muerte que la identificación sólo de los pacientes que sufren un IM. La LMCN, como ya hemos comentado anteriormente, está siendo considerada como complicación cardiovascular mayor en las propuestas más actuales para el diseño de modelos predictivos de riesgo cardiovascular^{65,74}.

6.2.3. Factores peroperatorios predictores independientes de lesión miocárdica y muerte tras la cirugía no cardíaca

Se identificaron siete variables preoperatorias además del tipo de cirugía, como factores de riesgo independiente de LMCN con un alto grado de discriminación (área bajo la curva de ROC 0,832 IC 95% 0,798-0,865). Tres de estos factores de riesgo, la insuficiencia renal, la presencia de fibrilación auricular y la diabetes ya habían sido descritos previamente en el análisis de los primeros 15.065 pacientes de la cohorte VISION global⁴. Nuestro modelo incluyó de manera adicional, el nivel de hemoglobina preoperatoria, el índice de riesgo cardíaco revisado superior a II y la historia de trombosis venosa profunda o TEP. Las cirugías ortopédica y vascular, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que fueron incluidas en ambos modelos sólo resultaron ser factores de riesgo independientes de LMCN en el análisis de la cohorte española.

La asociación de la anemia preoperatoria con la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares después de la cirugía ha sido descrita en estudios previos^{76,77,78,79,80}. Ésta es un variable cuya asociación con las complicaciones puede verse influida por la comorbilidad que acompaña generalmente a los pacientes anémicos y por la mayor necesidad que estos tienen de recibir transfusiones sanguíneas. Sin embargo, después de ajustar el modelo por los factores de riesgo conocidos y por los requerimientos transfusionales, incluso ligeros descensos del valor de hemoglobina preoperatoria se asociaron de manera independiente con la LMCN y la mortalidad a los 30 días de la cirugía.

Los estudios de Karkouti et al^{81,82} en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea han puesto en evidencia una progresiva lesión de órganos como el riñón, el corazón y el cerebro asociada a niveles de hemoglobina baja, sugiriendo que un aporte de oxígeno inadecuado y la hipoxia tisular inducida por la anemia pueden contribuir al incremento de la morbimortalidad. En nuestra cohorte observamos que los pacientes con hemoglobinas preoperatorias inferiores a 120 g/L tuvieron un riesgo más de tres veces superior de LMCN (OR 3,5; IC 95% 1,9-6,4) y más de 4 veces superior de muerte (OR 4,8; IC 95% 2,1-11,1), que los pacientes con cifras de hemoglobina superiores.

La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población española estudiada es superior (11,4%) a la de la cohorte VISION en la que se ha excluido la muestra española (7,5%)¹⁸, esto podría explicar en parte las diferencias en el análisis multivariante observadas entre la cohorte española y la cohorte VISION global respecto del riesgo de LMCN. En nuestra población observamos un aumento de casi el doble de riesgo de LMCN, y de cuatro veces más en el riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía en los pacientes con EPOC respecto de los que no la tenían. Por contra, la EPOC no resultó ser factor de riesgo independiente de LMCN en la cohorte VISION global, aunque sí incrementó al doble el riesgo de muerte^{4,18}. Nuestros resultados son consistentes con otros estudios que muestran tanto en pacientes con fractura de cadera⁸³, como en pacientes intervenidos de reparación abierta de aneurisma de aorta abdominal⁸⁴, un aumento de casi el doble de complicaciones cardíacas postoperatorias en pacientes con EPOC.

Está ampliamente documentado que los pacientes con EPOC tienen más riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y la mitad de las muertes de estos pacientes pueden ser atribuidas a enfermedad cardiovascular^{85,86,87}

Recientemente el meta análisis de Chen et al⁸⁸ ha puesto de manifiesto que comparados con los pacientes sin EPOC, los pacientes con EPOC tenían más probabilidades de ser diagnosticados de enfermedad cardiovascular, incluyendo de dos a cinco veces más riesgo de cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y vasculopatía arterial periférica. Aunque el mecanismo de esta elevada morbimortalidad cardiovascular en pacientes EPOC no está claramente elucidado, se ha sugerido que pueden influir tanto la hipoxia tisular y la hipoxemia, como el aumento de la frecuencia cardíaca y el estado de respuesta inflamatoria crónica presente en estos pacientes. Por otra parte, el cor pulmonale con hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha es una complicación directa de la EPOC grave y un importante predictor de morbimortalidad en estos pacientes tras la cirugía⁸⁹. Aunque otros estudios que evalúan la incidencia de CCVM como el de Sabaté et al¹² y el de Lee et al¹⁷ no han incluido la EPOC como potencial factor de riesgo de CCVM y de muerte, nuestros datos y la clara

asociación de la EPOC a la patología cardiovascular sugieren que debería incluirse como tal en los estudios de medicina peroperatoria.

La insuficiencia renal es un marcador establecido de mal pronóstico en la población general, especialmente en cuanto a complicaciones cardiovasculares⁹⁰. Sin embargo, su papel en pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca no está todavía totalmente aclarado. En nuestro análisis, el 14% de los pacientes con insuficiencia renal sufrieron una LMCN y al igual que en la cohorte VISION global^{4,18}, el filtrado glomerular por debajo de 60ml/min/1,73m² demostró ser el más potente predictor de riesgo independiente de LMCN. Por el contrario, la estimación del filtrado glomerular a diferencia de lo observado en otros estudios⁹¹, no ha sido un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días de la cirugía, ni en la cohorte Española ni en la cohorte VISION global. Cabe destacar que la LMCN no se vio influida por la insuficiencia renal, pues tras ajustar la LMCN al valor del filtrado glomerular, persistió como factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días⁴. Una posible explicación a esta diferencia en cuanto a mortalidad entre estudios, está en el tipo de poblaciones estudiadas. El meta análisis de Mooney et al⁹¹ demuestra que el filtrado glomerular inferior a 60ml/min/1.73 m², como medida de la función renal, predice la aparición de complicaciones cardiovasculares después de la cirugía y se asocia a un incremento de hasta tres veces en el riesgo de muerte a los 30 días de la cirugía, pero este meta análisis incluye fundamentalmente pacientes postoperados de cirugía cardíaca y vascular, poblaciones con una alta prevalencia de enfermedad arterioesclerótica, elevado riesgo cardiovascular, y sometidos a intervenciones de alto riesgo. En nuestra cohorte de pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca, sólo el 3,5% de los pacientes fueron intervenidos de cirugía vascular. Los mecanismos implicados en la asociación entre disfunción renal y complicaciones cardiovasculares son múltiples. La insuficiencia renal empeora con la edad y a consecuencia de otras condiciones como la diabetes y la hipertensión que también influyen en el pronóstico peroperatorio. Al mismo tiempo los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor prevalencia de anomalías como la anemia y la inflamación crónica con conocido efecto

deletéreo en el pronóstico tras la cirugía. Probablemente la enfermedad renal sea tanto un marcador como un mediador de las complicaciones.

Otra cuestión que conviene considerar es que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una mayor prevalencia de valores persistentemente elevados de troponinas comparado con pacientes sin insuficiencia renal. El mecanismo no está totalmente aclarado, pero tanto un daño miocárdico subclínico (micro infartos o hipertrofia ventricular) asociado a la insuficiencia renal, como la reducción del clearance podrían ser la causa⁹². Fuera del ámbito quirúrgico, un valor elevado de troponinas en pacientes con insuficiencia renal identifica a aquellos con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte tanto en el contexto de los síndromes coronarios agudos⁹³, como en pacientes asintomáticos⁹⁴. En el contexto quirúrgico, el valor pronóstico que tiene la elevación de troponinas en la población quirúrgica en general sugiere que en pacientes con insuficiencia renal también nos permitirá identificar aquellos con mayor riesgo de complicaciones y muerte.

Aunque los principales scores de riesgo de CCVM^{17,53} incluyen la función renal, en ninguno se usa el filtrado glomerular. Las recomendaciones actuales para mejorar la estratificación del riesgo preoperatorio sugieren incluir el valor del filtrado glomerular estimado en contraposición a un punto de corte del valor de creatinina⁷⁴. Nuestros resultados apoyan esta recomendación.

La edad, que resultó ser factor de riesgo independiente tanto de LMCN como de mortalidad a los 30 días en el estudio VISION global⁴, en nuestro caso aparece como significativa para mortalidad a partir de los 75 años en la regresión logística, y sólo significativa para LMCN en el análisis de partición recursiva en uno de los nodos terminales para un grupo de pacientes con escaso riesgo de complicaciones y con un punto de corte en los 67 años. Probablemente la edad por sí sola solamente motive un ligero aumento en el riesgo de complicaciones y sea la interacción con otras variables como la urgencia del procedimiento o la presencia de enfermedad cardíaca, pulmonar o renal lo que confiera el mayor riesgo a los pacientes de edad avanzada.

Entre los potenciales factores de riesgo intra y postoperatorios, tanto la hipotensión intraoperatoria clínicamente significativa, como la necesidad de transfusión de 5 o más concentrados de hematíes fueron predictores independientes de mortalidad a los 30 días en el análisis de multivariante. La importancia de estos factores y también de la hemoglobina preoperatoria, comparada con otras variables preoperatorias, es que son factores potencialmente modificables. Respecto de la hipotensión intraoperatoria no hay un consenso claro de cuál debería ser su definición, pero varios estudios han explorado su asociación con las complicaciones tras la cirugía no cardíaca y han demostrado que es un factor de riesgo independiente tanto de CCVM¹², como de muerte⁴⁹. Recientemente Walsh et al⁵², en una cohorte retrospectiva de 33.330 pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca en la que se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal crónica, observó que a mayor duración de la Presión arterial media por debajo de 55 mmHg, mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y de lesión miocárdica, y que la PAM inferior a 55 mmHg durante más de 20 minutos se asociaba significativamente con la mortalidad a los 30 días. En el estudio POISE-1¹⁰ la hipotensión intra y postoperatoria definida como presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg y que requirió tratamiento, fue también predictor independiente de riesgo de muerte (incremento de hasta 5 veces) y de ictus (incremento de hasta dos veces).

6.2.4. Análisis de partición recursiva

Las variables que aparecieron como significativas al aplicar el modelo de análisis de partición recursiva, tanto a la frecuencia de lesión miocárdica como a la mortalidad a los 30 días de la cirugía observadas en nuestros pacientes, fueron similares a las obtenidas en el estudio multivariante. Valorados en conjunto los resultados obtenidos con estos dos tipos de análisis, cabría destacar la trascendencia pronóstica para la LMCN del filtrado glomerular, el índice de riesgo cardíaco revisado, la presencia de fibrilación auricular, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En el caso de la mortalidad a los 30 días las variables con una mayor capacidad pronóstica, en ambos modelos fueron, la LMCN, el valor de hemoglobina preoperatorio y la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica, estos dos últimos factores están relacionadas con el compromiso de la oxigenación tisular y son de conocido valor pronóstico.

Los análisis de partición recursiva se están utilizando cada vez más en la evaluación de factores pronósticos, sobre todo en el ámbito de la oncología. En el ámbito de la medicina peroperatoria, sin embargo, no tenemos conocimiento que este tipo de método haya sido utilizado, por lo que este sería el primer estudio en el que se aplica. La búsqueda de interacciones entre las variables con el análisis de partición recursiva nos ha permitido clasificar a los pacientes en seis subgrupos de mayor a menor riesgo de padecer una LMCN.

Una de las ventajas de los métodos de partición recursiva en comparación con las técnicas de análisis bayesiano clásicas es que no analizan las variables de forma conjunta, sino que establecen la existencia de relaciones entre las diferentes variables predictores en función de un resultado (Anexo 5). Esto permite identificar subgrupos poblacionales con un comportamiento singular y que podrían pasar desapercibidos con otras técnicas estadísticas. Así, a partir del análisis de partición recursiva pudimos identificar un grupo de paciente con unas cifras de filtrado glomerular $< 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y con un IRCR $> \text{II}$, que contaba con el mayor riesgo de LMCN (36,6%).

Para los grupos de pacientes con un mayor riesgo sería especialmente importante optimizar las condiciones preoperatorias, monitorizar la aparición de lesión miocárdica tras la cirugía mediante biomarcadores, adecuar la vigilancia intra y postoperatoria al riesgo de complicaciones cardiovasculares, evitar la inestabilidad hemodinámica y la anemia, e incluso, plantearse si es posible cirugías menos invasivas con el propósito de mejorar su pronóstico tras la cirugía.

6.3. Fortalezas y limitaciones.

Entre las *fortalezas* de nuestro trabajo cabe destacar que es el primer estudio en nuestro medio (población española) que incluye datos de incidencia de la LMCN y

la contempla como CCVM después de la cirugía no cardíaca. La recogida de datos fue prospectiva y se completó el seguimiento a los 30 días de la cirugía en el 98% de los casos. El modelo predictivo presentó una buena calibración. Se evaluaron los factores pronósticos con dos tipos de análisis (multivariante y partición recursiva), con resultados consistentes entre ellos.

Todos los pacientes fueron monitorizados con el mismo tipo de troponina después de la cirugía y todos los pacientes con una TnT de 0,04ng/L o superior fueron prospectivamente evaluados para descartar síntomas o signos electrocardiográficos o ecocardiográficos de isquemia miocárdica.

Entre las *limitaciones* cabría destacar que aunque el porcentaje de pacientes intervenidos de cirugías de bajo riesgo en nuestra muestra no es despreciable (40%), los pacientes incluidos en nuestro análisis fueron todos intervenidos en hospitales universitarios de tercer nivel, por lo que nuestros datos podrían no ser extrapolables a los de otros pacientes intervenidos de patologías menos complejas y en centros con menos recursos. Aunque todas las elevaciones de troponina fueron evaluadas por médicos especialistas para asegurar que no había evidencia de una causa no isquémica, cabe la posibilidad de que algunas complicaciones como por ejemplo tromboembolismos pulmonares no sintomáticos se hayan clasificado como LMCN.

No se recogió la troponina preoperatoria, por lo que no se han podido identificar elevaciones crónicas de este biomarcador, y aunque se valoró como diagnóstico de LMCN el pico de troponina por encima de 0,03ng/L con una cinética positiva de la elevación o descenso del valor de troponina, no se puede descartar que en algunos casos (aquellos en los que sólo se dispone de un valor de troponina), el valor de troponina observado en el postoperatorio fuera consistente con niveles persistentemente elevados de troponina y no con una causa aguda de su elevación.

Por último, la definición de LMCN se basa en valores de troponina T. Actualmente se desconoce cuál sería su incidencia en base a valores de otras troponinas (por

ejemplo, la troponina I), o en base a la determinación de alta sensibilidad de la troponina T.

6.4. Implicaciones para la práctica y la investigación

La cirugía no cardíaca permite mejorar la calidad de vida de los pacientes y en muchos casos alargarla. Sin embargo, un porcentaje de pacientes fallecen en los 30 días que siguen a la cirugía (1,7%). La LMCN es el principal factor de riesgo independiente de muerte en esta población. Dado que la mayoría de estas lesiones son asintomáticas (84,2%)⁴, su diagnóstico requiere de la determinación rutinaria de troponinas. La potencial utilización de otros biomarcadores de lesión miocárdica diferentes a la Troponina T para el diagnóstico de LMNC está siendo motivo de investigación.

Conocer los factores que predicen la LMCN nos permite identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de dicha monitorización y actuar sobre aquellos factores de riesgo que son modificables antes de la cirugía, como es el caso de la anemia. Todavía son necesarios ensayos clínicos que determinen si el tratamiento preoperatorio de la anemia resulta en una reducción de la mortalidad tras la cirugía y estudios que nos permitan identificar las intervenciones capaces de prevenir la LMCN y, en caso de que se produzca, las intervenciones que permitan disminuir el riesgo de muerte asociado a ella. Mientras tanto, lo más razonable es evaluar el riesgo de los pacientes para adecuar la monitorización y los cuidados intra y postoperatorios, y seguir evitando y corrigiendo la anemia, la taquicardia, la hipoxia y la hipotensión tanto durante como después de la intervención quirúrgica. Igualmente, debe considerarse la posibilidad de llevar a cabo técnicas quirúrgicas menos agresivas que la cirugía abierta para reducir la morbimortalidad de los pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades y alto riesgo cardiovascular. Para todo ello, es de gran interés tener bien identificados los grupos de mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía y evaluar el impacto pronóstico de la LMCN en grupos específicos de riesgo (p.ej pacientes con insuficiencia renal).

El presente estudio pone de manifiesto que en la población española al igual que en otros países del área mediterránea la incidencia de CCVM después de la cirugía no cardíaca y de LMCN, es menor que la publicada referente a otros países del norte de Europa y América. Más estudios deberían corroborar estos datos.

Se estima que en Europa se practican unos 19 millones de procedimientos quirúrgicos mayores al año. Con un incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores del 7% (incluyendo la LMCN), esto se traduce en 1.330.000 complicaciones cardíacas con riesgo de muerte anuales. La frecuencia de estas complicaciones y su asociación con la mortalidad, hasta el punto que uno de cada 10 pacientes con LMCN muere en los 30 días que siguen a la cirugía, pone de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos que establezcan estrategias para prevenir y tratar estas complicaciones.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

- Las complicaciones cardiovasculares mayores asociadas a la cirugía no cardíaca son frecuentes y han afectado al 7% de la población estudiada. Estas complicaciones se asocian significativamente a una mayor necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos, a un mayor tiempo de estancia hospitalaria y a una mayor mortalidad a los 30 días de la cirugía.
- La LMCN es la complicación cardiovascular mayor más frecuente y ha afectado al 5% de los pacientes. Además, es un potente predictor de mortalidad a los 30 días de la cirugía. Su diagnóstico requiere de la determinación sistemática de biomarcadores de isquemia miocárdica.
- Los datos analizados sugieren que la población española podría presentar una incidencia menor de LMCN que poblaciones de otros países desarrollados del norte de Europa y norte de América, sin embargo la mortalidad asociada a esta complicación es igualmente alta, uno de cada diez pacientes que presentan una LMCN muere en los 30 días que siguen a la cirugía.
- El IRCR infra estima el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores en los pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca. La frecuencia de CCVM observada es hasta 6 veces superior a la esperada de acuerdo con el IRCR. Tanto la mayor comorbilidad de la población actual como la mayor capacidad de detección de lesiones miocárdicas gracias a la determinación sistemática de troponinas han influido en este resultado.
- De entre los factores predictores independientes de LMCN, los que han presentado mayor capacidad pronóstica han sido el filtrado glomerular, el valor de hemoglobina preoperatorio y el IRCR. El único potencialmente modificable es el valor de hemoglobina.
- Los pacientes con un Filtrado glomerular $<44\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ y un IRCR $> \text{II}$ son el grupo de mayor riesgo de padecer una LMCN (36,6%), en ellos especialmente, deberían extremarse las medidas de vigilancia y cuidado intra y postoperatorios.
- Factores que han demostrado ser predictores independientes de

mortalidad a los 30 días y son potencialmente modificables han sido el valor de hemoglobina preoperatorio, la hipotensión intraoperatoria y la transfusión. Son necesarios ensayos clínicos que evalúen si las estrategias que incidan sobre estos factores permiten reducir la mortalidad.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–44.
2. Guía de práctica clínica de la ESC/ESA 2014 sobre cirugía no cardíaca: evaluación y manejo cardiovascular. Grupo de Trabajo Conjunto sobre cirugía no cardíaca: evaluación y manejo cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Anesthesiology (ESA). *Rev Esp Cardiol* 2014;67(12):1467.e1–e56.
3. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz Ph, Spies C, et al. For the European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-65.
4. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2014;120:564–78.
5. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88:572-8.
6. Kumar R, Mc Kinney WP, Raj G, Heudebert GR, Heller HJ, Koettin M, et al. Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med* 2001;16:507-18.
7. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The study of perioperative ischemia research group. *JAMA* 1992;268:233-9.
8. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, Schroeder DR, Beighley CM, Wilson GA, et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518.294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology* 2003;99:259-69.
9. Charlson M, Peterson J, Szatrowski TP, McKenzie R, Gold J. Long-term prognosis after perioperative cardiac complications. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1389-400.
10. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839–47.
11. 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.
12. Sabaté S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2011;107:879-90.
13. Detsky AS, Abrams HB, Mc Laughlin JR, Druker DJ, Sasson Z, Johnston N, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986;1:211-9.
14. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, Jacobs HK, Mestan K, Schaafsma M. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990;70:240-7.

15. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The study of perioperative ischemia research Group. *NEJM* 1990;323:1781-8.
16. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, Et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1993;118:504-10.
17. Lee TK, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Plamczyk CA, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-9.
18. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al for the VISION study investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2295-304
19. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J*. 1976;38:659-64.
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020–35.
21. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events inpatients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005;173:627-34.
22. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. Review *Br J Anaesth*. 2004;93:9-20.
23. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222:191-5.
24. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol*. 1996;57:37–44.
25. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8:133–139.
26. Landesberg G, Beattie S, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119:2936-44.
27. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:435-43.
28. Sametz W, Metzler H, Gries M, Porta S, Sadjak A, Supanz S, et al. Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. *Eur J Clin Invest* 1999;29:582-7.
29. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
30. Gibbs NM, Crawford GP, Michalopoulos N. Postoperative changes in coagulant and anticoagulant factors following abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:680–685.

31. Böttiger BW, Snyder-Ramos SA, Lapp W, Motsch J, Aulmann M, Schweizer M, et al. for the Ischemia Research and Education Foundation. Association between early postoperative coagulation activation and peri-operative myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia*. 2005;60:1162–1167.
32. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, Rosenfeld BA, Norris EJ, Christopherson R, et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med* 1995;23:1954-61.
33. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
34. Feringa HH, Bax J J, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, et al. High-dose Beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114:I-344–39.
35. Fleisher LA, Flesichmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, 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):e77-137.
36. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:860-6.
37. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;78:468-76.
38. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351(27):2795-804.
39. Sheth T, Chan M, Butler C, Chow B, Tandon V, Nagele P, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (Coronary CTA VISION) Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ*. 2015 Apr 22;350:h1907.
40. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction re- defined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
41. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93:1651±7
42. Newby L.K, Goldmann B, Ohman M. Troponin: An important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *J Am Coll Cardiol* 2003;41:31S–36S
43. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1333±41
44. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1547–1554.

45. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of B-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014;100:456-64.
46. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. For the POISE 2 investigators. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1494-503.
47. Mestres G, Rodríguez R, García-Madrid C, Montaña X, Burrel M, Cruz FL, et al. Tratamiento endovascular de las úlceras penetrantes de aorta torácica: seguimiento a medio plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:54-9
48. Grailey K, Markar SR, Karthikesalingam A, Aboud R, Ziprin P, Faiz O. Laparoscopic vs. open colorectal resection in the elderly population. *Surg Endosc*. 2013;27:19–30.
49. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845–50.
50. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg* 1990; 212:567–80
51. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, Van Wolfswinkel L, Moons KG, et al. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 111: 1217–26
52. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology* 2013; 119:507–15
53. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, Esterbrooks DJ, Hunter CB, Pipinos II, Johanning JM, Lynch TG, Forse RA, Mohiuddin SM, Mooss AN. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011;124:381-7
54. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655–63.
55. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, and Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal* 2011; 32: 404–411.
56. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller J Ph, Jaf AS. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J* 2013;166:325-332
57. Weber M, Luchner A, Seeberger M, Manfred S, Mueller C, Liebetrau C, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34:853–62.
58. Rodseth RN, Padayachee L, Biccari BM. A meta-analysis of the utility of preoperative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia*. 2008;63:1226–33.
59. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery?

A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599–1606.

60. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, Lippuner T, Pfisterer ME, Seeberger MD, et al. Longterm prognostic value of the pre-operative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;151:508–13.

61. Jess T, Loftus EV, Velayos F, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of Intestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study From Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039–1046.

62. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees*. New York: Chapman and Hall; 1984.

63. Quinlan JR. *C4.5: Programs for Machine Learning*. San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers Inc; 1993.

64. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res*. 2008 15;14:4400-7

65. Jamer Ib, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European perioperative clinical outcome (EPCO) definitions. *Eur J Anesthesiol* 2015;32:88-105.

66. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bögelein D, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14: R108

67. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. and the REGICOR Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707–15.

68. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:634–8

69. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990–1992. *Int J Epidemiol* 1998;27:599–604.

70. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:139-44.

71. Marrugat J, Masiá R, Elosua R, et al. Cardiovascular protective factors: can they explain the differences in mortality and morbidity between the Mediterranean and the Anglo-Saxon population? *Cardiovascular Risk Factors* 1998;8:196–204.

72. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):676-7.

73. Devereaux PJ et al. The VISION Pilot Study Investigators. An international prospective cohort study evaluating major vascular complications among patients undergoing noncardiac surgery: the VISION Pilot Study. *Open Medicine* 2011;5(4)e194

74. Biccari B, Proposed research plan for the derivation of a new cardiac risk index. *Anesthesia-analgia* 2015;120 (3): 543-53.

75. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, GuyattGH. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ* 2005;173(7):779–88.
76. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007;297:2481-8
77. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al . European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2014 Sep;113(3):416-23.
78. Gupta PK, Sundaram A, Mactaggart JN, Johanning JM, Gupta H, Fang X, et al. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg*. 2013 Dec;258(6):1096-102.
79. Musallam KM, Tamim Hsfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–407
80. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a singlecenter cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110:574–581.
81. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent riskfactor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391–400.
82. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk ofperioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1381–1387.
83. Sathiyakumar V, Avilucea FR, Whiting PS, Jahangir AA, Mir HR, Obremskey WT, et al. Risk factors for adverse cardiac events in hip fracture patients: an analysis of NSQIP data. *Int Orthop*. 2015 Jul 21. [Epub ahead of print]
84. Gupta PK, Mactaggart JN, Natarajan B, Lynch TG, Arya S, Gupta H, et al. Predictive factors for mortality after open repair of paravisceral abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2012;55(3):666-73.
85. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640–2646
86. Sin DDWL, Man SF. The relationship between reducedlung function and cardiovascular mortality. A populationbased study and a systview of the literature. *Chest*.2005;127:1952-9.
87. HawkinsNM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292–298.
88. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*.2015 Jul 21. [Epub ahead of print]
89. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, Hamieh T, Walker E, Minai OA. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Respir Med*. 2011 Apr;105(4):619-24.

90. Matsushita K, Van der velde M, Asotr BC, Woodward M, Levey As, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria wiht all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.

91. Mooney JF, Ranasinghe I, Chow CK, Perkovic V, Barzi F, Zoungas S, et al. Preoperative estimates of glomerular filtration rate as predictors of outcome after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2013;118:809-24.

92. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;19(9):1643-52.

93. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes,with or without renal dysfunction. *N Engl J Med.* 2002;346:2047–2052.

94. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with endstage renal disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2005;112:3088-3096.

9. Anexos

9. Anexos

9.1. Anexo 1: Abreviaturas

BNP: Péptido natriurético cerebral

CCVM: Complicaciones cardiovasculares mayores

DS: Desviación standard

ECG: Electrocardiograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FG: Filtrado glomerular

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confinaza

IM: Infarto de miocardio

IRCR: Índice de riesgo cardiaco revisado

LMCN: Lesión miocárdica tras la cirugía no cardiaca

MET: Equivalente metabólico

NT-ProBNP: Pro hormona amino terminal del péptido natriurético cerebral

OR: Odds ratio

PAM: Presión arterial media

POISE: Perioperative Ischemic Evaluation

RIC: Rango intercuartil

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

SCA: Síndrome coronario agudo

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TnT: Troponina T

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VISION: The Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation

9.2. Anexo 2: Índices de Riesgo.

9.2.1. Índice de riesgo cardiaco revisado (IRCR); Índice de Lee¹⁷.

Tabla 1. Factores de riesgo del Índice de Lee.

	Puntos
Tipo de cirugía	
Alto riesgo	1
Antecedentes	
Cardiopatía isquémica	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Diabetes insulino-dependiente	1
Creatinina > 2mg/dL	1

Los factores que intervienen en la puntuación son:

Cirugía de alto riesgo: Cirugía intraperitoneal, intratorácica o vascular supra inguinal

Historia de cardiopatía isquémica: Historia de IAM, Test de esfuerzo positivo, Síntomas actuales de dolor torácico atribuido a isquemia miocárdica, uso de nitritos, y ECG con Q patológicas

Historia de Insuficiencia cardiaca congestiva: Historia de Insuficiencia cardiaca congestiva, Edema pulmonar, Disnea nocturna paroxística, Edemas pulmonares bilaterales o galope S3, o una RX tórax con imágenes de redistribución vascular pulmonar (alas de mariposa)

Historia de enfermedad cerebrovascular: Historia de accidente isquémico transitorio o Ictus

Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.

Valores de Creatinina plasmática preoperatoria: > 170 micro mol/l (> 2 mg/dl)

Tabla 2. Clasificación de riesgo del índice de Lee:

Clase	Número de factores de riesgo (puntos)	Riesgo de complicaciones peroperatorias mayores % (IC 95%)
I	0	0.4 (0.05-1.5)
II	1	0.9 (0.3-2.1)
III	2	6.6 (3.9-10.3)
IV	≥ 3	11 (5.8-18.4)

Las complicaciones cardíacas peroperatorias mayores consideradas en este índice fueron: Infarto de miocardio, Edema pulmonar, Fibrilación ventricular, parada cardiorrespiratoria y bloqueo A-V completo.

9.2.2. Índice Anescardioat de complicaciones cardiovasculares postoperatorias¹².

Tabla 3. Factores que intervienen en la puntuación del Índice Anescardioat

	Puntos
Historia de enfermedad coronaria	1
Historia de fallo cardíaco	1
Enfermedad renal crónica	1
Historia de enfermedad cerebrovascular	1
Alteraciones electrocardiográficas	1
Hipotensión intraoperatoria	1
Transfusión de concentrados de hematíes	1

Historia de enfermedad coronaria: Declarada por el paciente, recogida en la historia clínica u observada (incluye detección de ondas Q significativas en el ECG preoperatorio).

Historia de fallo cardíaco: Declarada por el paciente, recogida en la historia clínica, u observada (New York Heart Association clase I o superior).

Enfermedad renal crónica: Declarada por el paciente, recogida en la historia clínica u observada (creatinina > 2 mg/dl.)

Historia de enfermedad cerebrovascular: historia de accidente isquémico transitorio o ictus con o sin déficits neurológicos.

Alteraciones electrocardiográficas: Hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda del haz de his, anormalidades del ST-T.

Hipotensión intraoperatoria: Disminución durante más de 1h de ≥ 20 mm Hg o un cambio del 20% en la presión arterial media.

Transfusión de sangre intra y postoperatoria: De al menos un concentrado de hematíes.

Tabla 4. Clasificación de riesgo del Índice Anescardiocat:

Clase de riesgo	Número de factores de riesgo	Riesgo de complicaciones peroperatorias mayores (%)
Muy bajo	0	1,5
Bajo	1	4,5
Intermedio	2	8,9
Alto	≥3	20,6

Las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares contempladas en este índice fueron: Paro cardíaco no fatal, fallo cardíaco congestivo, arritmia de nueva aparición, angina, ictus, muerte de causa cardiovascular, muerte de causa cerebrovascular.

9.2.3. New ACS NSQIP® Surgical Risk Calculator” de complicaciones postoperatorias.

<http://riskcalculator.facs.org>

Los factores de riesgo incluyen:

La edad, el sexo, el índice de masa corporal, el estado funcional, la cirugía electiva o urgente, el ASA, la infección de la herida quirúrgica, el uso crónico de corticoides, la presencia de ascitis, el antecedente de sepsis en las 48 horas previas a la cirugía, el cáncer diseminado, la dependencia de ventilación mecánica, la hipertensión arterial, la diabetes, las complicaciones cardiovasculares previas a la cirugía, disnea, tabaquismo activo en el último año, el EPOC, la diálisis y el fallo renal agudo

Las complicaciones postoperatorias consideradas:

Incluye complicaciones como la neumonía, la infección de la herida quirúrgica, la sepsis, complicaciones cardíacas, La trombosis venosa profunda y el TEP, la reintervención, la insuficiencia renal aguda, la infección urinaria, el ictus y la prolongación de la ventilación mecánica más de 48 horas.

9.2.4. Estimación del riesgo quirúrgico según el tipo de cirugía

Tabla 5. Clasificación de las cirugías en función de su riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio a los 30 días de la cirugía².

Riesgo bajo: < 1%	Riesgo intermedio: 1-5%	Riesgo alto: > 5%
<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía superficial • Mamas • Dental • Endocrina: tiroides • Ocular • Reconstructiva • Carotídea asintomática (endarterectomía o <i>stent</i> carotídeo) • Ginecológica menor • Ortopédica menor (meniscectomía) • Urológica menor (resección transureteral de próstata) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intraabdominal: esplenectomía, reparación de hernia de hiato, colecistectomía • Carotídea sintomática (endarterectomía o <i>stent</i> carotídeo) • Angioplastia arterial periférica • Reparación endovascular de aneurisma • Cirugía de cabeza y cuello • Neurológica u ortopédica mayor (cirugía de cadera y columna) • Urológica o ginecológica mayor • Trasplante renal • Intratorácica no mayor 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía aórtica y vascular mayor • Revascularización abierta de extremidades inferiores o amputación o tromboembolectomía • Cirugía de duodeno-páncreas • Resección de hígado, cirugía de vías biliares • Esofagectomía • Reparación de perforación intestinal • Resección de glándulas suprarrenales • Cistectomía total • Neumonectomía • Trasplante pulmonar o hepático

²La estimación del riesgo quirúrgico se refiere al cálculo aproximado del riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio a los 30 días basada solo en la intervención quirúrgica específica y sin tener en cuenta las comorbilidades del paciente.

9.3. Anexo 3: Definición de las características basales de los pacientes y de los tipos de cirugía

1. **EDAD:** La edad del paciente en años fue registrada y categorizada como 45-64 años de edad, 65-74 años de edad y > 75 años de edad.
2. **SEXO:** Hombre o mujer.
3. **HISTORIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA:** Historia actual o previa de cualquier de los siguientes: a) angor; b) infarto de miocardio o síndrome coronario agudo; c) alteración segmentaria de la contractilidad cardiaca por ecocardiografía o defectos segmentarios fijos por imagen de radioisótopos d) pruebas de esfuerzo o de estrés farmacológico (por eco o radioisótopos) que demuestran isquemia miocárdica; e) angiografía coronaria o tomografía computarizada que evidencian estenosis coronaria $\geq 50\%$ del diámetro de cualquier arteria coronaria) ECG con Q patológicas en dos derivaciones contiguas.
4. **HISTORIA RECIENTE DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA DE ALTO RIESGO:** Un diagnóstico en los últimos 6 meses previos a la cirugía de: a) Infarto de miocardio; b) síndrome coronario agudo; c) angor de clase III (a mínimos esfuerzos) o IV (en reposo) de la sociedad cardiovascular canadiense.
5. **HISTORIA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA:** Historia de intervención coronaria percutánea y/o de cirugía de derivación coronaria.
6. **HISTORIA DE PARO CARDIACO:** Paciente con una historia previa de paro cardíaco.
7. **HISTORIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA:** Antecedentes o diagnóstico actual de fallo cardíaco congestivo o antecedentes de evidencia en la radiografía de una redistribución vascular intersticial, edema pulmonar o franco edema alveolar pulmonar.
8. **HISTORIA DE ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA:** Antecedentes o diagnóstico actual de: Claudicación intermitente, cirugía vascular por enfermedad arterioesclerótica, ratio de presión sanguínea sistólica en la

- tobillo/brazo <0.9 en cualquier pierna en reposo o estudios angiográfico o doppler demostrando $>70\%$ de estenosis en una arteria no cardíaca.
9. **HISTORIA DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR:** Antecedentes o historia actual de ictus o evidencia de ictus en tomografía computarizada o resonancia magnética.
 10. **HISTORIA DE ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO:** Antecedentes o diagnóstico actual de accidente isquémico transitorio.
 11. **HISTORIA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA O EMBOLISMO PULMONAR:** Antecedentes o historia actual de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
 12. **DIABETES :** Diagnóstico de diabetes referido por el paciente o que conste en su historia clínica. Esto incluye la diabetes gestacional en el momento de la cirugía no cardíaca pero no la diabetes gestacional pasada que ya estuviera resuelta.
 13. **HIPERTENSION:** Diagnóstico de hipertensión, referido por el paciente o que conste en la historia clínica.
 14. **PRESENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR:** Presencia de fibrilación auricular en el momento de la cirugía.
 15. **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA:** Antecedentes o diagnóstico actual de bronquitis crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica o paciente que refiere expectoración diaria al menos 3 meses durante dos años consecutivos.
 16. **CIRUGIA URGENTE/EMERGENTE:** La cirugía emergente es aquella que ocurre antes de las 24 horas después de que el paciente desarrollara la condición que le lleva a la cirugía. La cirugía urgente es aquella que ocurre entre las 24 y las 72 horas después de que el paciente desarrollara la condición que le lleva a la cirugía.
 17. **CIRUGIA ORTOPÉDICA MAYOR:** Paciente intervenido de una o más de las siguientes cirugías ortopédicas: Cirugía de cadera o de pelvis, fijación interna de fémur, artroplastia de rodilla, amputación supracondílea o infracondílea pero por encima del pie.
 18. **CIRUGIA GENERAL MAYOR:** Paciente intervenido de una o más de las siguientes cirugías generales: resección compleja de vísceras, colectomía

total o parcial, cirugía de estómago, otras cirugías intraabdominales o cirugía mayor de cabeza y cuello para tumores no tiroideos.

19. **CIRUGIA MAYOR UROLÓGICA Y GINECOLÓGICA:** Paciente intervenido de una o más de los siguientes cirugías urológicas o ginecológicas: Nefrectomía, ureterectomía, resección de vejiga, resección tumor retroperitoneal, exanteración, citoreducción, histerectomía, prostatectomía radical o transuretral.
20. **NEUROCIRUGÍA:** Paciente intervenido de una o más de las siguientes neurocirugías: Craneotomía o cirugía espinal mayor (cirugía que envuelve varios niveles espinales).
21. **CIRUGIA VASCULAR MAYOR:** Paciente intervenido de una o más de las siguientes cirugías vasculares: Cirugía de reconstrucción de aorta torácica, cirugía de reconstrucción vascular aorto-iliaca, reconstrucción vascular periférica sin clampaje aórtico, cirugía cerebrovascular extracraneal o reparación endovascular de aneurisma de aorta abdominal.
22. **CIRUGIA TORÁCICA MAYOR:** Paciente intervenido de una o más de las siguientes cirugías: neumonectomía, lobectomía resección en cuña pulmonar, resección de tumor mediastino o resección mayor de pared torácica.
23. **CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO:** Paciente intervenido de una o más de las siguientes cirugías: Paratiroides, tiroides, cirugía de mama, hernias, ooforectomías, salpinguectomía, oftalmología, cirugía de oído, nariz o garganta, cirugía espinal de un solo nivel, cirugía de mano, fístula arterio-venosa para diálisis...
24. **INDICE DE MASA CORPORAL:** Peso del paciente en Kilos dividido por la altura del paciente en centímetros al cuadrado.
25. **HEMOGLOBINA PREOPERATORIA:** Fue registrada la hemoglobina preoperatoria más cercana a la cirugía y se categorizó como <120 g/L; 120-129 g/L; 130-140 g/L y >140g/L.
26. **NÚMERO DE CONCENTRADOS DE HEMATIES TRANSFUNDIDOS:** Se recogieron el total de concentrados de hematies transfundidos durante los primeros 30 días posteriores a la cirugía. La variable se categorizó como 0;1;2-4; ≥5.

27. **INSUFICIENCIA RENAL:** Filtrado glomerular inferior a 60ml/min/1,73m² El filtrado glomerular se calculó según la fórmula de cockroft-Gault* en mL/min/1,73m² y se categorizó como (<30 O Diálisis;30-44;45-60; >60ml/min/1.73m²).

$$ClCr = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso (kg)})}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72} (\times 0,85 \text{ en mujeres})$$

Se recomienda ofrecer los datos corregidos por 1,73 m² de superficie corporal

Cálculo de la superficie corporal mediante fórmula de DuBois:

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = 0,20247 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$$

FORMULA DE COCKROFT-GAULT.

28. **TIPO DE ANESTESIA:** Se registraron los siguientes tipos de anestesia.

- a)General, b) General+Espinal; c) General +Epidural lumbar; d) General+Epidural torácica; e) Espinal; f) Epidural; g) Espinal+Epidural; h) Bloqueo nervioso.

29. **INDICE DE RIESGO CARDIACO REVISADO DE LEE:** Ver Anexo 2 Tablas 1 y 2.

30. **HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA:**

Presión sanguínea sistólica inferior a 100mmHg que requiere de alguno de los siguientes tratamientos:

- Aporte de fluidos cristaloides
- Aporte de fluidos coloides.
- Transfusión sanguínea.
- Tratamiento con inotrópicos o agentes vasopresores.
- Balón de contrapulsación inatraaórtica.

31. **ANEMIA:** Hemoglobina inferior a 120g/L en mujeres y hemoglobina inferior a 130g/L en varones.

9.4. Anexo 4: Definición de las complicaciones cardiovasculares mayores

1. LESIÓN MIOCÁRDICA TRAS LA CIRUGÍA NO CARDIACA (LMCN):

Cualquier pico de TnT $\geq 0,03$ ng/mL que ocurre durante los 30 primeros días de una cirugía no cardíaca y que se atribuye a isquemia miocárdica en ausencia de otra etiología no isquémica que lo justifique.

2. LMCN CON CRITERIOS DE INFARTO DE MIOCARDIO:

2.1. Aumento o descenso típico de **troponina**, detectado pos cirugía y que cumple al menos 1 de los siguientes criterios: a) presencia de signos o síntomas de isquemia miocárdica b) aparición de ondas Q patológicas presentes en dos derivaciones contiguas y que son de al menos 30 milisegundos c) cambios ECG indicativos de isquemia (elevación del segmento ST ≥ 2 mm en derivaciones V1, V2 o V3 o ≥ 1 mm en las otras derivaciones, depresión del ST ≥ 1 mm o inversión simétrica de la onda T ≥ 1 mm en al menos dos derivaciones contiguas d) necesidad de intervención coronaria, percutánea o quirúrgica e) nueva o presumiblemente nueva alteración segmentaria de la contractilidad en la ecocardiografía o un defecto de perfusión fijo en la imagen de radioisótopos.

2.2 Hallazgos de Infarto de miocardio en la anatomía patológica.

2.3 Aparición de ondas Q de nueva aparición en el ECG si no se han podido obtener las troponinas y han podido pasar desapercibidos los signos clínicos.

3. PARO CARDIACO NO FATAL: Resucitación después de una fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida, asistolia o disociación electromecánica documentadas y que requirieron resucitación cardiopulmonar, terapia farmacológica o desfibrilación cardíaca.

4. INSUFICIENCIA CARDIACA: Requiere de al menos uno de los siguientes signos clínicos: Ingurgitación yugular, presencia de un tercer ruido a la auscultación cardíaca, crepitantes respiratorios y al menos uno de los siguientes hallazgos radiográficos: redistribución vascular, edema intersticial o edema alveolar.

5. **ICTUS:** Nuevo déficit neurológico localizado, presumiblemente de origen vascular y con signos y síntomas que duran más de 24h.
6. **FIBRILACIÓN AURICULAR DE NUEVA APARICIÓN Y CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA:** Fibrilación que resulta en angina, fallo cardiaco, hipotensión sintomática o que requiere tratamiento antiaritmico o cardioversión.
7. **MUERTE DE CAUSA VASCULAR:** Muerte tras infarto, paro cardiaco, ictus, revascularización coronaria, embolia pulmonar, hemorragia o muertes de causa desconocida.
8. **MUERTE DE CAUSA NO VASCULAR:** Incluye muertes debidas a una causa claramente documentada no vascular como el trauma, la infección o el cáncer.

9.5. Anexo 5: Análisis de partición recursiva.

Los métodos de partición recursiva (*Recursive Partitioning Analysis* (RPA)) se han convertido en una de las herramientas más usadas como método de creación de modelos de regresión no paramétrica y de clasificación. Son especialmente útiles en aquellas situaciones en las que aparecen un gran número de variables predictoras implicadas, incluso en presencia de interacciones complejas entre las mismas. Su objetivo es el de construir árboles de decisión que modelen la influencia de una serie de variables explicativas sobre la variable objetivo de un estudio estadístico.

Los algoritmos de clasificación más populares, CART y C4.5, fueron introducidos de forma independiente por Breiman y cols y Quinlan (Referencias 57 y 58 del documento). Su aproximación no paramétrica y la facilidad de interpretación de los resultados conseguida, justifican que estos algoritmos y sus derivados sean los utilizados de forma más habitual.

Los modelos de árbol de decisión se desarrollan a partir de la división recurrente de los datos. Esta división de la población tiene el objetivo de agrupar a los pacientes en sub-poblaciones cada vez más homogéneas en relación a un resultado que nos es conocido, que se correspondería con el concepto de variable dependiente de los métodos estadísticos bayesianos. Estas particiones se repiten de forma sucesiva hasta que el grado de homogeneidad ya no se puede incrementar mediante una nueva partición.

Uno de los métodos más habituales para la creación de árboles de clasificación se basa en la técnica de partición recursiva binaria. El término binario implica que cada grupo de pacientes, representado por un nodo en un árbol de decisión, puede ser dividido en dos grupos, denominándose el nodo inicial como nodo parenteral, y las divisiones nodos hijos (Figura 1). El término recursivo hace referencia al hecho de que el proceso de partición se aplica de forma reiterada, de manera que cada uno de los nodos hijos se puede constituir como un nodo parenteral y dar lugar a nodos hijos adicionales.

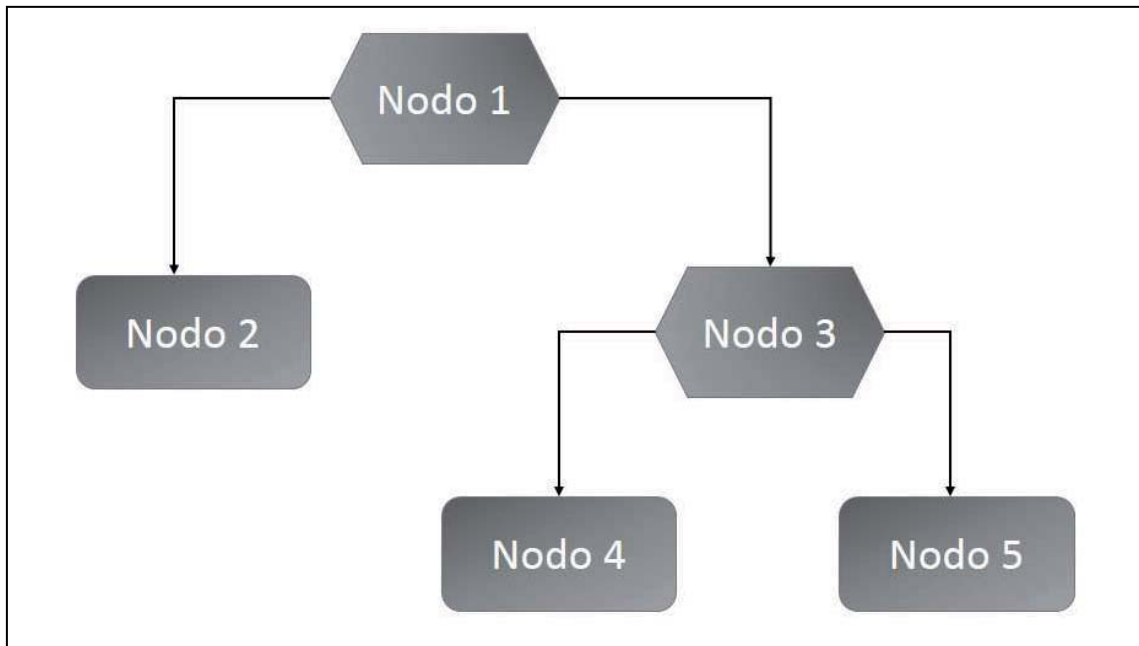


Figura 1. Ejemplo de partición recursiva binaria de un nodo en nodos hijos

Existen métodos de clasificación RPA que no limitan la división de los nodos a una partición binaria de la variable, sino que evalúan la posibilidad de llevar a cabo una división múltiple de la misma, siempre que esta división de un nodo parenteral en más de dos nodos hijos aporte una mejor capacidad de clasificación.

Creación de un árbol de clasificación:

El árbol de clasificación se inicia con el nodo raíz, que podemos asimilar al tronco del árbol que incluye a la totalidad de los pacientes. A partir del conjunto de pacientes, el programa estadístico que elabora el árbol de decisión busca la variable con una mejor capacidad de dividir el nodo parenteral en nodos hijos en función de la variable dependiente. Con la finalidad de encontrar la variable con una mejor capacidad pronóstica, el software evalúa cada una de las variables independientes incluidas inicialmente en el modelo, así como cada uno de los valores de estas variables. Para la elección de la variable de división, el programa busca la obtención de unos nodos hijos de la máxima homogeneidad en relación al resultado que se está evaluando. Una vez realizada esta primera división, el

programa actúa de forma similar con cada uno de los nodos hijos, considerándolos como nodos parenterales.

El análisis de partición recursiva procede seleccionando una a una cada variable recogida. Se evalúa el valor de cada una maximizando el criterio de selección a través de todas las variables y su influencia en el pronóstico. Para cada nodo, se van creando tablas de contingencia de 2x2 una y otra vez hasta que arroja un resultado estadísticamente significativo o una de las divisiones crea un grupo con muy pocos pacientes.

La división óptima de una variable se define como la que está asociada con el valor mayor de Chi-cuadrado. Este punto de corte se convierte en la primera rama de un árbol. Esta rama se va dividiendo mientras el test de Wilcoxon sea significativo para cada una de las variables. Cada división forma dos subgrupos nuevos de pacientes, es decir, forma un punto de ramificación, y las divisiones continúan hasta que la siguiente división deja de crear valores significativos para una variable.

El principal objetivo a plantear cuando queremos dividir un nodo, es seleccionar el punto de corte óptimo que divida éste nodo en unos sub-nodos homogéneos. El programa realiza reiteraciones hasta que da con el valor de p más significativo, tomando éste como punto de corte y haciendo crecer de esta manera el árbol. Como se dan comparaciones múltiples en cada posible división, el nivel de relevancia se ajusta para el número de comparaciones realizadas.

Un punto de corte óptimo (subdivisión) se selecciona bajo tres criterios

- Crea la mejor separación de dos grupos.
- El nivel asociado de significación excede el valor requerido para comparaciones múltiples.
- Suficiente número de pacientes pertenecen a cada grupo. Cualquier rama que no difiera significativamente con respecto al resultado de interés es re combinada. De esta manera, las ramas finales del árbol representan agrupaciones homogéneas.

El proceso de construcción del árbol se detiene cuando:

- queda sólo un caso en un nodo, o todos los casos incluidos en el nodo cuentan con un idéntico resultado de acuerdo con la variable predictiva, lo que hace imposible la partición de nodo
- existe una limitación impuesta sobre la construcción del árbol, ya sea en base a un mínimo de casos para cada nodo terminal, o por la existencia de una limitación externa en el número de ramas.

Ventajas de las técnicas de clasificación por análisis de partición recursiva (Tabla 1):

Los métodos de clasificación por análisis de partición recursiva cuentan con una serie de ventajas respecto a otros métodos de clasificación, incluyendo los métodos multivariantes. Por un lado, se trata de un método inherentemente no paramétrico por lo que no se realizan asunciones referentes a la distribución de los valores de las variables incluidas en el modelo. En consecuencia, se trata de una metodología que mantiene su validez incluso en casos en que la distribución de las variables incluidas es marcadamente asimétrica (no lineal). Por otro lado, dependiendo solamente de la prueba modificada de Wilcoxon, no paramétrica, el análisis de partición recursiva no requiere un conocimiento previo del comportamiento biológico de una enfermedad o situación.

Se pueden citar algunas ventajas del método de partición recursiva con respecto a los análisis realizados con estadística bayesiana:

- Provee una clara descripción de interacciones complejas entre factores de riesgo y no depende de asunciones tales como linealidad de efectos para variables continuas.
- Facilidad en el manejo de los datos.
- Gráficamente es un algoritmo de toma de decisiones muy parecido a los procesos de decisión habituales, lo que lo hace una herramienta intuitiva en la valoración de las complejas interacciones que mantienen entre sí los factores relevantes en el pronóstico de un paciente determinado permitiendo una interpretación más directa.

- La creación de subgrupos imitando una estructura de árbol (recursión binaria) simplifica la toma de decisiones.
- Finalmente, una ventaja fundamental de este método respecto a la estadística bayesiana convencional reside en la facilidad con que identifica grupos singulares de pacientes con un comportamiento determinado en referencia a la variable dependiente. Se trata habitualmente de grupos de pacientes con un perfil poco habitual en el contexto general de la población estudiada. La estadística bayesiana considera las variables independientes de forma global, de manera que si este grupo singular cuenta con una escasa representación dentro de la variable, es posible que quede enmascarado dentro del global de la población.

El análisis estadístico tradicional con el modelo de regresión multivariante mide efectos globales, el efecto de los factores de forma uniforme en toda la población, perdiendo la capacidad de analizar la existencia de interacciones entre las variables. Los modelos basados en árboles buscan la combinación de variables en cada división. Este aspecto es muy importante en situaciones clínicas en las que un factor puede aumentar o disminuir su potencia pronóstica por la presencia u ausencia de otro factor. Los resultados significativos del modelo de partición recursiva no se aplican necesariamente al global de la población, si no que en ocasiones afectan de forma exclusiva a un sub-conjunto de los pacientes en virtud de la existencia de interacciones entre las variables que cuentan con capacidad pronóstica significativa. Este hecho permite la detección de grupos de pacientes con un comportamiento singular.

Por el contrario, con un análisis multivariante la odds ratio se aplica a la totalidad de la población investigada, no siendo posible su aplicación sólo a un subconjunto. Distinguir términos de interacción mediante el modelo de regresión es extremadamente difícil, y se deberían tener muestras muy amplias para llegar a detectar las interacciones que detecta el sistema de análisis de partición recursiva. Es posible que cuando son ignoradas estas interacciones, los modelos resultantes no cuenten con un potencial discriminatorio suficiente. Por el contrario, el sistema de partición recursiva está diseñado específicamente para identificar

estas interacciones y permite el estudio de interacciones entre factores pronósticos que pueden afectar al pronóstico final. Después de una partición inicial, cada partición posterior es realizada en un subgrupo de sujetos, que son definidos por la presencia o ausencia de características que determinan la partición previa. Este proceso implica una interacción entre el factor que determina una partición de sujetos y los factores que determinan su partición previa.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de diferentes técnicas estadísticas para el desarrollo de modelos de predicción según Shariat et al⁶⁴.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Univariante	Métodos estadísticos simples Aplicación clínica fácil	Precisión limitada
Multivariante	Incrementa precisión	Diferentes técnicas estadísticas implicadas
RPA	Precisión media/alta Fácil aplicación clínica Método intuitivo	Métodos estadísticos avanzados

RPA: *Recursive Partitioning Analysis*

El sistema de análisis de partición recursiva debería considerarse como una herramienta más a la hora de enfrentarse a un análisis pronóstico. Utilizando este método podemos crear hipótesis de trabajo que después podemos aceptar/descartar en un análisis bayesiano posterior.

Por el contrario, una de las principales desventajas del modelo de partición recursiva es que no da información directa sobre el peso de la variable en el pronóstico final. Sólo la jerarquía en la posición de la variable dentro del modelo aporta información en referencia al valor pronóstico de la variable, sin que sea

posible la determinación de un valor de riesgo relativo, tal como sucede en el caso de los modelos de regresión.

Las Figuras 2 y 3 de este anexo muestran los árboles de clasificación obtenidos al aplicar el análisis de partición recursiva a los datos de la población estudiada para obtener grupos de riesgo en relación a las variables Lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca y mortalidad global a los 30 días de la cirugía respectivamente.

La Figura 4 muestra la estratificación del riesgo de LMCN en pacientes con insuficiencia renal.

Figura 2. Estratificación del riesgo de LMCN mediante análisis de partición recursiva.

Cardiac risk: Índice de riesgo cardiaco revisado; Current AF; Presencia Fibrilación auricular; Hx COPD: Historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Hx of Diabetes: Historia de diabetes

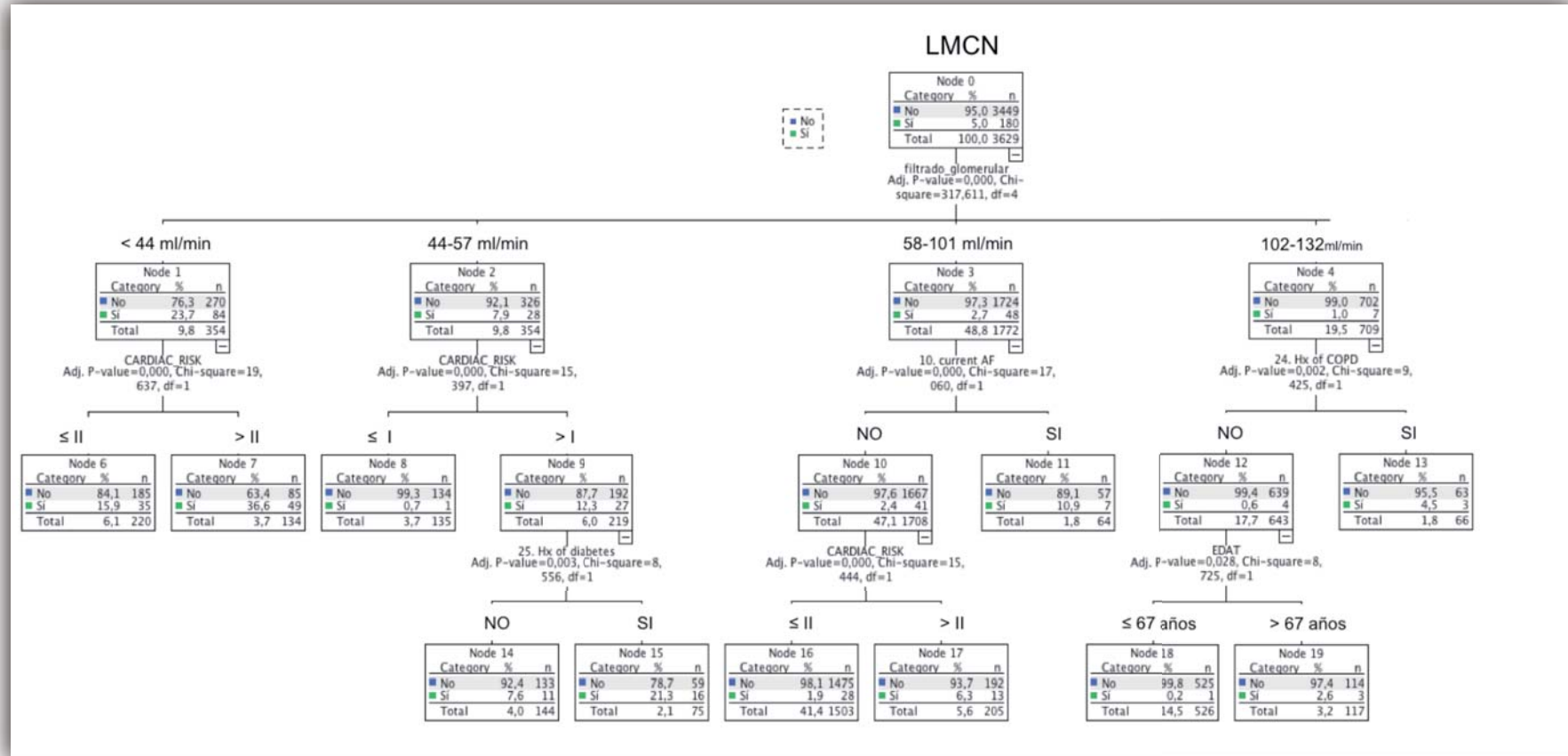


Figura 3. Estratificación del riesgo de muerte a los 30 días después de la cirugía no cardíaca mediante análisis de partición recursiva.

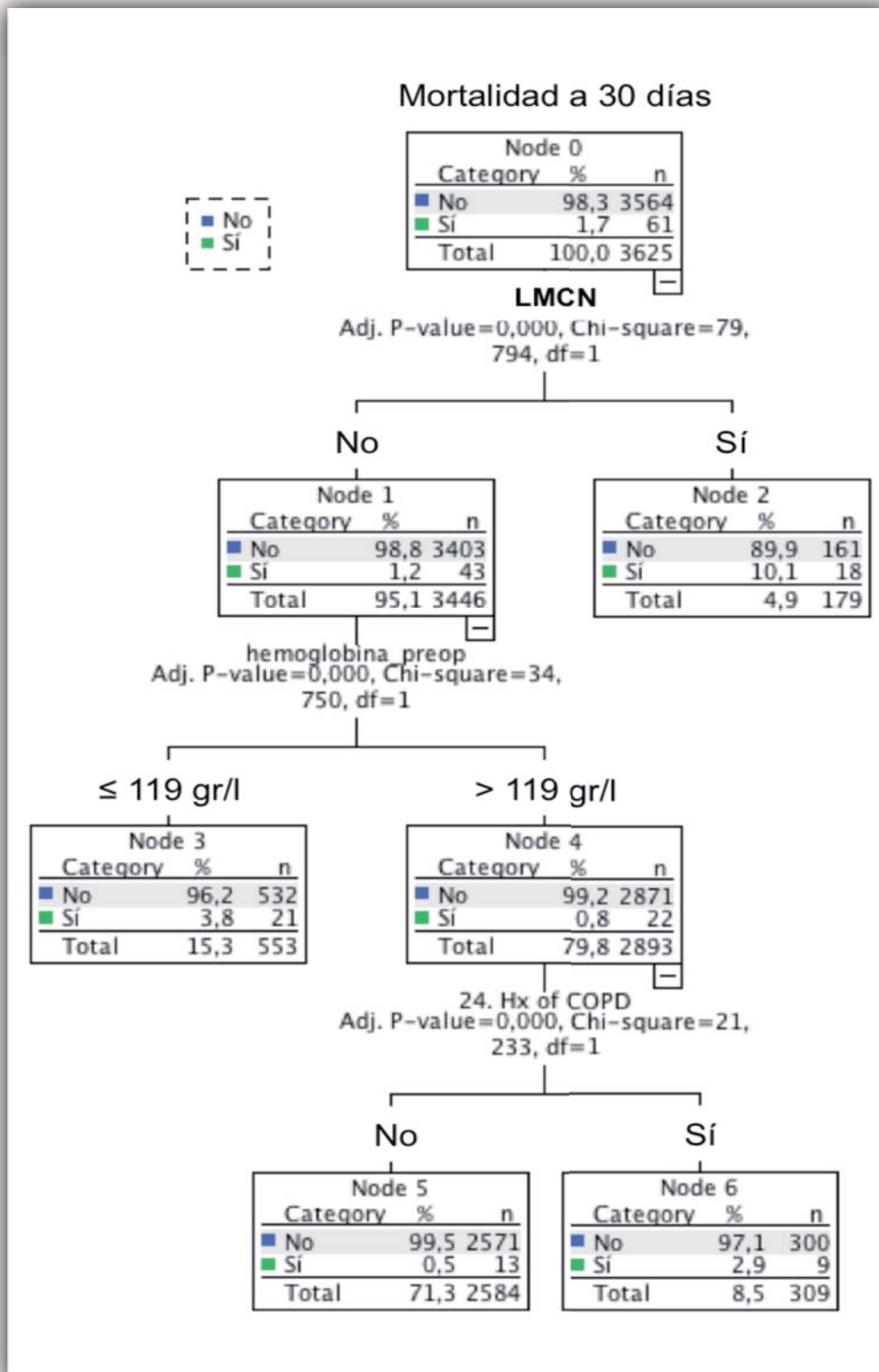
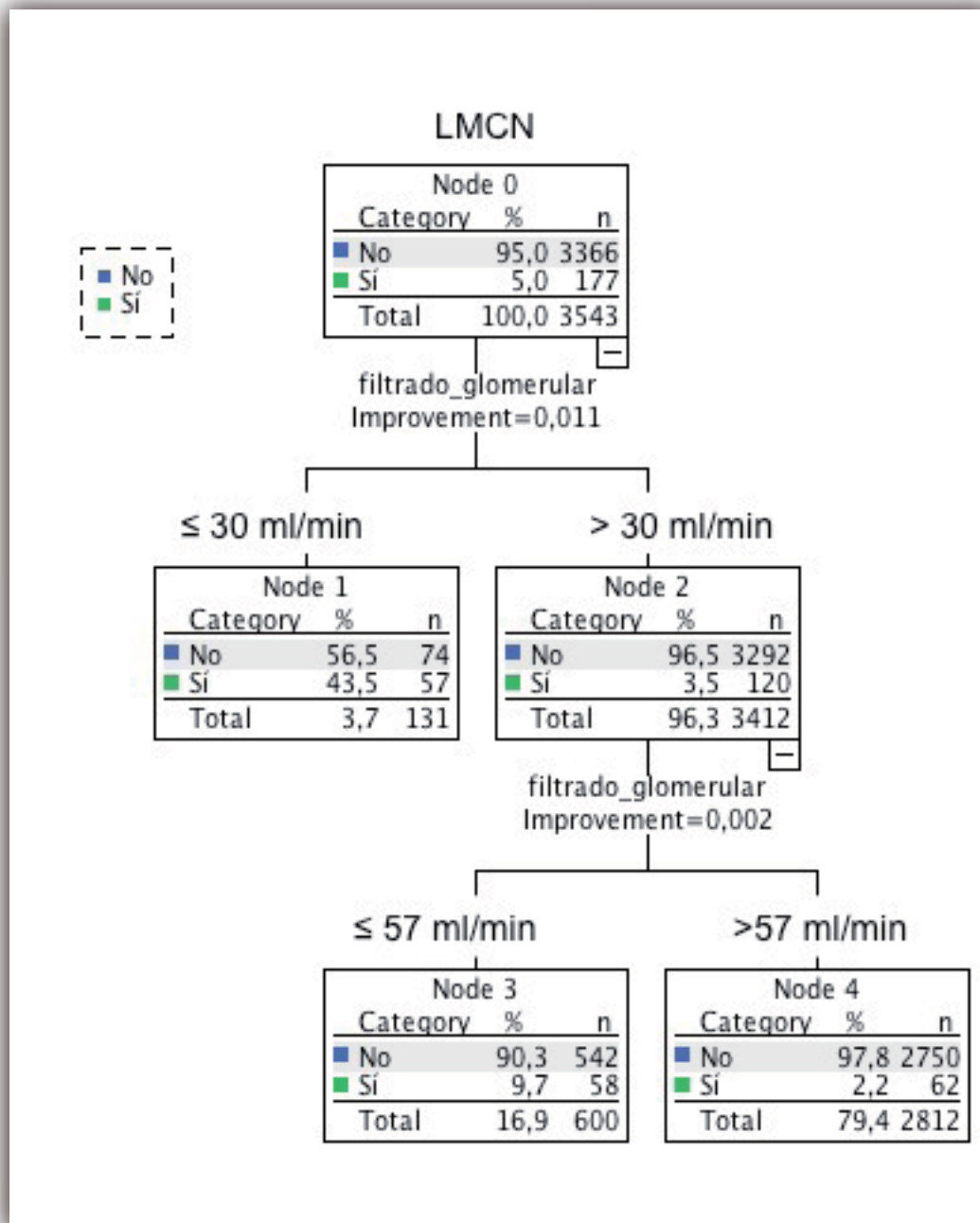


Fig 4. Estratificación del riesgo de LMCN en pacientes con insuficiencia renal preoperatoria mediante análisis de partición recursiva binario.



Myocardial Injury after Noncardiac Surgery

A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes

The 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



This article has been selected for the ANESTHESIOLOGY CME Program. Learning objectives and disclosure and ordering information can be found in the CME section at the front of this issue.

ABSTRACT

Background: Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) was defined as prognostically relevant myocardial injury due to ischemia that occurs during or within 30 days after noncardiac surgery. The study's four objectives were to determine the diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes of MINS.

Methods: In this international, prospective cohort study of 15,065 patients aged 45 yr or older who underwent in-patient noncardiac surgery, troponin T was measured during the first 3 postoperative days. Patients with a troponin T level of 0.04 ng/ml or greater (elevated "abnormal" laboratory threshold) were assessed for ischemic features (*i.e.*, ischemic symptoms and electrocardiography findings). Patients adjudicated as having a nonischemic troponin elevation (*e.g.*, sepsis) were excluded. To establish diagnostic criteria for MINS, the authors used Cox regression analyses in which the dependent variable was 30-day mortality (260 deaths) and independent variables included preoperative variables, perioperative complications, and potential MINS diagnostic criteria.

Results: An elevated troponin after noncardiac surgery, irrespective of the presence of an ischemic feature, independently predicted 30-day mortality. Therefore, the authors' diagnostic criterion for MINS was a peak troponin T level of 0.03 ng/ml or greater judged due to myocardial ischemia. MINS was an independent predictor of 30-day mortality (adjusted hazard ratio, 3.87; 95% CI, 2.96–5.08) and had the highest population-attributable risk (34.0%, 95% CI, 26.6–41.5) of the perioperative complications. Twelve hundred patients (8.0%) suffered MINS, and 58.2% of these patients would not have fulfilled the universal definition of myocardial infarction. Only 15.8% of patients with MINS experienced an ischemic symptom.

Conclusion: Among adults undergoing noncardiac surgery, MINS is common and associated with substantial mortality. (ANESTHESIOLOGY 2014; 120:564-78)

WORLDWIDE, millions of patients die annually within 30 days of noncardiac surgery;^{1,2} myocardial ischemia is a frequent cause.^{3,4} Most studies on noncardiac surgery addressing cardiac complications focus on perioperative myocardial infarction.⁵⁻⁷ The "conventional" definition and diagnostic criteria of myocardial infarction in the perioperative period come from the joint task force (European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, and World Heart Federation) for the universal definition of myocardial infarction.⁷ This document defines myocardial infarction as myocardial necrosis in a clinical setting consistent with acute myocardial ischemia, and the most common diagnostic criteria consist of an elevated troponin value with either

What We Already Know about This Topic

- Emerging evidence suggests that many patients sustain myocardial injury in the perioperative period which will not satisfy the diagnostic criteria for myocardial infarction
- Myocardial injury after noncardiac surgery was defined as prognostically relevant myocardial injury due to ischemia that occurs during or within 30 days after noncardiac surgery
- This study then determined the diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes of myocardial injury after noncardiac surgery

What This Article Tells Us That Is New

- Myocardial injury after noncardiac surgery is common among adults undergoing noncardiac surgery and associated with substantial mortality

This article is featured in "This Month in Anesthesiology," page 1A. Corresponding article on page 533. Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are available in both the HTML and PDF versions of this article. Links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the Journal's Web site (www.anesthesiology.org).

Submitted for publication April 19, 2013. Accepted for publication October 30, 2013. From the Hamilton General Hospital, David Braley Cardiac, Vascular, and Stroke Research Institute, Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada (P.J.D.); and Members of The VISION Writing Group and VISION Investigators, who are listed in appendix 1 and appendix 2, respectively.

Copyright © 2014, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology 2014; 120:564-78

an ischemic symptom or an ischemic electrocardiographic finding.

Emerging evidence suggests that many patients sustain myocardial injury in the perioperative period which will not satisfy the diagnostic criteria for myocardial infarction.⁸ Nevertheless, these events portend a poor prognosis that timely and appropriate intervention could potentially improve.⁴ This suggests that a new diagnosis of Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MINS) may be useful to patients and clinicians. Our proposed definition of MINS is as follows: myocardial injury caused by ischemia (that may or may not result in necrosis), has prognostic relevance and occurs during or within 30 days after noncardiac surgery. The definition of MINS is broader than the definition of myocardial infarction in that it includes not only myocardial infarction but also the other prognostically relevant perioperative myocardial injuries due to ischemia. MINS does not include perioperative myocardial injury which is due to a documented nonischemic etiology (*e.g.*, pulmonary embolism, sepsis, cardioversion). No study has established the diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes of MINS.

The Vascular events In noncardiac Surgery patients Cohort evaluation (VISION) study is a large, international, prospective cohort study evaluating complications after noncardiac surgery (clinicaltrials.gov, identifier NCT00512109). A previous publication of the VISION study demonstrated that after adjustment of preoperative clinical variables (*e.g.*, age), peak troponin T (TnT) values of 0.02 $\mu\text{g/l}$, 0.03 to 0.29 $\mu\text{g/l}$, and 0.30 $\mu\text{g/l}$ or greater in the first 3 days after noncardiac surgery were independent predictors of 30-day mortality.³ These analyses established the prognostic relevance of troponin measurements after surgery without taking into account whether the troponin elevations were due to an ischemic or nonischemic etiology. These analyses did not evaluate troponin elevations that occurred beyond day 3 after surgery. Finally, these analyses adjusted for only preoperative variables and did not assess for confounding through other perioperative complications. For this current publication, our primary objective was to inform the diagnostic criteria of MINS, and our secondary objectives were to determine the characteristics, predictors, and 30-day outcomes of MINS. To do this, we analyzed the VISION data, evaluated troponin elevations until day 30 after surgery, excluded nonischemic troponin elevations, and adjusted for perioperative complications.

Materials and Methods

Study Design

We have previously described the methodology of the VISION Study.³ This is an ongoing, international, prospective cohort study of a representative sample of adults undergoing noncardiac surgery. At the beginning of this study, patients had fourth-generation TnT measurements after noncardiac surgery. The first 15,000 patients had event rates

approximately three times higher than expected. Recognizing that we had sufficient events to address our objectives related to the fourth-generation TnT measurements, the Operations Committee decided to subsequently monitor the fifth-generation high-sensitivity TnT assay. This publication is restricted to patients enrolled during the period of fourth-generation TnT use.

Patients

Eligible patients for the VISION study had noncardiac surgery, were aged 45 yr or older, received a general or regional anesthesia, and underwent elective or urgent/emergency surgery during the day or at night, during a weekday or the weekend. Patients were excluded who did not require an overnight hospital admission after surgery, who were previously enrolled in the VISION Study, or who declined informed consent. Additional exclusion criteria for the MINS study were: patients not having a fourth-generation TnT measurement after surgery; patients having a TnT measurement reported as less than 0.04 ng/ml, less than 0.03 ng/ml, or less than 0.02 ng/ml, instead of the absolute value; patients whose troponin elevation was adjudicated as resulting from a nonischemic etiology (*e.g.*, sepsis, pulmonary embolism, cardioversion); and patients with incomplete data for the preoperative predictors of 30-day mortality.

Research personnel primarily obtained consent before surgery. For those from whom we could not obtain consent preoperatively (*e.g.*, emergency case), study personnel obtained consent within the first 24 h after surgery. Eight centers used a deferred consent process for patients unable to provide consent (*e.g.*, patients sedated and mechanically ventilated) and for whom no next-of-kin was available.³

Procedures

Trained research personnel interviewed and examined patients and reviewed charts to obtain information on potential preoperative predictors of major perioperative complications by using standardized definitions. Patients had blood collected to measure a Roche fourth-generation Elecsys TnT assay 6 to 12 h postoperatively and on the first, second, and third days after surgery. Patients enrolled between 12 and 24 h after surgery had a TnT drawn immediately, and testing continued as indicated in the preceding sentence. All TnT measurements were analyzed at the participating hospitals, and the TnT results were reported to the attending physicians.

A TnT of 0.04 ng/ml or greater was the laboratory threshold considered abnormal at the time the study began. Therefore, we only obtained electrocardiography on patients who had a TnT of 0.04 ng/ml or greater, and we only assessed these patients for ischemic symptoms. When a patient had a TnT measurement of 0.04 ng/ml or greater, physicians were encouraged to obtain additional TnT measurements (to determine the peak) and electrocardiograms for several days. If a patient developed an ischemic symptom

at anytime during the first 30 days after surgery, physicians were encouraged to obtain TnT measurements and electrocardiograms. We defined an ischemic feature as the presence of any ischemic symptom or ischemic electrocardiographic finding, defined in appendix 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>.

Outcomes

The primary outcome was mortality at 30 days after surgery. Centers also reported the cause of death (vascular or nonvascular, definitions in appendix 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>). Throughout patients' hospital stay, research personnel evaluated patients clinically, reviewed hospital charts, ensured patients had TnT measurements drawn, and documented outcome events (defined in appendix 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>). We contacted patients 30 days after surgery; if patients (or next-of-kin) indicated that they had experienced an outcome, we contacted their physicians to obtain documentation.

Adjudicators evaluated all patients with an elevated troponin measurement that occurred anytime during the first 30 days after surgery to determine the presence of any ischemic features (*i.e.*, whether a patient would have fulfilled the universal definition of myocardial infarction),⁷ the presence of a nonischemic etiology that could explain the elevated troponin measurement, and that the myocardial injury had occurred during or after surgery (*i.e.*, no evidence to support it was due to a preoperative event). Their decisions were used in the statistical analyses.

Data Quality

At each site, an investigator reviewed and approved all data. Research personnel at participating centers submitted the case report forms and supporting documentation directly to the data management system (iDataFax; coordinating center, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada). Data monitoring in VISION consisted of central data consistency checks, statistical monitoring, and on-site monitoring for all centers.³

Statistical Analyses

A statistical analysis plan outlining the analyses in this article was written before undertaking the following analyses. For our primary objective (*i.e.*, to establish the MINS diagnostic criteria), we undertook Cox proportional hazards models in which the dependent variable was death up to 30 days after noncardiac surgery (using a time-to-event analysis). In these models, the independent variables were: (1) nine preoperative patient characteristics that a previous VISION analysis demonstrated were independent predictors of 30-day mortality³ (defined in appendix 4, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>); (2) six time-dependent perioperative adverse complications, which included the outcomes sepsis and pulmonary embolus that were not

accompanied by a TnT elevation (defined in appendix 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>); and (3) potential MINS diagnostic criteria. In the first model, two potential time-dependent MINS diagnostic criteria were evaluated (*i.e.*, a peak TnT of ≥ 0.04 ng/ml with one or more ischemic features and a peak TnT of ≥ 0.04 ng/ml without an ischemic feature). The reference group was patients with a TnT of 0.01 ng/ml or less. For this first model, we excluded patients with a peak TnT equal to 0.02 or 0.03 ng/ml, because a previous VISION analysis demonstrated that these thresholds were independent predictors of 30-day mortality,³ and we did not prospectively collect data to determine whether these patients had experienced an ischemic feature (*i.e.*, these patients did not have electrocardiography and were not assessed for ischemic symptoms).

We prespecified two potential findings that would result in different MINS diagnostic criteria. First, if both a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater with and without ischemic features independently predicted mortality, then the MINS diagnostic criteria would only require a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater that was judged as due to myocardial ischemia (*i.e.*, no evidence of a nonischemic etiology causing the TnT elevation) without requiring the presence of an ischemic feature. If this proved the case, we planned to repeat the MINS diagnostic criteria Cox proportional hazards model, as described in the first paragraph of the statistical analysis section, including all patients and adding two more potential MINS diagnostic criteria (*i.e.*, a peak TnT = 0.02 ng/ml and a peak TnT = 0.03 ng/ml without knowledge of whether these patients experienced an ischemic feature).

Second, if only a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater with one or more ischemic features but not a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater without an ischemic feature independently predicted mortality, then the MINS diagnostic criteria would require a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater with an ischemic feature. This result would have prompted a repeated MINS diagnostic criteria Cox proportional hazards model with exploration of the impact of each individual ischemic feature (*e.g.*, chest pain) on 30-day mortality to determine which ischemic features should be included in the MINS diagnostic criteria.

After establishing the MINS diagnostic criteria, we determined the incidence and 95% CIs of patients fulfilling these criteria. We repeated the initial Cox proportional hazards model and included MINS as a time-dependent perioperative adverse complication. For this model, we determined the population-attributable risk for the independent predictors of 30-day mortality.^{9,10} The population-attributable risk represents the proportion of all deaths potentially attributable to the relevant risk factor (*e.g.*, MINS). We undertook a sensitivity analysis restricted to patients in whom a preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) was available, which included eGFR as a candidate-independent variable.

We compared the baseline characteristics between patients who did and did not develop MINS. Across the

groups, proportions were compared using Fisher exact test and continuous variables using the Student *t* or Wilcoxon rank sum test, as appropriate. A Cox proportional hazards model was undertaken to determine independent predictors of MINS up to 30 days after surgery. Potential independent variables in this model included 15 baseline clinical variables and seven types of surgeries (defined in appendix 5, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>). This analysis was restricted to patients in whom a preoperative eGFR was available. A sensitivity analysis omitting eGFR included all the patients.

Among patients who developed MINS, we determined the incidence of each individual ischemic feature. This analysis was restricted to patients who had a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater, because patients with a peak TnT = 0.03 ng/ml were not assessed for ischemic features.

We compared the cardiovascular outcomes at 30 days after surgery (defined in appendix 6, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B26>) for patients who did and did not suffer MINS. For the cardiovascular outcomes, we determined the odds ratio (OR) and 95% CI. By using Fisher exact test, we compared the 30-day outcomes among patients who developed MINS with patients who did not develop MINS.

To develop a clinical risk score to predict short-term mortality among patients who suffered MINS, we conducted logistic regression analysis. The dependent variable was mortality at 30 days, and we evaluated the following candidate-independent variables: preoperative variables (*i.e.*, age, sex); and characteristics of the MINS outcome (*i.e.*, presence of individual ischemic symptoms, presence of individual ischemic electrocardiographic findings, location of the ischemic electrocardiographic finding, and peak TnT ≥ 0.30 ng/ml). Our choice of candidate-independent variables was on the basis of our hypotheses regarding which variables were likely to be most predictive and the results of previous nonoperative myocardial infarction 30-day mortality risk-prediction models.¹¹ In this logistic regression analysis, we included only patients with peak TnT of 0.04 ng/ml or greater, because we did not know whether patients with a peak TnT of 0.03 ng/ml had ischemic features. We further included the identified significant predictors in a separate model to determine their adjusted ORs. A scoring system was developed by assigning weighted points to each statistically significant predictor based on their log ORs, and the expected 30-day mortality risk was determined for potential risk scores using the method outlined by Sullivan *et al.*¹² Bootstrapping was performed to obtain 95% CIs around the expected 30-day mortality risk for each potential risk score.

For all our regression models, we used forced simultaneous entry (all candidate variables remained in the models regardless of statistical significance).^{13,14} If an adjudicator determined that a patient had suffered more than one episode of MINS throughout the first 30 days after surgery, we evaluated only the first episode in all analyses. We reported

adjusted ORs (for logistic regression) and adjusted hazard ratios (for Cox proportional hazard regression), 95% CI, and associated *P* values to three decimal places with *P* values less than 0.001 reported as *P* value less than 0.001. For all tests, we used alpha = 0.05 level of significance. In our models, we validated the ORs and hazard ratios and their 95% CIs through bootstrapping. For our Cox proportional hazards models, we assessed discrimination through evaluation of the C index, and we conducted sensitivity analyses in which we used frailty models to assess for center effects. For the logistic regression model, we assessed collinearity using the variance inflation factor, and we considered variables with a variance inflation factor greater than 10 to be collinear.¹⁵ For our logistic regression model, we assessed discrimination through evaluation of the area under the receiver-operating characteristic curve, calibration with a Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test, and conducted sensitivity analysis in which we used a mixed model to adjust for potential clustering by center.

Our sample size was based on our model to determine the diagnostic criteria of MINS. We evaluated 19 variables in this model and simulation studies demonstrate that regression models require 12 events per variable evaluated.^{16,17} Therefore, we required 228 deaths in our study. All analyses were performed using SAS version 9.2 (Cary, NC).

Ethical Considerations and Funding Sources

The Research Ethics Board at each site approved the protocol before patient recruitment. Funding for this study comes from more than 60 grants for VISION and its substudies.

Results

Figure 1 reports the patient flow. Of the 15,065 patients included in the MINS study, 99.7% of the patients completed the 30-day follow-up. Patients were recruited at 12 centers in eight countries in North and South America, Australia, Asia, and Europe, from August 6, 2007 to January 11, 2011.

Diagnostic Criteria of MINS (Primary Objective)

Table 1, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/ALN/B27>, reports the results of the initial Cox proportional hazards model demonstrating that a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater with and separately without an ischemic feature were independent predictors of 30-day mortality. The full model that explored all the considered diagnostic criteria for MINS demonstrated that a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater with one or more ischemic features (adjusted hazard ratio, 4.82; 95% CI, 3.40–6.84), a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater without an ischemic feature (adjusted hazard ratio, 3.30; 95% CI, 2.26–4.81), and a peak TnT of 0.03 ng/ml (adjusted hazard ratio, 4.30; 95% CI, 2.68–6.91) all independently predicted 30-day mortality (Table 2, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/ALN/B27>). Therefore, after adjustment for

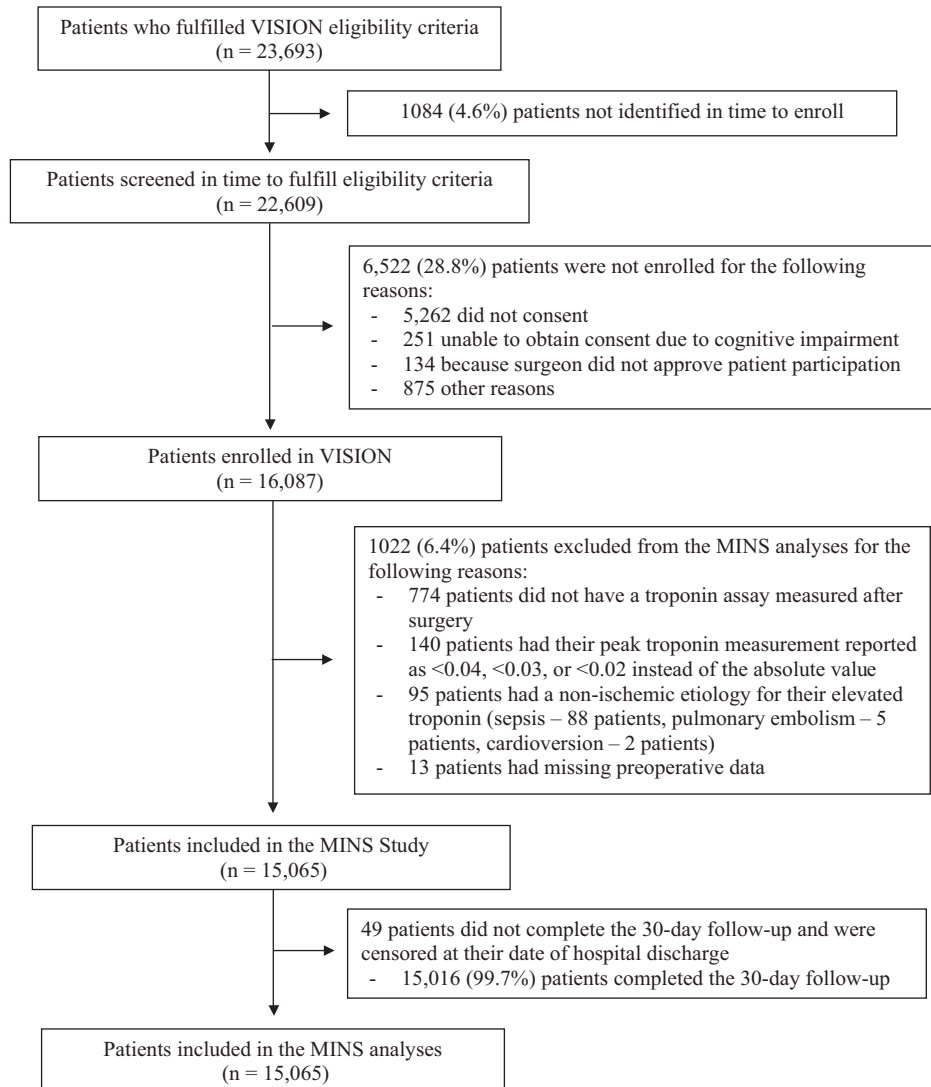


Fig. 1. Patient flow chart. MINS = myocardial injury after noncardiac surgery; VISION = Vascular events *In* noncardiac Surgery patients cOhort evaluation.

preoperative patient characteristics and perioperative complications, a peak TnT of 0.03 ng/ml or greater was an independent predictor of 30-day mortality. On the basis of these analyses, our diagnostic criterion for MINS was any peak TnT of 0.03 ng/ml or greater that was judged as resulting from myocardial ischemia (*i.e.*, no evidence of a nonischemic etiology causing the TnT elevation).

A total of 1,200 patients (8.0%; 95% CI, 7.5–8.4) fulfilled the MINS diagnostic criterion. Table 1 reports the predictors of 30-day mortality in the model that included preoperative variables and perioperative adverse complications, including MINS. Four perioperative complications (*i.e.*, MINS, sepsis, stroke, and pulmonary embolus) were independent predictors of 30-day mortality. The independent prognostic factors identified in this model potentially explain the majority of the deaths that occurred (*i.e.*, the total population-attributable risk was 92.6%; 95% CI, 89.6–95.2); among the perioperative complications, MINS

had the largest population-attributable risk (34.0%; 95% CI, 26.6–41.5). Our 30-day mortality sensitivity analysis, restricted to patients for whom a preoperative eGFR was available, demonstrated that MINS was not confounded by eGFR (*i.e.*, MINS remained an independent predictor of 30-day mortality adjusted hazard ratio, 3.66; 95% CI, 2.71–4.93), but preoperative eGFR was not an independent predictor of 30-day mortality, $P = 0.480$ (Table 3, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/ALN/B27>).

Characteristics and Predictors of MINS

Figure 1, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/ALN/B28>, depicts that 87.1% of MINS events occurred within the first 2 days after surgery. Supplemental Digital Content 4 (table), <http://links.lww.com/ALN/B29>, presents the baseline characteristics of patients who did and did not suffer MINS. Patients with MINS were older, had more cardiovascular risk factors, and had known

Table 1. Model to Predict 30-day Mortality*

Predictor	Prevalence of Predictors (%)	Patients Dying within 30 Days after Surgery		Model Derivation		Model Validation		Population-attributable Risk (95% CI)‡
		n	% (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	P Value	Adjusted HR† (95% CI)	P Value	
Preoperative risk factors								
Age								
45–64 yr old	7,682 (51.0)	64	0.8 (0.7–1.1)	1.00		1.00		
65–74 yr old	3,756 (24.9)	60	1.6 (1.2–2.1)	1.62 (1.14–2.32)	0.008	1.61 (1.10–2.40)	0.013	42.1% (27.8–55.2)
≥75 yr old	3,627 (24.1)	136	3.7 (3.2–4.4)	2.66 (1.95–3.64)	<0.001	2.69 (1.95–3.80)	<0.001	
Urgent/emergent surgery	2,121 (14.1)	114	5.4 (4.5–6.4)	3.58 (2.73–4.68)	<0.001	3.66 (2.69–5.00)	<0.001	33.3% (25.8–40.8)
Cancer	3,993 (26.5)	102	2.6 (2.1–3.1)	2.17 (1.63–2.90)	<0.001	2.20 (1.57–3.08)	<0.001	22.7% (13.9–31.2)
General surgery	3,033 (20.1)	98	3.2 (2.7–3.9)	1.58 (1.18–2.10)	0.002	1.57 (1.14–2.18)	0.005	15.7% (6.0–24.7)
History of COPD	1,262 (8.4)	60	4.8 (3.7–6.1)	1.79 (1.33–2.41)	<0.001	1.79 (1.28–2.41)	<0.001	10.8% (4.2–17.3)
History of stroke	693 (4.6)	40	5.8 (4.3–7.8)	1.72 (1.20–2.45)	0.003	1.70 (1.13–2.47)	0.009	7.5% (2.3–12.7)
History of PVD	793 (5.3)	39	4.9 (3.6–6.7)	1.89 (1.31–2.71)	<0.001	1.89 (1.22–2.66)	0.002	6.9% (1.8–12.0)
Neurosurgery	888 (5.9)	26	2.9 (2.0–4.3)	2.03 (1.31–3.15)	0.001	2.04 (1.20–3.35)	0.007	5.6% (1.4–9.8)
Recent high-risk CAD	171 (1.1)	16	9.4 (5.8–14.7)	2.51 (1.49–4.21)	<0.001	2.50 (1.29–4.34)	0.007	4.1% (0.9–7.3)
Perioperative adverse complications 								
MINS	1,200 (8.0)	115	9.6 (8.0–11.4)	3.87 (2.96–5.08)	<0.001	3.90 (2.90–5.27)	<0.001	34.0% (26.6–41.5)
Sepsis/infection								
Sepsis	812 (5.4)	96	11.8 (9.8–14.2)	7.18 (5.17–9.97)	<0.001	7.31 (5.13–10.35)	<0.001	30.5% (23.7–37.2)§
Infection, not sepsis	902 (6.0)	15	1.7 (1.0–2.7)	1.33 (0.77–2.30)	0.303	1.33 (0.65–2.18)	0.309	
Neither	13,351 (88.6)	149	1.1 (1.0–1.3)	1.00		1.00		
Stroke	81 (0.5)	16	19.8 (12.5–29.7)	3.50 (2.05–5.97)	<0.001	3.56 (1.78–6.77)	0.001	4.5% (1.3–7.8)
Pulmonary embolus	95 (0.6)	11	11.6 (6.6–19.6)	6.11 (3.18–11.74)	<0.001	6.15 (2.28–13.77)	<0.001	3.5% (0.9–6.2)
Deep venous thrombosis	89 (0.6)	8	9.0 (4.6–16.7)	1.47 (0.68–3.19)	0.327	1.64 (0.44–4.62)	0.514	NA
Pneumonia	345 (2.3)	50	14.5 (11.2–18.6)	1.25 (0.86–1.84)	0.248	1.24 (0.81–1.89)	0.304	NA

* C index = 0.90 (95% CI, 0.88–0.92). † Obtained from 1,000 bootstrap samples. ‡ Only variables that are significant predictors in the Cox model are included in the population-attributable risk model, and 95% CIs were determined through 10,000 bootstrap samples. § Populational-attributable risk is based on sepsis vs. no sepsis. || Complications occurring during or within 30 days after the primary noncardiac surgery.

CAD = coronary artery disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HR = hazard ratio; MINS = myocardial injury after noncardiac surgery; NA = not applicable; PVD = peripheral vascular disease.

cardiovascular disease. Table 2 reports the ischemic features of patients suffering MINS of whom 84.2% (95% CI, 81.7–86.4) did not experience an ischemic symptom. A total of 34.9% (95% CI, 31.9–38.0) of patients with MINS had an ischemic electrocardiographic finding, of which T-wave inversion (23.3%; 95% CI, 20.7–26.1) and ST depression (16.4%; 95% CI, 14.1–18.9) were the most common. Among patients with MINS, 41.8% had an ischemic feature and would have fulfilled the universal definition of myocardial infarction; however, 58.2% of these patients did not experience an ischemic feature and would therefore not have fulfilled the universal definition of myocardial infarction.

We identified 12 independent predictors of MINS that included the following: age 75 yr or older, cardiovascular risk factors (e.g., renal insufficiency, diabetes), known cardiovascular disease (e.g., peripheral vascular disease, coronary artery disease), and surgical factors (e.g., urgent/emergent surgery) (table 3). The sensitivity analysis, which included all

the patients and did not assess eGFR as a potential independent predictor of MINS, demonstrated similar findings to table 3 except that low-risk surgery was no longer predictive (adjusted hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.56–1.07).

Prognostic Impact of MINS

Patients with MINS were at higher risk of a nonfatal cardiac arrest (OR, 14.58; 95% CI, 5.75–37.02; $P < 0.001$), congestive heart failure (OR, 10.34; 95% CI, 7.99–13.37; $P < 0.001$), and stroke (OR, 4.66; 95% CI, 2.87–7.58; $P < 0.001$) compared with patients who did not suffer MINS (table 4). The 30-day mortality rate was 9.8% among patients who suffered MINS and 1.1% among patients who did not suffer MINS (OR, 10.07; 95% CI, 7.84–12.94; $P < 0.001$). Among the patients suffering MINS, 115 died within 30 days of surgery, centers reported a vascular cause of death in 62 (53.9%) patients and nonvascular in 53 (46.1%). The composite of nonfatal cardiac arrest, nonfatal congestive

Table 2. Ischemic Features of Patients Suffering Myocardial Injury after Noncardiac Surgery

Ischemic Feature*	Prevalence		Mortality at 30 days	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Ischemic symptoms				
Chest discomfort	85	9.0 (7.4–11.0)	17	20.0 (12.9–29.7)
Neck, jaw, or arm discomfort	5	0.5 (0.2–1.2)	0	0.0 (0.0–43.4)
Dyspnea	66	7.0 (5.6–8.8)	10	15.2 (8.4–25.7)
Pulmonary edema	46	4.9 (3.7–6.5)	8	17.4 (9.1–30.7)
Any of the above	149	15.8 (13.6–18.3)	22	14.8 (10.0–21.3)
Ischemic electrocardiographic findings				
Q waves	13	1.4 (0.8–2.3)	1	7.7 (1.4–33.3)
ST elevation	22	2.3 (1.5–3.5)	7	31.8 (16.4–52.7)
LBBB	5	0.5 (0.2–1.2)	3	60.0 (23.1–88.2)
ST depression	154	16.4 (14.1–18.9)	21	13.6 (9.1–19.9)
T-wave inversion	219	23.3 (20.7–26.1)	31	14.2 (10.2–19.4)
Any of the above	328	34.9 (31.9–38.0)	47	14.3 (10.9–18.5)

* Analysis restricted to patients with a peak troponin T ≥ 0.04 ng/ml (*i.e.*, 941 patients) because patients with a peak troponin T equal to 0.03 ng/ml were not assessed for ischemic features.

LBBB = left bundle branch block; n = number of patients.

heart failure, nonfatal stroke, and mortality occurred more frequently in patients who suffered MINS (OR, 9.59; 95% CI, 7.99–11.51; $P < 0.001$). In those with and without an ischemic feature, 30-day mortality rates were 13.5% (95% CI, 10.5–17.3%) and 7.7% (95% CI, 5.7–10.2%), respectively.

Predictors of Mortality among Patients Suffering MINS

Age 75 yr or older, ST elevation or new left bundle branch block, and anterior ischemic electrocardiographic findings

were independent predictors of 30-day mortality among patients who suffered MINS (table 5). Our scoring system to predict 30-day mortality in patients suffering MINS assigned the following points to the independent predictor of mortality: age 75 yr or older (1 point), ST elevation or new left bundle branch block (2 points), and anterior ischemic electrocardiographic findings (1 point). Figure 2 presents the expected and observed risk of 30-day mortality among the patients with MINS based on the scoring system. Patients with a score of 0, 1, 2, 3, or 4 had expected 30-day

Table 3. Independent Preoperative Predictors of Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*

Analyses Based on 13,948 Patients	Model Derivation		Model Validation
	Adjusted HR (95% CI)	P Value	Adjusted HR† (95% CI)
Age ≥ 75 yr old	1.73 (1.48–2.03)	<0.001	1.74 (1.48–2.05)
Females	0.72 (0.64–0.81)	<0.001	0.72 (0.63–0.82)
Current atrial fibrillation	1.47 (1.20–1.81)	<0.001	1.48 (1.18–1.84)
History of			
Diabetes	1.34 (1.18–1.53)	<0.001	1.34 (1.17–1.53)
Hypertension	1.32 (1.14–1.52)	<0.001	1.32 (1.14–1.54)
Congestive heart failure	1.37 (1.14–1.65)	<0.001	1.38 (1.12–1.68)
Coronary artery disease	1.27 (1.09–1.47)	0.002	1.27 (1.08–1.48)
High-risk coronary artery disease	1.63 (1.21–2.19)	0.001	1.64 (1.16–2.29)
Peripheral vascular disease	1.92 (1.60–2.29)	<0.001	1.92 (1.58–2.31)
Stroke	1.36 (1.13–1.64)	0.001	1.36 (1.10–1.65)
Preoperative eGFR, ml/min/1.73 m ²			
<30	7.85 (6.66–9.25)	<0.001	7.93 (6.64–9.53)
30–44	2.39 (1.98–2.89)	<0.001	2.39 (1.95–2.92)
45–59	1.69 (1.41–2.01)	<0.001	1.69 (1.40–2.02)
>60	1.00	—	1.00
Low-risk surgery	0.72 (0.51–0.99)	0.049	0.71 (0.49–0.99)
Urgent/emergent surgery	1.83 (1.59–2.11)	<0.001	1.83 (1.57–2.13)

* C index = 0.79 (95% CI, 0.78–0.81). † Obtained from 10,000 bootstrap samples.

eGFR = estimated glomerular filtration rate; HR = hazard ratio.

Table 4. 30-day Outcomes

Outcome*	Patients without MINS (n = 13,822)	Patients Suffering MINS (n = 1,194)	Unadjusted OR (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Nonfatal cardiac arrest	8 (0.06)	10 (0.8)	14.58 (5.75–37.02)
Congestive heart failure	137 (1.0)	112 (9.4)	10.34 (7.99–13.37)
Stroke	58 (0.4)	23 (1.9)	4.66 (2.87–7.58)
Mortality	147 (1.1)	117 (9.8)	10.07 (7.84–12.94)
Composite of major events†	325 (2.4)	224 (18.8)	9.59 (7.99–11.51)

* Among the 15,065 patients, 49 patients did not complete the 30-day follow-up and were not included in these analyses except for the outcome mortality in which we did not know 30-day vital status on 27 patients who were not included in the mortality analysis. † Composite of major events = composite of mortality, nonfatal cardiac arrest, nonfatal congestive heart failure, and nonfatal stroke.

MINS = myocardial injury after noncardiac surgery; n = number of patients; OR = odds ratio.

mortality rates of 5.2% (95% CI, 3.3–7.4), 10.2% (95% CI, 6.5–11.9), 19.0% (95% CI, 8.7–24.3), 32.5% (95%, 10.6–45.9), and 49.8% (95% CI, 12.0–65.5), respectively.

The random-effect (frailty) Cox models that adjusted for potential clustering-by-center effects produced similar results. Each variable included in the logistic regression models demonstrated a variance inflation factor less than 10 suggesting no collinearity. The mixed model that adjusted for any potential clustering by center in the logistic regression model produced similar results.

Discussion

Principal Findings

In this international cohort study of 15,065 patients 45 yr of age or older undergoing noncardiac surgery, we determined that the optimal diagnostic criterion for MINS is a peak TnT of 0.03 ng/ml or greater judged due to myocardial ischemia (*i.e.*, no evidence of a nonischemic etiology causing the TnT elevation). This criterion does not require the presence of an ischemic feature. MINS was common (8.0%), associated with substantial mortality and cardiovascular complications at 30 days, and the population-attributable risk suggests that MINS explains 34.0% of the deaths that occur in adults during the first 30 days after noncardiac surgery.

A minority of patients with MINS experienced an ischemic symptom; only 41.8% of patients with MINS fulfilled the universal definition of myocardial infarction. Among the 58.2% of patients with MINS who did not experience an ischemic

feature and thus would not have fulfilled the universal definition of myocardial infarction, 1 in 13 died within 30 days.

Our Study in Relation to Other Studies

In a previous VISION publication, we demonstrated that the peak troponin measurement during the first 3 days after noncardiac surgery was an independent predictor (based on adjustment of only preoperative patient characteristics) of 30-day mortality.³ Our current publication adds important new information by focusing on troponin elevations that were adjudicated as resulting from myocardial ischemia, evaluating all troponin elevations until day 30 after surgery, and taking into account potential confounding through risk adjustment of other perioperative complications. This is the first study to evaluate diagnostic criteria for MINS, independent predictors of MINS, and predictors of mortality in patients suffering MINS. LeManach *et al.* conducted a consecutive cohort study of 1,136 patients undergoing abdominal aortic surgery in which they excluded septic patients with an elevated troponin I (Dade-Behring).¹⁸ Consistent with our findings, they demonstrated that an elevated troponin I after surgery was an independent predictor of in-hospital mortality.¹⁸ A limitation of this study is that they did not adjust for any perioperative complications (*e.g.*, stroke).

A multivariable analysis of data from the PeriOperative ISchemic Evaluation Trial (an international, randomized, controlled trial comprising 8,351 patients) that adjusted for preoperative factors and perioperative complications demonstrated

Table 5. Independent Predictors of 30-day Mortality in Patients Suffering Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*

	Number of Patients	Model Derivation		Model Validation	
		Adjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR† (95% CI)	P Value
Age ≥75 yr old	454 (48.3%)	2.06 (1.31–3.22)	0.002	2.06 (1.33–3.37)	0.003
ST elevation or new LBBB	27 (2.9%)	3.97 (1.70–9.27)	0.002	3.96 (1.54–9.14)	0.005
Anterior ischemic electrocardiographic findings	200 (21.3%)	2.32 (1.46–3.70)	<0.001	2.33 (1.42–3.70)	<0.001

* Analysis restricted to patients with a peak troponin T ≥0.04 ng/ml (*i.e.*, 940 patients) because patients with a peak troponin T equal to 0.03 ng/ml were not assessed for ischemic features; area under the receiver-operating characteristic curve = 0.651 (95% CI, 0.592–0.711); goodness-of-fit test P = 0.555, indicating no evidence of a lack of fit. † Obtained from 10,000 bootstrap samples.

LBBB = left bundle branch block; OR = odds ratio.

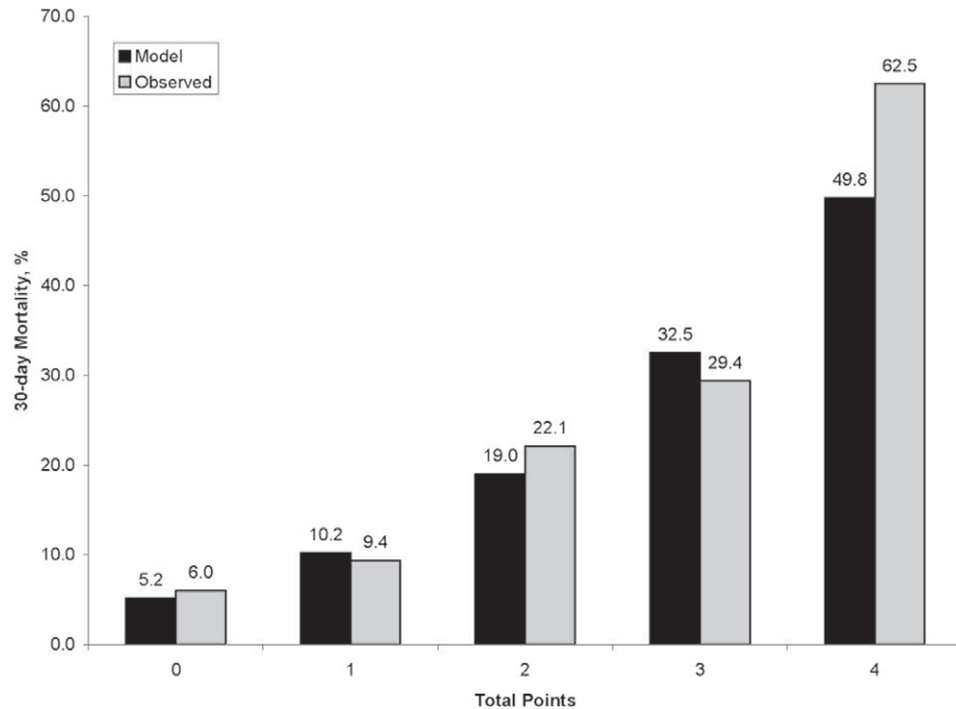


Fig. 2. Risk of mortality based on scoring system for independent predictors of 30-day mortality in patients suffering myocardial injury after noncardiac surgery.

that the highest quartile of a cardiac biomarker or enzyme elevation (*i.e.*, a troponin or creatine kinase–myocardial band value 3.6 times or greater the upper limit of normal) in patients without an ischemic feature was an independent predictor of 30-day mortality (adjusted OR, 2.54; 95% CI, 1.65–3.90).⁴ Although the foregoing PeriOperative ISchemic Evaluation analysis supports our finding that an elevated troponin after surgery without an ischemic feature increases short-term mortality, many different troponin assays were evaluated and data were insufficient to determine prognostically relevant thresholds for the individual troponin assays.

Strengths and Limitations of Our Study

Strengths of our study included evaluation of a large contemporary representative sample of adults who underwent noncardiac surgery in five continents with complete follow-up data on 99.7% of the patients. All patients underwent troponin monitoring after surgery using the same troponin assay, and all patients with a TnT of 0.04 ng/ml or greater were prospectively assessed for ischemic symptoms and ischemic electrocardiographic findings. Our 30-day mortality model that included MINS (based on our diagnostic criterion) demonstrated good calibration, and the results were consistent across centers.

Our study had several limitations. We systematically monitored troponin measurements only until day 3 after surgery. Therefore, after day 3, we may have missed additional MINS events in patients who did not experience an ischemic symptom. The substantial decline in MINS events by postoperative day 3 (Figure 1, Supplemental Digital

Content 3, <http://links.lww.com/ALN/B28>) suggests, however, that we were not likely to have missed many MINS events. We determined the MINS diagnostic threshold only for the fourth-generation TnT assay; thus, evaluation of other troponin assays will require further research.

We did not assess patients for the presence of ischemic features if their peak TnT was 0.03 ng/ml. At the start of the study, we did not know that patients with a TnT of 0.03 ng/ml had an increased risk of 30-day mortality, and we assessed patients for ischemic features only if they met the laboratory threshold considered abnormal (*i.e.*, TnT ≥ 0.04 ng/ml). It is possible among patients with a peak TnT of 0.03 ng/ml that only those patients who also had an ischemic feature were at increased risk of 30-day mortality. Given that patients with a peak TnT of 0.04 ng/ml or greater did not require an ischemic feature to impact 30-day mortality, we believe it is unlikely that a peak TnT of 0.03 ng/ml requires an ischemic feature to impact mortality. Our model to predict 30-day mortality in patients suffering MINS did not include patients who had a peak TnT of 0.03 ng/ml. Although it is possible that our model will not predict mortality in patients with a TnT of 0.03 ng/ml, this is unlikely given that a previous VISION publication did not demonstrate any difference in the risk of mortality across peak TnT values of 0.03 to 0.29 ng/ml.³ Although experienced physicians in perioperative medicine adjudicated all elevated troponin measurements to ensure there was no evidence of a nonischemic cause, it is possible some nonischemic etiologies were missed and that some events were not due to ischemic myocardial injury.

Implications

Most studies on noncardiac surgery evaluating cardiac complications focus on perioperative myocardial infarction. Our results show that focusing on this complication would result in missing 58.2% of the prognostically relevant perioperative myocardial ischemic events. On the basis of these results and the rationale presented in our introduction, we advocate assessing surgical patients for the diagnosis of MINS. Although no randomized, controlled trial has established an effective treatment for patients suffering MINS, the prognosis of these patients may be modifiable. The high-quality evidence for acetyl-salicylic acid and statin therapy in the nonoperative setting,^{19,20} and encouraging observational data from a large international perioperative trial (*i.e.*, PeriOperative ISchemic Evaluation) showing an association with use of these drugs and decreased 30-day mortality in patients who have suffered a perioperative myocardial injury,⁴ suggests that acetyl-salicylic acid and statin therapy may benefit patients who suffer MINS.

In our study of patients 45 yr of age or older undergoing noncardiac surgery, 8.0% of patients suffered MINS. It is estimated that worldwide more than 100 million adults 45 yr of age or older undergo major noncardiac surgery each year.^{1,21} This suggests that 8 million adults may suffer MINS annually. The frequency of this perioperative complication, and the associated 30-day risk of cardiovascular complications and mortality, highlights the urgent need for clinical trials to establish strategies to prevent and treat this important complication.

A minority (15.8%) of patients suffering MINS experienced an ischemic symptom. Therefore, 84.2% of MINS probably would have gone undetected without systematic troponin monitoring after surgery. Consistent with our finding, the third universal definition of myocardial infarction consensus statement recommends monitoring perioperative troponin measurements in high-risk patients undergoing noncardiac surgery.⁷

Conclusions

Evaluating patients for the diagnosis of MINS compared with myocardial infarction will allow physicians to avoid missing the majority of the patients who develop a prognostically relevant perioperative myocardial injury. Among adults undergoing noncardiac surgery, MINS is common (8%), and 1 in 10 patients suffering MINS will die within 30 days. Failure to monitor troponin measurements after noncardiac surgery will result in missing more than 80% of MINS events.

Acknowledgments

This study was coordinated by the Clinical Advances Through Research and Information Translation (CLARITY) project office in the Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics at McMaster University and the Population Health Research Institute (PHRI), at the Hamilton Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Funding was provided by the following institutions from Canada: Canadian Institutes of Health Research (6 grants) (Ottawa, Ontario, Canada); Heart and Stroke Foundation of

Ontario (2 grants) (Toronto, Ontario, Canada); Academic Health Science Centres Alternative Funding Plan Innovation Fund Grant (Toronto, Ontario, Canada); Population Health Research Institute Grant (Hamilton, Ontario, Canada); CLARITY Research Group Grant; McMaster University, Department of Surgery, Surgical Associates Research Grant (Hamilton, Ontario, Canada); Hamilton Health Science New Investigator Fund Grant (Hamilton, Ontario, Canada); Hamilton Health Sciences Grant (Hamilton, Ontario, Canada); Ontario Ministry of Resource and Innovation Grant (Toronto, Ontario, Canada); Stryker Canada (Waterdown, Ontario, Canada); McMaster University, Department of Anesthesiology (2 grants) (Hamilton, Ontario, Canada); Saint Joseph's Healthcare, Department of Medicine (2 grants) (Hamilton, Ontario, Canada); Father Sean O'Sullivan Research Centre (2 grants) (Hamilton, Ontario, Canada); McMaster University, Department of Medicine (2 grants) (Hamilton, Ontario, Canada); Roche Diagnostics Global Office (3 grants) (Basel, Switzerland); Hamilton Health Sciences Summer Studentships (6 grants) (Hamilton, Ontario, Canada); McMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics Grant (Hamilton, Ontario, Canada); McMaster University, Division of Cardiology Grant (Hamilton, Ontario, Canada); Canadian Network and Centre for Trials Internationally Grant (Hamilton, Ontario, Canada); Winnipeg Health Sciences Foundation Operating Grant (Winnipeg, Manitoba, Canada); University of Manitoba, Department of Surgery Research Grant (2 grants) (Winnipeg, Manitoba, Canada); Diagnostic Services of Manitoba Research Grant (2 grants) (Winnipeg, Manitoba, Canada); Manitoba Medical Services Foundation Grant (Winnipeg, Manitoba, Canada); Manitoba Health Research Council Grant (Winnipeg, Manitoba, Canada); University of Manitoba, Faculty of Dentistry Operational Fund (Winnipeg, Manitoba, Canada); University of Manitoba, Department of Anesthesia Grant (Winnipeg, Manitoba, Canada); University Medical Group, Department of Surgery, University of Manitoba, start-up Fund (Winnipeg, Manitoba, Canada). Funding from Australia: National Health and Medical Research Council Program Grant (Canberra, Australia). Funding from Brazil: Projeto Hospitais de Excelência a Serviço do SUS (PROADI-SUS) grant from the Brazilian Ministry of Health in Partnership with Hcor (Cardiac Hospital Sao Paulo-SP) (Sao Paulo, Brazil). Funding from China: Public Policy Research Fund, Research Grant Council, Hong Kong SAR (Hong Kong); General Research Fund, Research Grant Council, Hong Kong SAR (Hong Kong); Australian and New Zealand College of Anesthesiologists Grant (Sydney, Australia). Funding from Colombia: School of Nursing, Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia); Grupo de Cardiología Preventiva, Universidad Autónoma de Bucaramanga (Bucaramanga, Colombia); Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (Bogota, Colombia); Alianza Diagnóstica S.A. (Bucaramanga, Colombia). Funding from India: St. John's Medical College and Research Institute Grant, Division of Clinical Research and Training Grant (Bangalore, India). Funding from Malaysia: University of Malaya Research Grant (UMRG) (Kuala Lumpur, Malaysia); University of Malaya, Penyelidikan Jangka Pendek Grant (PJP) (Kuala Lumpur, Malaysia). Funding from Spain: Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain); Fundació La Marató de TV3 (Esplugues de Llobregat, Spain). Funding from United States: American Heart Association Grant (Dallas, Texas). Funding from United Kingdom: National Institute for Health Research (NIHR) (London, United Kingdom). Dr. Nagele was funded by a grant from the National Institute for General

Medical Sciences (K23 GM087534), National Institutes of Health (Bethesda, Maryland), and a grant to Washington University Institute of Clinical and Translational Sciences (UL1RR024992).

Competing Interests

The VISION Study funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation or approval of the article. Roche Diagnostics provided the troponin T assays and some financial support for the VISION Study. Dr. Devereaux has received other funding from Roche Diagnostics and Abbott Diagnostics for investigator initiated studies. Dr. Peter Kavsak has received a reagents grant from Roche Diagnostics.

Correspondence

Address correspondence to Dr. Devereaux: Population Health Research Institute, David Braley Cardiac, Vascular, and Stroke Research Institute, Room C1-116, Perioperative Medicine and Surgical Research Unit, c/o Hamilton General Hospital, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario, Canada L8L 2X2. philipj@mcmaster.ca. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

References

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: An estimation of the global volume of surgery: A modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139–44
- Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Villet B, Vincent JL, Hoefft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) Group for the Trials Groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology: Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380:1059–65
- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S: Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012; 307:2295–304
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; 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
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839–47
- McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2795–804
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020–35
- Ali ZA, Callaghan CJ, Ali AA, Sheikh AY, Akhtar A, Pavlovic A, Nouraei SA, Dutka DP, Gaunt ME: Perioperative myocardial injury after elective open abdominal aortic aneurysm repair predicts outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:413–9
- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF Jr: Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1404–13
- Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C: Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122:904–14
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345–53
- Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr: Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004; 23:1631–60
- Derksen S, Keselman H: Backward, forward and stepwise automated subset selection algorithms: Frequency of obtaining authentic and noise variables. *Br J Math Stat Psychol* 1992; 45:265–82
- Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr, Habbema JD: Prognostic modeling with logistic regression analysis: In search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making* 2001; 21:45–56
- Kline R: Data preparation and screening, Principles and Practice of Structural Equation Modeling. Edited by Kline R. New York, The Guilford Press, 1998, pp 67–94
- Babyak MA: What you see may not be what you get: A brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med* 2004; 66:411–21
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR: A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1373–9
- Le Manach Y, Perel A, Coriat P, Godet G, Bertrand M, Riou B: Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *ANESTHESIOLOGY* 2005; 102:885–91
- Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D: Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1769–81
- Devereaux PJ, Chan M, Eikelboom J: Major vascular complications in patients undergoing noncardiac surgery: The magnitude of the problem, risk prediction, surveillance, and prevention, Evidence based Cardiology, 3rd edition. Edited by Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. London, England, BMJ Books, 2009, pp 47–62

Appendix 1. The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) Study Investigators Writing Group

Fernando Botto, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Research, Estudios Clinicos Latino America (ECLA), Rosario, Argentina. Pablo Alonso-Coello, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. Matthew T. V. Chan, M.B.B.S., The Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T., Hong Kong. Juan Carlos Villar, M.D., Ph.D., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Denis Xavier, M.D., M.Sc., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Sadeesh Srinathan, M.D., M.Sc., Department of Surgery, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. Gordon Guyatt, M.D., M.Sc., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Patricia Cruz, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. Michelle Graham, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. C. Y. Wang, M.B.Ch.B., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Otavio Berwanger, M.D., Research Institute Hcor (Hospital do Coracao), Sao Paulo, Brazil. Rupert M. Pearse, M.B.B.S., Barts & The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom. Bruce M. Biccard, M.B.Ch.B., Ph.D., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Valsa Abraham, M.D., Christian Medical College, Ludhiana, India. German Malaga, M.D., M.Sc., Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru. Graham S. Hillis, M.B.Ch.B., Ph.D., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. Reitze N. Rodseth, M.B.Ch.B., Ph.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Deborah Cook, M.D., M.Sc., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Carisi A. Polanczyk, M.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Wojciech Szczeklik, M.D., Ph.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Daniel I. Sessler, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Tej Sheth, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Gareth L. Ackland, M.D., Ph.D., University College London, London, United Kingdom. Martin Leuwer, M.D., Ph.D., Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom. Amit X. Garg, M.D., Ph.D., London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada. Yannick LeManach, M.D., Ph.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Anesthesiology and Critical Care, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Shirley Pettit, R.N., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada. Diane Heels-Ansdell, M.Sc., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Giovanna Lurati-Buse, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Michael Walsh, M.D., M.Sc., Population Health Research

Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Robert Sapsford, M.B.B.S., M.D., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Holger J. Schünemann, M.D., Ph.D., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Andrea Kurz, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Sabu Thomas, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Marko Mrkobrada, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada. Lehana Thabane, Ph.D., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Hertzfel Gerstein, M.D., M.Sc., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Pilar Paniagua, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. Peter Nagele, M.D., M.Sc., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Parminder Raina, Ph.D., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Salim Yusuf, M.D., D.Phil., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. P. J. Devereaux, M.D., Ph.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Appendix 2. The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation Operations Committee

P. J. Devereaux, M.D., Ph.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Daniel I. Sessler, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Michael Walsh, M.D., M.Sc., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Gordon Guyatt, M.D., M.Sc., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Matthew J. McQueen, M.B.Ch.B., Ph.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Mohit Bhandari, M.D., M.Sc., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Surgery, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Deborah Cook, M.D., M.Sc., Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Jackie Bosch, M.Sc., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada. Norman Buckley, M.D., M.Sc., Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Salim Yusuf, M.D., D.Phil., Population Health Research Institute,

Hamilton, Ontario, Canada; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation VISION Study Investigators

Clara K. Chow, M.B.B.S., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. Graham S. Hillis, M.B.B.S., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. Richard Halliwell, M.B.B.S., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. Stephen Li, M.B.B.S., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. Vincent W. Lee, M.B.B.S., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. John Mooney, M.B.B.S., The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney, Australia. Carisi A. Polanczyk, M.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Mariana V. Furtado, M.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Otavio Berwanger, M.D., Research Institute Hcor (Hospital do Coracao), Sao Paulo, Brazil. Erica Suzumura, P.T., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Eliana Santucci, P.T., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Katia Leite, M.Sc., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Jose Amalth do Espirito Santo, M.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Cesar A. P. Jardim, M.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Alexandre Biasi Cavalcanti, M.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Helio Penna Guimaraes, Ph.D., Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil. Michael J. Jacka, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Michelle Graham, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Finlay McAlister, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Sean McMurtry, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Derek Townsend, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Neesh Pannu, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Sean Bagshaw, M.D., University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. Amal Bessissow, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada. Mohit Bhandari, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Emmanuelle Duceppe, M.D., Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada. John Eikelboom, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Javier Ganame, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. James Hankinson, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Stephen Hill, Ph.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Sanjit Jolly, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Andre Lamy, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Elizabeth Ling, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Patrick Magloire, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Guillaume Pare, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Deven Reddy, M.D., Hamilton Health

Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. David Szalay, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Jacques Tittley, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Jeff Weitz, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Richard Whitlock, M.D., Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Saeed Darvish-Kazim, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Justin DeBeer, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Peter Kavsak, Ph.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Clive Kearon, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Richard Mizera, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Martin O'Donnell, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Matthew McQueen, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Jehonathan Pinthus, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Sebastian Ribas, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada; Tej Sheth, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Marko Simunovic, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Vikas Tandon, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Tomas VanHelder, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Mitchell Winemaker, M.D., Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Hertzell Gerstein, M.D., McMaster University Medical Centre; Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada. Sarah McDonald, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Paul O'Bryne, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Ameen Patel, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. James Paul, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Zubin Punthakee, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Karen Raymer, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Omid Salehian, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Fred Spencer, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Stephen Walter, Ph.D., McMaster University Medical Centre; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. Andrew Worster, M.D., McMaster University Medical Centre; Hamilton Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada. Anthony Adili, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Catherine Clase, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Deborah Cook, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Mark Crowther, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario,

Canada. James Douketis, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Azim Gangji, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Paul Jackson, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Wendy Lim, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Peter Lovrics, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Sergio Mazzadi, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. William Orován, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Jill Rudkowski, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Mark Soth, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Maria Tiboni, M.D., St. Joseph's Health Care, Hamilton, Ontario, Canada. Rey Acedillo, M.D., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Amit Garg, M.D., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Ainslie Hildebrand, M.D., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Ngan Lam, M.D., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Danielle MacNeil, M.D., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Marko Mrkobrada, M.D., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Pavel S. Roshanov, M.Sc., London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Ontario, Canada. Sadeesh K. Srinathan, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Clare Ramsey, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Philip St. John, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Laurel Thorlacius, Ph.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Faisal S. Siddiqui, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Hilary P. Grocott, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Andrew McKay, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Trevor W. R. Lee, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Ryan Amadeo, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Duane Funk, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Heather McDonald, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. James Zacharias, M.D., Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canada. Juan Carlos Villar, M.D., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Olga Lucía Cortés, Ph.D., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Maria Stella Chaparro, R.N., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Skarlett Vásquez, R.N., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Alvaro Castañeda, R.N., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Silvia Ferreira, M.D., Universidad Autónoma de Bucaramanga and Fundación Cardioinfantil, Colombia. Pierre Coriat, M.D., HospitalierPitié-Salpêtrière, UniversitéPierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Denis Monneret, Pharm.D., HospitalierPitié-Salpêtrière, UniversitéPierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Jean Pierre Goarin, M.D., HospitalierPitié-Salpêtrière, UniversitéPierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Cristina Ibanez Esteve, M.D., HospitalierPitié-Salpêtrière, UniversitéPierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Catherine Royer, M.D., HospitalierPitié-Salpêtrière, UniversitéPierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Georges Daas, M.D., HospitalierPitié-Salpêtrière, UniversitéPierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France. Matthew T. V. Chan, M.B., The Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T., Hong Kong. Gordon Y. S. Choi, M.B., The Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T., Hong Kong. Tony Gin, M.D., The Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T., Hong Kong. Lydia C. W. Lit, Ph.D., The Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T., Hong Kong. Denis Xavier, M.D., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Alben Sigamani, M.D., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Atiya Faruqui, M.D., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Radhika Dhanpal, M.D., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Smitha Almeida, M.D., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Joseph Cherian, M.S., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Sultana Furrugh, M.D., St. John's Medical College and Research Institute, Bangalore, India. Valsa Abraham, M.D., Christian Medical College, Ludhiana, India. Lalita Afzal, M.D., Christian Medical College, Ludhiana, India. Preetha George, M.B.B.S., Christian Medical College, Ludhiana, India. Shaveta Mala, M.B.B.S., Christian Medical College, Ludhiana, India. Holger Schünemann, M.D., National Cancer Institute Regina Elena, Rome, Italy. Paola Muti, M.D., National Cancer Institute Regina Elena, Rome, Italy. Enrico Vizza, M.D., National Cancer Institute Regina Elena, Rome, Italy. C. Y. Wang, M.B.Ch.B., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. G. S. Y. Ong, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Marzida Mansor, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Alvin S. B. Tan, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Ina I. Shariffuddin, M.B.Ch.B., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Vasanthan V., M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. N. H. M. Hashim, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. A. Wahab Undok, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Ushananthini Ki, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Hou Yee Lai, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Wan Azman Ahmad, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Azad H. A. Razack, M.B.B.S., University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. German Malaga, M.D., Universidad PeruanaCayetano Heredia, Lima, Peru. Vanessa Valderama-Victoria, M.D., Universidad PeruanaCayetano Heredia, Lima, Peru. Javier D. Loza-Herrera, M.D., Universidad PeruanaCayetano Heredia, Lima, Peru. Maria De Los Angeles Lazo, M.D., Universidad PeruanaCayetano Heredia, Lima, Peru. Aida Rotta-Rotta, M.D., Universidad PeruanaCayetano Heredia, Lima, Peru. Wojciech Szczeklik, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Barbara Sokolowska, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Jacek Musial, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Jacek Gorka, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Pawel Iwaszczuk, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Mateusz Kozka, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Maciej Chwala, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Marcin Raczek, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Tomasz Mrowiecki, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Bogusz Kaczmarek, M.D., Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. Bruce Biccard, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Hussein Cassimjee, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Dean Gopalan, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Theroshnie Kisten, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Aine Mugabi, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Prebhashini Naidoo,

M.B.B.Ch., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Rubeshan Naidoo, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Reitze Rodseth, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. David Skinner, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Alex Torborg, M.B.Ch.B., University of Kwazulu-Natal, Durban, South Africa. Pilar Paniagua, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Gerard Urrutia, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Mari Luz Maestre, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Miquel Santaló, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Raúl Gonzalez, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Adrià Font, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Cecilia Martínez, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Xavier Pelaez, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Marta De Antonio, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Jose Marcial Villamor, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Jesús Álvarez García, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. María José Ferré, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Ekaterina Popova, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Pablo Alonso-Coello, M.D., Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain. Ignacio Garutti, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Patricia Cruz, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Carmen Fernández, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. María Palencia, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Susana Díaz, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Teresa del Castillo, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Alberto Varela, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Angeles de Miguel, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Manuel Muñoz, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Patricia Piñero, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Gabriel Cusati, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. María del Barrio, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. María José Membrillo, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. David Orozco, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Fidel Reyes, M.D., Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain. Robert J. Sapsford, M.B.B.S., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Julian Barth, M.B.B.S., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Julian Scott, M.B.B.S., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Alistair Hall, M.B.B.S., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Simon Howell, M.B.B.S., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Michaela Lobley, R.G.N., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Janet Woods, R.G.N., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Susannah Howard, R.G.N., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Joanne Fletcher, R.G.N., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. Nikki Dewhirst, R.G.N., Leeds Teaching Hospital, Leeds, United Kingdom. C. Williams, M.D., Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom. A. Rushton, M.D., Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom. I. Welters, M.D., Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom. M. Leuwer, M.D., Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom. Rupert Pearse, M.D., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Gareth Ackland, M.D., University College London, London, United Kingdom. Ahsun Khan, M.D., University College London, London, United Kingdom. Edyta Niebrzegowska, M.Sc., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Sally Benton, F.R.C.Path., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Andrew Wragg, Ph.D., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Andrew Archbold, M.D., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Amanda Smith, R.G.N., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Eleanor McAlees, B.Sc., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Cheryl Ramballi, F.I.B.M.S., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Neil MacDonald, F.R.C.A., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Marta Januszewska, M.Sc., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Robert Stephens, F.R.C.A., Royal London Hospital, London, United Kingdom. Anna Reyes, B.Sc., University College London, London, United Kingdom. Laura GallegoParedes, B.Sc., University College London, London, United Kingdom. Pervez Sultan, F.R.C.A., University College London, London, United Kingdom. David Cain, F.R.C.A., University College London, London, United Kingdom. John Whittle, F.R.C.A., University College London, London, United Kingdom. Ana Gutierrez del Arroyo, F.R.C.A., University College London, London, United Kingdom. Daniel I. Sessler, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Andrea Kurz, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Zhuo Sun, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Patrick S. Finnegan, B.Sc., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Cameron Egan, B.Sc., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Hooman Honar, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Aram Shahinyan, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Krit Panjasawatwong, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Alexander Y. Fu, M.D., The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Sihe Wang, Ph.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Edmunds Reineks, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Peter Nagele, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Jane Blood, R.N., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Megan Kalin, B.Sc., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. David Gibson, B.Sc., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Troy Wildes, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.