

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Facultat de Medicina

**VALIDACIÓ DELS PREDICTORS DE RISC DE
COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS MAJORS
PERIOPERATÒRIES. PREDICCIÓ DE LA LESIÓ
MIOCARDÍACA AGUDA PERIOPERATÒRIA**

TESI DOCTORAL

Anna Mases Fernández

2024



**VALIDACIÓ DELS PREDICTORS DE RISC DE
COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS MAJORS
PERIOPERATÒRIES. PREDICCIÓ DE LA LESIÓ
MIOCARDÍACA AGUDA PERIOPERATÒRIA**

TESI DOCTORAL

Presentada per **Anna Mases Fernández**
per optar al grau de Doctora

Directors de Tesi:

Dr. Lluís Gallart Gallego

Dr. Sergi Sabaté Tenas

Tutor de Tesi:

Dr. Lluís Gallart Gallego

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

Aquesta tesi te la dedico a tu, Bruna. “Per què t’estimo més que a ningú”.

I també us la dedico a vosaltres, papa i mama, per transmetre’m les ganes de treballar,
el coratge i la perseverança per arribar fins aquí.

Mai és tard quan s’hi arriba.

AGRAÏMENTS

Arribar fins aquí no ha estat fàcil. El moment de realitzar la meva Tesi Doctoral va arribar després d'anys de carrera professional. En un moment vital en el qual ha estat molt difícil conciliar la feina de mare, d'anestesiòloga, d'investigadora, de "redactora" i de deixar temps per dedicar als amics i familiars.

Aquest treball ha estat possible gràcies al suport i a la col·laboració de molta gent. No em voldria descuidar d'agrair ningú.

A la Sandra Beltrán de Heredia, amb qui he compartit el projecte des de l'inici fins al final. Hem fet un bon tàndem i ens n'hem sortit.

Al Lluís Gallart, tutor, que amb la seva expertesa m'ha donat suport i ajuda en moments clau d'aquest treball i al llarg de tot el meu recorregut com a anestesiòloga.

Al Sergi Sabaté, a qui mai podré agrair prou la seva total disponibilitat, la seva paciència, el seu coneixement estadístic i la seva gran capacitat de treball. Sempre amatent a respondre els meus dubtes.

A la Laia Bosch, la Mireia Rueda, la Lorena Román, la Maria Núñez, el Lluís Recassens, l'Ariadna Vallès, l'Amanda Bachero i a l'Elia Alonso. Gràcies a totes vosaltres per l'ajuda inestimable en la recollida de dades, reclutament de pacients, valoració de troponines, etc., etc., etc.... Sense vosaltres res hauria estat possible.

A tots els meus companys i companyes del servei d'Anestesiologia de l'Hospital del Mar per la seva col·laboració desinteressada en aquest projecte. Tots hi heu posat el vostre granet de sorra.

Als meus caps. Al Fernando Escolano per creure en el projecte i animar-me a tirar-lo endavant. Al Ramon Adàlia, pel suport.

A tot el personal d'infermeria de la URPA, REA i Unitats d'Hospitalització quirúrgiques que en un moment o altre han col·laborat en l'extracció de mostres i en la realització d'electrocardiogrames.

A totes les anestesiològues i anestesiolòlegs que s'han anat creuant pel meu camí al llarg dels anys, que m'han transmès els seus coneixements i m'han fet estimar aquesta professió. De molts d'ells/elles n'he après molt. Eternament agraïda.

A la Mary Ellen Kerans per la seva ajuda i consells en la redacció de l'article original. Tot i passar moments de "tensió", l'esforç va valer la pena.

A la Núria, per la revisió desinteressada de la redacció i la gramàtica d'aquest treball. Una gran amiga.

A la Sílvia, la Teresa, la Saida i l'Amèlia (les "anesthesia ladys") pels bons moments que passem compartint les nostres penes i alegries. Gràcies pel suport.

Al Jordi i a l'Edu, per facilitar-me la vida a la feina en moments que ho he necessitat i patir els efectes col·laterals d'aquest projecte.

A la meva família. Als meus pares i germans, pel suport incondicional i perquè tots ells em serveixen d'exemple. A la Bruna, que és qui em fa tirar endavant i que espero que algun dia entengui els motius pels quals ens "compliquem la vida" quan potser no hi ha necessitat de fer-ho. Al Nandu, per la paciència, que per "sort" seva només ha patit les conseqüències de la part final del trajecte. Us estimo.

I finalment, un agraïment molt especial a tots els pacients que en el seu moment van acceptar participar en l'estudi. Aquesta Tesi també va dedicada a vosaltres.

LLISTAT D'ABREVIATURES

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists Physical Status</i>
AUC	Àrea sota la corba
AVC	Accident vascular cerebral
BN	<i>Net benefit</i> Benefici net,
BNP	Brain natriuretic peptid, pèptid natriurètic cerebral
CV	Cardiovascular
CCV	Complicacions cardiovasculars
CK	Creatinin-cinasa
cTn	Troponines cardíques
DM	Diabetis mellitus
EAP	Edema agut de pulmó
ECG	Electrocardiograma
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i> , taxa estimada de filtració glomerular
FP	Falsos positius
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	<i>Hazard ratio</i>
hsTnT	Troponina T d'alta sensibilitat
IAM	Infart agut de miocardi
IC	Interval de confiança
LRCRI	<i>Lee Revised Cardiac Risk Index</i>
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i> , complicacions cardiovasculars majors
MACCE	<i>Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events</i> , complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors
MET/METs	Equivalent metabòlic / equivalents metabòlics
min	minuts
MINS	<i>Myocardial injury in non-cardiac surgery</i> , lesió miocardiàica associada a la cirurgia no cardíaca.

NSQIP-MICA	<i>National Surgical Quality Improvement Project - Myocardial Infarction and Cardiac Arrest risk calculator</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-brain natriuretic pèptid, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B</i>
O₂	Oxigen
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	<i>Odds ratio</i>
PMI	<i>Perioperative myocardial injury, lesió miocardiàca perioperatòria</i>
REA	Unitat de reanimació quirúrgica
SAS	<i>Surgical Apgar Score</i>
SIRS	Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica
TAM	Pressió arterial mitjana
TEP	Tromboembolisme pulmonar
TIA	<i>Transient ischemic attack, accident vascular cerebral transitori</i>
TnT	Troponina T
TnI	Troponina I
URL	<i>Upper reference limit, límit superior de referència</i>
URPA	Unitat de recuperació post anestèsica
VO₂	Consum d'oxigen
VN	Veritables negatius
VP	Veritables postius

TAULA DE CONTINGUTS

RESUM.....	- 9 -
ABSTRACT.....	- 13 -
1 INTRODUCCIÓ.....	- 17 -
1.1 Interès del projecte.....	- 19 -
1.2 Complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors perioperatòries.....	- 22 -
1.2.1 Infart agut de miocardi perioperatori.....	- 23 -
1.2.1.1 Fisiopatologia de l'IAM perioperatori.....	- 23 -
1.2.1.2 Criteris diagnòstics de l'IAM.....	- 24 -
1.2.2 Lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca.....	- 25 -
1.2.2.1 Fisiopatologia de la lesió miocardiàca perioperatòria.....	- 29 -
1.3 Factors de risc de MACCE i lesió miocardiàca perioperatòries.....	- 31 -
1.3.1 Factors de risc preoperatoris.....	- 31 -
1.3.2 Factors de risc intraoperatoris.....	- 32 -
1.3.3 Risc associat al tipus de cirurgia no cardíaca.....	- 33 -
1.4 Índexs de risc de complicacions cardiovasculars perioperatòries.....	- 34 -
1.4.1 Lee Revised Cardiac Risk Index (LRCRI).....	- 35 -
1.4.2 NSQIP Myocardial Infarction and Cardiac Arrest risk calculator (NSQIP-MICA).....	- 36 -
1.4.3 ANESCARDIOCAT.....	- 38 -
1.4.4 The Surgical Apgar Score (SAS).....	- 39 -
1.4.5 American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA).....	- 41 -
1.5 Biomarcadors.....	- 43 -
1.5.1 Troponina cardíaca.....	- 43 -
1.5.2 Pèptids natriurètics.....	- 45 -
1.5.3 Taxa de filtració glomerular estimada (eGFR).....	- 46 -
1.5.4 Hemoglobina glicosilada (HbA1c).....	- 47 -
1.6 Justificació de l'estudi actual.....	- 49 -
2 HIPÒTESIS.....	- 51 -
3 OBJECTIUS DE L'ESTUDI.....	- 55 -
3.1 Objectiu principal.....	- 57 -
3.2 Objectius secundaris.....	- 57 -
4 MATERIAL I MÈTODES.....	- 59 -
4.1 Disseny de l'estudi.....	- 61 -
4.2 Lloc de l'estudi.....	- 61 -

4.3	Consideracions ètiques	- 61 -
4.4	Participants.....	- 62 -
4.4.1	Criteris d'inclusió.....	- 62 -
4.4.2	Criteris d'exclusió	- 63 -
4.5	Cirurgies incloses a l'estudi	- 63 -
4.5.1	Cirurgies d'alt risc.....	- 64 -
4.5.2	Cirurgies de risc intermedi	- 64 -
4.6	Tècnica anestèsica.....	- 65 -
4.7	Variables i recollida de dades.....	- 65 -
4.7.1	Variable principal de valoració.....	- 65 -
4.7.2	Variables secundàries de valoració.....	- 65 -
4.7.3	Definició de lesió miocardiàca aguda	- 65 -
4.7.4	Definició de lesió miocardiàca crònica.....	- 66 -
4.7.5	Definició de MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events).....	- 66 -
4.7.6	Obtenció de mostres i determinació de biomarcadors	- 66 -
4.7.7	Càlcul dels índexs de risc.....	- 67 -
4.7.8	Recollida de dades	- 68 -
4.7.8.1	Dades preoperatòries.....	- 68 -
4.7.8.2	Dades intraoperatòries	- 69 -
4.7.8.3	Dades postoperatòries	- 69 -
4.7.9	Variables candidates a factors de risc.....	- 70 -
4.7.9.1	Variables demogràfiques i clíniques.....	- 70 -
4.7.9.2	Valors de tall dels biomarcadors	- 71 -
4.8	Anàlisi estadística	- 71 -
4.8.1	Grandària de la mostra	- 71 -
4.8.2	Comparativa entre els diferents índexs de risc i biomarcadors	- 72 -
4.8.3	Avaluació dels predictors de risc	- 72 -
5	RESULTATS	- 75 -
5.1	Descripció de la mostra	- 77 -
5.1.1	Lesió miocardiàca.....	- 78 -
5.1.2	MACCE i mortalitat als 30 dies.....	- 82 -
5.2	Validació dels diferents índexs de risc de CCV perioperatòries en la població quirúrgica actual per la predicció de MACCE i MINS.....	- 84 -
5.2.1	Índexs de risc i predicció de les MACCE	- 84 -
5.2.2	Índexs de risc i predicció de la lesió miocardiàca aguda.....	- 85 -
5.3	Avaluació dels biomarcadors com a predictors de MACCE i lesió miocardiàca aguda	- 86 -
5.3.1	Biomarcadors i predicció de MACCE.....	- 86 -
5.3.2	Biomarcadors i predicció de la lesió miocardiàca aguda	- 86 -
5.4	Model multivariable de predicció de la lesió miocardiàca aguda perioperatòria-	- 87 -
5.4.1	Anàlisi bivariàble: associació de la hsTnT basal ≥ 14 ng/L amb la lesió miocardiàca aguda perioperatòria.....	- 87 -
5.4.2	Anàlisi bivariàble: associació de l'NT-proBNP ≥ 300 pg/mL amb la lesió miocardiàca aguda perioperatòria.....	- 87 -

5.4.3	Anàlisi bivariàble: associació de la hsTnT \geq 14 ng/L i l'NT-proBNP \geq 300 pg/mL amb les MACCE perioperatòries	- 88 -
5.4.4	Model multivariàble de predicció de la lesió miocardiàca aguda	- 88 -
5.5	Estratègia per optimitzar la vigilància amb troponines seriades postoperatòries	- 94 -
6	DISCUSSIÓ	- 97 -
6.1	Fortaleses de l'estudi	- 106 -
6.2	Limitacions de l'estudi	- 107 -
7	CONCLUSIONS.....	- 109 -
8	LÍNIES DE FUTUR	- 113 -
9	BIBLIOGRAFIA.....	- 117 -
10	ANNEXES	- 135 -
10.1	Annex 1. Definicions de les complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors (MACCE).....	- 137 -
10.2	Annex 2. Variables i definicions.....	- 141 -
10.3	Annex 3. Publicació original	- 147 -

RESUM

Introducció:

La lesió miocardiàca aguda perioperatòria s'associa a més risc de mort i de complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors (MACCE) a curt i llarg termini. Aquesta lesió és habitualment silenciosa i per detectar-la cal un monitoratge perioperatori de troponines. Les guies de pràctica clínica recomanen fer determinacions preoperatories de troponina i pèptids natriurètics i també fer un seguiment seriati de troponines en el postoperatori dels pacients de risc. Aquesta estratègia és controvertida ja que suposa una càrrega de treball per molts hospitals insostenible, a més dels riscos que poden representar pels pacients determinades intervencions derivades d'aquest seguiment.

Justificació:

És necessari identificar quins són aquells pacients que més es beneficiarien del monitoratge postoperatori de troponines. Els índexs de risc existents per identificar els pacients amb risc de MACCE perioperatòries no s'han avaluat com a predictors de la lesió miocardiàca aguda. Aquests índexs són vells i des de la seva creació la cirurgia i l'anestèsia han evolucionat molt i la definició i diagnòstic de les complicacions també. Hi ha literatura que demostra que els valors preoperatoris de biomarcadors com la troponina i els pèptids natriurètics podrien ser bons predictors de risc de MACCE.

Hipòtesi:

Els índexs actuals de predicció de complicacions perioperatòries (Lee Revised Cardiac Risk Index, ANESCARDIOCAT, NSQIP-MICA, Surgical Apgar Score i ASA physical Status) no són útils per predir la lesió miocardiàca aguda. La determinació de biomarcadors basals millorarà la predicció d'aquesta complicació i ajudarà a discriminar els pacients tributaris de seguiment seriati de troponines.

Objectius:

Avaluar si els índexs actuals de predicció de complicacions perioperatòries i la determinació preoperatoria dels biomarcadors cardíacs (troponina T d'alta sensibilitat i NT-proBNP) són útils per identificar aquells pacients amb més risc de patir una lesió miocardiàca aguda perioperatòria. Desenvolupar un índex de risc per predir aquesta

complicació. Descriure un algoritme d'avaluació-decisió per planificar el monitoratge de troponines postoperatori en aquells pacients en els quals realment pot ser beneficiós.

Disseny de l'estudi:

Estudi de cohorts prospectiu i unicèntric realitzat en el marc del "Projecte per a la millora en el diagnòstic i pronòstic de la lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca" registrat al ClinicalTrials.gov (NCT03133260). Població d'estudi: pacients ≥ 45 anys amb risc de complicacions cardiovasculars programats per cirurgia no cardíaca de risc intermedi o alt.

Resultats:

D'un total de 732 pacients, les troballes principals van ser: Els índexs de risc existents no són bons predictors de MACCE ni de lesió miocardiàca aguda en la població quirúrgica actual. Hi ha una associació molt forta entre la concentració basal preoperatori de troponina T d'alta sensibilitat (hsTnT) ≥ 14 ng/L i la lesió miocardiàca aguda perioperatori. Hem desenvolupat un model predictiu multivariable amb 6 predictors independents (edat, sexe masculí, taxa de filtració glomerular estimada < 45 mL/min/1,73 m², la capacitat funcional < 4 METs o no avaluable, NT-proBNP preoperatori ≥ 300 pg/mL i pèrdua sanguínia estimada intraoperatori) per identificar pacients amb risc de patir lesió miocardiàca aguda perioperatori.

Conclusions:

Els índexs de risc actuals no són bons predictors de MACCE ni de lesió miocardiàca. Els valors preoperatoris elevats de hsTnT (≥ 14 ng/L) estan fortament associats a l'aparició de lesió miocardiàca aguda i indiquen la necessitat de fer seguiment seriats postoperatori de troponines. El nostre model de 6 predictors, aplicat en aquells pacients amb concentracions basals de hsTnT normals (< 14 ng/L), ens ajuda a identificar a més pacients amb risc de lesió miocardiàca que es beneficiarien del monitoratge postoperatori de la troponina.

ABSTRACT

Introduction:

Acute perioperative myocardial injury is associated with increased risk of death and major cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) at short and long term. This injury is usually silent and perioperative troponin monitoring is necessary to detect it. Clinical practice guidelines recommend preoperative troponin and natriuretic peptide measurements and postoperative troponin monitoring in at-risk patients. Massive postoperative troponin surveillance can result in untenably high workloads and costs for healthcare systems and potentially harmful interventions for patients.

Rationale of the study:

There is a need to identify those patients who would benefit most from postoperative troponin monitoring. Existing risk indices to identify patients at risk for perioperative MACCE have not been evaluated as predictors of acute myocardial injury. These indices are old, and since their development, surgery and anaesthesia have evolved greatly and so has the definition and diagnosis of complications. There are studies showing that preoperative values of biomarkers such as troponin and natriuretic peptides could be good predictors of MACCE risk.

Hypothesis:

Current indices for predicting perioperative complications (Lee Revised Cardiac Risk Index, ANESCARDIOCAT, NSQIP-MICA, Surgical Apgar Score and ASA physical Status) are not useful for predicting acute myocardial injury. The measurement of baseline biomarkers will improve the prediction of this complication and help to discriminate patients who require troponin surveillance.

Aims of the study:

To validate current risk indexes as predictors of MACCE and acute myocardial injury in the current surgical population. To evaluate biomarkers (troponin T, NT-proBNP, estimated glomerular filtration rate and glycosylated haemoglobin) as potential predictors of MACCE and acute myocardial injury. To develop a risk model to predict acute myocardial injury. To propose a decision-making algorithm for planning troponin surveillance in those patients for whom it is likely to be worthwhile.

Study design:

Prospective, single-centre cohort study conducted as part of the "A Project to Improve the Diagnosis and Prognosis of Myocardial Injury Associated to Noncardiac Surgery" registered at ClinicalTrials.gov (NCT03133260). Study population: patients ≥ 45 years at risk of perioperative cardiovascular events scheduled for intermediate- or high-risk noncardiac surgery.

Results:

From a total of 732 patients, the main findings were: Existing risk indices are not good predictors of MACCE or acute myocardial injury in the current surgical population. There is a strong association between preoperative baseline high-sensitivity troponin T (hsTnT) concentration ≥ 14 ng/L and perioperative acute myocardial injury. We developed a multivariable predictive model with 6 independent predictors (age, male sex, estimated glomerular filtration rate < 45 mL/min/1.73 m², functional capacity < 4 METs or unknown, preoperative NT-proBNP ≥ 300 pg/ mL, and estimated intraoperative blood loss) to identify patients at risk for perioperative acute myocardial injury.

Conclusions:

Current risk indices are not good predictors of MACCE or myocardial injury. Elevated preoperative hsTnT values (≥ 14 ng/L) is strongly associated to the occurrence of myocardial injury and indicate the need for postoperative troponin surveillance. Our 6-predictor model, applied to those patients with normal baseline hsTnT concentrations (< 14 ng/L), helps us to identify more individuals at risk for myocardial injury who would also benefit from postoperative troponin monitoring.

1 INTRODUCCIÓ

1.1 Interès del projecte

Les complicacions cardiovasculars (CCV) perioperatòries són una de les principals causes de morbidimortalitat perioperatòria en cirurgia no cardíaca, i la mort de causa cardíaca lidera la mortalitat durant els primers 30 dies del postoperatori.¹ El risc de CCV depèn principalment de 2 factors: 1) els factors de risc cardiovascular i comorbiditats del pacient i 2) el tipus de cirurgia i les circumstàncies en les quals es du a terme el procediment quirúrgic (per ex. experiència del centre, cirurgia urgent vs. electiva). Aquest risc de CCV es pot disminuir mitjançant una adequada valoració i optimització preoperatòria del pacient així com també amb la selecció de la cirurgia més adient i el moment de dur-la a terme.² Això ha fet que ja des dels anys 70 s'hagin creat índexs de risc clínics multifactorials que, identificant sobretot factors de risc i tipus de cirurgia, puguin predir les complicacions cardíques perioperatòries. Actualment, els índexs de risc més emprats per predir les CCV perioperatòries són el Lee Revised Cardiac Risk Index (LRCRI)³ i el National Surgical Quality Improvement Project - Myocardial Infarction and Cardiac Arrest risk calculator (NSQIP-MICA),⁴ que són els recomanats per les guies de cardiologia i anestèsia tant europees com americanes.^{2,5,6}

Des que l'any 1999 es va crear el LRCRI, la cirurgia ha evolucionat molt amb la introducció de la laparoscòpia i la cirurgia mínimament invasiva (ex. tècniques endovasculares) reduint-se l'agressivitat quirúrgica. La disminució d'aquesta agressivitat i l'envelliment de la població ha comportat que s'intervinguin molts més pacients d'edat molt avançada i amb major comorbiditat. S'ha avançat també en el maneig dels factors de risc del pacient, ha canviat la definició de determinats factors de risc i hi ha hagut canvis en la definició de les complicacions com a conseqüència de l'aparició de nous marcadors. Així per exemple, tots els índexs de risc existents consideren la insuficiència renal crònica com un predictor independent de complicacions cardiovasculars majors perioperatòries (MACE), però defineixen la insuficiència renal en funció del valor plasmàtic de creatinina^{3,4,7} quan avui dia la creatinina ha quedat desplaçada per la taxa estimada de filtració glomerular (eGFR), la qual valora de

manera més acurada la funció renal.⁸ La definició de l'infart agut de miocardi (IAM) també ha evolucionat i ara pel seu diagnòstic utilitzem les troponines cardíques (cTn), un marcador més sensible i més específic que la creatinin-cinasa (CK) i que permet detectar millor l'IAM perioperatori. La determinació de les cTn en el perioperatori ha permès definir una nova entitat, la lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca o lesió miocardiàca aguda perioperatòria. Aquesta es defineix com un augment perioperatori de les cTn, que no sempre compleix els criteris diagnòstics de l'IAM, sol ser asimptomàtica, i és predictora de complicacions i mortalitat a curt i llarg termini.^{9,10}

Hi ha també molta literatura que demostra que valors basals preoperatoris de determinats biomarcadors (pèptids natriurètics, Troponina T i Troponina I) podrien ser bons predictors de risc de CCV perioperatòries,¹¹⁻¹⁵ i que afegits als índexs de risc clàssics podrien millorar la predicció de les complicacions. Les guies de pràctica clínica actuals suggereixen que es consideri la determinació plasmàtica d'aquests biomarcadors poc abans de la cirurgia en pacients de risc cardiovascular i, que en el postoperatori de determinats pacients de risc, es faci també la determinació seriada de cTn (evidència basada en estudis observacionals)^{2,5,16} per tal de detectar la lesió miocardiàca perioperatòria. No obstant això, no hi ha consens sobre quins pacients s'han de seleccionar per tal que el monitoratge perioperatori de troponines sigui rendible, ja que fer troponines seriades a tots els pacients amb factors de risc de CCV suposa una càrrega de treball immensa, difícil de gestionar i no tots els centres disposen dels recursos humans per dur-la a terme. És per això que el monitoratge postoperatori de cTn queda subjecte a si hi ha els recursos institucionals o no per fer-lo, especialment per poder fer un bon seguiment dels pacients.¹⁷ Els índexs de risc existents (LRCRI i NSQIP-MICA) no van ser desenvolupats per predir la lesió miocardiàca perioperatòria i actualment tampoc no acaben de ser del tot útils per discriminar el risc de MACE dintre dels pacients amb risc, ja que discriminen bé entre els pacients de baix risc i risc intermedi o alt de MACE, però no entre els de risc intermedi i alt.^{18,19} Amb la finalitat de discriminar quins pacients serien tributaris de seguiment seriat amb troponines, les Canadian Cardiovascular Society Guidelines recomanen fer seguiment en aquells pacients de risc que tinguin una concentració plasmàtica preoperatòria elevada de pèptid natriurètic cerebral (BNP) o de la fracció

aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B (NT-proBNP), però aquesta estratègia no ha estat encara validada.¹⁶

Per tots aquests motius considerem necessari avaluar la precisió dels índexs de risc descrits aplicats a les circumstàncies actuals. Mirar si aquests índexs són útils per a la predicció de la lesió miocardiàca aguda perioperatòria i en cas que no ho siguin, crear un nou índex capaç de predir el risc de lesió miocardiàca perioperatòria que inclogui l'ús de biomarcadors i, en funció dels resultats, poder optimitzar la vigilància amb troponines seriades postoperatòries en aquells pacients que realment ho necessitin.

En resum, les qüestions que motiven aquest treball són les següents:

- 1)** Els actuals índexs de predicció són útils per predir el risc de complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors perioperatòries (MACCE) i de lesió miocardiàca perioperatòria? Per respondre-ho, compararem els diferents índexs entre ells i mirarem quin d'ells prediu millor els MACCE i la lesió miocardiàca aguda perioperatòria a la nostra població d'estudi.
- 2)** La determinació de biomarcadors preoperatoris seria útil per predir el risc de MACCE i de lesió miocardiàca perioperatòria? Amb aquest objectiu determinarem una sèrie de biomarcadors i mirarem la seva associació amb l'aparició de MACCE i de lesió miocardiàca aguda perioperatòria.
- 3)** Podem desenvolupar un nou índex que permeti discriminar als pacients amb més risc de lesió miocardiàca perioperatòria de forma més precisa que els índexs actuals? Ens plantegem desenvolupar un model de predicció de risc multivariable per predir el risc de lesió miocardiàca aguda perioperatòria.
- 4)** Es pot definir una estratègia per acotar els pacients que més es beneficiarien d'un monitoratge postoperatori de troponines? En funció dels nostres resultats ens plantegem descriure un algoritme d'avaluació-actuació en front dels pacients de risc de CCV que s'hagin de sotmetre a cirurgia no cardíaca.

1.2 Complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors perioperatòries

Les complicacions cardiovasculars (CCV) i la mort de causa cardíaca lideren la morbimortalitat perioperatòria en cirurgia no cardíaca.¹ Es calcula que a nivell mundial, i depenent de la població estudiada, entre un 1% i un 7% dels adults intervinguts cada any de cirurgia no cardíaca pateixen una complicació cardiovascular o cerebrovascular major (MACCE) durant els 30 primers dies del postoperatori.^{6,20-22} Les MACCE allarguen l'estada hospitalària, incrementen la despesa mèdica i són responsables de, com a mínim, el 30% de la mortalitat perioperatòria.²³ La mortalitat de l'IAM perioperatori és elevada, al voltant del 10-12%.²³

Es consideren MACCE l'aturada cardíaca recuperada, l'infart agut de miocardi, l'angina, la insuficiència cardíaca congestiva/edema agut de pulmó, l'arrítmia de nova aparició (fibril·lació auricular/flutter, blocatge auriculoventricular avançat, taquicàrdia ventricular), l'accident vascular cerebral, la mort de causa cardiovascular i la mort de causa cerebrovascular.^{3,7}

En l'última dècada s'ha descrit una nova complicació cardiovascular perioperatòria, la lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca, que es defineix com una elevació perioperatòria de cTn que no sempre compleix els criteris diagnòstics de l'IAM.^{9,10}

La incidència de l'IAM, lesió miocardiàca aguda i MACCE perioperatoris és molt variable i depèn de la població estudiada. Així, la incidència és molt més elevada en pacients que tenen factors de risc cardiovascular o una malaltia cardiovascular ja coneguda. Varia molt també segons el tipus d'intervenció quirúrgica així com en funció de si el procediment és urgent o programat.^{3,6} El fet que hi hagi un número molt elevat de procediments quirúrgics diferents, fa molt difícil assignar un risc específic de MACCE a cada tipus concret de cirurgia.

1.2.1 Infart agut de miocardi perioperatori

És una de les complicacions perioperatories més greus i s'associa a molt mal pronòstic. A diferència de l'IAM espontani, l'IAM perioperatori és silent en la gran majoria de casos ($\approx 80\%$) i, per tant, passa desapercbut, ja que els pacients rarament experimenten dolor toràcic típic o dispnea de resultes dels efectes residuals de l'anestèsia i dels tractaments analgèsics postoperatoris. A més a més, els canvis elèctrics a l'electrocardiograma (ECG) només es detecten en el 24-35% dels casos, de manera que arreu del món està infradiagnosticat.^{9,24,25} La mortalitat als 30 dies associada a l'IAM perioperatori asimptomàtic és comparable a la mortalitat de l'IAM perioperatori simptomàtic, al voltant del 10-12%.^{9,23,24} La major part d'aquests infarts es produeixen durant els primers 3 dies del postoperatori^{9,24,26} i pel seu caràcter silent no es detecten si no es fa determinació seriada de biomarcadors.^{1,17,24,27,28}

1.2.1.1 Fisiopatologia de l'IAM perioperatori

El mecanisme fisiopatològic de l'IAM perioperatori és objecte de debat. La causa predominant d'aquests infarts seria el desequilibri entre la demanda i l'aportació d'oxigen (O_2) al miocardi en pacients que tenen ja una malaltia coronària establerta (IAM tipus 2). No obstant, hi ha estudis que han identificat la ruptura d'una placa coronària com a causa de l'IAM en el 50% dels pacients que presenten una síndrome coronària aguda en el perioperatori, el què equivaldria a un IAM tipus 1.²⁹⁻³² En el perioperatori hi ha múltiples factors que predisposen tant a l'IAM tipus 1 com al tipus 2,^{33,34} com són l'estrès emocional, la resposta a l'estrès quirúrgic, l'anèmia, la hipotensió, la hipoxèmia i l'estat d'hipercoagulabilitat entre altres, afavorint la ruptura o erosió d'una placa d'ateroma inestable o bé provocant un desequilibri entre l'aportació i la demanda d' O_2 al miocardi en els pacients amb una malaltia coronària estable (Figura 1).³⁴

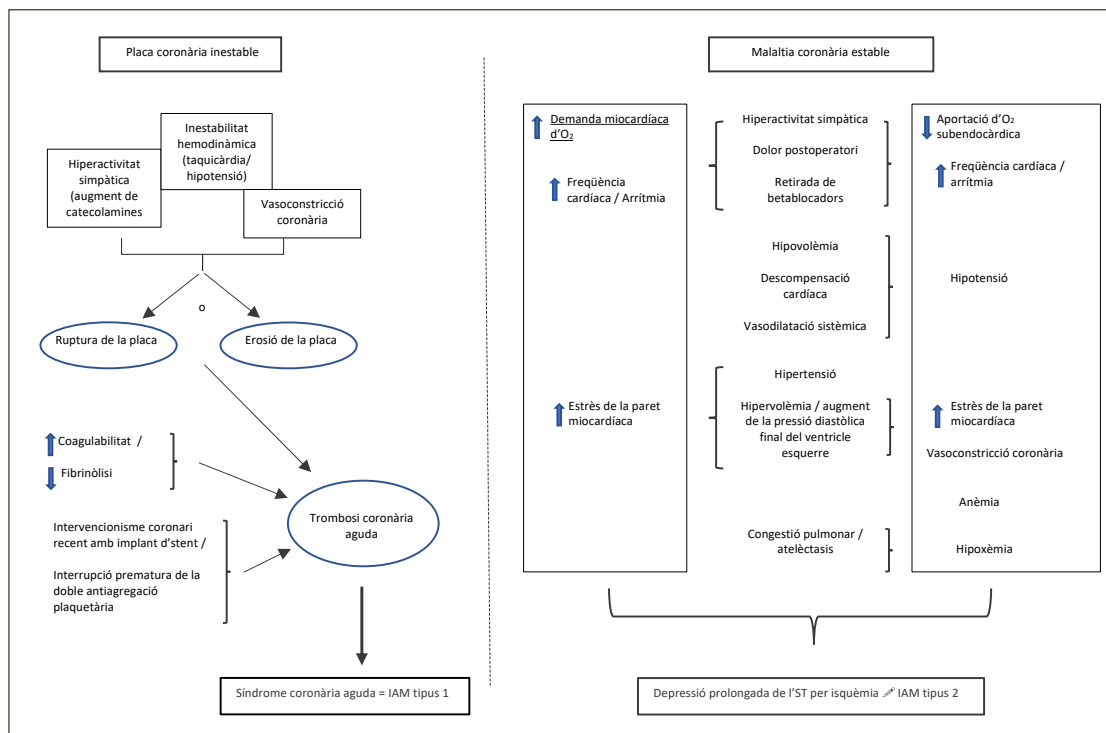


Figura 1. Fisiopatologia de l'IAM perioperatori. (Adaptada de Landesberg et al.)³⁴

Abreviatures: O₂, Oxigen

1.2.1.2 Criteris diagnòstics de l'IAM

Pel diagnòstic de l'IAM, segons la *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*,³⁰ hi ha d'haver lesió miocàrdica aguda amb evidència clínica d'isquèmia miocàrdica aguda i la detecció d'una elevació i/o caiguda dels valors de cTn amb almenys un valor de cTn per sobre del límit superior de referència (URL) del percentil 99. I a més, s'ha de complir com a mínim un dels següents criteris:

- Simptomatologia d'isquèmia miocàrdica.
- Canvis isquèmics de nova aparició a l'ECG.
- Ones Q patològiques de nova aparició a l'ECG.
- Evidència per imatge de pèrdua de miocardi viable "de novo" o aparició de noves alteracions segmentàries de la contractilitat de la paret miocàrdica amb un patró consistent amb etiologia isquèmica.
- Identificació d'un trombe intracoronari per angiografia o autòpsia (no en l'IAM tipus 2).

1.2.2 Lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca

Es defineix com a lesió miocardiàca qualsevol evidència d'elevació de cTn amb almenys un valor per sobre del URL del percentil 99.³⁰ Quan aquesta lesió es produeix en el perioperatori de la cirurgia no cardíaca es defineix com a lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca. Es tracta d'una complicació freqüent en el perioperatori i s'associa a una major morbiditat i mortalitat a curt i llarg termini.^{24,25} És una síndrome heterogènia que reflecteix diferents fisiopatologies, incloent causes isquèmiques i no isquèmiques i cardíques i extracardiàques. Dintre de les causes isquèmiques hi hauria tant l'IAM tipus 1, causat per una ruptura de placa, com l'IAM tipus 2, causat per un desequilibri entre l'oferta i la demanda d'O₂ al miocardi. Com a causes no isquèmiques hi trobaríem causes cardíques (per ex. arrítmies, insuficiència cardíaca) i extracardiàques com per exemple la sèpsia, el tromboembolisme pulmonar, la insuficiència renal aguda i l'accident vascular cerebral entre altres.³¹ L'augment de troponines en el perioperatori, encara que sigui asimptomàtic, s'associa a un major risc de CCV i no cardiovasculars greus, essent un predictor independent de l'augment de la mortalitat i la morbiditat a curt i llarg termini.^{9,10,14,24,35}

Amb l'aparició de les cTn com a marcadors de necrosi miocardiàca, l'any 2014 Botto *et al.* a l'estudi VISION van identificar una nova complicació cardiovascular que van anomenar lesió miocardiàca després de la cirurgia no cardíaca (*Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*, MINS). Es tracta d'una complicació freqüent, que passava habitualment desapercebuda si no es feia determinació seriada de cTn en el postoperatori.⁹ En aquell moment la definició es va dur a terme amb les cTn de 4a generació i posteriorment al 2017 la definició es va actualitzar amb les cTn d'alta sensibilitat.²⁵ Aquesta lesió consistia en una elevació de cTn en el perioperatori, atribuïda a una causa isquèmica, que majoritàriament cursava de forma silent i que no sempre complia els criteris diagnòstics de l'IAM. En un estudi *post-hoc* de l'estudi VISION es va veure que aproximadament el 16% de les morts perioperatòries podien atribuir-se al MINS.³⁶

Tot i que des de l'estudi VISION del 2014 fins l'actualitat hi ha molta literatura sobre la lesió miocardiàca perioperatòria, encara avui dia hi ha molta confusió i manca de consens en la seva definició i en la terminologia. Tampoc hi ha consens en els criteris diagnòstics (no hi ha consens en els punts de tall del valor de troponina ni en el moment de mesurar-la) ni en la seva suposada fisiopatologia i encara menys en el seu maneig.^{10,17,37,38} Així tenim les següents definicions (Taula 1):

1a definició de MINS (Botto *et al.* 2014): Pic de troponina T (TnT) de 4a generació ≥ 30 ng/L durant els primers 30 dies de la cirurgia no cardíaca, atribuït a isquèmia miocardiàca independentment de si s'acompanya o no de clínica característica d'isquèmia miocardiàca.⁹

2a definició de MINS (VISION, 2017): Amb TnT d'alta sensibilitat (hsTnT). Concentració postoperatòria de hsTnT entre 20-65 ng/L amb un canvi absolut de com a mínim 5 ng/L entre les determinacions seriades o una concentració > 65 ng/L. No es tenen en compte les cTn basals preoperatòries. La causa dels canvis ha de ser atribuïda a isquèmia miocardiàca.²⁵

Definició del grup Basel-PMI (2018): Alguns autors consideren que no s'han d'excloure les causes no isquèmiques de la definició, ja que qualsevol augment de troponina és deleteri. El grup Basel-PMI té en compte qualsevol augment de troponina perioperatori, independentment de si la causa és isquèmica o no, i en lloc de MINS parla de PMI (*Perioperative Myocardial Injury*, Lesió Miocardiàca Perioperatòria). Segons aquest grup, el 78% dels PMI serien isquèmics i la resta de causa no isquèmica.^{24,31} Aquests autors defineixen el PMI com un augment absolut de la hsTnT ≥ 14 ng/L per sobre del valor preoperatori (o entre dues determinacions postoperatòries si no disposem de la basal). La incidència de PMI segons aquests criteris és del 15%. Tant la hsTnT preoperatòria com les postoperatòries elevades s'associen a mort i MACE (mortalitat als 30 dies per hsTnT basal > 14 ng/L: *hazard ratio* (HR) 5,6; interval de confiança (IC) del 95% 3,4-9,3; i per la hsTnT postoperatòria > 28 ng/L: HR 7,2; 95% IC 4,8-11,0).

Definició segons la 4a definició de l'IAM (2018): Es defineix lesió miocardiaca com qualsevol elevació del nivells plasmàtics de cTn per sobre del URL del percentil 99. Si es demostra un augment i/o un descens d'aquests valors en la seriació de les cTn es parla de lesió miocardiaca aguda. Si aquests canvis enzimàtics s'acompanyen de canvis elèctrics isquèmics a l'ECG, simptomatologia clínica o evidència de pèrdua de miocardi viable o alteracions segmentàries de la contractilitat en les proves d'imatge o trombes intracoronaris, aleshores es parla d'IAM. A la vegada, l'IAM pot ser tipus 1 si es demostra la ruptura d'una placa d'ateroma o tipus 2 si la causa és per una alteració entre l'aportació i la demanda d'O₂.³⁰ L'IAM tipus 2 i la lesió miocardiaca aguda poden ser difícils de diferenciar entre ells.^{10,30}

D'altra banda cal diferenciar entre la lesió miocardiaca aguda i la lesió miocardiaca crònica. Si els valors en la determinació seriada de cTn són persistentment elevats, sense canvis dinàmics, es parla de lesió miocardiaca crònica.³⁰ Per ajustar-se a la 4a definició de l'IAM, per diferenciar una lesió aguda d'una crònica en el context perioperatori es recomana fer una determinació preoperatòria (basal) de cTn per comparar després amb els resultats de les determinacions seriades postoperatòries.^{10,30,39}

Per tant, la **lesió miocardiaca aguda** requereix que hi hagi un augment, una disminució o un augment i disminució dels valors seriats de cTn. En la **lesió miocardiaca crònica**, per contra, trobarem uns valors persistentment elevats sense augments ni disminucions en les determinacions seriades. En la majoria de casos, la lesió miocardiaca aguda serà conseqüència d'una isquèmia miocardiaca però només podrem parlar d'IAM si la lesió s'acompanya de símptomes i signes isquèmics i compleix els criteris de la 4a definició universal de l'IAM.³⁰ En el 80% dels casos s'ha vist que aquesta lesió miocardiaca és silent, és a dir que no s'acompanya de clínica isquèmica i no compleix els criteris diagnòstics de l'IAM, per tant no es detecta si no es fan determinacions seriades de troponina. (Figura 2)

	Lesió miocardiàca³⁰	Lesió miocardiàca aguda³⁰	Lesió miocardiàca aguda després de la cirurgia no cardíaca (MINS, definició estudi VISION)²⁵	Lesió miocardiàca aguda perioperatòria (Definició grup Basel-PMI)²⁴	Infart agut de miocardi³⁰
Criteris per la definició	cTn > del límit superior de referència del percentil 99 específic de cada assaig	Canvi en el valor de cTn \geq 3 DS al voltant de la mesura de l'assaig individual. En pacients amb valors inicials > del límit superior de referència del percentil 99, canvis seriats > 20%.	Valor de hsTnT postoperatòria entre 20-65 ng/L amb un canvi absolut \geq 5 ng/L o qualsevol valor absolut postoperatori \geq 65 ng/L.	Increment absolut de la hsTnT > 14 ng/L per sobre del valor de hsTnT preoperatori dins dels 3-7 dies de la cirurgia.	Augment i disminució dels valors de cTn amb almenys un valor per sobre del límit superior de referència i signes, símptomes o ambdós d'isquèmia miocardiàca. IAM tipus 1: Amb identificació d'un trombus coronari IAM tipus 2: Evidència de desequilibri entre l'aportació i la demanda d'O ₂ al miocardi no relacionat amb una trombosi coronària aguda.
Fisiopatologia	La causa pot ser isquèmica o no isquèmica. Pot ser agut o crònic. L'IAM tipus 2 i la lesió miocardiàca no isquèmica poden coexistir.	Les causes agudes poden ser isquèmiques i no isquèmiques. Pot ser difícil de diferenciar de l'IAM tipus 2.	De presumpta causa isquèmica (s'exclouen les causes no isquèmiques com per ex. la sèpsia, l'embòlia pulmonar, la fibril·lació auricular, la cardioversió o les elevacions cròniques de cTn)	Les causes poden ser isquèmiques o no isquèmiques, cardíques o extracardiàques (per ex. sèpsia i embòlia pulmonar)	La causa ha de ser isquèmica i atribuïble a trombosi coronària (IAM tipus 1) o a un desequilibri entre l'aportació i la demanda d'O ₂ (IAM tipus 2).

Taula 1. Definicions utilitzades actualment per la lesió miocardiàca i l'infart agut de miocardi i la seva fisiopatologia. Adaptat de Chew et al.¹⁰

Abreviatures: cTn, troponina cardíaca; DS, desviació estàndard; hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat; IAM, infart agut de miocardi, O₂, oxigen.

Una metaanàlisi recent que inclou 139 estudis amb determinacions seriadades de cTn sistemàtiques en el postoperatori va estimar la incidència de la lesió miocardiàca associada a la cirurgia no cardíaca al voltant del 20% (19,6%, IC 95% 17,8-21,4%).⁴⁰

Les causes de la lesió miocardiàca crònica poden ser cardíques (arrítmies, insuficiència cardíaca, miocardiopaties) o extracardiàques (ex. malaltia crítica, insuficiència renal crònica).¹⁰

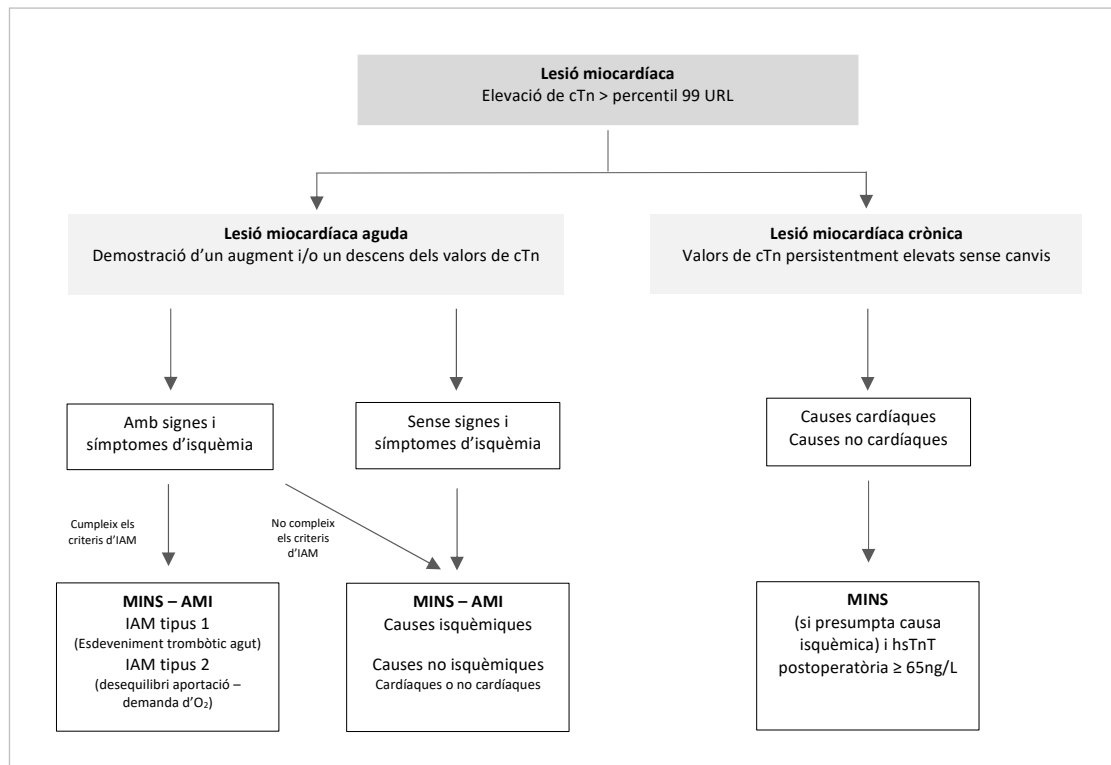


Figura 2. Classificació de la lesió miocàrdica perioperatòria. Adaptat de Chew *et al.*¹⁰

Abreviatures: URL, límit superior de referència, "upper reference limit" en una població normal sana; cTn, troponina cardíaca; MINS, lesió miocàrdica després de la cirurgia no cardíaca, "myocardial injury after noncardiac surgery"; AMI, lesió miocàrdica aguda, "acute myocardial injury"; IAM, infart agut de miocardi; hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat.

Tant la lesió miocàrdica aguda com la crònica s'associen a un major risc de morbimortalitat a curt i llarg termini.²⁴ Com més gran sigui l'increment perioperatori de cTn més gran és el risc de morbimortalitat.^{24,25,41}

Pel què fa a l'heterogeneïtat en la definició i en la terminologia, els experts de la **Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative**, al 2021, en la seva revisió sistemàtica per consensuar les definicions en les complicacions cardiovasculars,⁴² recomanaven l'ús del terme **lesió miocàrdica** tal com es defineix en la 4a definició de l'IAM en lloc del terme MINS definit per Botto *et al.*

1.2.2.1 Fisiopatologia de la lesió miocàrdica perioperatòria

La lesió miocàrdica perioperatòria és una síndrome heterogènia amb múltiples causes subjacents. Per una banda hi tindriem les causes isquèmiques, incloent l'IAM tipus 1 (per ruptura/erosió d'una placa coronària i trombosi) i tipus 2 (per desequilibri entre

l'aportació i la demanda d'O₂ al miocardi en el context d'una lesió coronària crònica, per exemple per anèmia o hipotensió) i les no isquèmiques, que a la vegada es classificarien en causes cardíaques (arrítmies, insuficiència cardíaca aguda) i causes sistèmiques (sèpsia, tromboembolisme pulmonar, insuficiència renal aguda).¹⁰ En pacients crítics també s'ha demostrat una contribució de la inflamació a la lesió miocardiaca,⁴³ però es desconeix si això també hi jugaria algun paper en el context perioperatori. (Taula 1)

En un estudi realitzat pel grup de Basel-PMI en una cohort de 5600 cirurgies amb una incidència de lesió miocardiaca perioperatòria del 15% (848 casos), es van identificar les següents causes de PMI: 71% van ser IAM tipus 2, 6,5% IAM tipus 1, 4,6% taquiarrítmies, 4% insuficiència cardíaca aguda i un 13% van ser extracardiàques. Totes les diferents causes es van associar amb un augment de la mortalitat i les MACE als 30 dies comparat amb els pacients sense PMI, però variava substancialment en funció de l'etiologia. La mortalitat més elevada es donava en els pacients amb taquiarrítmia, insuficiència cardíaca aguda i quan la causa era extracardiaca.³¹ (Figura 3)

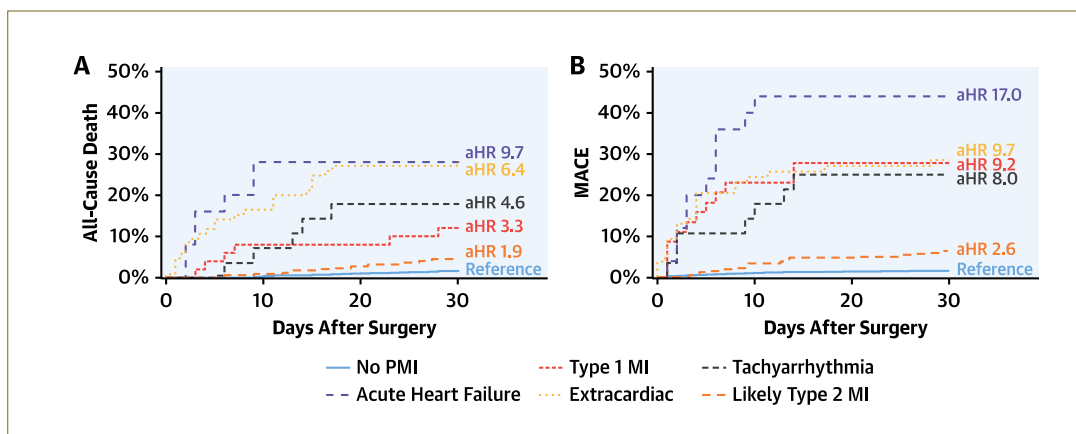


Figura 3. Kaplan-Meier i hazard ratios ajustades per mortalitat global (A) i complicacions cardiovasculars majors (B) al cap de 30 dies estratificat segons la causa de la lesió miocardiaca.³¹

Abreviatures: MACE, complicacions cardiovasculars majors, "major adverse cardiovascular events"; MI, infart agut de miocardi, "myocardial infarction"; PMI, lesió miocardiaca perioperatòria, "perioperative myocardial injury".

1.3 Factors de risc de MACCE i lesió miocardiàca perioperatòries

Així com els factors de risc de MACCE han estat molt estudiats, els factors de risc per la lesió miocardiàca perioperatòria, al tractar-se d'una nova entitat, encara no estan ben definits. La lesió miocardiàca perioperatòria es considera actualment un tipus de MACCE, per tant és probable que els factors de risc de lesió miocardiàca puguin coincidir amb els factors de risc de MACCE. De moment, les guies de la ESC/ESAIC recomanen fer el seguiment perioperatori amb cTn seriades en els pacients que tenen risc de MACCE.² El risc de presentar una MACCE vindrà donat fonamentalment pel tipus, durada i grau d'urgència del procediment quirúrgic, per les alteracions hemodinàmiques que hi puguin haver en l'intraoperatori i el postoperatori immediat i pel risc cardiovascular (CV) propi de cada pacient.²

1.3.1 Factors de risc preoperatoris

S'han identificat múltiples factors de risc de MACCE preoperatoris. Segons les últimes guies de valoració del risc CV en pacients sotmesos a cirurgia no cardíaca, el risc CV del pacient vindrà determinat per l'edat, la presència o no de factors de risc CV i la presència o no de malaltia CV establerta.²

- Edat del pacient: Es considera que els pacients ≥ 65 anys tenen un risc més alt de tenir malaltia CV encara que aquesta malaltia no hagi donat mai la cara i, per tant, aquests pacients tenen un risc incrementat de patir CCV perioperatòries.
- Factors de risc CV: tabac, hipertensió, diabetis mellitus, insuficiència renal crònica, dislipèmia, predisposició familiar, obesitat, síndrome d'hipoventilació per obesitat i malaltia oncològica.
- Malaltia CV establerta: malaltia coronària, insuficiència cardíaca, malaltia valvular, arrítmies, adults amb cardiopaties congènites, malalties del pericardi,

hipertensió arterial pulmonar, malaltia cerebrovascular i malaltia arterial perifèrica.

A més a més, els diferents índexs pel càlcul del risc CV perioperatori^{3,4,7,44,45} també han identificat tota una sèrie de predictors independents de MACE/MACCE: antecedent d'insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, accident vascular cerebral (AVC)/accident vascular cerebral transitori (TIA), insuficiència renal crònica, diabetis mellitus (DM) insulinodependent, ECG preoperatori anormal (bloc de branca esquerra, hipertròfia ventricular esquerra o alteracions inespecífiques del ST-T), grau de dependència funcional, classificació ASA, edat avançada, arrítmies, estenosi aòrtica severa. També, la capacitat funcional < 4 equivalents metabòlics (METs) s'ha relacionat amb un major risc de MACCE.^{46,47}

Pel què fa a predictors independents de lesió miocardiàca perioperatòria, Botto *et al.*⁹ van descriure una sèrie de predictors independents de MINS: edat ≥ 75 anys, insuficiència renal, fibril·lació auricular, DM, hipertensió, insuficiència cardíaca, malaltia coronària, malaltia arterial perifèrica i AVC. També s'ha identificat com a predictor de MINS l'anèmia preoperatòria.⁴⁸

1.3.2 Factors de risc intraoperatoris

Com a predictors independents de MACCE intraoperatoris s'han descrit la hipotensió intraoperatòria i la necessitat de transfusió.⁷ Alguns estudis també han relacionat la hipotensió intraoperatòria (pressió arterial mitja (TAM) < 65mmHg durant més de 30 min o TAM < 40mmHg durant més de 2 min) amb l'aparició de MINS,⁴⁹⁻⁵¹ així com també la taquicàrdia intraoperatòria (freqüència cardíaca > 100 batecs x min durant > 59 min).⁵⁰ Hem de suposar que qualsevol dels factors desencadenants d'un IAM perioperatori³⁴ també pot ser desencadenant de la lesió miocardiàca aguda (*veure apartat 1.2.1.1 Fisiopatologia de l'IAM perioperatori, pàg. 7*)

1.3.3 Risc associat al tipus de cirurgia no cardíaca

El risc associat a la cirurgia ve donat pel tipus i la durada del procediment quirúrgic i per la urgència del procediment. Les cirurgies urgents impliquen un major risc de MACCE. També pot estar influenciat pel tipus d'anestèsia (general vs. locoregional) i el tipus de fàrmacs anestèsics emprats.

Pel què fa als procediments quirúrgics, les guies de la ESC/ESAIC classifiquen el risc de les diferents cirurgies en funció del risc estimat de IAM, AVC i mort al cap de 30 dies sense considerar el risc associat a les comorbiditats que pugui tenir el pacient. En funció d'això defineixen cirurgies de risc baix (risc < 1%), risc intermedi (risc entre 1-5%) i risc alt (risc > 5%).² (Taula 2)

Baix risc (< 1%)	Risc intermedi (1-5 %)	Risc alt (> 5%)
<ul style="list-style-type: none"> - Cirurgia de mama - Cirurgia dental - Endocrina: tiroides - Oftalmològica - Ginecològica menor - Ortopèdica menor (meniscectomia) - Reconstructiva - Cirurgia superficial - Urològica menor: resecció transuretral de pròstata - VATS: resecció pulmonar menor 	<ul style="list-style-type: none"> - Caròtida asimptomàtica (CEA o CAS) - Caròtida simptomàtica (CEA) - Reparació endovascular d'aneurisma aòrtic - Cirurgia de cap i coll - Intraperitoneal: esplenectomia, hèrnia hiatal, colecistectomia - Intratoràcica: no major - Neurocirurgia - Ortopèdica major: cirurgia de raquis, cirurgia de maluc - Angioplàstia arterial perifèrica - Transplantament de ronyó - Urològica o ginecològica major 	<ul style="list-style-type: none"> - Resecció adrenal - Cirurgia d'aorta oberta i vascular major - Caròtida simptomàtica (CAS) - Cirurgia duodeno-pancreàtica - Resecció hepàtica i del conducte biliar - Esofagectomia - Cirurgia oberta de revascularització arterial de la isquèmia aguda o amputació major - Pneumectomia (VATS o oberta) - Transplantament pulmonar o hepàtic - Cirurgia de la perforació intestinal - Cistectomia radical

Taula 2. Estimació del risc de complicacions cardiovasculars majors en funció del tipus de cirurgia.

Estimació del risc: Risc aproximat de mort de causa cardiovascular, infart agut de miocardi i accident vascular cerebral al cap de 30 dies tenint en compte només el procediment quirúrgic i no les comorbiditats del pacient. Abreviatures: CAS, stent carotidi; CEA, endoarteriectomia carotídia; VATS, videotorascòpia. *Adaptat de les 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery.*²

1.4 Índexs de risc de complicacions cardiovasculars perioperatòries

S'han desenvolupat múltiples índexs de risc per tal d'estratificar el risc de CCV perioperatòries amb la idea d'identificar els pacients més vulnerables i optimitzar-los des del punt de vista cardíac de cara a la cirurgia programada.

El primer índex de risc de CCV perioperatòries va ser descrit per Goldman⁴⁵ l'any 1977 que va identificar nou predictors independents de complicacions cardíques greus o mortals: 1) presència d'un tercer soroll cardíac a l'auscultació preoperatòria o la distensió venosa jugular, 2) haver patit un IAM els 6 mesos anteriors a la cirurgia, 3) documentació de més de 5 extrasístoles ventriculars per minut en qualsevol moment abans de la cirurgia, 4) ritme cardíac que no fos sinusal o la presència d'extrasístoles auriculars a l'ECG preoperatori, 5) edat ≥ 70 anys, 6) cirurgia intratoràcica, intraperitoneal o d'aorta, 7) cirurgia emergent, 8) estenosi aòrtica important i 9) una mala condició mèdica en general. Aquest índex classifica els pacients en 4 categories en funció del risc.

Des del 1977 fins l'actualitat ha canviat molt el tractament mèdic dels pacients, ha evolucionat molt la tècnica quirúrgica amb la implementació de la cirurgia mínimament invasiva i s'intervenien pacients d'edat més avançada i amb molta més comorbiditat. Per aquestes raons i perquè és un índex complex d'aplicar s'ha deixat d'utilitzar i se n'han desenvolupat de nous.

Actualment els dos índexs de risc més emprats i recomanats tant per les guies europees^{2,5} com americanes⁶ per la valoració preoperatòria dels pacients de risc CV són el Lee Revised Cardiac Risk Index (LRCRI)³ i l'NSQIP Myocardial Infarction and Cardiac Arrest risk calculator (NSQIP-MICA).⁴ A Catalunya, l'any 2011, es va desenvolupar també un índex de predicció de MACCE, l'ANESCARDIOCAT.⁷

Cap d'aquests índexs de risc s'ha desenvolupat per predir específicament la lesió miocardiàca aguda perioperatòria.

1.4.1 Lee Revised Cardiac Risk Index (LRCRI)

El LRCRI³ és una versió modificada i simplificada de l'índex de Goldman. Es tracta d'un índex simple de calcular i, fins ara, considerat el millor per predir les CCV perioperatòries (fins als 30 dies del postoperatori). Està validat en pacients majors de 50 anys sotmesos a cirurgia programada per predir les següents MACE: IAM, edema agut de pulmó (EAP), fibril·lació ventricular, aturada cardíaca i blocatge auriculoventricular complet. Es va dissenyar un estudi específic, no multicèntric, amb l'objectiu de crear un índex de risc.

Estableix **6 predictors de risc independents** de MACE (tots ells amb igualtat d'importància): 1) cirurgia d'alt risc (cirurgia vascular suprainguinal, cirurgia intraperitoneal i intratoràcica), 2) antecedent de cardiopatia isquèmica, 3) antecedent d'insuficiència cardíaca, 4) antecedent de malaltia cerebrovascular, 5) DM insulíndependent i 6) insuficiència renal amb creatinina > 2 mg/dl.

Classifica als pacients en 3 categories de risc: baix risc (0-1 predictors de risc, classe I o II), risc intermedi (2 predictors de risc, classe III) i risc alt (≥ 3 predictors de risc, classe IV) que correspondrien a un risc de MACE de < 1%, del 7% i de l'11% respectivament.

Inconvenients: Data de l'any 1999, per tant no està validat per la cirurgia mínimament invasiva (cirurgia endovascular i cirurgia laparoscòpica). No existien les cTn com a marcadors de necrosi miocardiàica i per tant l'IAM pot estar infravalorat. Pel què fa a la insuficiència renal només té en compte la creatinina i no la eGFR de tal manera que pacients amb insuficiència renal amb eGFR < 45 mL/min/1,73m² podrien quedar exclosos quan se sap que tenen més risc de CCV.⁵² Només té en compte variables preoperatòries.

En una revisió de Ford *et al.*¹⁹ es va demostrar un habilitat discriminatòria moderada entre pacients de baix risc i alt risc (estadístic C de 0,75) i que no és un bon predictor de MACE per cirurgia vascular perifèrica i menys per cirurgia d'aorta abdominal, cirurgies que tenen un alt risc de CCV. En el nostre medi, el LRCRI es va validar a

l'estudi ANESCARDIOCAT⁷ i l'habilitat discriminatòria va ser encara més baixa amb una àrea sota la corba (AUC) del 65,2% (IC 95%, 60,1-70,3%).

1.4.2 NSQIP Myocardial Infarction and Cardiac Arrest risk calculator (NSQIP-MICA)

L'NSQIP-MICA⁴ va ser creat l'any 2011 per l'American College of Surgeons. En un sol estudi es va crear i es va validar. En aquest cas l'índex es va elaborar a partir de les dades reportades prospectivament a l'*American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP), en el qual hi participen més de 200 hospitals.

Dels MACCE només valora l'IAM i l'aturada cardíaca (MICA: *myocardial infarction, cardiac arrest*) al cap de 30 dies.

Com a **predictors de risc** identifica 5 tipus de variables preoperatòries: 1) tipus cirurgia (*odds ratio* ajustats en funció del procediment quirúrgic amb l'hèrnia engonal com a grup de referència), 2) estat funcional del pacient (totalment independent per les activitats bàsiques de la vida diària, parcialment dependent i totalment dependent), 3) ASA (*American Society of Anesthesiologists Physical Status*), 4) creatinina >1,5 mg/dL i 5) edat del pacient. Amb aquestes variables es va crear una calculadora del risc que ens dona un percentatge de probabilitat de MICA.

En ser un índex més recent, en teoria quan es va crear ja existien la cirurgia endovascular i la laparoscòpia, però a l'hora de fer el càlcul del risc no es tenen en compte aquestes variables.

Inconvenients: Inclou la classificació de l'ASA, en la valoració de la qual hi ha una elevada variabilitat interindividual inclús entre els anestesiològics.^{53,54} Hi ha encara poca familiarització dels clínics per la valoració de l'estat funcional – grau de dependència del pacient. Segueix fent servir la creatinina per la definició de la insuficiència renal, encara que amb valors més baixos (creatinina >1,5 mg/dl) que en el LRCRI. Només inclou variables preoperatòries. Molt probablement en la majoria de centres no es va

fer determinació seriada de marcadors d'isquèmia miocardiàica ni ECG postoperatoris, per tant només es deurien detectar una part dels IAM perioperatoris. A diferència del LRCRI, l'NSQIP-MICA només avalua el risc d'IAM i d'aturada cardíaca i se sap que la resta de MACCE també s'associen a mal pronòstic.

La seva habilitat discriminatòria és bona amb un estadístic-C de 0,88. L'aplicació del LRCRI a la mateixa cohort de pacients va donar un valor de l'estadístic-C de 0,74, per tant l'NSQIP seria millor predictor que el LRCRI. Ni el LRCRI ni l'NSQIP-MICA són bons predictors de complicacions en el pacients sotmesos a cirurgia vascular no cardíaca, que per altre banda constitueixen la població de més risc per aquest tipus de complicacions.⁴

	LRCRI	NSQIP-MICA	ANESCARDIOCAT
Variables	<ul style="list-style-type: none"> - Malaltia coronària - Malaltia cerebrovascular - Història d'insuficiència cardíaca - Diabetis mellitus insulíndependent - Creatinina plasmàtica > 2 mg/dl - Cirurgia d'alt risc 	<ul style="list-style-type: none"> - Edat - ASA physical status - Grau de dependència funcional preoperatoria - Creatinina > 1,5 mg/dl - Tipus de cirurgia 	<ul style="list-style-type: none"> - Història de malaltia coronària - Història d'insuficiència cardíaca - Insuficiència renal crònica (creatinina >2 mg/dl) - Història de malaltia cerebrovascular - ECG preoperatori anòmal - Hipotensió intraoperatoria - Transfusió sanguínia
Rang de puntuació	Risc baix: < 1 % Risc intermedi: 7 % Risc alt: 11 %	Risc absolut: 0-100 %	Risc molt baix: 1,5 % Risc baix: 4,5 % Risc intermedi: 9 % Risc alt: 20,5 %
Complicació	IAM, fibril·lació ventricular, aturada cardíaca, EAP, mort, blocatge auriculo-ventricular complet al cap de 30 dies	IAM, aturada cardíaca al cap de 30 dies	IAM, angina, insuficiència cardíaca congestiva, aturada cardíaca no mortal, arrítmia de nova aparició, AVC, mort de causa cardíaca, mort de causa cerebrovascular fins a l'alta hospitalària

Taula 3. Taula comparativa dels 3 índexs de risc de complicacions cardiovasculars perioperatories.

Abreviatures: ASA, *American Society of Anesthesiologists*; ECG, electrocardiograma; IAM, infart agut de miocardi; EAP, edema agut de pulmó; AVC, accident vascular cerebral.

1.4.3 ANESCARDIOCAT

L'índex ANESCARDIOCAT⁷ va ser creat l'any 2011 a partir d'un estudi de cohorts prospectiu i multicèntric a Catalunya. Es van analitzar l'aparició de les MACCE en pacients ≥ 40 anys sotmesos a cirurgia de risc intermedi i alt per aquest tipus de complicacions. Per tant, el principal avantatge és que recull la nostra realitat pel què fa a les MACCE perioperatòries.

Com a complicacions valora: aturada cardíaca no mortal, IAM, insuficiència cardíaca congestiva, arrítmia cardíaca de nova aparició, angina, AVC, mort de causa cardíaca i mort de causa cerebrovascular.

Com a **predictors de risc** es van identificar les següents variables: 1) antecedent de malaltia coronària, 2) antecedent d'insuficiència cardíaca, 3) insuficiència renal crònica (creatinina $> 2\text{mg/dL}$), 4) antecedent de malaltia cerebrovascular, 5) hipotensió intraoperatòria (disminució de la pressió arterial mitja ≥ 20 mmHg o d'un 20% respecte el basal de més d'1 hora de durada), 6) ECG preoperatori anormal (hipertròfia ventricular esquerra, bloc de branca esquerra del feix de His o alteracions inespecífiques del ST-T) i 7) transfusió d'hematies. A diferència del LRCRI i de l'NSQIP-MICA inclou també variables intraoperatòries. Amb aquestes 7 variables es va construir un índex que estratifica els pacients en 4 grups de risc: risc molt baix (0 factors de risc), baix (1 factor de risc), intermedi (2 factors de risc) i alt (≥ 3 factors de risc) amb un increment significatiu de les MACCE (1,5%, 4,5%, 9% i 20,5% respectivament) i del temps d'estada hospitalària entre els quatre grups conforme augmenta el risc.

L'estadístic-C de l'ANESCARDIOCAT va ser de 0,76. Quan es va fer la validació externa del model (sobre una base de dades prèvia, ARISCAT⁵⁵ *data set*) l'AUC va ser del 75,6% demostrant una bona discriminació. Quan a les dues bases de dades se'ls hi va avaluar la habilitat predictiva de MACCE del LRCRI, l'AUC va ser del 65,2% a la mostra de l'ANESCARDIOCAT i del 64% a la base de dades de l'ARISCAT, per tant el LRCRI tindria pitjor habilitat discriminatòria.

Inconvenients: El seguiment es va fer només fins a l'alta hospitalària i no es va fer determinació seriada de cTn, motiu pel qual probablement les complicacions estaven infraestimades. Malgrat això, el 4,3% de MACCE que es van diagnosticar cau dins del rang descrit a la literatura (1-7%).^{6,21,22}

1.4.4 The Surgical Apgar Score (SAS)

El SAS⁵⁶ va ser creat l'any 2007 a partir d'una anàlisi retrospectiva de la base de dades de l'*American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) i de la revisió de la història clínica de 303 pacients sotmesos a colectomia al *Brigham and Women's Hospital* de Boston. Després va ser validat en una mostra prospectiva de pacients sotmesos a colectomia, cirurgia general i cirurgia vascular en el mateix centre. L'objectiu era crear un índex per estratificar la condició del pacient al finalitzar la cirurgia. S'hi van incloure els pacients > 16 anys i com a possibles predictors de complicacions només es van tenir en compte variables intraoperatòries.

El SAS no és específic per a les CCV, sinó que avalua la incidència de mort o complicacions majors al cap de 30 dies de la intervenció quirúrgica: insuficiència renal aguda, sagnat fins les 72 hores postoperatòries (transfusió de ≥ 4 concentrats d'hematies), aturada cardíaca, coma, trombosi venosa profunda, xoc sèptic, IAM, necessitat d'intubació orotraqueal no prevista, necessitat de més de 48 hores de ventilació mecànica, pneumònia, tromboembolisme pulmonar (TEP), AVC, dehiscència de ferida, infecció quirúrgica profunda, sèpsia, síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS), fracàs de l'empelt vascular.

Identifica **3 ítems** que són les pèrdues hemàtiques estimades, la pressió arterial mitja més baixa i la freqüència cardíaca més baixa durant el procediment quirúrgic creant un índex que puntua del 0 al 10. Com més alta la puntuació, millors resultats perioperatoris i menys complicacions. (Taula 4)

	0 punts	1 punt	2 punts	3 punts	4 punts
Pèrdua sanguínia estimada (mL)	> 1.000	601-1.000	101-600	≤ 100	-
TAM més baixa (mmHg)	< 40	40-54	55-69	≥ 70	-
FC més baixa (batecs/min)	> 85	76-85	66-75	56-65	≤ 55

Taula 4. Surgical Apgar Score.⁵⁶ La puntuació és la suma de punts de cada una de les 3 variables amb un màxim total de punts de 10. Si es dona una bradiarítmia patològica (bradicàrdia sinusal extrema, ritme de la unió, ritme d'escapament, blocatge auriculoventricular avançat o asistòlia) es puntuaria 0 punts a la categoria de FC.

Abreviatures: TAM, Pressió arterial mitja; FC, freqüència cardíaca.

L'estadístic-C se situa al voltant de 0,67 per la cirurgia de colon i de 0,72 per la cohort de validació en pacients de cirurgia general i vascular. També és altament predictiu de mort en la mateixa cohort amb un estadístic-C de 0,92.

L'avantatge principal del SAS és que té en compte molt poques variables, que són variables objectives i és fàcil d'aplicar. Probablement aquestes variables intraoperatòries estan influenciades per la patologia de base del pacient. A més, és un índex fiable també en cirurgia vascular.

Inconvenients: Es basa en variables intraoperatòries i per tant no permet estimar el risc en el preoperatori. L'estudi està fet en un sol centre hospitalari i fa falta validar-lo en altres entorns. Els IC al voltant del risc per una determinada puntuació són alts. Està creat a partir d'una anàlisi de dades retrospectiva.

Un estudi posterior fet pels mateixos autors al Massachusetts General Hospital⁵⁷ que va incloure 4119 pacients de cirurgia general o vascular als quals se'ls van analitzar retrospectivament les mateixes complicacions, també va trobar que les 3 variables incloses al SAS eren cada una d'elles predictores independents de complicacions majors i de mort. Els resultats van ser similars als de l'estudi original; a puntuació més alta, la incidència de complicacions i mort disminuïa monotònicament. En la regressió logística univariant, aquest índex va mostrar una bona discriminació amb un estadístic C de 0,73 per les complicacions majors i 0,81 per la mortalitat. Una dada rellevant és que inclús després d'estratificar els procediments quirúrgics per la seva magnitud, aquest índex mantenia la seva alta capacitat de predicció de complicacions i mort.

Haynes *et al.*⁵⁸ va publicar l'any 2011 la validació del SAS en 5909 pacients de 8 hospitals de diferents països. Va observar que el SAS discrimina moderadament bé els pacients que presentaran complicacions postoperatòries o mort fins a l'alta hospitalària (no es van mirar complicacions després de l'alta) de cirurgia no cardíaca amb un estadístic C de 0,70 per qualsevol complicació i de 0,77 per la mortalitat. Les 5 complicacions més freqüents que es van trobar van ser la infecció quirúrgica, la necessitat de reintervenció, la sèpsia, la necessitat de ventilació mecànica prolongada i la pneumònia; cap d'elles cardiovascular. Un estudi retrospectiu no multicèntric va trobar que el SAS baix (0-4) s'associava a un major risc de lesió miocardiàca i IAM perioperatoris.⁵⁰

1.4.5 American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA)

L'American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status és l'índex més emprat pels anestesiològics per a classificar el risc anestèsic-quirúrgic del pacient. Consisteix en una avaluació "subjectiva" de l'estat de salut preoperatòria del pacient. La finalitat d'aquest sistema de classificació és avaluar i comunicar les comorbilitats mèdiques del pacient en la valoració preoperatòria. Per si mateixa, aquesta classificació no prediu els riscos perioperatoris, però utilitzada conjuntament amb altres factors com per exemple el tipus de cirurgia, la fragilitat, etc. ens pot ajudar a predir aquests riscos.⁵⁹

L'ASA Physical Status classifica els pacients en 6 categories que van de l' I al VI en funció del seu "estat físic", que fa referència a la presència o absència de malalties de base i si hi ha o no repercussió sistèmica d'aquestes.⁶⁰

ASA I: pacient sa

ASA II: pacient amb malaltia sistèmica lleu sense limitació funcional

ASA III: pacient amb malaltia sistèmica moderada o severa amb cert grau de limitació funcional

ASA IV: pacient amb malaltia sistèmica greu incapacitant o que posa en perill constant la seva vida

ASA V: pacient moribund que no s'espera que visqui més enllà de 24 hores amb o sense cirurgia

ASA VI: pacient en mort cerebral, donant d'òrgans

E: Si el procediment quirúrgic és emergent, l'ASA va seguit de la lletra E (per ex. ASA IIIE)

L'avantatge principal de l'escala ASA respecte dels altres índexs de risc és la seva simplicitat, ja que només és necessària la història clínica i l'exploració física del pacient. S'aplica a la visita preoperatòria i és aplicable a tot tipus d'intervenció quirúrgica i en qualsevol institució. No té en compte variables intraoperatòries.

Tot i que diversos estudis han demostrat que hi ha bastanta variabilitat interindividual en el moment d'aplicar l'escala,^{53,54,61,62} l'ASA ha estat validat com a predictor de mortalitat, morbiditat, temps d'estada hospitalària, necessitat d'ingrés a unitats de crítics postquirúrgics i risc de sèpsia greu.^{63,64}

El primer estudi en demostrar que l'ASA era un predictor de mortalitat perioperatòria data de l'any 1970⁶³ i va demostrar com la mortalitat incrementava clarament amb l'augment de l'ASA del pacient. Estudis posteriors han confirmat aquests resultats, tot i que amb molta variabilitat, amb uns percentatges globals de mortalitat en funció de l'ASA: ASA I: 0-1,4%, ASA II: 1,8-5%, ASA III: 7,8-26%, ASA IV: 9,4-57,8%.⁶⁴⁻⁶⁷

A Catalunya, segons dades de l'estudi ANESCAT,⁶⁸ el 43% dels pacients que s'intervenien són ASA I, el 30% ASA II, el 21,3% ASA III i el 5,4% ASA IV o més i segons l'estudi ARISCAT,⁵⁵ la mortalitat global en funció de l'ASA seria del 0,2% en l'ASA I, 0,4% en l'ASA II, 4,6% en l'ASA III i 15,1% en l'ASA IV.

Pel què fa a la predicció de morbiditat perioperatòria, l'estudi de Wolters⁶⁴ que incloïa més de 6000 pacients, va observar un increment de les complicacions globals, de l'estada hospitalària i de l'ingrés a unitats de crítics en funció de l'augment de l'ASA. En aquest mateix estudi, el percentatge de complicacions cardíaques també augmentava en funció de l'ASA (ASA I 0,1%, ASA II 1,5%, ASA III 5,5%, ASA IV 18%; $P < 0,05$). En el nostre medi, a l'estudi ANESCARDIOCAT⁷ les CCV majors també

augmentaven significativament en funció de l'ASA, així el % de MACCE va ser del 0,8% en ASA I, 2,3% en ASA II, 7,1% en ASA III i 15,7% en ASA IV ($P < 0,001$).

En resum, es tracta d'un índex de risc que pot predir morbidimortalitat perioperatòria en general, però que no s'ha avaluat específicament per predir CCV. L'únic índex de risc que ha identificat l'ASA com a predictor independent de CCV (aturada cardíaca i IAM) és l'NSQIP-MICA.⁴

1.5 Biomarcadors

A més dels índexs de risc, s'ha intentat millorar la predicció de les CCV perioperatòries amb la determinació de marcadors preoperatoris com per exemple la troponina i els pèptids natriurètics (BNP i NT-proBNP). Hi ha dues metaanàlisis que suggereixen que els biomarcadors poden ser predictors potents de MACE,^{69,70} però la majoria d'estudis són observacionals. No hi ha estudis ni índexs de risc que facin servir aquests biomarcadors per instaurar un tractament o per fer una intervenció per reduir el risc.

Molts pacients quirúrgics tenen l'activitat física limitada per la seva patologia de base. Això dificulta la valoració de la simptomatologia cardíaca i que no es pugui descartar una patologia cardíaca subjacent. Per altre banda, la pràctica de proves d'esforç farmacològiques en el preoperatori de tots els pacients de risc no és cost-efectiva. És per això que calen mètodes ràpids, simples i cost-efectius que permetin millorar l'avaluació del risc CV preoperatori. En aquest sentit, una bona opció podria ser la determinació de biomarcadors en el preoperatori.

1.5.1 Troponina cardíaca

El complex de troponina està format per 3 proteïnes que regulen la contracció de les fibres musculars cardíques i esquelètiques: la troponina C que s'uneix als ions de calci; la troponina T (TnT) que s'uneix a la tropomiosina i la troponina I (TnI) que s'uneix a l'actina. La TnT i la TnI del múscul cardíac són diferents de les del múscul

esquelètic i això ha permès desenvolupar assaigs químics amb una alta especificitat per detectar-les. La concentració plasmàtica d'aquestes proteïnes normalment és molt baixa o indetectable, mentre que després de la lesió o la mort del cardiomiòcit aquestes són alliberades al torrent circulatori.⁷¹

La TnT i la TnI són actualment els marcadors d'elecció pel diagnòstic de l'IAM per la seva demostrada sensibilitat i per ser específics del múscul cardíac.³⁰ La determinació d'aquests biomarcadors tant en el preoperatori com en l'intraoperatori i el postoperatori podria probablement millorar l'avaluació del risc de CCV perioperatòries.

Pel que fa als valors plasmàtics preoperatoris de les cTn, diversos estudis han demostrat una associació entre els valors preoperatoris elevats de hsTnT (hsTnT ≥ 14 ng/L) i l'IAM postoperatori,⁷² la lesió miocardiàca perioperatòria⁷³ i la mortalitat a curt i llarg termini^{12,72} i que inclús poden ser un millor predictor de les MACE intrahospitalàries que el LRCRI.¹² L'adició de la variable hsTnT al LRCRI podria millorar també el rendiment predictiu d'aquest índex com a predictor de la lesió miocardiàca perioperatòria.⁷³

Dues revisions sistemàtiques i metaanàlisis suggereixen que els nivells preoperatoris elevats de cTn s'associen significativament amb l'aparició de MACE i amb una major mortalitat després de la cirurgia no cardíaca, sobretot a curt termini, i que podrien ser bons predictors d'aquestes complicacions, però el seu rendiment pronòstic no és del tot clar.^{11,14}

No hi ha actualment cap índex de risc que inclogui el valor basal preoperatori de la hsTnT per predir específicament el risc de lesió miocardiàca, ni tampoc s'ha comparat el valor predictiu d'aquest biomarcador amb la resta dels índexs de risc (a excepció del LRCRI).

1.5.2 Pèptids natriurètics

El pèptid natriurètic cerebral, una pro-hormona, i el seu fragment inactiu de degradació, el NT-proBNP, se secreten al miocardi en resposta a la distensió de la paret auricular i ventricular o per la isquèmia miocardiàica.⁶⁹ Tots dos marcadors són predictors potents de mortalitat i de CCV en pacients amb malaltia coronària estable,^{74,75} síndrome coronària aguda⁷⁵ i insuficiència cardíaca.⁷⁶ Una metaanàlisi també suggereix que l'augment preoperatori d'aquests marcadors és un predictor independent potent de CCV perioperatòries en pacients sotmesos a cirurgia no cardíaca.⁶⁹ En aquesta metaanàlisi hi ha gran variabilitat pel què fa al moment d'extracció de la mostra (varia entre el preoperatori immediat i els 21 dies preoperatoris) així com també en el valor llindar que s'utilitza (entre 40 i 189 pg/mL pel BNP i 201 i 533 pg/mL pel NT-proBNP). S'estima, també segons el mateix estudi, que al voltant d'un 25% dels pacients quirúrgics tindrien un BNP preoperatori elevat (IC 95%, 20,1 - 30,4%). En cirurgia vascular, els nivells preoperatoris elevats d'aquests biomarcadors serien potencialment útils com a predictors de MACE i mortalitat a curt i llarg termini, comparables al valor predictiu d'altres proves diagnòstiques com per ex. l'ecocardiografia.⁷⁰ A més a més, hi ha estudis que suggereixen que el BNP preoperatori aportaria informació pronòstica independent més enllà de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre.⁷⁷

L'habilitat del BNP preoperatori de predir les CCV perioperatòries probablement rau en el fet que és un marcador molt sensible als canvis de la funció ventricular, tant sistòlica com diastòlica, de manera que variacions mínimes en la funció ventricular induïdes per la isquèmia miocardiàica transitòria produïrien canvis en els nivells d'aquest marcador.

En una revisió sistemàtica, el valor plasmàtic preoperatori que millor s'associa al risc de mort i IAM no mortal als 30 dies de la cirurgia no cardíaca es de 92 ng/L pel BNP i de 300 ng/L pel NT-proBNP.¹³

La major part dels estudis que avaluen el BNP com a predictor de risc de CCV en cirurgia no cardíaca s'han dut a terme en pacients de cirurgia vascular⁷⁸⁻⁸⁰ o bé en

cirurgia urgent o emergent⁸¹⁻⁸⁴ i manquen estudis que ho avaluïn en la resta de procediments de risc programats.

No hi ha en l'actualitat cap índex de risc que inclogui el valor basal preoperatori del BNP per estratificar el risc de CCV perioperatòries ni tampoc s'ha comparat el valor predictiu d'aquest biomarcador amb la resta dels índexs de risc.

1.5.3 Taxa de filtració glomerular estimada (eGFR)

La insuficiència renal crònica s'associa a un augment de la morbimortalitat cardiovascular tant a la població general⁸⁵ com a la població quirúrgica.⁸⁶ Ja l'any 1999 Lee *et al.* van identificar la creatinina preoperatòria > 2 mg/dL com a predictor de risc independent de CCV,³ resultat que també s'ha demostrat en estudis posteriors com per ex. l'estudi ANESCARDIOCAT.^{4,7}

Segons la National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease i altres guies posteriors, la creatinina sola no es considera com un bon índex per avaluar la taxa de filtració glomerular i per tant, no és prou adequada per al diagnòstic de la insuficiència renal crònica. Actualment el millor índex per avaluar la funció renal es considera que és la eGFR.^{85,87-89}

Tots els índexs de risc de CCV perioperatòries que hi ha fins ara i que consideren la insuficiència renal crònica com a predictor de risc, fan servir el valor de la creatinina plasmàtica per definir la insuficiència renal.⁸⁶ La concentració sèrica de creatinina pot estar afectada per factors extrarenals i valors normals de creatinina no sempre són sinònim de funció renal normal.⁸⁵ La filtració glomerular ha de disminuir fins a pràcticament a la meitat del normal per tal que els valors de creatinina sèrica augmentin per sobre del rang normal. A més a més, amb la reducció de la massa muscular associada a l'edat disminueix la producció de creatinina, de manera que la concentració plasmàtica de creatinina no reflecteix la reducció de la eGFR associada a l'envelliment i valors normals de creatinina podrien correspondre a una baixa filtració

glomerular.⁸⁵ Encara que la reducció de la eGFR associada a l'envelliment es consideri un procés normal o fisiològic, aquesta disminució en la funció renal s'ha demostrat que és igualment un predictor independent de CCV i mortalitat.⁹⁰⁻⁹²

En una subanàlisi de l'estudi ANESCARDIOCAT, es va veure que si es tenia en compte la eGFR en lloc de la creatinina per definir la insuficiència renal, el nombre de pacients amb insuficiència renal preoperatòria augmentava considerablement. Així doncs, només un 3,7% dels pacients inclosos tenien creatinina plasmàtica preoperatòria de ≥ 2 mg/dL, mentre que per contra hi havia un 23% de pacients amb eGFR < 60 mL/min/1,73m². Aquest estudi va demostrar que les MACCE perioperatòries augmentaven conforme disminuïa la eGFR amb un increment molt més notable de MACCE a partir de eGFR < 45 mL/min/1,73m².⁵² Aquest resultat era consistent amb resultats d'estudis previs realitzats a la població general no quirúrgica.⁹³

Per tots aquests motius exposats, i donat que cada vegada s'intervenien pacients d'edats més avançades, pensem que un índex de risc que tingui en compte la eGFR en comptes de la creatinina, seria molt més acurat per avaluar els risc de CCV perioperatòries. Aquest índex, ara per ara, no existeix.

1.5.4 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La diabetis mellitus és la més freqüent de les malalties metabòliques a Europa amb una prevalença del 6,4% al 2010 i amb un increment previst de fins al 7,7% al 2030,⁵ sobretot a costa de la DM tipus 2 que representa el 90 % dels casos.

La DM, per la seva associació amb la malaltia arterioescleròtica, constitueix un factor de risc molt important d'IAM, d'AVC i d'insuficiència cardíaca. Segons la OMS, el 50% dels pacients amb DM tipus 2 moren de malaltia cardiovascular.

Està àmpliament acceptat que els pacients diabètics tenen un risc perioperatori incrementat de CCV, d'infeccions i de complicacions de la ferida quirúrgica i, tenen una

major estada hospitalària i una major mortalitat perioperatòria.^{94,95} El LRCRI va trobar que la DM insulíndependent era un predictor de risc independent de MACE perioperatòries; en canvi a l'estudi ANESCARDIOCAT això no va quedar demostrat.^{3,7}

Hi ha evidència experimental a favor del paper de la glucèmia pròpiament com a factor de risc de complicacions postoperatòries. En presència de malaltia arterioescleròtica, la hiperglucèmia pot incrementar transitòriament les concentracions circulants de factors protrombòtics afavorint les CCV en el perioperatori.⁹⁶

No és infreqüent que els pacients diabètics sotmesos a cirurgia tinguin malaltia cardiovascular arterioescleròtica no diagnosticada que es posi en evidència amb l'estrès quirúrgic, el qual desencadena la hiperglucèmia i a més afavoreix l'estat protrombòtic contribuint a l'aparició de CCV.

No obstant això, no queda clar si les complicacions perioperatòries associades a la DM són degudes a un mal control glucèmic preoperatori, a hiperglucèmies agudes en el context perioperatori, o bé a la morbiditat crònica relacionada amb la DM de llarga durada o bé a una combinació de tots aquests factors.⁹⁷

La determinació aïllada de la glucèmia no és un bon indicador del grau de control metabòlic, ja que aquesta pot variar molt al llarg d'un mateix dia i d'un dia per l'altre. En canvi, la determinació de l'Hb glicosilada (HbA1c), és un marcador fiable del control glucèmic del pacient dels últims 2-4 mesos. S'ha vist que nivells elevats d'HbA1c preoperatoris s'associen a una major morbimortalitat en pacients quirúrgics i en pacients crítics,⁹⁸ però no tots els estudis han trobat aquesta correlació.

Amb la determinació de l'HbA1c preoperatòria, podríem identificar pacients amb DM no coneguda i amb risc de patir CCV perioperatòries. D'altra banda, ens permetria d'identificar aquells pacients diabètics mal controlats que podrien tenir un major risc de patir complicacions. Si es confirmés una correlació entre una HbA1c elevada i un pitjor pronòstic quirúrgic, en un futur la detecció preoperatòria dels pacients mal

controlats possibilitaria la optimització del control metabòlic preoperatòriament i reduir-ne el risc de complicacions.

Fins ara, els diferents índexs de risc de CCV perioperatòries només han identificat la DM insulíndependent com a predictor de MACE. Pensem que un mal control metabòlic de la glucèmia podria ser també un factor a tenir en compte a l'hora de valorar el risc CV perioperatori i per tant que el valor de l'HbA1c pot influenciar sobre el risc de complicacions. Si bé hi ha estudis que han demostrat que els pacients que tenen millor control de la glucèmia, amb menys fluctuacions i variabilitat, tenen menys risc de complicacions, els estudis que avaluen l'HbA1c preoperatòria amb la incidència de MACE són escassos i la majoria d'ells retrospectius.

1.6 Justificació de l'estudi actual

El fet que hi hagi tanta variabilitat a l'hora de predir les CCV perioperatòries entre els diferents índexs de risc podria ser degut no només a les diferències entre les poblacions estudiades i a l'evolució de les tècniques quirúrgiques al llarg dels anys, sinó també a què hi ha molta variabilitat en el tipus de complicacions que avalua cada un dels índexs i en el temps de seguiment. Cap d'aquests índexs s'ha desenvolupat per predir específicament la lesió miocardiaca aguda perioperatòria i cap d'ells no ha incorporat els biomarcadors com a predictors de risc. Per aquests motius creiem que és necessari desenvolupar un índex que s'adapti millor a les circumstàncies actuals i que permeti identificar millor els pacients de més risc de lesió miocardiaca aguda perioperatòria. En funció dels nostres resultats ens plantejem descriure un algoritme d'avaluació-actuació en front dels pacients de risc de CCV que s'hagin de sotmetre a cirurgia no cardíaca.

2 HIPÒTESIS

1. Els índexs actuals de predicció de complicacions perioperatòries (Lee Revised Cardiac Risk Index, NSQIP-MICA, ANESCARDIOCAT, Surgical Apgar Score, ASA Physical Status) no són útils per predir la lesió miocardiàca aguda perioperatòria.
2. La determinació de biomarcadors basals millorarà la predicció del risc de la lesió miocardiàca aguda perioperatòria i ajudarà a discriminar els pacients tributaris de seguiment seriat amb troponines.

3 OBJECTIUS DE L'ESTUDI

3.1 Objectiu principal

- Avaluar si els índexs actuals de predicció de complicacions perioperatòries i la determinació preoperatòria dels biomarcadors cardíacs són útils per identificar aquells pacients amb més risc de patir una lesió miocardiaca aguda perioperatòria i desenvolupar un índex de risc per predir aquesta complicació.

3.2 Objectius secundaris

1. Validar els índexs de predicció de complicacions cardiovasculars perioperatòries descrits en els últims 25 anys en una població quirúrgica de risc cardiovascular del moment actual i comparar-ne la seva habilitat discriminatòria.
2. Avaluar la hsTnT basal, l'NT-proBNP basal, la taxa estimada de filtració glomerular preoperatòria i l'hemoglobina glicosilada com a possibles predictors de risc de complicacions cardiovasculars perioperatòries i de lesió miocardiaca aguda perioperatòria.
3. En funció dels resultats obtinguts, descriure un algoritme d'avaluació en els pacients de risc de complicacions cardiovasculars que s'hagin de sotmetre a cirurgia no cardíaca per seleccionar aquells individus que més es beneficiarien d'un monitoratge postoperatori de troponines

4 MATERIAL I MÈTODES

4.1 Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi de cohorts prospectiu i unicèntric. Es van incloure consecutivament pacients adults considerats de risc de patir complicacions cardiovasculars perioperatòries, sotmesos a cirurgia major no cardíaca amb una estada hospitalària prevista després de la cirurgia de més de 24 hores.

El període d'inclusió de pacients va ser des de maig de 2017 fins a maig de 2019.

4.2 Lloc de l'estudi

Es va dur a terme a l'Hospital del Mar, un hospital universitari de tercer nivell ubicat a Barcelona, Catalunya.

L'estudi es va desenvolupar en el marc d'un projecte institucional per la millora de la qualitat assistencial (Projecte Estrella) anomenat "Projecte per a la millora en el diagnòstic i pronòstic de la lesió miocardiaca associada a la cirurgia no cardíaca" que va ser aprovat pel CEIm-Parc de Salut Mar, #2017/7193 i registrat al ClinicalTrials.gov. (NCT03133260). Per realitzar aquesta Tesi Doctoral es va dissenyar una ampliació del projecte amb el títol "Anàlisi i validació dels predictors de risc de complicacions cardiovasculars majors peroperatòries" també aprovat pel CEIm-Parc de Salut Mar, #2018/8016/I.

4.3 Consideracions ètiques

La recerca es va dur a terme d'acord amb els principis de la Declaració de Helsinki.⁹⁹

Tots els pacients van rebre informació oral i escrita de l'estudi i van donar el seu consentiment per escrit i signat.

4.4 Participants

Es van incloure tots els homes i dones de 45 anys o més programats consecutivament a l'Hospital del Mar de cirurgia major no cardíaca electiva de risc intermedi o alt, amb estada hospitalària prevista de més de 24 hores per raons quirúrgiques, als quals se'ls realitzava anestèsia general o regional espinal, i que a més complien els següents criteris d'inclusió i no complien els criteris d'exclusió:

4.4.1 Criteris d'inclusió

1. Qualsevol pacient de 45 anys o més programat de cirurgia d'alt risc de MACCE.
2. Qualsevol pacient de 45 anys o més programat de cirurgia de risc intermedi de MACCE que complís un dels dos criteris següents;

2.1. Que el pacient tingués algun dels següents antecedents mèdics:

- història de cardiopatia isquèmica
- història de malaltia cerebrovascular
- història d'insuficiència cardíaca
- història de malaltia vascular arterial perifèrica
- història de tromboembolisme pulmonar

2.2 Que el pacient complís com a mínim 2 dels següents criteris:

- DM tractada farmacològicament
- Insuficiència renal crònica amb filtrat glomerular estimat < 45 mL/min/1,73m²
- Capacitat funcional < 4 METs o capacitat funcional no avaluable*
- Sagnat intraoperatori > 600mL**

* **Capacitat funcional:** S'estimava l'estat funcional del pacient mitjançant l'avaluació de l'habilitat per dur a terme les activitats de la vida diària i l'activitat física mitjançant l'interrogatori dirigit del pacient i se n'enregistraven els equivalents metabòlics (METs). Un MET correspon a la quantitat de consum d'O₂ (VO₂) d'un pacient de 70 Kg i 40 anys assegut en repòs i equival a 3,5 mL/kg/min.¹⁰⁰ Es considerava que la capacitat funcional era ≥ 4 METs si era capaç de pujar 2 trams d'escala sense parar per dispnea o dolor toràcic.⁴⁶ Si el pacient tenia limitada la capacitat funcional per impotència funcional de les extremitats, claudicació intermitent o alguna altre motiu físic, es considerava com a capacitat funcional no avaluable.

** En aquest supòsit, al tractar-se d'una variable intraoperatòria, els pacients s'inclouïen al finalitzar la cirurgia.

4.4.2 Criteris d'exclusió

- Negativa del pacient a participar a l'estudi
- Cirurgia major ambulatoria
- Gestació
- Un nou procediment quirúrgic en un pacient ja inclòs prèviament a l'estudi

4.5 Cirurgies incloses a l'estudi

Es van incloure cirurgies de risc alt i intermedi per a CCV perioperatòries basant-nos en la classificació que fan les guies de la ESC/ESAIC del 2014.⁵ A les guies, la endoarteriectomia de caròtida en estenosi simptomàtica es considera de risc intermedi i l'asimptomàtica es considera de baix risc; nosaltres vam incloure les dues cirurgies com a alt risc.

4.5.1 Cirurgies d'alt risc

- Cirurgia d'aorta oberta
- Cirurgia vascular major
- Cirurgia de revascularització de l'extremitat inferior (cirurgia d'artèria ilíaca i derivació o *bypass* arterial de l'extremitat inferior)
- Amputació major (amputació supracondíla i infracondíla)
- Cirurgia de caròtida (endoarteriectomia)
- Cirurgia pancreàtica-duodenal
- Resecció hepàtica
- Cirurgia del conducte biliar
- Esofagectomia
- Resecció adrenal (feocromocitoma)
- Cistectomia total
- Pneumonectomia
- Cirurgia ginecològica citoreductora (Debulking)

4.5.2 Cirurgies de risc intermedi

- Cirurgia intraperitoneal (cirurgia colorectal, cirurgia de budell, cirurgia gàstrica, colecistectomia, esplenectomia, cirurgia de l'hèrnia hiatal)
- Angioplàstia arterial perifèrica
- Reparació endovascular d'aneurisma d'aorta
- Cirurgia de cap i coll (laringectomia, dissecció cervical)
- Neurocirurgia major (craniotomia, craniectomia, cirurgia transesfenoidal, etc.)
- Cirurgia ortopèdica major (artroplàstia de maluc i de genoll, etc.)
- Cirurgia de raquis
- Cirurgia urològica major (prostatectomia radical, nefrectomia, nefroureterectomia)
- Cirurgia ginecològica major (histerectomia abdominal, cirurgia oncològica)

- Cirurgia toràcica major oberta i per videotoracoscòpia (lobectomia, segmentectomia)

4.6 Tècnica anestèsica

Tots els pacients van rebre anestèsia general i/o anestèsia regional neuroaxial (anestèsia subaracnoidal o anestèsia epidural) segons el criteri de l'anestesiòleg a càrrec del pacient.

4.7 Variables i recollida de dades

4.7.1 Variable principal de valoració

La variable principal de valoració era l'aparició d'una lesió miocardiaca aguda perioperatòria el dia de la cirurgia o durant els tres primers dies del postoperatori.

4.7.2 Variables secundàries de valoració

Com a variables secundàries de valoració es van enregistrar la mortalitat de qualsevol causa al cap de 30 dies de la intervenció quirúrgica i l'aparició de qualsevol MACCE també als 30 dies després de la cirurgia.

4.7.3 Definició de lesió miocardiaca aguda

La lesió miocardiaca aguda es va definir com la presència d'una determinació de hsTnT ≥ 30 ng/L acompanyada d'un augment i/o disminució dels valors seriat de la hsTnT de com a mínim el 20% respecte del valor basal de hsTnT.

El punt de tall de 30 ng/L es va definir d'acord amb la definició de l'estudi VISION.⁹

La definició dinàmica d'augment i/o disminució del 20% dels valors de la hsTnT respecte del valor basal es va escollir, d'acord amb la definició de Thygesen *et al.*,³⁰ per donar constància del caràcter agut de la lesió miocardiàca i diferenciar-la de la lesió miocardiàca crònica en aquells pacients que tenien ja prèviament una elevació crònica de hsTnT no diagnosticada.

4.7.4 Definició de lesió miocardiàca crònica

La lesió miocardiàca crònica es va definir com la presència d'un valor de hsTnT $\geq 30\text{ng/L}$, però en el qual qualsevol augment i/o disminució en els valors seriatos de hsTnT fos menor al 20% respecte del valor basal de hsTnT; és a dir, en el context d'uns valors de hsTnT persistentment elevats.³⁰

4.7.5 Definició de MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events)

Els MACCE es van definir com a qualsevol de les següents complicacions:⁷ (Annex 1)

- Aturada cardíaca no mortal
- Infart agut de miocardi
- Angina
- Insuficiència cardíaca congestiva
- Arrítmia de nova aparició
- Accident vascular cerebral
- Mort de causa cardiovascular
- Mort de causa cerebrovascular

4.7.6 Obtenció de mostres i determinació de biomarcadors

A tots els pacients se'ls hi va extreure una mostra sanguínia immediatament després de la inducció anestèsica per determinar els valors basals de hsTnT, NT-proBNP i

d'HbA1c. La eGFR es va obtenir de l'anàlisi preoperatoria calculada mitjançant la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine Equation* (CKD-EPI)^{85,88,101}.

En el postoperatori es van sol·licitar a tots els pacients noves determinacions de hsTnT a les 3 hores de la sortida de quiròfan i al primer, segon i tercer dia postoperatoris.

Les concentracions sèriques de les hsTnT es van mesurar amb l'assaig *Elecsys Troponin T-high sensitive STAT* (Roche Diagnostics; ref. 05092728190). Van ser analitzades en la plataforma *Cobas* (Roche Diagnostics; e411 i e601) amb els límits de detecció de 5 ng/L i 3 ng/L respectivament, i amb un 10% de coeficient de variació de 13 ng/L. El URL del percentil 99 per una població de referència sana era 14 ng/L.¹⁰²

Les concentracions sèriques de NT-proBNP es van mesurar amb l'immunoassaig *Elecsys proBNP II* (Roche Diagnostics; ref. 08836736190) i analitzades en la plataforma *Cobas* e411 i e601 (Roche Diagnostics). L'interval de detecció estava entre 10 pg/mL i 35.000 pg/mL.¹⁰³

4.7.7 Càlcul dels índexs de risc

A tots els pacients, el dia de la cirurgia, se'ls van calcular els següents índexs de risc de complicacions cardiovasculars:

- Lee Revised Cardiac Risk Index³
- NSQIP-MICA⁴
- ANESCARDIOCAT⁷
- Surgical Apgar Score⁵⁶

4.7.8 Recollida de dades

La recollida de dades preoperatòries es va realitzar a través de la revisió del document de la visita preanestèsica i de l'interrogatori del pacient en cas de dubte.

Les dades intraoperatòries eren recollides per l'anestesiòleg responsable del pacient durant el procediment quirúrgic mitjançant l'ompliment d'un document estructurat de recollida de dades intraoperatòries.

Les variables postoperatòries eren recollides pels investigadors de l'estudi mitjançant la revisió diària de la història clínica electrònica durant l'ingrés del pacient.

Als 30 dies de la cirurgia, els investigadors realitzaven una trucada telefònica al pacient o a un familiar directe per fer un interrogatori dirigit a detectar possibles MACCE. A la vegada, es revisava la història clínica electrònica hospitalària i de l'atenció primària amb el mateix objectiu.

Totes les dades es van enregistrar de manera anònima en una base de dades electrònica estructurada (Microsoft Access®, Microsoft Office software, Microsoft Corporation).

4.7.8.1 Dades preoperatòries

- Dades demogràfiques
- Antecedents patològics
- Tractament habitual del pacient
- Dades analítiques (hemoglobina, funció renal)
- Estat físic segons l'ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status)
- Capacitat funcional del pacient (METs)
- Estat funcional del pacient (independent / parcialment dependent / totalment dependent per les activitats bàsiques de la vida diària)

4.7.8.2 Dades intraoperatories

- Tipus de procediment quirúrgic
- Tècnica anestèsica
- Durada de la intervenció quirúrgica
- Sagnat estimat intraoperatori
- Transfusió d'hemoderivats
- Paràmetres hemodinàmics: Pressió arterial i freqüència cardíaca a l'arribada a quiròfan, pressió arterial mitja més baixa, freqüència cardíaca més baixa, inestabilitat hemodinàmica, taquicàrdia (freqüència cardíaca > 100 batecs per min), bradicàrdia (freqüència cardíaca < 40 batecs per min)
- Determinació basal de hsTnT, NT-proBNP i HbA1c
- Complicacions intraoperatories (MACCE)

4.7.8.3 Dades postoperatories

- hsTnT a les 3h postoperatories, primer, segon i tercer dia postoperatoris
- Paràmetres hemodinàmics
- Temperatura a l'arribada a la Unitat de recuperació postanestèsica (URPA) o a la Unitat de reanimació quirúrgica (REA)
- SpO₂ més baixa durant els primers 3 dies
- Temps d'estada a la URPA /REA
- Transfusió d'hemoderivats
- Necessitat de reingrés després de l'alta hospitalària
- Complicacions postoperatories (MACCE) fins als 30 dies postoperatoris

Es feia un ECG a tots els pacients en el postoperatori immediat a l'arribada a la URPA o a la REA. També es realitzava un ECG en qualsevol altre moment en què es considerés necessari, per exemple en tots els pacients en els quals se'ls detectava un valor de hsTnT \geq 30 ng/L.

Si es diagnosticava una lesió miocardiàca aguda, s'avaluava al pacient per detectar la presència de com a mínim una de les característiques per diagnosticar l'IAM segons la 4a definició de l'IAM (dolor de característiques isquèmiques, canvis isquèmics a l'ECG, aparició d'ones Q a l'ECG, evidència d'alteracions segmentàries de la contractilitat a l'ecocardiograma).³⁰ També es realitzava una consulta al cardiòleg, el qual era el responsable últim de fer el diagnòstic de l'IAM.

4.7.9 Variables candidates a factors de risc

Les variables, possibles candidates a ser factors de risc de lesió miocardiàca, es van escollir basant-nos en estudis publicats prèviament.^{7,9,20,21,52,104}

4.7.9.1 Variables demogràfiques i clíniques

Es van incloure dades demogràfiques i variables clíniques com l'antecedent de malaltia arterial coronària, insuficiència cardíaca, malaltia cerebrovascular, insuficiència renal crònica, DM, malaltia arterial perifèrica, embolisme pulmonar, hipertensió, ritme cardíac que no fos sinusal o malaltia valvular cardíaca; ECG preoperatori anormal (criteris d'hipertrofia ventricular esquerra, bloc de branca esquerra o alteracions del segment ST o de l'ona T); capacitat funcional expressada en METs; estat funcional preoperatori expressat com a grau de dependència funcional; valor d'hemoglobina preoperatoria; i altres variables preoperatories, incloent els valors basals dels biomarcadors.

Com a variables candidates també es van tenir en compte variables intraoperatories com les pèrdues hemàtiques estimades, la transfusió de concentrats d'hematies, el tipus d'anestèsia, la durada de la cirurgia i paràmetres hemodinàmics.

Totes les variables valorades com a potencials candidates es poden veure a la Taula 6 i les seves definicions a l'Annex 2.

4.7.9.2 Valors de tall dels biomarcadors

El valor de tall per la concentració basal de hsTnT com a candidata a factor de risc es va establir en ≥ 14 ng/L, valor que correspon al URL del percentil 99 per una població de referència sana.³⁰ Aquest punt de tall està també basat en un estudi de Weber *et al.* que va trobar que un nivell basal de hsTnT > 14 ng/L era un predictor independent potent d'una variable composta de CCV majors i mort.¹²

El valor de tall per l'NT-proBNP es va establir en ≥ 300 pg/mL perquè aquest llinar, en una revisió sistemàtica,¹³ va demostrar ser un fort predictor de mort i IAM no mortal als 30 dies de la cirurgia i a més a més és el llinar que recomanen les guies de la *Canadian Cardiovascular Society* per identificar aquells pacients que necessitarien seguiment seriats de troponines en el postoperatori.¹⁶

El valor de tall de la eGFR es va establir en < 45 mL/min/1,73m² perquè a l'estudi ANESCARDIOCAT es va demostrar que per sota d'aquest valor les MACCE perioperatòries augmenten de manera molt significativa.⁵²

4.8 Anàlisi estadística

4.8.1 Grandària de la mostra

La grandària de la mostra es va basar en el número de cirurgies de risc intermedi i alt que es realitzen habitualment en el nostre centre en un període de 2 anys. D'acord amb estudis previs, basant-nos en una incidència de lesió miocardiàca perioperatòria d'entre el 8% i el 20% depenent de la població estudiada,^{9,105} nosaltres esperàvem incloure aproximadament 1000 pacients i detectar entre 100 i 200 casos de lesions miocardiàques agudes durant un període de reclutament de dos anys consecutius.

Considerant una prevalença de lesió miocardiàca del 15%, la grandària mínima de mostra necessària per desenvolupar un model de predicció clínica seria de

796 pacients amb almenys 120 casos de lesió miocardiàca, assumint una diferència acceptable en l' R^2 ajustada aparent de 0,05 i un marge d'error en l'estimació de la intercepció de 0,05.¹⁰⁶

4.8.2 Comparativa entre els diferents índexs de risc i biomarcadors

Per analitzar el rendiment dels diferents índexs de risc (LRCRI, NSQIP-MICA, ANESCARDIOCAT, SAS i ASA) i biomarcadors (hsTnT basal, NT-proBNP basal, eGFR preoperatòria i HbA1c) com a predictors de MACCE i lesió miocardiàca aguda perioperatòries vàrem calcular el valor de l'àrea sota la corba (estadístic-C) de cada un d'ells. Es van considerar estadísticament significatius els IC de l'estadístic-C que no contenien el 0,5 i per tant el valor de la P era inferior a 0,05.

4.8.3 Avaluació dels predictors de risc

Per avaluar l'associació dels factors de risc amb l'aparició de la lesió miocardiàca aguda es va realitzar un anàlisi bivariable no ajustat mitjançant la prova t per les variables contínues i la prova exacta de Fisher o la prova χ^2 per les variables categòriques. Es van estimar també les *odds ratio* (OR) bivariable i els IC del 95%. Es va avaluar la col·linealitat entre variables categòriques mitjançant la prova de Cramer (entre les variables nominals) o el β -coeficient Tau de Kendall (entre les variables ordinals).

El model de regressió logística es va construir utilitzant un procediment de selecció escalonat cap enrere (*backward stepwise selection procedure*) amb la lesió miocardiàca aguda com a variable dependent. Els predictors independents s'entraven si s'identificava una associació significativa ($P < 0,1$) en l'anàlisi bivariable i la col·linealitat era baixa (coeficient de correlació $< 0,25$). A cada pas s'utilitzava el test de *log likelihood ratio* per avaluar un potencial predictor. El valor de tall per eliminar una variable es va establir en un nivell de significació estadística de 0,05. També es van calcular els OR ajustats i els IC del 95% per cada una de les variables.

Per evitar el sobreajustament (*overfitting*), l'excés d'optimisme (*overoptimism*) i per tal d'obtenir una validació interna del model fiable, es va utilitzar un mètode de *Bootstrap* que va generar un total de 2.000 mostres, de manera que cada una d'elles incloïa la mostra total de l'estudi menys un pacient, derivada d'una selecció aleatòria amb substitució. Sobre aquestes 2.000 mostres es va replicar el model final i es van obtenir els IC del 95%. També es va aplicar la validació encreuada de 10 iteracions (*10-fold cross validation*) per confirmar la robustesa del model. Ambdós mètodes estimen el grau en què la predicció del model pot ser excessivament optimista. Quan es coneix el grau de biaix (excés d'optimisme), aquest es pot restar dels índexs de rendiment del model original. També es va utilitzar un mètode de remostratge amb selecció de variables pas a pas, on el coeficient β es va calcular fent servir totes les variables independents seleccionades en cada mostra de *bootstrap*. La robustesa del model i per tant la fiabilitat dels predictors en el nostre model final es van estimar amb l'IC del 95% del coeficient β derivat del *bootstrap*.

Es van mantenir com a predictors fiables aquells predictors en els quals l'IC del 95% de la mostra de *bootstrap* indicava significació estadística ($P < 0,05$). El calibratge es va mesurar amb l'estadístic de bondat d'ajust d'Hosmer-Lemeshow i mitjançant el traçat de la freqüència observada versus la freqüència predita pel model (gràfic de calibratge, *calibration plot*). Per avaluar l'habilitat del model de predir i discriminar entre pacients amb i sense lesió miocardiàca es va utilitzar l'estadístic-C expressat com a percentatge (l'àrea sota la corba de rendiment diagnòstic, AUC-ROC) i es va identificar l'índex de Youden com al punt de tall amb el millor balanç entre sensibilitat i especificitat. També es va calcular l'índex de Brier, la correlació de rang de Somers Dxy, la pendent, la intercepció i el coeficient de Nagelkerke R^2 .

A continuació es va construir una anàlisi de la corba de decisió (*decision curve analysis*) del benefici net (*net benefit*, BN) sobre un rang de llindars de probabilitat de lesió miocardiàca per avaluar la utilitat clínica del model i, d'aquesta manera, ajudar al clínic a decidir si sol·licitar o no troponines seriades en el postoperatori en un pacient determinat. El BN mesura la diferència de proporcions entre veritables positius (VP) i falsos positius (FP) per un determinat llindar de probabilitat.¹⁰⁷ Aquesta anàlisi es va

utilitzar per comparar intervencions; en el nostre cas, la realització de hsTnT seriades guiada pel model predictiu versus la determinació de hsTnT seriades a tots o a cap dels pacients.

Les anàlisis es van realitzar amb el software R Project, versió 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Es van fer servir 4 paquets estadístics: *pmsampsize*, *rms*, *pROC* i *rmda*.

5 RESULTATS

5.1 Descripció de la mostra

D'un total de 766 pacients que complien els criteris d'inclusió, hi va haver 15 pacients que van declinar la seva participació a l'estudi o que no es van incloure per problemes logístics (manca de personal investigador). Hi va haver 2 pacients que es van excloure perquè finalment se'ls va realitzar un procediment quirúrgic diferent al previst inicialment. I per últim, se'n van excloure 17 per no disposar dels seus biomarcadors basals o del seguiment seriati de hsTnT postoperatori. Per tant, finalment es varen analitzar les dades de 732 pacients que corresponien al 95,5% del total dels pacients elegibles. Figura 4.

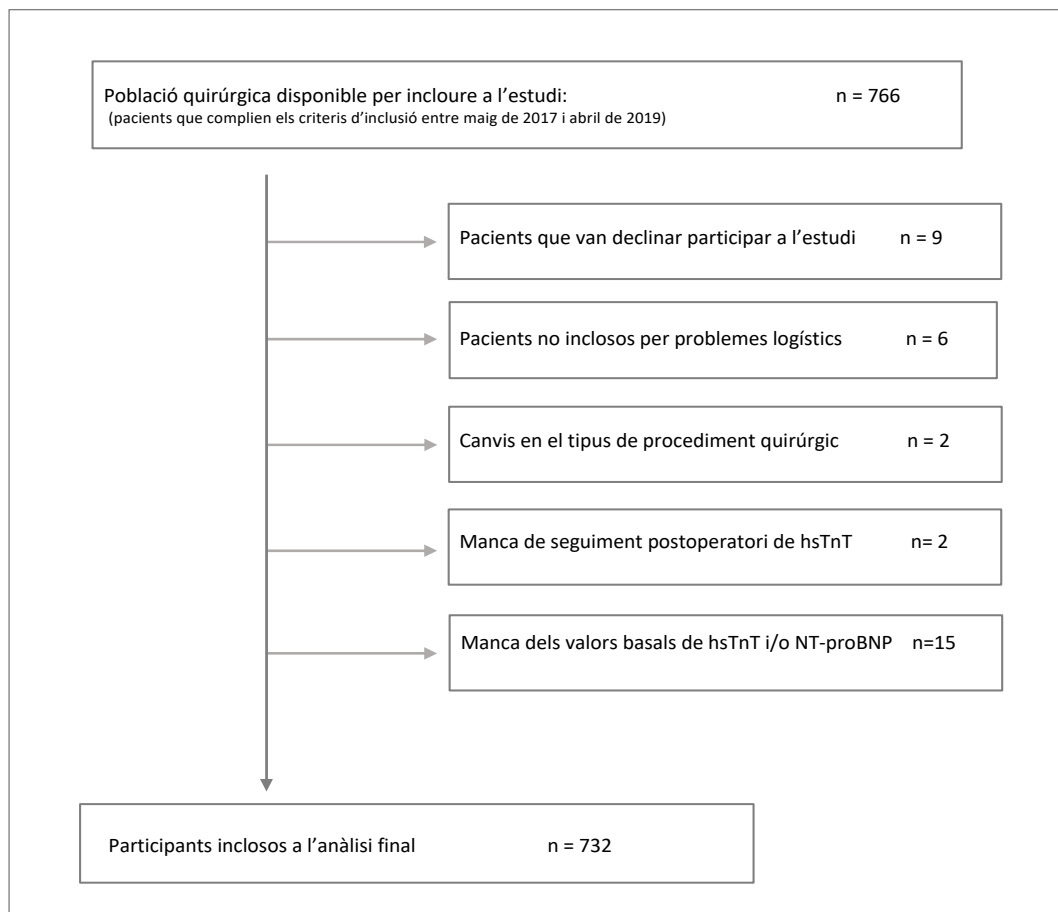


Figura 4. Diagrama de flux

D'aquests 732 pacients analitzats, 308 (42,1%) tenien les hsTnT basals elevades (≥ 14 ng/L) i 273 (37,3%) tenien el NT-proBNP basal elevat (≥ 300 pg/mL) (Taula 6). Hi va haver 196 pacients (26,8%) que tenien elevats els valors basals dels dos biomarcadors.

5.1.1 Lesió miocardiàca

La lesió miocardiàca aguda es va detectar en 161 pacients (22%). D'aquests, 146 (90,7%) no van presentar cap signe ni símptoma dels requerits per complir els criteris diagnòstics de l'infart agut de miocardi segons la 4a definició universal de l'IAM. Dels pacients que presentaven hsTnT basal elevada, 135 (43,8%) van desenvolupar una lesió miocardiàca aguda, 30 (9,7%) van ser diagnosticats de lesió miocardiàca crònica i els 143 (46,4%) restants amb valors basals elevats d'hsTnT van tenir valors postoperatoris entre 14 i 29 ng/L i, per tant, segons la nostra definició, no van ser diagnosticats de lesió miocardiàca. Figura 5.

Del total de pacients diagnosticats de lesió miocardiàca aguda, gairebé el 84% (135 pacients) tenien ja valors basals de hsTnT elevats (≥ 14 ng/L), en comparació amb el 30% (173 pacients) dels que no van presentar lesió miocardiàca aguda ($P < 0,001$). L'NT-proBNP basal elevat també va ser més prevalent en els pacients amb lesió miocardiàca aguda que en els que no tenien lesió miocardiàca (61,5% vs. 30,5%, $P < 0,001$). A més a més, els pacients amb lesió miocardiàca aguda eren més grans i tenien més comorbiditats cardiovasculars preoperatòries. Taula 6.

Taula 6. Anàlisi bivariàble per a predictors independents de la lesió miocardiàca aguda

Variables candidates	Número total de pacients (n=732)	Pacients sense lesió miocardiàca (n=571)	Pacients amb lesió miocardiàca (n=161)	Valor P
Variables preoperatòries				
Homes, [n (%)]	489 (66,8)	371 (65)	118 (73,3)	0,059
Edat, anys, mediana (percentil 25-75)	72 (64 - 78)	71 (63 - 77)	75 (69 - 82)	<0,001
IMC, kg/m ² , mediana (percentil 25-75)	26,8 (24,0 - 30,1)	26,7 (24,1 - 30,1)	27,2 (24,1 - 30,1)	0,596
Estat funcional, ¹ [n (%)]				<0,001
Independent	589 (80,4)	478 (83,7)	111 (69,0)	
Parcialment dependent	125 (17,1)	80 (14,0)	45 (28,1)	
Totalment dependent	18 (2,5)	13 (2,3)	5 (3,1)	
Hàbit tabaquic, [n (%)]				0,041
Mai	247 (33,7)	193 (34,0)	54 (33,5)	
Actiu	182 (24,9)	153 (26,8)	29 (18,0)	
Exfumador	303 (41,4)	225 (39,4)	78 (48,4)	
Malaltia arterial coronària, [n (%)]	190 (26)	142 (24,9)	48 (30,0)	0,222
Bypass coronari, [n (%)]				0,148
<5 anys	37 (5,1)	27 (4,7)	10 (6,2)	
>5 anys	54 (7,4)	37 (6,5)	17 (10,6)	
Stent coronari, [n (%)]	67 (9,2)	50 (8,8)	17 (10,6)	0,536
Antecedent d'insuficiència cardíaca, [n (%)]	81 (11,1)	46 (8,1)	35 (21,7)	< 0,001
Arrítmia cardíaca preoperatòria, ¹ [n (%)]	136 (18,4)	85 (15,1)	49 (30,4)	<0,001
ECG anòmal (Hipertròfia ventricular esquerra, bloc de branca esquerra, anomalies del ST-T), [n (%)]	169 (23,1)	126 (22,1)	43 (26,7)	0,244
Malaltia valvular cardíaca, ¹ [n (%)]	106 (14,5)	69 (12,1)	37 (23)	0,001
Capacitat funcional (METs < 4 o no avaluable), [n (%)]	228 (31,1)	146 (25,6)	82 (50,9)	< 0,001
Malaltia arterial perifèrica, [n (%)]	270 (36,9)	196 (34,3)	74 (46)	0,007
Hipertensió pulmonar, ¹ [n (%)]	29 (4,0)	14 (2,5)	15 (9,3)	<0,001
Antecedent de tromboembolisme pulmonar, [n (%)]	17 (2,3)	13 (2,3)	4 (2,5)	0,775
Antecedent d'AVC o AIT, [n (%)]	136 (18,6)	108 (18,9)	28 (17,4)	0,731
MPOC, [n (%)]	137 (18,7)	101 (17,7)	36 (22,4)	0,208
Hipertensió, [n (%)]	520 (71,0)	384 (67,3)	136 (84,5)	<0,001

	Número total de pacients (n=732)	Pacients sense lesió miocardiàica (n=571)	Pacients amb lesió miocardiàica (n=161)	Valor P
Diabetis mellitus que requereix tractament, [n (%)]	282 (38,5)	203 (35,6)	79 (49,1)	0,002
Dislipèmia, [n (%)]	416 (56,8)	320 (56)	96 (59,6)	0,471
Malaltia hepàtica, [n (%)]	24 (3,3)	22 (3,9)	2 (1,2)	0,132
Insuficiència renal crònica, [†] [n (%)]	188 (25,7)	111 (19,4)	77 (47,8)	<0,001
eGFR (CKD-EPI), [†] mL/min / 1.73m ² , mediana (percentil 25-75)	75 (57 - 89)	78 (62 - 90)	59 (40 - 81)	<0,001
eGFR < 60 mL / min / 1.73 m ² , [n (%)]	204 (28,0)	123 (21,7)	81 (50,3)	<0,001
eGFR < 45 mL / min / 1.73 m ² , [n (%)]	96 (13,2)	46 (8,1)	50 (31,1)	<0,001
Hemoglobina preoperatòria, g/dL, [†] mediana (percentil 25-75)	13,2 (11,5 - 14,6)	13,3 (11,8 -14,8)	12,3 (10,7 -14,0)	<0,001
Anèmia (<12 g/dL en dones; < 13 g/dL en homes), [n (%)]	294 (40,2)	202 (35,4)	92 (57,1)	<0,001
Estat físic ASA, [†] [n (%)]				<0,001
2	181 (24,7)	167 (29,2)	14 (8,7)	
3	507 (69,3)	376 (65,8)	131 (81,4)	
4	44 (6,0)	28 (5,0)	16 (9,9)	
Pressió arterial mitja basal preoperatòria, mmHg, mediana (percentil 25-75)	102,7 (93,3-113,3)	101,7 (92,5-112,7)	105,3 (96,0-116,3)	0,022
Freqüència cardíaca basal preoperatòria, batecs/min, mediana (percentil 25-75)	72 (64 - 80)	72 (64 - 80)	72 (64 - 82)	0,533
hsTnT basal ≥ 14 ng/L [n (%)]	308 (42,1)	173 (30,3)	135 (83,9)	<0,001
NT-proBNP basal, pg/mL, mediana (percentil 25-75)	173 (73 - 557)	142 (64,5 - 362)	557 (155 - 1490)	0,001
NT-proBNP basal ≥ 300 pg/mL, [n (%)]	273 (37,3)	174 (30,5)	99 (61,5)	<0,001
Colesterol basal, mg dl ⁻¹ , mediana (percentil 25-75)	142 (116 -171)	144 (119 -173)	134 (108 - 158)	0,002
HbA1c, %, mediana (percentil 25-75)	5,8 (5,4 - 6,5)	5,7 (5,3 - 6,4)	5,8 (5,4 - 6,8)	0,161

	Número total de pacients (n=732)	Pacients sense lesió miocardiàcia (n=571)	Pacients amb lesió miocardiàcia (n=161)	Valor P
Variabls intraoperatòries				
Risc quirúrgic [n (%)]				0,242
Risc alt	407 (55,6)	324 (56,7)	83 (51,6)	
Risc intermedi	325 (44,4)	247 (43,3)	78 (48,4)	
Especialitat quirúrgica [n (%)]				<0,001
Vascular	250 (34,5)	178 (31,17)	72 (44,7)	
Duodeno-pancreàtica i resecció hepàtica	106 (14,48)	95 (16,6)	11 (6,83)	
Esofagectomia	10 (1,36)	8 (1,40)	2 (1,24)	
Cirurgia general major abdominal	99 (13,5)	82 (14,36)	17 (4,34)	
Ginecològica	52 (7,10)	51 (8,93)	1 (0,62)	
Neurocirurgia	10 (1,36)	8 (1,40)	2 (1,24)	
Ortopèdica	49 (6,69)	33 (5,77)	16 (9,93)	
Cirurgia de columna vertebral	52 (7,10)	33 (5,77)	19 (11,8)	
Toràcica	25 (3,41)	19 (3,32)	6 (3,72)	
Urologia	78 (10,65)	63 (11,0)	15 (9,3)	
ORL	1 (0,13)	1 (0,17)	0 (0,0)	
Tipus d'anestèsia [n (%)]				0,516
General	421 (57,5)	338 (59,2)	83 (51,6)	
Neuroaxial	140 (19,1)	102 (17,9)	38 (23,6)	
General + neuroaxial	171 (23,4)	131 (22,9)	40 (24,8)	
Durada de la cirurgia, min, mediana (percentil 25-75)	205 (141-285)	206 (141-283,5)	199,5 (144,8-290,5)	0,69
Pèrdues hemàtiques intraoperatòries, mL, mediana (percentil 25-75)	200 (100-400)	200 (100-400)	300 (200-500)	0,003
Transfusió d'hematies intraoperatòria, [†] [n (%)]	62 (8,5)	37 (6,5)	25 (15,5)	0,001
Inestabilitat hemodinàmica intraoperatòria, [n (%)]	137 (18,7)	95 (16,6)	42 (26,1)	0,013
Hipertensió intraoperatòria, [n (%)]	43 (5,9)	34 (6)	9 (5,6)	0,850
Hipotensió intraoperatòria, [n (%)]	65 (8,9)	43 (7,5)	21 (13)	0,061
Taquicàrdia intraoperatòria, [n (%)]	145 (19,8)	109 (19,1)	36 (22,4)	0,439
Bradicàrdia intraoperatòria, [n (%)]	54 (7,2)	39 (6,8)	15 (9,3)	0,31

Abreviatures: IMC, índex de massa corporal; ECG, electrocardiograma; METs, equivalents metabòlics; AVC, accident vascular cerebral; AIT, accident isquèmic transitori; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; eGFR, taxa de filtrat glomerular estimada; hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat; NT-proBNP, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; ORL, otorrinolaringologia.

[†] Variables que es varen rebutjar com a candidates a entrar al model de regressió logística per presentar elevada col·linealitat.

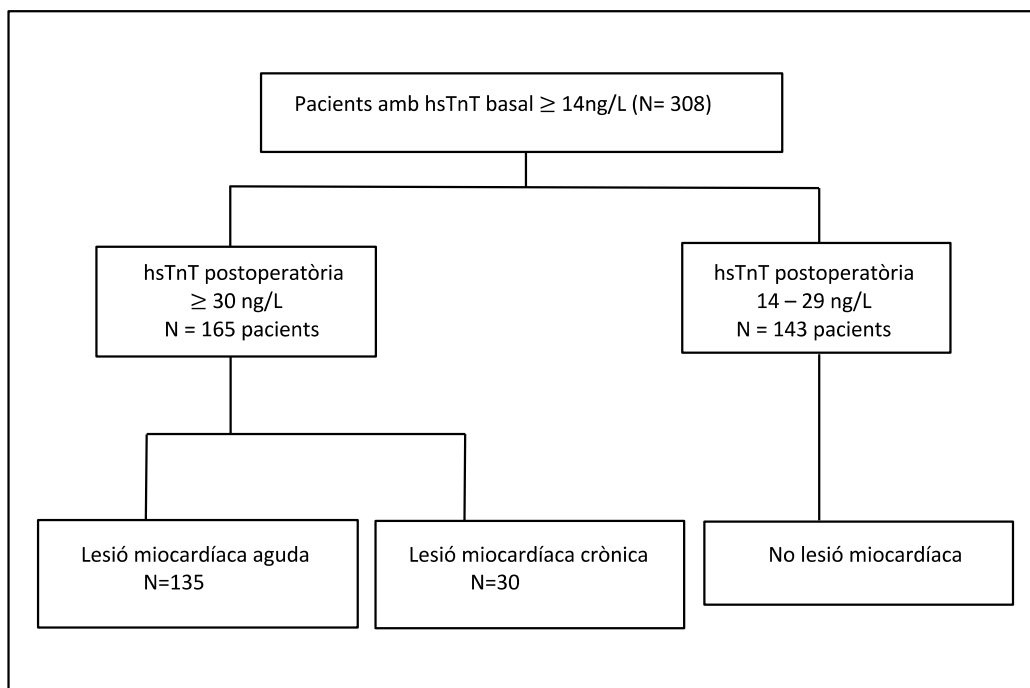


Figura 5. Diagrama de flux que mostra el diagnòstic de la lesió miocardiàcia en els pacients amb concentracions basals de troponina T d'alta sensibilitat (hsTnT) elevades, tots ells amb determinació seriada de hsTnT en el postoperatori per detectar la lesió miocardiàcia aguda.

5.1.2 MACCE i mortalitat als 30 dies

Als 30 dies de la cirurgia, la incidència de MACCE va ser del 9,6% (70 pacients) i la mortalitat va ser del 1,8% (13 pacients). Hi va haver 16 pacients que van presentar més d'una MACCE. Els pacients amb lesió miocardiàcia aguda van experimentar més MACCE que aquells sense lesió miocardiàcia (23,6% [38 pacients] vs. 5,6% [32 pacients], $P < 0,001$), però no vàrem trobar diferències significatives en la mortalitat (3,1% en els pacients amb lesió miocardiàcia aguda vs. 1,4% en els pacients sense lesió, $P = 0,173$). A la Taula 7 es descriuen els tipus de MACCE observades als 30 dies i la seva incidència.

Taula 7. Taula descriptiva de les MACCE observades i la seva incidència als 30 dies

MACCE [n (%)]	Número total de pacients (n=732)	Pacients sense lesió miocardiàica (n=571)	Pacients amb lesió miocardiàica (n=161)	Valor P
IAM	15 (2%)	0 (0)	15 (9,3)	<0,001
Angina cardíaca	10 (1,4)	6 (1,1)	4 (2,5)	0,235
ICC	28 (3,8)	12 (2,1)	16 (9,9)	<0,001
Arrítmia de nova aparició	25 (3,4)	13 (2,3)	12 (7,5)	0,005
AVC/AIT	7 (0,9)	5 (0,9)	2 (1,2)	0,647
Aturada cardíaca no mortal	5 (0,7)	0 (0)	5 (3,1)	<0,001
Mort de causa cardíaca	2 (0,3)	1(0,2)	1 (0,6)	0,392
Mort de causa cerebrovascular	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	0,568

Abreviatures: IAM, infart agut de miocardi; ICC, insuficiència cardíaca congestiva; AVC, accident vascular cerebral; AIT, accident vascular cerebral transitori.

5.2 Validació dels diferents índexs de risc de CCV perioperatòries en la població quirúrgica actual per la predicció de MACCE i MINS

La Taula 8 descriu la distribució dels pacients de la nostra mostra segons els diferents índexs de risc.

Taula 8. Distribució dels pacients en funció dels índexs de risc

Índexs de risc	Número total de pacients (n=732)	Pacients sense lesió miocardiàcia (n=571)	Pacients amb lesió miocardiàcia (n=161)	Valor P
LRCRI, [n (%)]	<i>n=731</i>	<i>n=570</i>	<i>n=161</i>	<i><0.001</i>
No factors de risc	112 (15.3)	84 (14.7)	28 (17.4)	
1 factor de risc	365 (49.9)	297 (52.1)	68 (42.2)	
2 factors de risc	184 (25.2)	149 (26.1)	35 (21.7)	
≥ 3 factors de risc	70 (9.6)	40 (7.0)	30 (18.7)	
Surgical Apgar Score [n (%)]	<i>n=717</i>	<i>n=560</i>	<i>n=157</i>	<i>0.009</i>
0—4	29 (4.0)	16 (2.9)	13 (8.3)	
5—8	555 (77.5)	437 (78)	118 (75.2)	
9—10	133 (18.5)	107 (19.1)	26 (16.5)	
ANESCARDIOCAT, [n (%)]	<i>n=732</i>	<i>n=571</i>	<i>n=161</i>	<i><0.001</i>
Risc molt baix	231 (31.8)	199 (34.8)	32 (19.9)	
Risc Baix	251 (34)	212 (37.1)	39 (24.2)	
Risc intermedi	150 (20.5)	98 (17.2)	52 (32.3)	
Risc alt	100 (13.7)	62 (10.9)	38 (23.6)	
NSQIP-MICA,	<i>n=730</i>	<i>n=570</i>	<i>n=160</i>	
% de risc [mediana (percentil 25-75)]	0.87 (0.37 - 1.43)	0.76 (0.31 - 1.30)	1.34 (0.79 - 1.88)	<i><0.001</i>

Abreviatures: LRCRI, Lee Revised Cardiac Risk Index; NSQIP-MICA: National Surgical Quality Improvement Program-Myocardial Infarction Cardiac Arrest

5.2.1 Índexs de risc i predicció de les MACCE

D'entre els cinc índexs de risc analitzats per la predicció de MACCE (sense incloure la lesió miocardiàcia aguda), el que va mostrar el millor rendiment predictiu a la nostra població de risc va ser l'NSQIP-MICA, amb una habilitat discriminatòria moderada (estadístic-C de 0,67; IC 95% 0,62-0,73). Taula 9.

Taula 9. Àrea sota la corba de la ROC dels índexs de risc com a predictors de MACCE (sense lesió miocardiàica)

estadístic -C				
Índexs de risc	AUC	Limit inferior IC 95%	Limit superior IC 95%	Valor P
LRCRI	0,54	0,47	0,61	0,261
Surgical APGAR score	0,55	0,48	0,62	0,188
ANESCARDIOCAT	0,61	0,54	0,68	0,002
NSQIP-MICA	0,67	0,62	0,73	<0,001
ASA physical status	0,61	0,55	0,67	0,002

Abreviatures: AUC, àrea sota la corba; ROC, Receiver Operating Characteristic; IC, interval de confiança; LRCRI, Lee Revised Cardiac Risk Index; NSQIP-MICA: National Surgical Quality Improvement Program-Myocardial Infarction Cardiac Arrest.

5.2.2 Índexs de risc i predicció de la lesió miocardiàica aguda

D'entre els cinc índexs de risc analitzats per la predicció de la lesió miocardiàica aguda, els que van mostrar el millor rendiment predictiu a la nostra població de risc van ser l'NSQIP-MICA i l'ANESCARDIOCAT, ambdós amb una habilitat discriminatòria moderada. Taula 10.

Taula 10. Àrea sota la corba de la ROC dels índexs de risc com a predictors de la lesió miocardiàica aguda

estadístic -C				
Índexs de risc	AUC	Limit inferior IC 95%	Limit superior IC 95%	Valor P
LRCRI	0,54	0,48	0,60	0,129
Surgical APGAR score	0,54	0,48	0,59	0,180
ANESCARDIOCAT	0,65	0,60	0,70	< 0,001
NSQIP-MICA	0,67	0,62	0,72	<0,001
ASA physical status	0,61	0,56	0,66	<0,001

Abreviatures: AUC, àrea sota la corba; ROC, Receiver Operating Characteristic; IC, interval de confiança; LRCRI, Lee Revised Cardiac Risk Index; NSQIP-MICA: National Surgical Quality Improvement Program-Myocardial Infarction Cardiac Arrest.

5.3 Avaluació dels biomarcadors com a predictors de MACCE i lesió miocardiàca aguda

5.3.1 Biomarcadors i predicció de MACCE

D'entre els 4 biomarcadors analitzats per la predicció de MACCE (sense incloure la lesió miocardiàca aguda), el que va mostrar el millor rendiment predictiu a la nostra població de risc va ser la eGFR amb una habilitat discriminatòria moderada. Taula 11.

Taula 11. Àrea sota la corba de la ROC dels biomarcadors com a predictors de MACCE (sense lesió miocardiàca aguda)

Biomarcadors	estadístic -C			
	AUC	Limit inferior IC 95%	Limit superior IC 95%	Valor P
hsTnT	0,66	0,60	0,73	<0,001
NT-proBNP	0,66	0,59	0,72	<0,001
HbA1c	0,56	0,49	0,63	0,095
eGFR	0,69	0,63	0,75	<0,001

Abreviatures: AUC, àrea sota la corba; ROC, Receiver Operating Characteristic; hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat; NT-proBNP, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; HbA1c, hemoglobina glicosilada; eGFR, taxa de filtració glomerular estimada.

5.3.2 Biomarcadors i predicció de la lesió miocardiàca aguda

D'entre els 4 biomarcadors analitzats per la predicció de la lesió miocardiàca aguda, el que va mostrar el millor rendiment predictiu a la nostra població de risc va ser la hsTnT amb una bona habilitat discriminatòria (estadístic-C de 0,83; IC 95% 0,79-0,87). Taula 12.

Taula 12. Àrea sota la corba de la ROC dels biomarcadors com a predictors de la lesió miocardiàca aguda

estadístic -C				
Biomarcadors	AUC	Limit inferior IC 95%	Limit superior IC 95%	Valor P
hsTnT	0,83	0,79	0,87	<0,001
NT-proBNP	0,70	0,65	0,75	<0,001
HbA1c	0,53	0,48	0,59	0,207
eGFR	0,69	0,64	0,74	<0,001

Abreviatures: AUC, àrea sota la corba; ROC, Receiver Operating Characteristic; hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat; NT-proBNP, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; HbA1c, hemoglobina glicosilada; eGFR, taxa de filtració glomerular estimada.

5.4 Model multivariable de predicció de la lesió miocardiàca aguda perioperatòria

5.4.1 Anàlisi bivariàble: associació de la hsTnT basal ≥ 14 ng/L amb la lesió miocardiàca aguda perioperatòria

A l'anàlisi bivariàble es va observar una forta associació de la concentració basal elevada de hsTnT (hsTnT basal ≥ 14 ng/L) amb l'aparició de lesió miocardiàca aguda perioperatòria (OR 12,08; IC 95% 7,78-19,42).

5.4.2 Anàlisi bivariàble: associació de l'NT-proBNP ≥ 300 pg/mL amb la lesió miocardiàca aguda perioperatòria

La concentració basal elevada de NT-proBNP (NT-proBNP ≥ 300 pg/mL) també es va associar amb l'aparició de lesió miocardiàca aguda (OR 3,73; IC 95% 2,60-5,39).

5.4.3 Anàlisi bivariàble: associació de la hsTnT ≥ 14 ng/L i l'NT-proBNP ≥ 300 pg/mL amb les MACCE perioperatòries

Els valors basals elevats dels dos biomarcadors es van associar amb l'aparició de MACCE (incloent-hi la lesió miocardiàca aguda) als 30 dies, amb una OR de 8,7 (IC 95% 5,9-12,9) per la hsTnT ≥ 14 ng/L i de 3,3 (IC 95% 2,4-4,7) per l'NT-proBNP ≥ 300 pg/mL. També es va observar una associació dels valors basals elevats d'aquests biomarcadors amb l'aparició de MACCE als 30 dies si no s'hi incloïa la lesió miocardiàca aguda, amb una OR de 3,4 (IC 95% 1,9-5,7) per la hsTnT ≥ 14 ng/L i de 2,5 (IC 95% 1,5-4,1) per l' NT-proBNP ≥ 300 pg/mL.

5.4.4 Model multivariàble de predicció de la lesió miocardiàca aguda

Com que es va observar una associació molt forta entre la hsTnT basal elevada (hsTnT ≥ 14 ng/L) i l'aparició de la lesió miocardiàca aguda perioperatòria (OR 12,08; IC 95% 7,78-19,42), es va decidir no incloure aquesta variable en el model de regressió logística amb l'objectiu de detectar uns predictors independents addicionals de lesió miocardiàca aguda. La idea era que aquests altres predictors poguessin ser útils per detectar el risc de lesió miocardiàca aguda en aquells pacients que tenien hsTnT basals normals (< 14 ng/L).

El nostre model va identificar sis predictors independents addicionals de lesió miocardiàca aguda en la nostra cohort de 732 pacients. Cinc d'aquests predictors eren variables preoperatòries (edat, sexe masculí, eGFR < 45 mL/min/ $\cdot 1,73$ m², capacitat funcional < 4 METs o no avaluable i NT-proBNP ≥ 300 pg/mL), i el sisè era una variable intraoperatòria: la pèrdua sanguínia estimada. Totes sis variables es van preservar en més del 95% de les 2000 mostres generades pel mètode de *bootstrapping*. La Taula 13 ens mostra els OR i els coeficients β per cada un dels sis predictors.

Aquest model va aconseguir una bona discriminació amb una AUC de 0,77 (estadístic-C 0,77; IC 95% 0,73-0,81), és a dir, que si seleccionéssim aleatòriament a un pacient amb lesió miocardiàca aguda i a un pacient sense lesió, el nostre model

assignaria una probabilitat més alta de lesió miocardiàca aguda a aquell amb lesió miocardiàca el 77% de les vegades.

Taula 13. Odds ratios, IC 95% i Coeficients β pels 6 predictors independents identificats pel model de regressió

		Anàlisi bivariàble OR (IC 95%)	Anàlisi multivariàble OR (IC 95%)	Anàlisi multivariàble (IC 95%) Bootstrapping x 2.000
	Coefficient β	(n=732)	(n=726)	
Edat (anys)	0,030	1,05 (1,03 - 1,07)	1,03 (1,01 - 1,05)	(1,01 - 1,06)
Sexe (home)	0,589	1,48 (1,002 - 2,18)	1,80 (1,17 - 2,83)	(1,19 - 2,91)
eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²	1,169	5,11 (3,26 - 8,02)	3,22 (1,95 - 5,33)	(1,91 - 5,28)
METs < 4 o no avaluable	0,849	3,02 (2,10 - 4,36)	2,34 (1,56 - 3,49)	(1,52 - 3,42)
NT-ProBNP basal \geq 300 pg/mL	0,848	3,64 (2,53 - 5,24)	2,34 (1,54 - 3,55)	(1,55 - 3,52)
Pèrdues hemàtiques (mL)	0,001	1,001 (1,000 - 1,001)	1,001 (1,001 - 1,001)	(1,001 - 1,001)

Abreviatures: OR, odds ratio; IC, interval de confiança; eGFR, taxa de filtrat glomerular estimada; METs, equivalents metabòlics; NT-proBNP, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B.

El calibratge del model també va ser bo, $\chi^2=5,287$, $P=0,727$, prova de bondat d'ajust de Hosmer–Lemeshow.

D'acord amb els coeficients β derivats del model, el risc d'un individu de presentar lesió miocardiàca aguda perioperatòria es pot calcular de la següent manera: risc de lesió miocardiàca aguda = $1/(1 + e^{-\text{predictor lineal}})$. El predictor lineal que inclou els sis predictors de risc es calcula de la següent manera: $-5,092 + (0,029 \times \text{edat [anys]}) + (0,588 \times 1 \text{ si home}) + (1,169 \times 1 \text{ si eGFR} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2) + (0,849 \times 1 \text{ si METS} < 4 \text{ o no avaluable}) + (0,848 \times 1 \text{ si NT-proBNP} \geq 300 \text{ pg/mL}) + (0,0009 \times \text{pèrdua sanguínia intraoperatòria [mL]})$. La Figura 6 ens mostra el nomograma per aquest model.

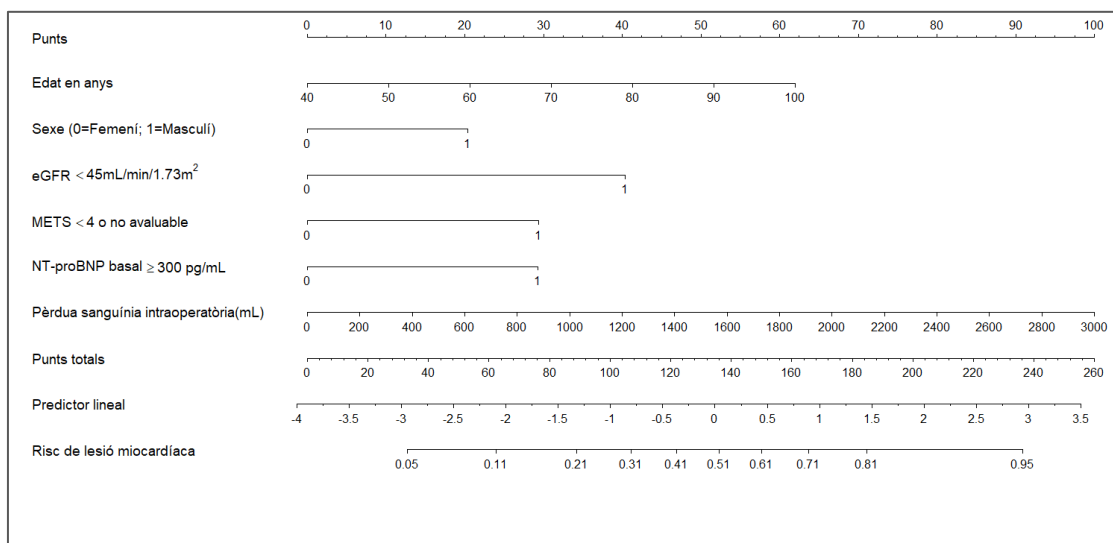


Figura 6. Nomograma per calcular el risc individual d'un pacient de patir una lesió miocardiàca aguda perioperatòria. Es calcula de la següent manera: 1) per cada variable contínua (ex. edat), anotar el número de punts assignats a l'escala del 0 al 100 (escala de punts); 2) afegir els punts que corresponen al 0 o al 1 per cada variable dicotòmica (ex. sexe femení = 0 = 0 punts, sexe masculí = 1 = 20 punts); 3) sumar tots els punts de cada variable per obtenir els punts totals i trobar el nivell de risc a l'última escala del nomograma (risc de lesió miocardiàca) que es correspon amb al número total de punts i 4) multiplicar aquest valor per 100 per expressar aquest risc en percentatges.

Abreviatures: eGFR, taxa de filtració glomerular estimada; METs, equivalents metabòlics; NT-proBNP, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B.

A la Figura 7, el *Panell A* ens mostra l'AUC del model i el llindar de probabilitat predit pel model amb el millor balanç entre sensibilitat i especificitat (índex de Youden) que correspon al 20,3%. El *Panell B* de la figura mostra el traçat de calibratge, que ens indica un calibratge gairebé perfecte. El *Panell C* mostra la corba de decisió on s'observa com el BN de fer el seguiment postoperatori de troponines aplicant el nostre model, comparat amb un abordatge de monitoratge de hsTnT postoperatori per tothom, comença a partir d'un risc individual del 7%.

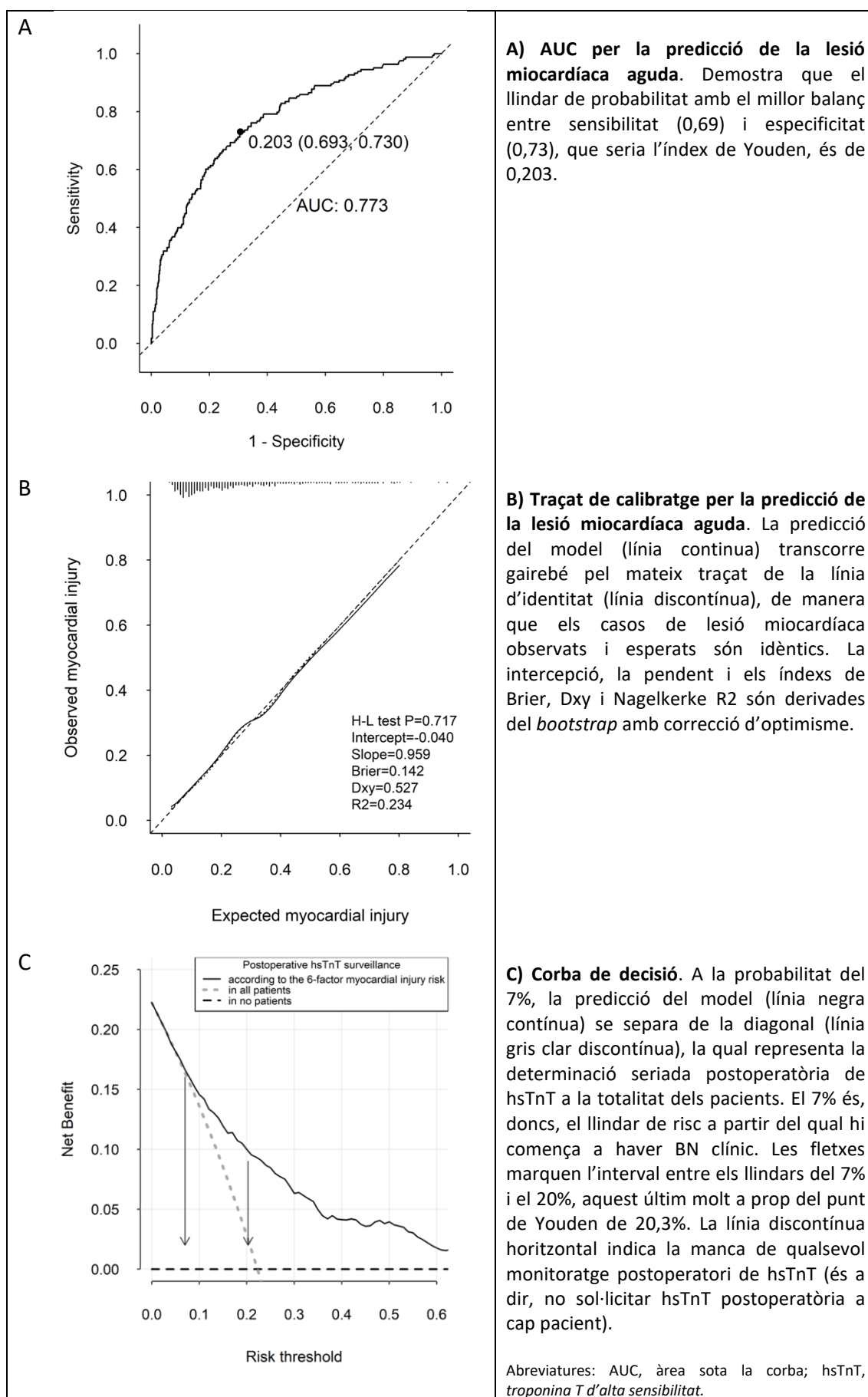


Figura 7. Discriminació del model, traçat de calibratge i corba de decisió.

La Figura 8 mostra la relació entre VP i FP en tot el rang de llindars de risc. Aquesta figura compara el benefici de fer la determinació basal preoperatoria de hsTnT i continuar amb el monitoratge seriati postoperatori en funció de la probabilitat de VP i FP per cada llindar de risc.

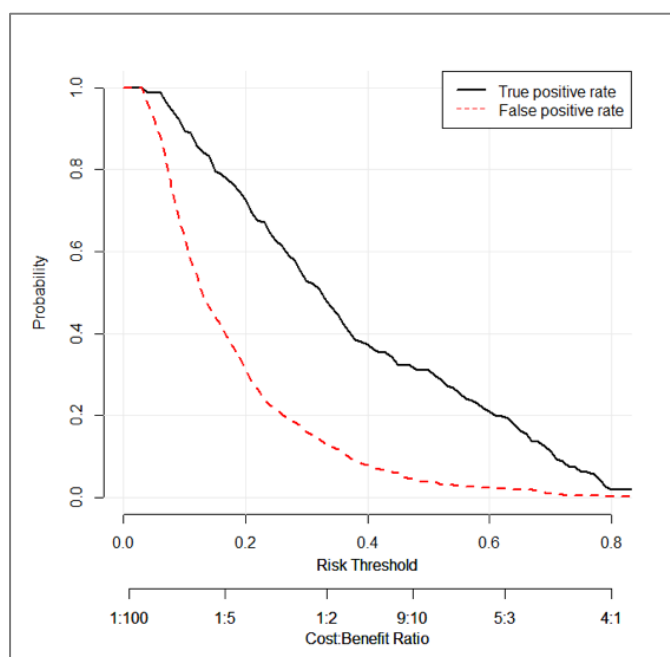


Figura 8. Relació entre veritables positius i falsos positius en tot el rang de llindars de risc. Aquesta figura compara el benefici de fer la determinació basal preoperatoria de hsTnT i continuar amb el monitoratge seriati postoperatori en funció de la probabilitat de VP i FP per cada llindar de risc.

La Taula 14 compara el rendiment diagnòstic derivat de la corba ROC del model complet (amb sis factors de risc) per a tres llindars de probabilitat.

La Taula 15 mostra el rendiment del model en la validació interna pel mètode de *bootstrapping* i el mètode de validació encreuada de 10 iteracions incloent l'índex de Brier, la correlació de rang de Somers Dxy, la pendent, la intercepció i el coeficient de Nagelkerke R².

Taula 14. Estadístics de rendiment predictiu derivats de la corba ROC del model de 6 factors de risc i de l'anàlisi de la corba de decisió per a tres llindars de probabilitat.

	Llindar de probabilitat 7%	Llindar de probabilitat 15%	Llindar de probabilitat 20%
Sensibilitat [% (IC 95%)]	96,3 (92,0 - 98,6)	79,4 (72,3 - 85,4)	73,1 (65,6 - 79,8)
Especificitat [% (IC 95%)]	17,6 (14,6 - 21,0)	56,1 (51,8 - 60,2)	69,4 (65,4 - 73,2)
Valor predictiu positiu [% (IC 95%)]	24,8 (21,4 - 28,4)	33,8 (28,9 - 38,8)	40,3 (34,6 - 46,2)
Valor predictiu negatiu [% (IC 95%)]	94,4 (88,1 - 97,9)	90,6 (87,0 - 93,6)	90,2 (86,9 - 92,8)
Raó de probabilitat positiva	1,2 (1,1 - 1,2)	1,8 (1,6 - 2,0)	2,4 (2,0 - 2,8)
Raó de probabilitat negativa	0,2 (0,1 - 0,5)	0,4 (0,3 - 0,5)	0,4 (0,3 - 0,5)
Taxa de precisió: (VN+VP/N)	0,35	0,61	0,70
BN de tractar-los a tots	0,164 (0,13 - 0,198)	0,085 (0,048 - 0,122)	0,028 (-0,011 - 0,067)
BN del model	0,166 (0,134 - 0,201)	0,119 (0,09 - 0,154)	0,1 (0,072 - 0,134)
VP : FP	1: 13,3	1: 5,6	1: 4
BN addicional	0,002	0,034	0,072
Vigilància innecessària evitada [%]	3,5	19,4	28,9

Abreviatures: AUC, àrea sota la corba (area under the receiver operating characteristic curve); BN, benefici net; FP: falsos positius; IC: interval de confiança; VP, veritables positius; VN, veritables negatius.

Taula 15. Rendiment del model en la validació interna pel mètode de *bootstrapping* i el mètode de validació encreuada de 10 iteracions

	Original model	Optimism-corrected bootstrap (x 2000 subsamples)	Bias corrected index after 2000 bootstrap subsamples	Optimism-corrected cross validation (10 fold)	Bias corrected index after 10 fold cross validation
Sommers' Dxy	0,5405	0,0178	0,5227	0,0125	0,5281
Nagalkerke R2	0,2457	0,0208	0,2249	0,0166	0,2291
Intercept	0,0000	0,0589	-0,0589	0,0717	-0,0717
Slope	1,0000	0,0566	0,9434	0,0243	0,9757
Brier	0,1388	-0,0038	0,1426	-0,0063	0,1451

5.5 Estratègia per optimitzar la vigilància amb troponines seriades postoperatòries

En funció dels resultats obtinguts en el nostre estudi, a l'hora de decidir si cal o no fer vigilància seriada de hsTnT en el postoperatori immediat en els pacients que s'han de sotmetre a cirurgia no cardíaca de risc intermedi o alt i que tenen malaltia CV coneguda o factors de risc CV, proposem el següent abordatge (algoritme il·lustrat a la Figura 9):

1. La determinació rutinària dels biomarcadors cardíacs basals (hsTnT i NT-proBNP) preoperatoris poc abans de la cirurgia.
2. Si un pacient té un valor basal d'hsTnT ≥ 14 ng/L, seria indicat fer seguiment seriats de troponines en el postoperatori durant les primeres 48-72 hores.
3. Si per contra el valor basal d'hsTnT és < 14 ng/L, aleshores caldria aplicar el nostre model de 6 predictors per estimar el risc individual de presentar una lesió miocardiàca aguda i, a partir del risc obtingut, decidir si val la pena o no fer el monitoratge postoperatori de les troponines valorant els riscos i beneficis de les potencials intervencions per cada pacient particular.

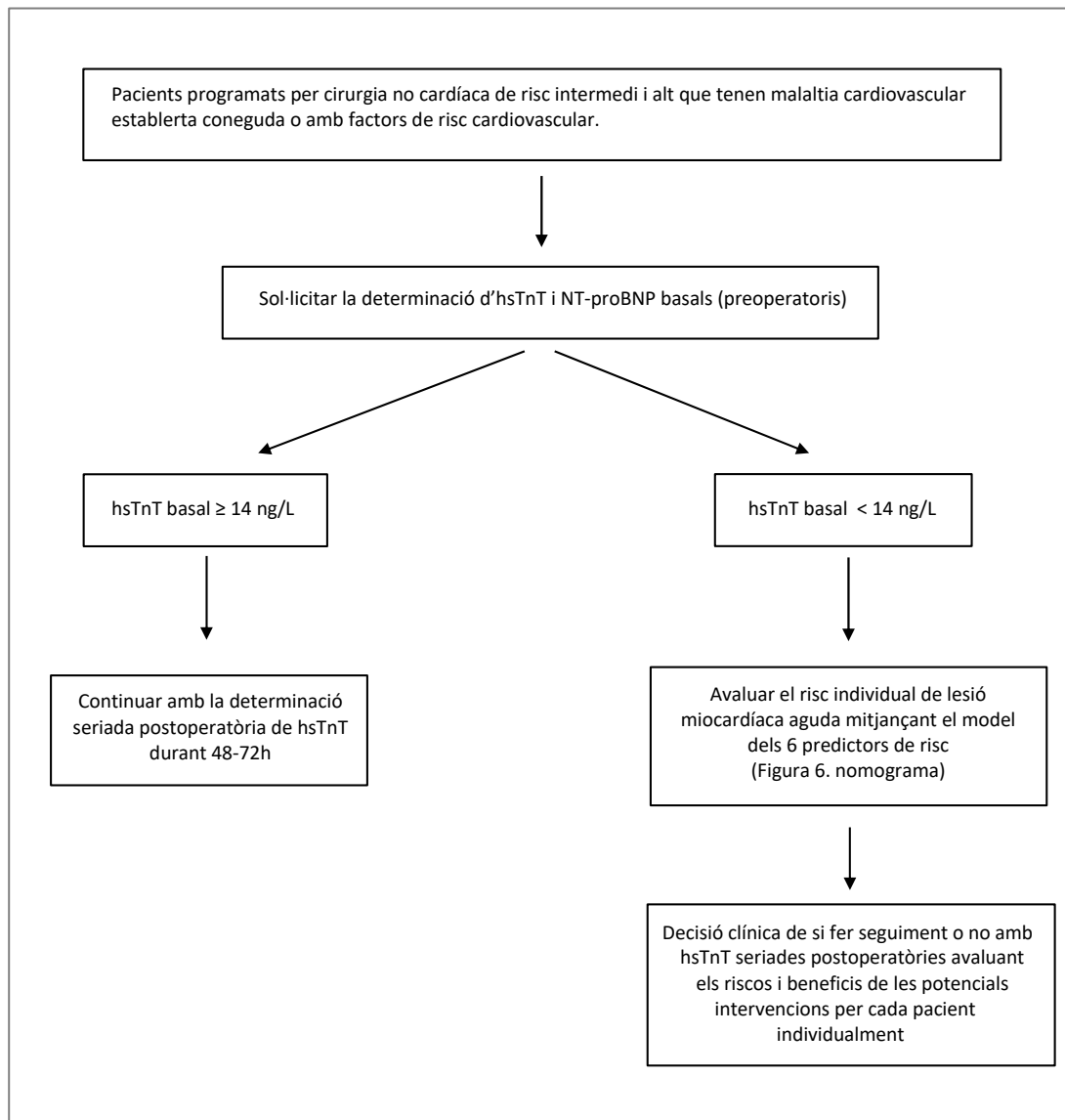


Figura 9. Proposta d'estratègia/algorithm de decisió per fer seguiment seriats postoperatori de hsTnT en pacients amb i sense hsTnT basal elevada.

Abreviatures: hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat; NT-proBNP, fracció aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B.

6 DISCUSSION

Les troballes principals del nostre estudi han estat les següents:

- 1) Els índexs de risc existents no són bons predictors de MACCE ni de lesió miocardiaca aguda en la població quirúrgica actual.
- 2) Hi ha una associació molt forta entre la concentració plasmàtica basal de hsTnT ≥ 14 ng/L i la lesió miocardiaca aguda perioperatòria (OR 12,08) en els pacients que s'intervenien de cirurgia de risc intermedi o alt i que tenen risc de MACCE.
- 3) Hem desenvolupat un model de predicció de risc amb 6 predictors independents per identificar pacients addicionals amb risc de patir una lesió miocardiaca aguda perioperatòria. El model té una bona discriminació (estadístic-C 0,77) i calibratge ($P=0,727$) i ens ajuda a prendre la decisió de si cal o no realitzar seguiment seriati de hsTnT en el postoperatori.

En el nostre estudi vàrem trobar una incidència de MACCE i mortalitat als 30 dies del 9,6% i de l' 1,8% respectivament, i una incidència de lesió miocardiaca aguda del 22%. A escala mundial, es calcula que la incidència de MACCE als 30 dies se situaria entre l'1% i el 7% dels pacients adults intervinguts de cirurgia no cardíaca, però aquesta dada és molt variable perquè depèn molt de la població estudiada, essent més elevada en aquells estudis on s'hi ha inclòs només pacients d'alt risc,^{6,20,21} i depèn també del tipus de CCV que es defineixin com a MACCE. La nostra incidència de MACCE del 9,6% correspondria a la d'una població de risc CV, tant per la patologia dels pacients inclosos com pel tipus de procediments quirúrgics (cirurgies de risc intermedi i alt de CCV) i està en concordança amb la incidència del 9,3% i el 15% descrits en estudis més recents.^{108,109} Pel que fa a la mortalitat observada en el nostre estudi, també se situaria dins del rang descrit per altres autors (entre l'1,1% i el 2,8%)^{24,47,108} en una població de característiques similars a la nostra.

Nosaltres vàrem trobar una incidència de lesió miocardiàca aguda del 22% que, tot i estar discretament per sobre del descrit a la literatura (entre el 13% i el 19,5%),^{24,40,110} pot considerar-se comparable als resultats dels altres autors, fet que reforça la validesa dels nostres resultats.

El primer objectiu del nostre estudi era validar els diferents índexs de risc descrits a la literatura (LRCRI, NSQIP-MICA, ANESCARDIOCAT, Surgical Apgar Score, ASA Physical Status) com a predictors de MACCE i lesió miocardiàca aguda en una població de risc CV en les circumstàncies actuals. Els nostres resultats varen demostrar que la majoria d'aquests índexs no són bons predictors de MACCE i que com a molt, l'NSQIP-MICA tindria una habilitat predictora moderada. Pel que fa a la predicció de la lesió miocardiàca aguda perioperatòria vàrem obtenir resultats similars que per la predicció de MACCE, amb la diferència que en aquest cas tant l'NSQIP-MICA com l'ANESCARDIOCAT tindrien una habilitat predictora moderada. Aquests resultats confirmarien la nostra primera hipòtesi de treball i pensem que aquest fet pot atribuir-se a diferents factors. En primer lloc, i el més evident, és que cap d'aquests índexs va ser creat per predir específicament la lesió miocardiàca aguda perioperatòria. Pel que fa a la predicció de les MACCE, un fet destacable seria que des de la creació d'aquests índexs de risc fins l'actualitat hi ha hagut una forta expansió de la cirurgia mínimament invasiva (cirurgia endovascular, laparoscòpia, etc.). Això ha comportat la reducció d'algunes de les complicacions, però a la vegada, ha fet que també s'intervinguin pacients amb més comorbiditats, de manera que la nostra mostra de pacients (dels anys 2017-2019) no és comparable a poblacions d'abans del 2000 (LRCRI)³ ni d'abans del 2007 (SAS)⁵⁶ ni del 2011 (ANESCARDIOCAT, NSQIP-MICA)^{4,7}. A més a més, tot i que algun autor ha suggerit que el SAS s'associaria a l'aparició de la lesió miocardiàca aguda,⁵⁰ el cert és que aquest índex va ser creat per predir complicacions perioperatòries en general i no només CCV.^{56,58,111} Fins i tot l'ASA physical status, que és la classificació més àmpliament utilitzada per valorar el risc perioperatori, no va ser creada amb aquesta finalitat, sinó com a una eina per tabular dades estadístiques relacionades amb l'estat basal dels pacients sotmesos a cirurgia. La seva habilitat per predir el risc individual d'un pacient és dubtosa i a més se li atribueixen moltes limitacions, la més important de les quals és la gran variabilitat

interindividual a l'hora de valorar-la.⁵⁹ A l'estudi ANESCARDIOCAT, un estudi multicèntric realitzat a Catalunya, l'habilitat discriminatòria per predir MACCE de l'índex ANESCARDIOCAT va ser més alta (estadístic-C de 0,76) que la del present estudi i la validació del LRCRI en la mateixa població ja va demostrar que aquest índex tenia una habilitat discriminatòria baixa (estadístic-C de 0,65).⁷ Des de la publicació de l'ANESCARDIOCAT han passat 11 anys i pensem que les diferències en l'habilitat discriminatòria que hem trobat en el present treball, podrien estar justificades pels canvis en els abordatges quirúrgics, l'envelliment de la població quirúrgica actual i en el fet que l'ANESCARDIOCAT només valorava les MACCE fins a l'alta hospitalària.

La segona hipòtesi del nostre estudi era que la determinació de biomarcadors preoperatoris milloraria la predicció del risc de lesió miocardiàca aguda perioperatòria. A excepció de l'HbA1c, els altres tres biomarcadors que vàrem analitzar (hsTnT, NT-proBNP i eGFR) tenen com a mínim la mateixa habilitat discriminatòria que l'NSQIP-MICA per predir les MACCE i els mateixos biomarcadors són superiors als índexs de risc (LRCRI, NSQIP-MICA, ANESCARDIOCAT, SAS i ASA physical status) per la predicció de la lesió miocardiàca aguda, sobretot la hsTnT amb un estadístic-C de 0,83.

En la determinació basal preoperatòria dels biomarcadors cardíacs vàrem trobar una alta prevalença de pacients amb valors basals elevats, tant de la hsTnT (42% dels pacients) com de l'NT-proBNP (37% dels pacients), percentatges que són consistents amb el descrit a la literatura.^{11,12,24,73} Vàrem trobar que la hsTnT basal estava elevada en gairebé el 84% dels nostres pacients que van presentar una lesió miocardiàca aguda i aquest percentatge és similar al 80% descrit per Puelacher *et al.*,²⁴ tot i que la incidència varia depenent dels estudis en funció del tipus de pacients inclosos, dels procediments quirúrgics, dels assajos de laboratori i del llindar de troponina utilitzat per definir la lesió miocardiàca aguda.^{24,25,37,112}

Vàrem trobar una associació molt forta entre la concentració plasmàtica basal de hsTnT ≥ 14 ng/L i el risc de lesió miocardiàca aguda perioperatòria (OR 12,08). Per aquest motiu, per al desenvolupament del model de predicció de risc, vàrem decidir no

incloure la hsTnT basal ≥ 14 ng/L en el model de regressió logística, ja que, degut a la seva forta associació amb la lesió miocardiaca aguda perioperatòria, hauria emmascarat a altres predictors de lesió miocardiaca que podrien ser útils per identificar a pacients addicionals tributaris de seguiment seriats de troponines en el postoperatori.

El nostre model predictor de lesió miocardiaca inclou 6 factors de risc: edat, sexe masculí, eGFR < 45 mL/min/1,73 m², capacitat funcional < 4 METs o no avaluable, NT-proBNP basal ≥ 300 pg/mL i la pèrdua sanguínia intraoperatòria.

Dos d'aquests predictors, l'edat avançada i el sexe masculí, són factors de risc CV a la població general¹¹³⁻¹¹⁵ i, a més, l'edat avançada també és un predictor d'IAM i aturada cardíaca perioperatòria a l'NSQIP-MICA.⁴

La insuficiència renal crònica és un predictor independent de MACCE perioperatòries en la majoria dels índexs de risc (LRCRI, ANESCARDIOCAT i NSQIP-MICA)^{3,4,7} i ja s'havia demostrat prèviament que la eGFR < 45 mL/min/1,73 m² es correspon amb el punt d'inflexió a partir del qual les MACCE perioperatòries augmenten significativament.⁵²

La capacitat funcional avaluada amb els METs també va entrar en el nostre model, tot i basar-se en l'autovaloració individual de l'activitat física, la qual és menys acurada que fer una prova d'exercici o l'avaluació mitjançant un qüestionari sistemàtic.¹¹⁶ No obstant això, dos estudis recents han demostrat que la capacitat funcional reportada pel propi pacient, al preguntar-li per les activitats físiques de la seva vida diària, es correlaciona amb els METs mesurats mitjançant les proves d'exercici cardiopulmonar¹¹⁷ i que la capacitat funcional reportada pel propi pacient i dicotomitada en major o menor de 4 METs s'associa de manera independent a l'aparició de MACCE intrahospitalàries i als 30 dies.¹¹⁸ En aquest sentit, la millora de la capacitat funcional del pacient mitjançant programes d'entrenament físic preoperatoris en el context d'un programa de prehabilitació multimodal potser podria aconseguir una reducció en la incidència de la lesió miocardiaca aguda, però manquen

estudis aleatoritzats que ho demostrin. Fins ara, amb aquests programes, s'ha pogut demostrar una reducció del risc de les complicacions perioperatòries en general.¹¹⁹

Les pèrdues hemàtiques intraoperatòries també són un predictor conegut de morbimortalitat perioperatòries.⁵⁶ La hipotensió, la taquicàrdia o l'anèmia causades pel sagnat poden desencadenar la isquèmia miocardiàca degut a un desequilibri entre l'aportació i la demanda d'O₂ al miocardi.³⁰ Tenint en compte això, els anestesiòlegs haurien d'aplicar-se en estratègies de prevenció i/o minimització del sagnat, o aconsellar als cirurgians que tinguin en consideració altres opcions quirúrgiques menys invasives per pacients d'alt risc quan s'anticipa un possible sagnat major. També s'haurien de tractar de manera més agressiva les alteracions hemodinàmiques associades al sagnat i, possiblement, adoptar l'indars per la transfusió menys restrictius.

Pel que fa al valor de l'NT-proBNP, fins on nosaltres sabem, mai abans s'havia estudiat com a predictor en la lesió miocardiàca aguda. Tot i que Duceppe *et al.*¹⁵ van identificar l'augment de l'NT-proBNP com a predictor de la variable composta de mort CV i MINS, aquesta associació es va observar per un rang ample de valors d'NT-proBNP i no per un valor absolut. En canvi, nosaltres vàrem trobar un punt de tall específic (≥ 300 pg/mL) que s'associava a la lesió miocardiàca aguda.

L'estudi VISION⁹ va identificar 12 predictors preoperatoris de MINS, la majoria dels quals estaven relacionats amb comorbiditats CV del pacient. Aquest estudi, però, va incloure una gran proporció de pacients de baix risc, no va mesurar els biomarcadors basals dels pacients i aplicava una definició de lesió miocardiàca basada només en un valor absolut de troponina T (> 30 ng/L).

Ni la DM insulíndependent, ni l'HbA1c, ni la malaltia coronària ni la insuficiència cardíaca que es van entrar inicialment en el model de regressió logística van demostrar ser predictors independents de lesió miocardiàca aguda. Pel que fa a la DM pensem que una explicació plausible seria que no és la malaltia en sí la que podria ser responsable del risc de lesió miocardiàca sinó el grau d'afectació dels òrgans diana per

la micro i macroangiopatia. Aquesta afectació orgànica quedaria reflectida en la eGFR, la hsTnT, l'NT-proBNP i la capacitat funcional del pacient. De manera similar, a la malaltia coronària i a la insuficiència cardíaca, els biomarcadors (hsTnT i NT-proBNP) alterats i la capacitat funcional, són un reflex del grau de gravetat i de descompensació de la malaltia i, per això, prevalen com a predictors.

Els nostres resultats donen suport a la mesura rutinària dels biomarcadors cardíacs preoperatoris poc abans de la cirurgia no cardíaca de risc intermedi o alt en aquells pacients que tenen factors de risc CV coneguts o malaltia CV establerta. Aquesta pràctica promet simplificar l'avaluació del risc. Pel clínic, nosaltres proposem el següent algoritme, il·lustrat a la Figura 9:

- 1) Si un pacient té un valor basal de hsTnT ≥ 14 ng/L, estaria indicat fer seguiment seriat de troponines en el postoperatori, però

- 2) Si el valor basal de la hsTnT és < 14 ng/L, aleshores hauríem d'aplicar el nostre model de predicció del risc de 6 factors per estimar el risc individual de presentar una lesió miocardiàca aguda i, a partir del risc obtingut, decidir si val la pena o no fer el monitoratge postoperatori de les troponines.

Per aquells pacients amb una hsTnT basal < 14 ng/L, la corba de decisió (Figura 7, Panell C) suggereix que el seguiment postoperatori de les troponines estaria indicat teòricament a partir d'un risc individual del 7%, on començaria el BN des del punt de vista estadístic. No obstant això, el clínic hauria de considerar un rang de llindars de probabilitat d'entre el 7% i el 20% entre els quals la relació entre VP i FP varia (Figura 8). El llindar de probabilitat s'utilitza per ajudar al clínic a sospesar el dany inherent de tenir FP versus el valor de diagnosticar lesions miocardiàques (VP). En el llindar del 7%, el monitoratge seriat de les troponines detectaria una sola lesió miocardiàca per cada 14 FP, una situació probablement insostenible en la majoria de centres hospitalaris. Per altra banda, en el llindar del 20% (a prop del punt de Youden on la relació VP:FP és més favorable), detectaríem un VP per cada 4 FP. Els clínics hauran d'utilitzar el seu

criteri per escollir el llindar pel monitoratge de les troponines postoperatòries que més s'ajusti a la relació de VP:FP que considerin més apropiada. Escollir un llindar de probabilitat elevada evitarà fer seguiments de molts pacients, però a expenses de detectar menys lesions miocardiàques. Quan se sospesen els beneficis i els riscos potencials del monitoratge de les troponines postoperatòries, creiem que la majoria dels clínics i pacients escollirien l'oportunitat d'identificar més CCV per sobre d'un possible dany causat per l'obtenció d'una mostra de sang. El model de 6 factors per avaluar el risc individual de lesió miocardiàca aguda en els pacients amb hsTnT basal < 14 ng/L ofereix el fonament per decidir, amb criteri, si fer el seguiment postoperatori de troponines; és a dir en aquells casos en què és més necessari i si els recursos institucionals ho permeten.

Hi ha autors que argumenten en contra de la determinació dels biomarcadors cardíacs preoperatoris i del monitoratge dels nivells de troponina postoperatoris. Aquests autors consideren que és una estratègia costosa econòmicament, que la majoria de centres no disposen dels recursos per fer un seguiment adequat de tants pacients i, que a més a més, tampoc està definida una estratègia clara del maneig dels pacients que presenten una lesió miocardiàca aguda en el perioperatori.^{17,38} Hi ha molt pocs estudis que avaluin les despeses i els beneficis d'implementar el monitoratge amb troponines. Hi ha dos estudis que avaluen la rendibilitat d'aquesta estratègia comparada amb l'atenció estàndard. Són estudis basats en models, ja que parteixen d'una mostra de pacients d'estudis no dissenyats inicialment amb aquest objectiu en els quals no es van recollir pròpiament les despeses dels recursos utilitzats. Un d'ells és del Canadà (pacients de l'estudi VISION al Canadà) i l'altre a Catalunya (pacients de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona). Tots dos estudis conclouen que el seguiment sistemàtic postoperatori de les troponines seria beneficiós i rendible (amb un cost econòmic addicional raonable pels beneficis que obtindríem en la salut dels pacients) en els pacients que tenen un risc elevat de lesió miocardiàca.^{120,121} Nosaltres argumentem a favor del nostre abordatge, que consisteix en afegir la determinació basal dels biomarcadors cardíacs a l'anàlítica rutinària preoperatoria dels pacients amb risc de MACCE (pacients amb factors de risc CV o malaltia CV establerta que s'hagin de sotmetre a cirurgia no cardíaca de risc intermedi o alt). Això no incrementaria el cost

de manera “desorbitada” i en canvi ens permetria acotar el nombre de pacients que realment necessitarien seguiment postoperatori. S’ha demostrat que la lesió miocardiaca s’associa a un major risc de MACCE i mortalitat, de tal manera que si som capaços d’identificar la lesió miocardiaca de forma precoç després de la cirurgia i proporcionar un monitoratge hemodinàmic i una vigilància més intensiva a aquests pacients, probablement aconseguirem reduir les complicacions o detectar-les més precoçment i reduir d’aquesta manera la despesa sanitària i el patiment del pacient. Malgrat tot, aquests aspectes són encara objecte de debat i, així queda reflectit a les guies recents de l’ESAIC sobre l’ús dels biomarcadors cardíacs (hsTnT i NT-proBNP) en l’avaluació del risc CV perioperatori.¹²²

6.1 Fortaleses de l’estudi

La principal fortalesa del nostre estudi és que aquest model prediu específicament la lesió miocardiaca aguda.

S’han desenvolupat molts models per predir MACCE en general,^{3,4,7,123} però no per la lesió miocardiaca en particular. Un grup va demostrar en un anàlisi *post-hoc* que la combinació dels valors preoperatoris dels biomarcadors cardíacs amb el LRCRI millorava l’habilitat predictiva de l’índex de Lee per l’infart de miocardi perioperatori després de cirurgia major.⁷³ En aquest estudi, però, l’habilitat per discriminar era més baixa (estadístic-C 0,71) que en el nostre model i a més no predeia la lesió miocardiaca.

Com a fortaleses addicionals del nostre estudi hi tenim el caràcter prospectiu del disseny i l’ampli espectre de cirurgies de risc intermedi i alt que s’hi van incloure. El seguiment fins als 30 dies va ser estricte i es van perdre molts pocs pacients.

També, la nostra definició de lesió miocardiaca aguda com a un canvi a partir del valor basal de la hsTnT i la consideració de la presència d’un patró dinàmic d’elevació i/o caiguda dels seus valors, evita classificar erròniament una lesió crònica com a lesió aguda.

A més a més, encara no hi ha establerta una definició universalment acceptada de la lesió miocardiàca perioperatòria, en el sentit en què no s'ha especificat clarament un punt de tall o un percentatge de canvi relatiu en el valor de la troponina respecte el valor basal per definir la lesió aguda.^{27,112} Un valor de tall de hsTnT elevat identificaria pacients amb un risc veritablement alt, mentre que un valor de tall baix identificaria pacients de molt baix risc que se sotmetrien a més proves a expenses d'obtenir-ne molt poc benefici i d'incrementar les despeses.¹⁷ En aquest sentit, el nostre protocol diagnòstic defineix la lesió miocardiàca perioperatòria a partir d'un valor de hsTnT per sobre de 30 ng/L, el qual és més alt que els 14 ng/L corresponents al URL del percentil 99.

6.2 Limitacions de l'estudi

El nostre estudi es va realitzar en un únic centre, l'Hospital del Mar, una limitació de la qual queda pendent ser demostrada en un futur la reproductibilitat i la generalització del nostre model fora de l'àmbit del nostre hospital (validació externa).

Una segona limitació seria la grandària de la mostra, que possiblement podria catalogar-se de modesta. La nostra anàlisi *ad-hoc* de la grandària de la mostra havia calculat la necessitat de reclutar 796 pacients i, com a mínim, 120 casos de lesió miocardiàca aguda per desenvolupar el model.¹⁰⁶ De totes maneres, nosaltres vàrem trobar una incidència de lesió miocardiàca (22%) més alta que l'esperada, i això contrarestaria l'efecte d'una grandària mostral discretament inferior. A més a més, en la validació interna del model, amb la correcció de l'excés d'optimisme (*overoptimism*) i sobreajustament (*overfitting*) pel mètode de *bootstrap*, es va confirmar que els 6 predictors que havíem identificat es mantenen en el model final.

7 CONCLUSIONS

A la nostra població de pacients de risc de CCV perioperatòries en cirurgia no cardíaca de risc intermedi i alt:

- Els índexs de risc existents (LRCRI, NSQIP-MICA, SAS, ASA physical status i ANESCARDIOCAT) no són bons predictors de MACCE ni de lesió miocardiàca aguda.
- La determinació rutinària dels biomarcadors cardíacs (hsTnT i NT-proBNP) preoperatoris permet predir el risc de lesió miocardiàca aguda perioperatòria. Aquests biomarcadors també s'associen al risc de MACCE.
- Uns valors preoperatoris elevats de hsTnT (≥ 14 ng/L), per la seva forta associació amb la lesió miocardiàca aguda perioperatòria (OR 12,08), indiquen la necessitat de fer un seguiment seriats de troponines en el postoperatori immediat.
- Hem desenvolupat un model predictiu multivariable per avaluar el risc individual de lesió miocardiàca aguda perioperatòria amb una bona capacitat discriminatòria. Els predictors independents de risc de lesió miocardiàca aguda del nostre model són: l'edat, el sexe masculí, la eGFR < 45 mL/min/1,73 m², la capacitat funcional < 4 METs o no avaluable, l'NT-proBNP basal ≥ 300 pg/mL i la pèrdua sanguínia estimada intraoperatòria.
- Amb aquests resultats, l'aplicació del nostre model al finalitzar la cirurgia, ens permet avaluar el risc individual de lesió miocardiàca en aquells pacients amb valors basals preoperatoris de hsTnT < 14 ng/L i, d'aquesta manera, identificar pacients addicionals que també es poden beneficiar del monitoratge postoperatori amb troponines.

8 LÍNIES DE FUTUR

Els resultats obtinguts en aquest estudi obren una sèrie de possibilitats de futur.

En l'àmbit local del nostre centre pensem que es pot aplicar el nostre algoritme per avaluar el risc de CCV i de lesió miocardiàica aguda perioperatòries en els pacients que s'han de sotmetre a cirurgia de risc intermedi i alt de MACCE. D'aquesta manera, podríem dur a terme un seguiment més acurat d'aquests pacients, tant en l'intraoperatori com en el postoperatori, per reduir-ne el risc de complicacions més greus. Aquest abordatge obre la porta a un treball en equip multidisciplinari dins del marc de la medicina perioperatòria on hi jugaria un paper fonamental l'anestesiòleg, però on també s'hi hauria d'involucrar fermament el cardiòleg i el cirurgià responsable del pacient. Per tot això és necessari sensibilitzar a tots els facultatius implicats de la importància de la lesió miocardiàica aguda perioperatòria i de les seves implicacions a curt i a llarg termini.

En un àmbit ja més general, seria desitjable la validació externa del nostre model per fer-lo extensible (aplicable) a la resta de centres estatals i, perquè no, a escala més universal.

També, en l'era de la intel·ligència artificial, pensem que es podrien focalitzar esforços en el desenvolupament d'un algoritme basat en l'aprenentatge automàtic (*Machine learning-based algorithms*) en el qual el nostre model podria anar ajustant el seu rendiment a mesura que anés exposant-se a més dades.

Per a tot això, seria també necessària una definició estandarditzada de la lesió miocardiàica aguda perioperatòria, la qual permetria comparar de manera adequada els resultats dels diferents estudis i extreure'n conclusions de qualitat.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Mauermann E, Puelacher C, Buse GL. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):403-412.
2. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924.
3. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100(10):1043-1049.
4. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;124(4):381-387.
5. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-2431.
6. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):e77-e137.
7. Sabaté S, Mases A, Guilera N, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):879-890.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.

9. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-578.
10. Chew MS, Saugel B, Lurati-Buse G. Perioperative troponin surveillance in major noncardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2023;130(1):21-28.
11. Shen JT, Xu M, Wu Y, et al. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(11):815-824.
12. Weber M, Luchner A, Manfred S, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34(11):853-862.
13. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-180.
14. Humble CAS, Huang S, Jammer I, et al. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):1-23.
15. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, et al. Preoperative N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):96-104.
16. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.

17. Chew MS, Puelacher C. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(6):670-675.
18. Fronczek J, Polok K, Devereaux PJ, et al. External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery. *Br J Anaesth*. 2019;123(4):421-429.
19. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):26-35.
20. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative cardiac adverse events after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg*. 2007;204(6):1199-1210.
21. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(1):58-66.
22. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-1847.
23. De Hert S, Moerman A, De Baerdemaeker L. Postoperative complications in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):357-364.
24. Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-1232.

25. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2017;317(16):1642-1651.
26. Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998;88(3):572-578.
27. De Hert SG, Lurati Buse GA. Cardiac biomarkers for the prediction and detection of adverse cardiac events after noncardiac surgery: a narrative review. *Anesth Analg*. 2020;131(1):187-195.
28. Puelacher C, Bollen Pinto B, Mills NL, et al. Expert consensus on peri-operative myocardial injury screening in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(6):569-570.
29. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17(1):90-100.
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269.
31. Puelacher C, Gualandro DM, Lurati Buse G, et al. Etiology of peri-operative myocardial infarction/injury after noncardiac surgery and associated outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1910-1912.
32. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):191-195.
33. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth*. 2004;93(1):9-20.
34. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(22):2936-2944.

35. Beltrán de Heredia S, Mases A, Recasens L, et al. Mortality and incidence of cardiovascular events in patients treated with aspirin and statins at one year after myocardial injury in noncardiac surgery: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2023;89(5):415-424.
36. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ.* 2019;191(30):E830-E837.
37. Foex P, Chew MS, De Hert S. Cardiac biomarkers to assess perioperative myocardial injury in noncardiac surgery patients: tools or toys? *Anesth Analg.* 2022;134(2):253-256.
38. Buse GL, Matot I. Pro-Con debate: Cardiac troponin measurement as part of routine follow-up of myocardial damage following noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2022;134(2):257-265.
39. Gillmann HJ, Meinders A, Großhennig A, et al. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1498-1506.
40. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):267-273.
41. Reed GW, Horr S, Young L, et al. Associations between cardiac troponin, mechanism of myocardial injury, and long-term mortality after noncardiac vascular surgery. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005672.
42. Beattie WS, Lalu M, Bock M, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):56-66.
43. Ostermann M, Ayis S, Tuddenham E, et al. Cardiac troponin release is associated with biomarkers of inflammation and ventricular dilatation during critical illness. *Shock.* 2017;47(6):702-708.

44. Alrezk R, Jackson N, Al Rezk M, et al. Derivation and validation of a geriatric-sensitive perioperative cardiac risk index. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006648.
45. Goldman L, Caldera D, Nussbaum S, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297(16):845-850.
46. Biccari BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia.* 2005;60(6):588-593.
47. Lurati Buse GAL, Puelacher C, Gualandro DM, et al. Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Anaesth.* 2020;126(1):102-110.
48. Kwon JH, Park J, Lee SH, et al. Pre-operative anaemia and myocardial injury after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(6):582-590.
49. Van Waes JAR, Van Klei WA, Wijeyesundera DN, et al. Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. *Anesthesiology.* 2016;124(1):35-44.
50. House LML, Marolen KN, St Jacques PJ, et al. Surgical Apgar Score is associated with myocardial injury after noncardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2016;34:395-402.
51. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
52. Mases A, Sabaté S, Guilera N, et al. Preoperative estimated glomerular filtration rate and the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2014;113(4):644-651.

-
53. Castillo J, Canet J, Gomar C, Hervás C. [Imprecise status allocation by users of the American Society of Anesthesiologists classification system: survey of Catalan anesthesiologists]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;54(7):394-398.
 54. Riley RH, Holman CDJ, Fletcher DR. Inter-rater reliability of the ASA physical status classification in a sample of anaesthetists in Western Australia. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(5):614-618.
 55. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338-1350.
 56. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, et al. An Apgar Score for surgery. *J Am Coll Surg*. 2007;204(2):201-208.
 57. Regenbogen SE, Ehrenfeld JM, Lipsitz SR, et al. Utility of the Surgical Apgar Score: validation in 4119 patients. *Arch Surg*. 2009;144(1):30-36.
 58. Haynes AB, Regenbogen SE, Weiser TG, et al. Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. *Surgery*. 2011;149(4):519-524.
 59. Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The evolution, current value, and future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology*. 2021;135(5):904-919
 60. Statement on ASA Physical Status Classification System. Last amended: December 13, 2020 (original approval, October 15, 2014). <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>.
 61. Mak PHK, Campbell RCH, Irwin MG. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. American Society of Anesthesiologists. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(5):633-640.

62. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):424-432.
63. Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesth Analg*. 1970;49(4):564-566.
64. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):217-222.
65. Rix TE, Bates T. Pre-operative risk scores for the prediction of outcome in elderly people who require emergency surgery. *World J Emerg Surg*. 2007;2:16.
66. Farrow SC, Fowkes FGR, Lunn JN, et al. Epidemiology in anaesthesia. II: Factors affecting mortality in hospital. *Br J Anaesth*. 1982;54(8):811-817.
67. Marx GF, Mateo C V., Orkin LR. Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology*. 1973;39(1):54-58.
68. Sabaté S, Canet J, Muñoz S, et al. [Epidemiology of anesthesia in Catalonia, Spain, in 2003]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126 Suppl 2:13-18.
69. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, 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(17):1599-1606.
70. Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of pre-operative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia*. 2008;63(11):1226-1233.

71. Wijeyesundera DN. Perioperative troponin screening and detection of myocardial injury. *Int Anesthesiol Clin*. 2021;59(1):1-8.
72. Nagele P, Brown F, Gage BF, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2013;166(2):325-332.e1.
73. Kopec M, Duma A, Helwani MA, et al. Improving prediction of postoperative myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T and NT-proBNP. *Anesth Analg*. 2017;124(2):398-405.
74. Kragelund C, Grønning B, Køber L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005;352(7):666-675.
75. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014-1021.
76. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110(15):2168-2174.
77. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation*. 2007;115(11):1339-1344.
78. Feringa HHH, Schouten O, Dunkelgrun M, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart*. 2007;93(2):226-231.
79. Feringa HHH, Bax JJ, Elhendy A, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):111-115.

80. Goei D, Hoeks SE, Boersma E, et al. Incremental value of high-sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the prediction of postoperative cardiac events in noncardiac vascular surgery patients. *Coron Artery Dis.* 2009;20(3):219-224.
81. Farzi S, Stojakovic T, Marko T, et al. Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):554-560.
82. Chong CP, Ryan JE, Van Gaal WJ, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):865-872.
83. Oscarsson A, Fredrikson M, Sörliden M, et al. N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide is a predictor of cardiac events in high-risk patients undergoing acute hip fracture surgery. *Br J Anaesth.* 2009;103(2):206-212.
84. Ma J, Xin Q, Wang X, et al. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015;10(3):1-10.
85. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-147.
86. Mathew A, Devereaux PJ, O'Hare A, et al. Chronic kidney disease and postoperative mortality: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73(9):1069-1081.
87. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-180.
88. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.

-
89. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
 90. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-2360.
 91. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002;62(3):997-1004.
 92. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63(3):1121-1129.
 93. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
 94. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, et al. Preoperative A₁C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care*. 2014;37(3):611-616.
 95. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surgery*. 2008;86(5):1431-1437.
 96. Inzucchi SE. Glycemic management of diabetes in the perioperative setting. *Int Anesthesiol Clin*. 2002;40(2):77-93.
 97. Lopez LF, Reaven PD, Harman SM. Review: The relationship of hemoglobin A1c to postoperative surgical risk with an emphasis on joint replacement surgery. *J Diabetes Complications*. 2017;31(12):1710-1718.
 98. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010;137(3):544-551.

99. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
100. Jette M, Sidney K, Blumchent G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*. 1990;13:555-565.
101. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-627.
102. Elecsys[®] Troponin T Assay.
<https://assets.roche.com/f/173850/x/f3fbc709bd/electroponinths-09315357190-en-can.pdf>
103. Roche Diagnostics. Elecsys proBNP II.
<https://assets.roche.com/f/173850/x/70a5170dde/electroprobnpii-07027664190-en-can.pdf>
104. Ruetzler K, Khanna AK, Sessler DI. Myocardial injury after noncardiac surgery: preoperative, intraoperative, and postoperative aspects, implications, and directions. *Anesth Analg*. 2020;131(1):173-186.
105. Van Waes JAR, Grobden RB, Nathoe HM, et al. One-year mortality, causes of death, and cardiac interventions in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg*. 2016;123(1):29-37.
106. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*. 2020;368(March):1-12.
107. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ* 2016;352:i6.

108. Chew MS, Puelacher C, Patel A, et al. Identification of myocardial injury using perioperative troponin surveillance in major noncardiac surgery and net benefit over the Revised Cardiac Risk Index. *Br J Anaesth*. 2022;128(1):26-36. doi:10.1016/j.bja.2021.10.006
109. Sazgary L, Puelacher C, Lurati Buse G, et al. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10(5):550-558.
110. Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) in vascular surgical patients: a prospective observational cohort study. *Ann Surg*. 2018;268(2):357-363.
111. Reynolds PQ, Sanders NW, Schildcrout JS, et al. Expansion of the surgical apgar score across all surgical subspecialties as a means to predict postoperative mortality. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1305-1312.
112. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gögenur I. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):559-568.
113. Baena Díez JM, Del Val García JL, Tomás Pelegrina J, et al. [Cardiovascular Disease epidemiology and risk factors in primary care]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):367-373.
114. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
115. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):s49-s73.

116. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631-2640.
117. Jaeger C, Burkard T, Kamber F, et al. Quantification of metabolic equivalents (METs) by the MET-REPAIR questionnaire: a validation study in patients with a high cardiovascular burden. *J Clin Anesth*. 2022;76:110559.
118. Lurati Buse GA, Mauermann E, Ionescu D, et al. Risk assessment for major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery using self-reported functional capacity: international prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2023;130(6):655-665.
119. Tew GA, Ayyash R, Durrand J, Danjoux GR. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73(6):750-768.
120. Buse GL, Manns B, Lamy A, et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Can J Surg*. 2018;61(3):185-194.
121. Popova E, Alonso-Coello P, Álvarez-García J, et al. Cost-effectiveness of a high-sensitivity cardiac troponin T systematic screening strategy compared with usual care to identify patients with peri-operative myocardial injury after major noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(3):179-189.
122. Buse GL, Pinto BB, Abelha F, et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(12):888-927.
123. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, et al. A new index for pre-operative cardiovascular evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3067-3078.

124. Who, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *World Health Organization*. Published online 2011. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
125. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, et al. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):706-721.

10 ANNEXES

10.1 Annex 1. Definicions de les complicacions cardiovasculars i cerebrovasculars majors (MACCE)

Aturada cardíaca no mortal: Absència de ritme cardíac o presència d'un ritme caòtic que requereix qualsevol maniobra de suport vital cardíac bàsic o avançat

Infart agut de miocardi: Elevació i/o descens gradual dels nivells plasmàtics de troponina T com a marcador de necrosi miocardiàca amb almenys un valor de troponina T per sobre del límit superior de referència (URL) del percentil 99. A més a més ha de complir un dels següents criteris: simptomatologia d'isquèmia miocardiàca, canvis isquèmics de nova aparició a l'ECG (elevació o descens del segment ST), ones Q patològiques de nova aparició a l'ECG, evidència per imatge de pèrdua de miocardi viable "de novo" o aparició de noves alteracions segmentàries de la contractilitat de la paret miocardiàca amb un patró consistent amb etiologia isquèmica, identificació d'un trombe intracoronari per angiografia o autòpsia.

Angina: Dolor o malestar toràcic subesternal precipitat per l'exercici o les emocions i que cedeix amb el repòs o amb nitroglicerina

Insuficiència cardíaca congestiva: Nova aparició de signes o símptomes d'insuficiència cardíaca com la dispnea o cansament, ortopnea, dispnea paroxística nocturna, ingurgitació jugular, crepitants pulmonars a l'auscultació, cardiomegàlia o augment de la trama vascular a la radiografia de tòrax.

Arrítmia de nova aparició: Evidència electrocardiogràfica de *flutter* auricular, fibril·lació auricular, o blocatge auriculoventricular de segon o tercer grau.

Accident vascular cerebral, ictus: Complicació embòlica, trombòtica o hemorràgica de més de 30 minuts de durada amb o sense dèficit motor o sensitiu o alteració cognitiva residual. Si el dèficit neurològic es manté durant més de 24 hores el pacient es diagnostica d'accident vascular cerebral (AVC), i si dura menys de 24h es diagnostica d'accident isquèmic transitori (TIA).

Mort de causa cardiovascular: Qualsevol mort, llevat que es pugui establir una causa inequívoca no cardiovascular.

Mort de causa cerebrovascular: Mort causada per un accident vascular cerebral.

10.2 Annex 2. Variables i definicions

Anèmia preoperatoria: Definida amb una xifra d'hemoglobina < 12 g/dl en dones i < 13 g/dl en homes.¹²⁴

Arrítmia cardíaca: Fibril·lació auricular, *flutter* auricular, arrítmia ventricular, blocatge de segon o tercer grau. Pacient portador de marcapàs. Pacient portador d'un dispositiu desfibril·lador/cardioversor automàtic implantable. Explicada pel pacient, documentada a la història clínica o observada a l'ECG preoperatori.

Bradicàrdia intraoperatoria: Freqüència cardíaca < 40 batecs per minut, independentment de la seva durada.

Capacitat funcional: Estimació de l'estat funcional del pacient mitjançant l'avaluació de la seva habilitat per duu a terme activitats bàsiques de la vida diària i la seva activitat física. La capacitat funcional es va enregistrar amb els equivalents metabòlics (METs). Un MET equival al consum d'O₂ d'un individu de 40 anys i 70 kg assegut en repòs i és de 3.5 mL/kg/min.¹⁰⁰

Colesterol basal: Mesurat en una mostra sanguínia extreta després de la inducció anestèsica o com a molt 15 dies abans de la cirurgia.

Diabetis mellitus que requereix tractament: En tractament amb hipoglucemians orals o amb insulina. Manifestada pel pacient o documentada a la història clínica.

Durada de la intervenció quirúrgica: En minuts, temps transcorregut entre la incisió de la pell i la finalització del tancament de la ferida quirúrgica.

Electrocardiograma anòmal: Hipertròfia ventricular esquerra, blocatge de branca esquerra del feix de His, anomalies inespecífiques del segment ST-T.

Estat funcional: Independent, parcial o totalment dependent per les activitats bàsiques de la vida diària. Documentat a la història clínica o avaluat a la visita preoperatòria.

Freqüència cardíaca basal: Determinada a l'arribada al quiròfan, abans de la inducció anestèsica.

Freqüència cardíaca més baixa intraoperatòria: La freqüència cardíaca més baixa que hagi presentat el pacient des de la inducció de l'anestèsia fins a la seva transferència a la unitat de recuperació postanestèsica.

Hàbit tabàquic:

- **No fumador:** No ha fumat mai o ha fumat menys d'una cigarreta al dia en alguna ocasió o ha fumat < 100 cigarretes en tota la seva vida
- **Fumador:** Fumador actiu de cigarretes (≥ 1 cigarreta al dia) o que hagi deixat de fumar-les menys de 6 mesos abans de la cirurgia.
- **Exfumador :** Fumador habitual de ≥ 1 cigarreta al dia o de més de 100 cigarretes al llarg de la vida i que ha deixat de fumar-les almenys 6 mesos abans de la cirurgia.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal: Mesurada en una mostra sanguínia extreta després de la inducció anestèsica o almenys 15 dies abans de la cirurgia.

Hiperlipèmia: Declarada pel pacient o documentada a la història clínica. Definida com a nivells plasmàtics de lípids elevats que requereix tractament dietètic o farmacològic.

Hipertensió intraoperatòria: La suma de > 30 minuts de pressió arterial sistòlica > 180 mmHg.

Hipertensió: Història d'hipertensió arterial que requereix tractament farmacològic crònic. Manifestada pel pacient o documentada a la història clínica.

Hipotensió intraoperatòria: La suma de > 15 minuts d'una pressió arterial mitjana < 60 mmHg.¹²⁵

Història d'embolisme pulmonar: Manifestada pel pacient, documentada a la història clínica o observada a l'angiografia per tomografia computeritzada.

Història d'infart de miocardi: Història d'IAM amb ona Q o sense ona Q prèviament a la intervenció quirúrgica que consti a la història clínica del pacient. Ona Q significativa detectada a l'ECG preoperatori.

Història de malaltia arterial perifèrica: Explicada pel pacient, documentada a la història clínica o observada.

Història de malaltia pulmonar obstructiva crònica: Si el pacient respon "sí" a la pregunta "algun metge li ha dit alguna vegada que té una malaltia respiratòria crònica com per ex. una bronquitis crònica o un emfisema pulmonar?" o evidenciada en les proves funcionals respiratòries o documentada a la història clínica.

Inestabilitat hemodinàmica: Necessitat de tractament vasopressor farmacològic, a criteri de l'anestesiòleg a càrrec del pacient.

Insuficiència cardíaca: Declarada pel pacient, anotada a la història clínica o observada (Classe \geq I de la New York Heart Association)

Intervenció cardíaca prèvia: Intervencionisme coronari percutani en qualsevol moment abans de la cirurgia no cardíaca. Cirurgia cardíaca major en qualsevol moment abans de la cirurgia no cardíaca; inclosos bypass aortocoronari, reparació o substitució valvular, reparació de defectes del septe auricular o ventricular.

Malaltia cerebrovascular: Història d'accident isquèmic transitori o accident vascular cerebral isquèmic amb seqüeles neurològiques o sense.

Malaltia coronària: Explicada pel pacient, anotada a la història clínica o observada (història d'infart de miocardi o d'angina).

Malaltia hepàtica: Explicada pel pacient, documentada a la història clínica o observada (icterícia, hepatomegàlia o ascites).

Malaltia renal crònica: Manifestada pel pacient, documentada a la història clínica o observada (taxa de filtració glomerular estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

Malaltia valvular: Documentada a la història clínica, explicada pel pacient o observada a l'ecocardiograma.

Pressió arterial basal: Pressió arterial sistòlica, diastòlica i pressió arterial mitjana a l'arribada al quiròfan, abans de la inducció anestèsica.

Pressió arterial mitjana més baixa intraoperatòria: El valor més baix de les determinacions de la pressió arterial mitjana des de la inducció anestèsica fins a la transferència del pacient a la sala de recuperació postanestèsica.

Sagnat intraoperatori: Volum de pèrdues hemàtiques estimades durant el procediment quirúrgic, en mil·lilitres, i avaluades per l'anestesiòleg a càrrec del pacient.

Sexe: Home o dona.

Taquicàrdia intraoperatòria: Freqüència cardíaca > 100 batecs per minut, independentment de la seva durada.

Tipus d'anestèsia: General (pot ser combinada amb anestèsia regional) i/o anestèsia neuroaxial (intradural o epidural).

Transfusió sanguínia intraoperatòria o postoperatòria: Es considera transfusió l'administració d'almenys 1 concentrat d'hematies. Número de concentrats d'hematies transfosos durant l'intraoperatori i els primers 3 dies del postoperatori.

10.3 Annex 3. Publicació original

Anesthesia & Analgesia 2023; 137(6):1116-1126
doi: 10.1213/ANE.0000000000006469. PMID: 37043386

Perioperative Management/Medicine

ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

Prediction of Acute Myocardial Injury in Noncardiac Surgery in Patients at Risk for Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events: A Multivariable Risk Model

Anna Mases, MD,*† Sandra Beltrán de Heredia, MD,*† Lluís Gallart, MD, PhD,*††
Lorena Román, MD,* Laia Bosch, MD,* María Núñez, MD,* Mireia Rueda, MD,*
Lluís Recasens, MD,§ and Sergi Sabaté, MD, PhD||

BACKGROUND: The best use of perioperative cardiac biomarkers assessment is still under discussion. Massive postoperative troponin surveillance can result in untenably high workloads and costs for health care systems and potentially harmful interventions for patients. In a cohort of patients at risk for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCEs), we aimed to (1) determine whether preoperative biomarkers can identify patients at major risk for acute myocardial injury in noncardiac surgery, (2) develop a risk model for acute myocardial injury prediction, and (3) propose an algorithm to optimize postoperative troponin surveillance.

METHODS: Prospective, single-center cohort study enrolling consecutive adult patients (≥45 years) at risk for MACCE scheduled for intermediate-to-high-risk noncardiac surgery. Baseline high-sensitivity troponin T (hsTnT) and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), as well as hsTnT on the first 3 postoperative days were obtained. The main outcome was the occurrence of acute myocardial injury. Candidate predictors of acute myocardial injury were baseline concentrations of hsTnT ≥14 ng/L and NT-proBNP ≥300 pg/mL and preoperative and intraoperative variables. A multivariable risk model and a decision curve were constructed.

RESULTS: Of 732 patients, 42.1% had elevated hsTnT and 37.3% had elevated NT-proBNP levels at baseline. Acute myocardial injury occurred in 161 patients (22%). Elevated baseline hsTnT, found in 84% of patients with acute myocardial injury, was strongly associated with this outcome: odds ratio (OR), 12.08 (95% confidence interval [CI], 7.78–19.42). Logistic regression identified 6 other independent predictors for acute myocardial injury: age, sex, estimated glomerular filtration rate (eGFR) <45 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², functional capacity <4 METs or unknown, NT-proBNP ≥300 pg/mL, and estimated intraoperative blood loss. The c-statistic for the risk model was 77% (95% CI, 0.73–0.81). The net benefit of the model began at a risk threshold of 7%.

CONCLUSIONS: Baseline determination of cardiac biomarkers in patients at risk for MACCE shortly before intermediate- or high-risk noncardiac surgery helps identify those with the highest risk for acute myocardial injury. A baseline hsTnT ≥14 ng/L indicates the need for postoperative troponin surveillance. In patients with baseline hsTnT <14 ng/L, our 6-predictor model will identify additional patients at risk for acute myocardial injury who may also benefit from postoperative surveillance. (Anesth Analg 2023;XXX:00–00)

KEY POINTS

- **Question:** What risk factors can identify patients at the highest risk for myocardial injury who would benefit most from postoperative troponin surveillance?

From the *Department of Anesthesiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; †Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain; ‡Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain; §Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; and ||Department of Anesthesiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

Accepted for publication February 10, 2023.

Funding: Supported by Parc de Salut Mar, Barcelona, within the framework of an institutional Care Quality Improvement Projects Grant (2016–12th call for funding applications) in Parc de Salut Mar. The funding sources had no role in the design or conduct of the study; the collection, management, analysis, or interpretation of the data; or the preparation, review, or approval of the manuscript.

Copyright © 2023 International Anesthesia Research Society
DOI: 10.1213/ANE.0000000000006469

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.anesthesia-analgesia.org).

This study was presented in part at the Euroanaesthesia 2020 Congress (Virtual Congress), November 28–30; other related data were presented at Euroanaesthesia 2021 (Munich 2021, December 17–19).

This study is part of a PhD thesis for the Universitat Autònoma de Barcelona.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT 03133260.

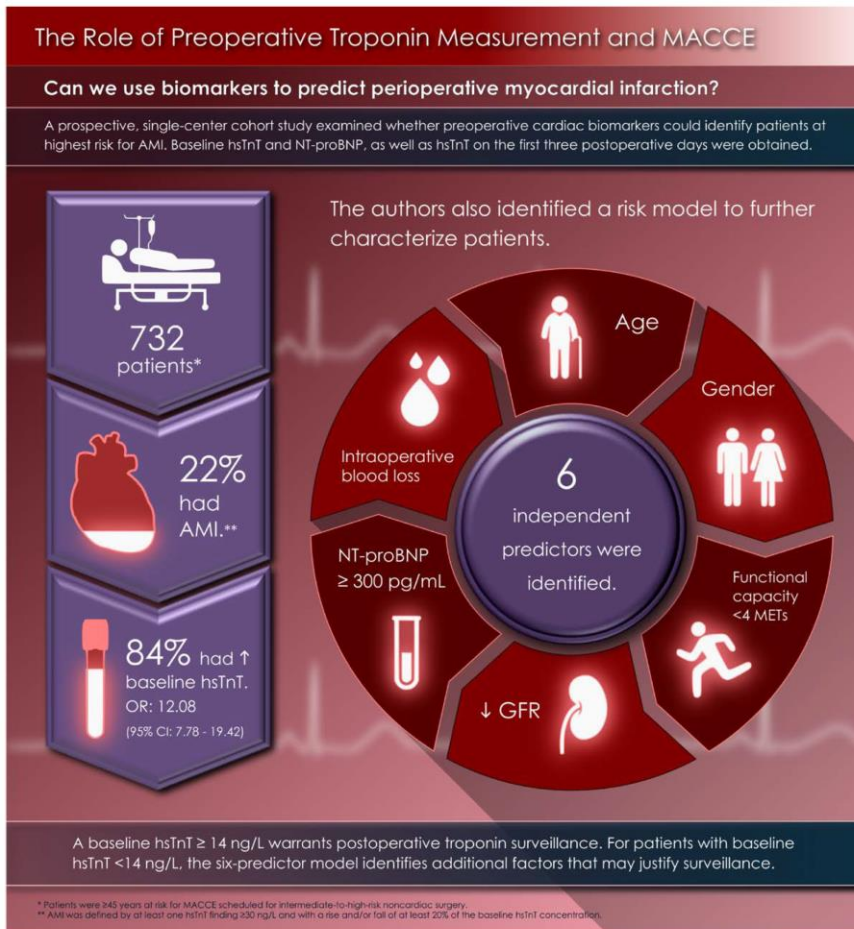
Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Anna Mases, MD, Department of Anesthesiology, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25, 08003 Barcelona, Spain. Address e-mail to amases@psmar.cat

XXX 2023 • Volume XXX • Number 00

www.anesthesia-analgesia.org 1

Copyright © 2023 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.



Preoperative and postoperative measurement of troponin and BNP in patients at risk for MACCE can help identify those that will go on to develop myocardial events. However, it is unclear which patients should be selected so that postoperative troponin surveillance would be effective. A prospective, single-center cohort study by Mases et al examined whether preoperative cardiac biomarkers could identify patients at highest risk for AMI. The authors also identified risk factors that further characterize patients. Baseline hsTnT and NT-proBNP, as well as hsTnT on the first 3 postoperative days were obtained. Seven hundred and thirty-two patients ≥45 years at risk for MACCE scheduled for intermediate-to-high-risk noncardiac surgery were studied. Of these, 22% had AMI defined by at least 1 hsTnT finding ≥30 ng/L and with a rise and/or fall of at least 20% of the baseline hsTnT concentration. Eighty-four had elevated baseline hsTnT. OR: 12.08 (95% CI, 7.78-19.42). Six other independent predictors for AMI were identified, including age, gender, GFR <45 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², functional capacity <4 METs or unknown, NT-proBNP ≥ 300 pg/mL, and estimated intraoperative blood loss. A baseline hsTnT ≥ 14 ng/L strongly supports the need for postoperative troponin surveillance. For patients with baseline hsTnT <14 ng/L, the 6-predictor model identifies additional patients at risk for AMI who may also benefit from postoperative

surveillance. The reader is strongly encouraged to review the cited article for an in-depth understanding of the concepts summarized in this infographic.

Attribution: The Infographic is composed by Naveen Nathan MD. The author declares no conflict of interest.

Abbreviations: AMI = acute myocardial injury, BNP = brain natriuretic peptide, CI = confidence interval, GFR = glomerular filtration rate, hsTnT = high-sensitivity troponin T, MACCE = major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, METs = metabolic equivalents, NT-proBNP = N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide, OR = odds ratio

REFERENCES

1. Mases A, Beltrán de Heredia S, Gallart L, et al. Prediction of acute myocardial injury in noncardiac surgery in patients at risk for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events: a multivariable risk model. *Anesth Analg*. 2023;137:1116-1126.

Copyright © 2023 International Anesthesia Research Society

December 2023 • Volume 137 • Number 6

www.anesthesia-analgesia.org 1115

Copyright © 2023 International Anesthesia Research Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

