



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesi Doctoral

**Aplicacions/implicacions clíniques de la monitorització
perioperatòria de troponina en cirurgia toràcica**

Autora : Anna Gonzalez Tallada

Directors : Dr. M. Armengol, Dra M.de Nadal

Tutor : Dr. M. Armengol

**DOCTORAT EN CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2021

Agraïments

A la Dra. Miriam de Nadal que sense el seu suport incondicional aquest projecte no s'hagués pogut dur a terme

Al Dr. Marcos de Miguel per la seva inestimable ajuda en el treball estadístic

Als Drs Jaume Borrell, Carolina Coronado i Paula Morales per la seva col·laboració en l'estudi

Al Dr. Armengol per l'ajuda i consells en l'elaboració i presentació del treball

Sumari

Abreviatures

<u>Introducció</u>	9
1. Complicacions cardiovasculars majors després de cirurgia major no cardíaca	11
1.1 Incidència i magnitud del problema	
1.2 Predicció preoperatoria de les complicacions. Escales de risc preoperatori	
1.3 Troponina com a biomarcador de lesió cardíaca	
1.4 Troponina cardíaca com a biomarcador predictor de risc perioperatori. Estudi VISION	
2. Lesió miocardiàca en el postoperatori de cirurgia no cardíaca. Concepte MINS	18
2.1 Diagnòstic de MINS	
2.2 Causes isquèmiques i no-isquèmiques d'elevació de troponines. Diagnòstic diferencial	
2.3 Fisiopatologia i factors de risc	
2.4 Tractament i prevenció	
3. Morbimortalitat cardiovascular en cirurgia toràcica	22
3.1 Mortalitat i incidència de les complicacions cardiovasculars en cirurgia toràcica	
3.2 Impacte de la cirurgia mínimament invasiva	
3.3 Implicacions hemodinàmiques en cirurgia toràcica i durant la ventilació unipulmonar	
3.4 MINS en cirurgia toràcica	
4. Resum i justificació de l'estudi	31
<u>Hipòtesis i Objectius</u>	33
<u>Pacients i metodologia</u>	37
1. Disseny de l'estudi	
2. Pacients	
3. Procediments	
4. Variables de l'estudi	
5. Recollida de dades	
6. Càlcul de la mostra	
7. Anàlisi estadística	
<u>Resultats</u>	45
<u>Discussió</u>	53
<u>Conclusions</u>	65

<u>Annex</u>	69
<u>Bibliografia</u>	73

Abreviatures i acrònims

MINS	Myocardial injury after noncardiac surgery Lesió miocardiàca després de cirurgia no cardíaca
CCVM	Complicacions cardiovasculars majors
FA	Fibril·lació auricular
CT	Cirurgia toràcica
VISION	Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
STS	Society of Thoracic Surgeons
CI	Interval de confiança
IQR	Rang interquartil

Introducció

Introducció

L'interès per la morbiditat i mortalitat postoperatòries d'origen cardiovascular ja és evident en la literatura mèdica de la segona meitat del segle XX i continua present en l'actualitat. Ho propicia el fet que en les darreres dècades, els avenços en medicina i en cirurgia han permès reduir substancialment la mortalitat intraoperatòria i la relacionada amb l'anestèsia, no així la mortalitat postoperatòria que s'ha mantingut al llarg dels anys. Un gran nombre de pacients sofreixen complicacions després de cirurgia electiva, principalment infeccioses, però també cardiovasculars, hemorràgiques, respiratòries i renals^{1,2}. Les complicacions hemorràgiques i les cardíques són les que es relacionen més estretament amb la mortalitat³. Tot i els avenços en medicina, s'estima que amb el nombre creixent d'intervencions quirúrgiques, milions de pacients patiran algun esdeveniment advers cardíac o cerebrovascular en el decurs del període postoperatori⁴. De fet, amb les dades actuals, més de l'1% dels pacients de més de 45 anys que es sotmeten a intervenció quirúrgica no cardíaca moren a l'hospital o en els 30 dies postoperatoris⁵.

La medicina perioperatòria és doncs una especialitat amb dos grans reptes, la optimització preoperatòria dels pacients i la predicció, prevenció i tractament de les possibles complicacions postoperatòries. En relació a la predicció de complicacions cardiovasculars, i per poder adequar les cures als pacients de més risc, el monitoratge perioperatori d'alguns biomarcadors cardíacs com la troponina ha esdevingut una font principal d'interès.

1. Complicacions cardiovasculars majors després de cirurgia major no cardíaca

Les complicacions cardiovasculars majors (CCVM) són després de les complicacions infeccioses, la segona causa més freqüent de complicacions en la població quirúrgica¹. Les principals CCVM es consideren la mort intrahospitalària de qualsevol causa, l'infart agut de miocardi i els accidents cerebrovasculars. Alguns estudis més dirigits inclouen també: les arrítmies i l'edema agut de pulmó. El terme "mortalitat postoperatòria" es defineix com la mort de qualsevol causa durant els 30 primers dies de la cirurgia. El trauma de la pròpia cirurgia juntament amb l'anestèsia, la intubació i l'extubació, el dolor, la hipotèrmia, el sagnat i l'anèmia, situen el pacient que s'ha de sotmetre a una intervenció quirúrgica major a una verdadera prova d'estrès. Els avenços en tots els camps de la cirurgia i de l'anestèsia intenten disminuir al màxim l'agressió quirúrgica. En contraposició, la població quirúrgica és cada vegada més pluripatològica i envellida, per la qual cosa el nombre de CCVM i la seva repercussió quan a mortalitat, estada hospitalària i increment de cures es manté al llarg dels anys³. De fet la mort de causa cardíaca és la principal causa de mort postoperatòria als 30 dies⁶. Els pacients que pateixen un infart agut de miocardi postoperatori tenen una mortalitat del 15-25% i l'infart no mortal és un factor de risc independent de mort cardiovascular durant 6 mesos del postoperatori⁷. La predicció del risc de

complicacions és una combinació de les escales de risc, de proves diagnòstiques i com veurem després, de biomarcadors. Però la falta d'evidència científica fa que les guies actuals prioritzin l'avaluació de variables clíniques per davant de la resta.

1.1 Incidència i magnitud del problema

Actualment disposem de grans estudis que situen la incidència de les CCVM al voltant del 4% després de cirurgia no cardíaca^{1,5,6,8}. L'activitat quirúrgica no cardíaca a nivell mundial s'ha estimat en uns 300 milions d'intervencions quirúrgiques anuals, fet que suposaria que cada any 12 milions de pacients patiran i hauran de ser tractats d'aquestes complicacions. L'estudi realitzat el 2014 per *The International Surgical Outcomes Study group* sobre una mostra en 27 països dels 5 continents, descriu una incidència global de complicacions del 16,8%, sent les complicacions cardiovasculars del 4,5%¹. A Nordamèrica l'any 2004 es va descriure una incidència del 3%, considerant CCVM la mort, l'infart de miocardi i l'accident cerebrovascular⁵. A Europa, l'*European Surgical Outcomes Study (EuSOS)* descriu al 2011 una mortalitat hospitalària del 4%⁶ i s'estimen fins a 5,7 milions el nombre d'intervencions quirúrgiques anuals realitzades en pacients de risc cardiovascular, que suposarien 167.000 complicacions cardíques a l'any³. A Catalunya, en una mostra representativa de l'activitat quirúrgica a tot el país realitzada al 2008 s'observà una incidència de CCVM del 4,3%⁸. Tenint en compte aquestes dades, i que al nostre centre es realitzen més de 10.000 intervencions anuals de cirurgia major no cardíaca¹, el nombre estimat de pacients que cada any presentaria alguna CCVM seria de 430 pacients.

1.2 Predicció de les complicacions postoperatories cardiovasculars: Escales de risc

Les complicacions cardiovasculars després de cirurgia no cardíaca depenen de les característiques dels pacients, dels tipus de cirurgia i de les circumstàncies en què la cirurgia es produeix. Els factors dependents de la cirurgia estan relacionats amb la urgència, la durada, la invasibilitat i els canvis en la temperatura i la volèmia. La taula 1 mostra l'estimació de risc d'infart de miocardi i de mort de causa cardíaca en els 30 dies postoperatoris segons el tipus de cirurgia i pot ser útil per a una primera aproximació al risc cardíac.

¹ Dades publicades a la memòria anual de l'Hospital Vall d'Hebron.

Taula 1. Estimació del risc de mort cardiovascular segons el tipus de cirurgia

Risc alt >5%	Risc intermedi 1-5%	Risc baix <1%
Procediments urgents majors, especialment en gent gran	Endarterectomia carotídia	Oftalmològica
Cirurgia aòrtica o altre cirurgia vascular major	Cirurgia intrabdominal major o intratoràcica (no vascular)	Mamària
Cirurgia vascular perifèrica	Cirurgia ortopèdica major (no artroscòpia)	Endoscòpia
Pneumectomia	Cirurgia major de cap i coll	Biòpsies i procediments superficials
Hepatectomia	Cirurgia de pròstata	
Esofagectomia		
Cistectomia		
Procediments quirúrgics llargs associats a pèrdues de sang importants o que requereixin important aport de volum		

Adaptat de Glance i col·l⁹

Les característiques dels pacients relatives als seus antecedents patològics i les comorbiditats repercuteixen en el risc de CCVM després de cirurgia no cardíaca com s'ha mencionat anteriorment. En el context no quirúrgic els factors de risc que es consideren principalment són el tabaquisme, la hipertensió arterial, la diabetis, la hiperlipidèmia i la insuficiència renal crònica, que juntament amb l'edat i el sexe són els barems que s'utilitzen pels càlculs de risc cardiovascular¹⁰. Des del 1999, en el context quirúrgic s'han validat a partir dels resultats de Lee i col·l cinc factors: la diabetis insulíndependent; la insuficiència renal crònica; la història d'insuficiència cardíaca, la història d'accident cerebrovascular i la cardiopatia isquèmica no revascularitzada¹¹.

En la valoració preoperatòria dels pacients disposem d'algunes escales de risc basades en les característiques del pacient i de la cirurgia que ens poden ajudar a la presa de decisions i a determinar el grau de cures postoperatòries més adient. Cap d'elles és única i suficient per predir el risc de complicacions en tots els pacients i tipus de cirurgia. La majoria avaluen l'edat, la presència o no de comorbiditats, dades bioquímiques, i el tipus de procediment quirúrgic.

L'escala de Lee o l'índex de risc cardíac revisat és la més ben validada i fàcil d'usar en la pràctica clínica diària¹¹. Va ser dissenyada per a predir infart de miocardi, edema pulmonar, bloqueig auriculoventricular complet, fibril·lació ventricular o aturada cardíaca. Comprèn sis variables i segons el nombre total de factors de risc estableix una classificació en classes de menys a més probabilitat de complicació cardíaca (Taula 2).

Taula 2. Índex de risc cardíac revisat. Escala de Lee

Factors de risc			
Cirurgia vascular abdominal , toràcica i intra-abdominal			
Història d'accident cerebrovascular			
Cardiopatía isquèmica no revascularitzada			
Diabetis insulíndependent			
Història d'insuficiència cardíaca			
Creatinina > 2 mg/dl			
Classe (IC95%)		Taxa d'events	
I	0 factors de risc	0,4	(0,05-1,5)
II	1 factor de risc	0,9	(0,3-2,1)
III	2 factors de risc	6,6	(3,9-1,03)
IV	3 o més factors de risc	11,0	(5,8)

A partir de Lee i col·l¹¹

Dos models predictius més, l'ACS NSQIP i el NSQIP MICA (acrònims de *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* i *National Surgical Quality Improvement Program or Myocardial Infarction and Cardiac Arrest*, respectivament) avaluen el risc intra i postoperatori d'infart de miocardi o aturada cardíaca¹². No són una escala de risc sinó que es presenten en forma de calculadora *on-line* de probabilitat. La primera necessita de la introducció de 21 factors preoperatoris i la segona integra cinc factors de risc : edat, tipus de cirurgia, estat funcional del pacient, xifra de creatinina (>1,5mg/dl), la classificació ASA (Societat Americana d'Anestesiologia) que classifica el pacient en cinc graus (grau I: pacient sa; grau II: pacient amb malaltia lleu; grau III: pacient amb malaltia greu però no invalidant; grau IV: pacient amb malaltia greu, invalidant i amb amenaça de mort constant; i grau V: pacient moribund).

Una escala de risc proposada per Mases i col·l⁸ integra 7 variables fàcilment disponibles en el context perioperatori amb una acurada predicció de CCVM en cirurgia de risc intermig i alt. Combina quatre de les variables preoperatoris de l'escala de Lee, la presència d'un electrocardiograma preoperatori anormal, i dues variables intraoperatoris: la hipotensió arterial i la transfusió sanguínia. Amb puntuacions de l'1 al 7 classifica els pacients en risc molt baix; baix; intermig i alt⁸ i fa palès que el risc de CCVM és una combinació de les característiques del pacient però també dels esdeveniments intraoperatoris.

Com s'ha comentat anteriorment, a part de les escales de risc, alguns pacients poden beneficiar-se de tests diagnòstics en l'avaluació preoperatoria seguint les guies d'avaluació cardiovascular preoperatoris vigents³. Tests no-invasius com l'ecocardiograma, l'electrocardiograma i proves d'imatge en repòs i en exercici són útils per a l'avaluació de la funció cardíaca, la isquèmia miocàrdica i les valvulopaties. No obstant, no s'han incorporat en les escales clíniques en ser poc predictius o no millorar els resultats postoperatoris.

Els biomarcadors considerats en el context quirúrgic són aquells indicadors de dos processos concrets : la isquèmia miocardiaca (troponines cardíques) i la disfunció del ventricle esquerre (pèptid natriurètic). Actualment no es recomana la seva determinació preoperatòria rutinària a tots els pacients ni per estratificar el risc ni per a la prevenció d'esdeveniments cardíacs adversos ³. Aquest fet podria canviar en un futur proper amb les aportacions fetes a partir de l'estudi VISION que tractarem als apartats següents.

La taula 3 resumeix les avantatges i desavantatges de les eines de què disposem en l'actualitat per avaluar el risc de complicacions postoperatòries.

Taula 3 . Avantatges,i desavantatges de les diferents escales de risc i test per a l'avaluació del risc de complicacions cardíques després de cirurgia no cardíaca.

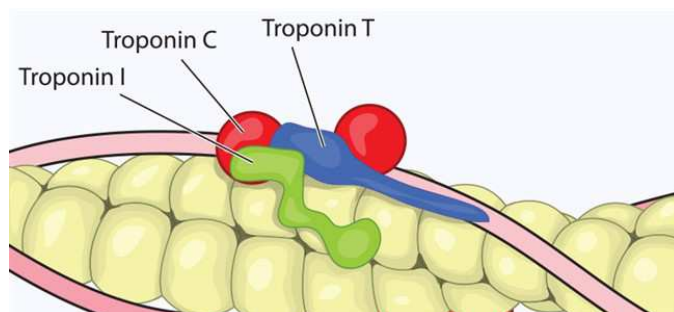
TIPUS	AVANTATGES	DESAVANTATGES
INDEX CARDIAC REVISAT (Escala de Lee)	Fàcil d'usar	No té poder predictiu en totes les especialitats quirúrgiques
ACS NSQIP* calculadora on-line	Més acurada que Lee Índex	Infraestima el risc. Utilitza canvis a l'electrocardiograma per diagnòstic d'infart
NSQIP MICA** calculadora on-line	Més acurada que Lee índex	Infraestima el risc. Utilitza canvis a l'electrocardiograma per diagnòstic d'infart
TEST d' STRESS amb dipiridamol o dobutamina	Útil en pacients mobilitat reduïda	Poc predictiu, molts pacients falsos positius
ECOCARDIOGRAMA	Disponible i barat	No millora resultats clínics postoperatoris
Pèptid natriurètic	Altament predictiu	S'eleva en estats inflamatoris

*Adaptat de Ruetzler i col·l¹³. Abreviatures * NSQIP National Surgical Quality Improvement Program; ** NSQIP MICA National Surgical Quality Improvement Program for Myocardial Infarction and Cardiac Arrest*

1.3 Troponina cardíaca com a biomarcador de lesió miocardiaca

Des de l'any 2000 la troponina cardíaca ha desplaçat a la creatina cinasa (CK-MB) com a biomarcador de lesió miocardiaca degut a la seva major especificitat¹⁴. La troponina és una proteïna reguladora de la cèl·lula del múscul estriat que facilita la interacció entre els filaments d'actina i miosina. Es compon de tres subunitats: la troponina C que fixa el calci; la troponina T que lliga la tropomiosina; i la troponina I que inhibeix l'activitat ATPasa. Cadascuna d'aquestes tres subunitats existeix en diferents formes (isoformes) específiques del tipus de fibra muscular de què provenen. La troponina C existeix de forma idèntica en la fibra cardíaca i en certes formes del múscul esquelètic i per tant no resulta útil per detectar

lesió miocardiàca. La troponina T i la troponina I són les isoformes més cardioespecífiques i les més representatives de la lesió del múscul cardíac¹⁵.



En cas de necrosi del miòcit les tres són detectables mitjançant anàlisi bioquímica en funció de la magnitud de la lesió. Les proves que s'utilitzen són immunoassaigs amb anticossos per reaccionar específicament amb cada subunitat i han anat canviant al llarg dels anys per aconseguir més sensibilitat. Actualment es disposa de proves d'alta sensibilitat o ultrasensibles i han aconseguit detectar nivells 10 o fins i tot 100 vegades inferiors que les convencionals^{16,17}. Els reactius que s'utilitzen per a la determinació de la troponina I són genèrics, molt dependents del tipus de prova, igual que els líndars patològics, que cada laboratori ha d'especificar. La troponina T en canvi, es determina a tot arreu amb una mateixa prova diagnòstica i per tant no hi ha diferències locals en les determinacions ni en els líndars, però sí que s'ha de diferenciar en les generacions dels reactius segons siguin de quarta a cinquena generació (d'alta sensibilitat)¹³.

Habitualment, quan no existeix una lesió miocardiàca, els nivells de troponines són molt baixos o indetectables. A partir de 3-4 hores d'haver-se produït la necrosi dels cardiomiòcits és quan s'eleva les concentracions plasmàtiques d'aquest marcador. Un procés agut ho farà en forma de pic i/o un descens i resten típicament elevades durant almenys 5 dies¹⁵. La presència d'una elevació de troponina no n'identifica la causa subjacent.

Com és sabut l'elevació de troponines és el pilar en el diagnòstic de l'infart de miocardi però amb la progressiva millora en els tests fins a esdevenir ultrasensibles, han sorgit entitats clíniques que s'associen a elevació de troponines que no corresponen a infart. Així, en el darrer document de consens d'experts s'estableixen els criteris no solament de l'infart de miocardi, sinó que s'introdueix el concepte de -lesió miocardiàca- per a diferenciar-los: la lesió miocardiàca es defineix com l'elevació de troponina cardíaca per sobre del percentil 99 del valor de referència límit. L'infart agut de miocardi, com la lesió miocardiàca amb elevació de troponines en forma de pic i/o descens amb evidència clínica d'isquèmia miocàrdica aguda i acompanyada d'algun dels següents: símptomes d'isquèmia miocardiàca; canvis isquèemics electrocardiogràfics; ones Q patològiques; imatges de defectes de mobilitat de la paret del miocardi; presència de trombes coronaris a l'angiografia¹⁸.

1.4 Troponina cardíaca com a biomarcador predictor de risc perioperatori. Estudi VISION

Al 2007 el grup d'investigadors de l'estudi VISION (*Vascular Events in Non cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation*) va dissenyar un estudi per establir el grau de predicció i lliandar òptim de l'elevació de troponines com a eina diagnòstica i de monitorització de complicacions i mort cardiovasculars^{19,20}. Els resultats d'un treball en cirurgia vascular d'aorta abdominal que mostrava com l'elevació de biomarcadors al postoperatori podria ser predictiva de mortalitat a curt termini, juntament amb el fet que les actuals escales de risc de predicció de mortalitat postoperatòria tenen evidents limitacions, van ser la base del seu projecte. L'estudi VISION es va realitzar entre els anys 2007 i 2013 i els resultats van ser publicats en dos treballs: el primer¹⁹ al 2012 amb els resultats obtinguts a partir de determinacions de troponina T de quarta generació en més de 15.000 pacients; i el segon²⁰ al 2017, va usar la troponina T d'alta sensibilitat de cinquena generació en 21.842 pacients.

En el primer estudi VISION, a més de la determinació de troponina T en el dia de la cirurgia i als tres primers dies postoperatoris, es van estudiar un total de 24 variables preoperatories com a predictores de mortalitat postoperatòria. La mortalitat global va ser de 1,9% i l'increment de troponines a valors pic de $> 0,02$ ng/ml, present en el 11,6% dels pacients, s'associà a una major mortalitat. S'observà també que quanta més elevació més increment de mortalitat: els pacients que van presentar elevacions inferiors a 0,01 ng/ml s'associaren a una mortalitat de l'1%; de 0,02 ng/ml del 4%; d'entre 0,03-0,29 ng/ml al 9,3% i més de 0,3 ng/ml del 16,9%. El 26 % de les morts es van produir després de l'alta hospitalària. A part de l'increment de troponines, 8 variables més van resultar ser predictors independents de mortalitat postoperatòria, sent la cirurgia urgent o emergent la de valor predictiu més alt. Respecte al tipus de cirurgia, la cirurgia general va ser un factor independent de mortalitat, no així la cirurgia vascular ni la toràcica. Les altres van ser l'edat > 75 anys, la història clínica de coronariopatia recent, la vasculopatia perifèrica, l'accident vascular cerebral, la malaltia pulmonar crònica i el càncer actiu¹⁹.

El segon estudi VISION descriu una mortalitat postoperatòria de l'1,2% i reproduceix l'increment progressiu de mortalitat en relació tant amb els increments superiors a 5ng/L respecte els valors preoperatoris, com en els valors de més de 65 ng/L. A més, l'elevació aïllada de troponina T, sense cap altre símptoma isquèmic, es va associar a la mortalitat postoperatòria, evidenciant el fet que sense la monitorització de troponines, els pacients en risc poden passar desapercibuts²⁰.

2. Lesió miocardiàca en el postoperatori de cirurgia no cardíaca. Concepte MINS

A partir dels treballs del grup VISION, i des de l'any 2014, la medicina perioperatoria compta amb una nova síndrome definida amb el terme MINS (*Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*)²¹. Es defineix com a lesió miocardiàca causada per isquèmia (que pot resultar o no en necrosi) amb rellevància pronòstica i que es produeix en els 30 dies després de cirurgia no cardíaca. És doncs una elevació de marcadors cardíacs de forma aïllada, sense altres símptomes o signes d'isquèmia (a diferència de l'infart de miocardi) i que condiciona un risc més elevat de complicacions i mortalitat postoperatoria.

En el 80% dels casos apareix al mateix dia de la cirurgia o al primer dia postoperatori (només el 15% al segon dia) i és asimptomàtica en el 95% dels casos. La taula 4 mostra un resum per a la descripció d'aquesta nova entitat.

Taula 4. Síndrome lesió miocardiàca després de cirurgia (MINS)

Diagnòstic	anàlisi bioquímica troponina alta sensibilitat T o I
Diagnòstic diferencial	elevació crònica , causes no isquèmiques , infart miocardi
Fisiopatologia	desequilibri aport i demanda oxigen ? hipotensió perioperatoria ?
Factors de risc	coronariopatia, vasculopatia perifèrica i cerebral, edat
Tractament i prevenció	anticoagulació ? aas/ estatines / evitar hipotensió

L'impacte que la MINS ha suposat en l'anestesiologia, en la cardiologia, però també en tota la resta de professionals involucrats en la medicina perioperatoria és fa inqüestionable amb la publicació a partir de l'any 2012 de nombrosos editorials, articles de revisió i treballs d'investigació²²⁻²⁸. La incidència de MINS s'ha estudiat en diferents especialitats quirúrgiques i procediments concrets, per exemple en cirurgia vascular²⁹⁻³², ortopèdica³³⁻³⁵, trasplantament³⁶, urologia³⁷, així com també en estudis dirigits a la recerca de les causes de MINS i els factors associats, entre ells, l'anèmia³⁸, el dolor³⁹, l'hemodinàmica^{40,41}, la genètica⁴², el tipus d'anestèsia⁴³, la coagulació⁴⁴ i la disfunció endotelial⁴⁵. Finalment, varis estudis han adreçat les repercussions de la MINS en termes de diagnòstic, tractament i cost-benefici⁴⁶⁻⁴⁸.

2.1 Diagnòstic de MINS

El diagnòstic de MINS es realitza a partir de la determinació de marcadors d'isquèmia miocardiaca aïllada i és per tant un diagnòstic bioquímic. MINS necessita doncs del cribratge sistemàtic o protocol·litzat per a determinats pacients, si no, és indignanticable. Requereix de la determinació de troponina d'alta sensibilitat (troponina T o I) elevada, i el límit de referència per considerar una elevació com anormal és quan s'assoleix el 99è percentil, és a dir el valor que només es detecta en l' 1 % de la població sana. Com s'ha esmentat anteriorment, els valors de referència per a la troponina I s'han d'establir individualment per a cada laboratori i mètode d'anàlisi¹⁶.

Davant de la troballa d'una elevació de troponines en el context quirúrgic caldrà ser molt curosos a l'hora de diagnosticar MINS ja que és imprescindible establir-ne una possible causa isquèmica i caldrà doncs fer-ne un diagnòstic diferencial.

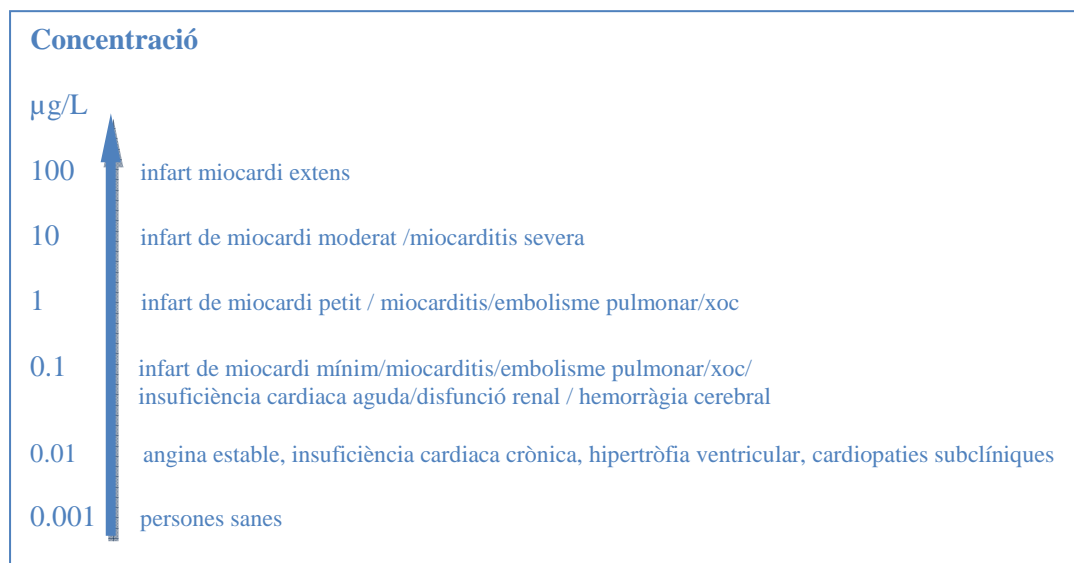
2.2 Causes isquèmiques i no-isquèmiques d'elevació de troponines. Diagnòstic diferencial

Els marcadors cardíacs poden elevar-se per causes diverses i de forma aguda o crònica¹⁶ (Taula 5). Tota elevació de troponines està relacionada directament amb la destrucció de miòcits però la causa del dany al miocardi pot ser isquèmica o no. Podrem deduir-ne la causa a partir del nivell dels valors de troponina detectats ja que estarien relacionats amb la magnitud de la lesió, i per tant en la causa. (Figura 1)

Taula 5. Causes d'elevació de troponines

Elevació crònica	Elevació aguda
Insuficiència renal terminal	Infart agut de miocardi
> 50 anys (el 2% , Troponina T)	Insuficiència cardíaca aguda
> 70 anys (el 40% , troponina T)	Embolisme pulmonar
	Accident vascular cerebral
	Dissecció aòrtica
	Taquiarítmies
	Cardioversió
	Xoc
	Distress respiratori
	Endocarditis
	Miocarditis/pericarditis
	Takotsubo
	Ablació per radiofreqüència
	Contusió cardíaca
	Exercici extenuant
	Drogues vasoactives
	Quimioteràpia
	Sèpsia

Adaptat de Agewall i col·l¹⁶

Figura 1 Relació entre els nivells plasmàtics i possibles causes d'elevació de troponina.

Adaptat de Agewall i col·l¹⁶

En general tots els pacients que cursen amb elevació de troponines per les diferents causes enumerades tenen pitjor pronòstic, però el mecanisme pel qual es produeix l'increment de troponines no sempre és conegut¹⁶. Agewall i col·l¹⁶ descriuen les possibles causes de l'elevació de troponines en cada un d'aquests processos que resumeixo seguidament. El mecanisme més probable de l'elevació de troponines en les taquicàrdies seria la isquèmia subendocàrdíaca com a conseqüència de la disminució del temps diastòlic. En la insuficiència cardíaca, tot i tenir un valor pronòstic de major mortalitat, el mecanisme pel qual les troponines estan elevades no s'ha pogut establir. Durant un tromboembolisme pulmonar, encara que cursi amb estabilitat hemodinàmica, existeix una elevació de troponines probablement deguda a l'augment de la postcàrrega del ventricle dret, a la hipoxèmia i a la hipoperfusió. En la sèpsia, el 50% dels pacients desenvolupen cert grau de disfunció ventricular esquerra i s'acompanya d'elevació de troponines. El mecanisme subjacent més plausible seria la isquèmia miocàrdíaca global com a conseqüència de l'alta demanda d'oxigen provocades per la febre i la taquicàrdia, i la falta d'aport per l'estat hipoperfusió i hipoxèmia sistèmiques, encara que sembla ser més un dany cardíac directe provocat per l'alliberament de citocines i endotoxines. Els accidents vasculars cerebrals (tant isquèmics com hemorràgics) també són causa d'elevació de troponines i encara que alguns s'associen a un infart de miocardi que ha pogut crear embolisme cerebral, el mecanisme es relaciona més amb un estat hiperadrenèrgic. Un alt nivell de catecolamines provocaria un alliberament excessiu de calci intracel·lular i disfunció reversible dels miòcits. La fatiga miocàrdíaca en l'exercici o la contusió cardíaca després d'un trauma també cursen amb elevació de troponines, però així com en l'exercici és una alliberació "benigna", en el trauma és indicador de més risc de mortalitat i obliga a una vigilància intensiva. Finalment, en les pericarditis, les troponines s'eleven pel procés inflamatori sobre l'epicardi malgrat que en el pericardi no hi són presents.

Si els valors de troponines són estables es considera que es tracta d'una lesió miocardiàca crònica. El 2% dels pacients de més de 50 anys i el 40 % de més de 70 anys presenten elevacions de la troponina T al preoperatori⁴⁹, i és freqüent en pacients amb insuficiència renal crònica en fase terminal^{50,51}. Per això esdevé important la realització de més d'una determinació i sobretot obtenir mostres preoperatories basals. Podem diagnosticar MINS davant d'increments del 20% dels valors basals o bé davant de valors seriats canviants a partir d'un pic.

En la definició universal de l'infart de miocardi¹⁸, els que s'esdevenen al postoperatori serien probablement infarts de tipus II (per desequilibri entre l'aport i la demanda d'oxigen) i el diagnòstic inclou l'elevació de troponines i necessàriament la presència de símptomes clínics o signes d'isquèmia. El 74 % de les lesions miocardiàques perioperatories s'esdevenen en les primeres 48 hores post-cirurgia¹⁹, moment en què els pacients reben medicació analgèsica i alguns estan sedats o sota ventilació mecànica. Això fa que gran part d'aquests pacients no experimenti cap símptoma d'isquèmia i que tampoc es detectin els canvis electrocardiogràfics, ja que l'absència de símptomes no alerta els metges de la necessitat d'obtenir un electrocardiograma. Davant d'una elevació de troponines postoperatories caldrà doncs distingir entre lesió miocàrdica o infart mitjançant la cerca expressa de canvis electrocardiogràfics d'isquèmia, alteracions ecocardiogràfiques o angiogràfiques.

2.3 Fisiopatologia i factors de risc

Les causes específiques relacionades amb la fisiopatologia de MINS no tenen encara solidesa científica. Partint de la base del desequilibri entre l'aport i la demanda d'oxigen s'han estudiat tant la hipotensió perioperatoria⁵² com la taquicàrdia⁵³ com a possibles factors desencadenants o com a mínim associats. També factors postoperatoris com la insuficiència renal aguda o l'ús de vasopressors s'han associat a MINS⁵⁴ però de tots ells, només la hipotensió s'hi ha vist relacionada i en molta menys mesura que els factors de risc preoperatoris de morbiditat cardiovascular¹³.

El grup d'investigadors de l'estudi VISION van identificar 12 factors preoperatoris de risc independents per a MINS²¹, doblant així els sis factors descrits en l'escala de Lee : l'edat de més de 75anys; el sexe femení; factors de risc cardiovascular com la diabetis, la hipertensió arterial; la fibril·lació auricular; la insuficiència renal crònica; la malaltia vascular coronària, perifèrica o cerebral; i la cirurgia urgent o emergent.

2.4 Tractament i prevenció

En cas de diagnosticar una lesió miocardiàca en el postoperatori, no hi ha evidència de quin seria el tractament més adient per a disminuir el risc de mort o de les complicacions cardiovasculars. A partir d'estudis observacionals, en el context no-quirúrgic i tenint en compte el risc /benefici en aquests tipus de pacients, es recomana la introducció d'aspirina i estatines com opció terapèutica²¹. La introducció d'un fàrmac anticoagulant com el dabigatran va ser estudiada en pacients amb MINS com a prevenció de complicacions vasculars, principalment l'infart, on el risc va disminuir en un 28 %⁵⁵.

Quant a la prevenció, només els factors de risc modificables podrien reduir la incidència de MINS, però sense saber-ne les causes exactes, actualment no disposem de cap mesura efectiva.

Algunes societats científiques han incorporat a les guies clíniques la recomanació de sotmetre als pacients de més risc a una determinació sistemàtica de marcadors almenys en els 3 primers dies postoperatoris. Són recomanacions que estableixen la necessitat del diagnòstic de MINS amb l'objectiu de modificar circuits de vigilància o cures postoperatòries més efectives. Així ho van fer constar al 2017 la Societat Cardiovascular Canadenca⁵⁶ i al 2018 les Societats Europees i Americanes de Cardiologia en el document de consens per a la definició d'infart de miocardi¹⁸.

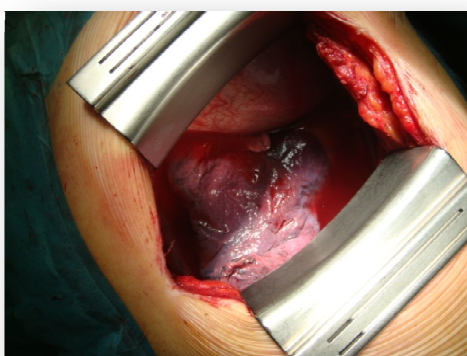
3. Morbimortalitat cardiovascular en cirurgia toràcica

Les complicacions postoperatòries després de cirurgia toràcica comprenen les inherents a la resecció pulmonar (atelèctasis, pneumònies, fuites aèries, fístules broncopleurals i empiema) però també les cardiovasculars, que es produeixen en més del 10 % dels pacients sotmesos a reseccions pulmonars majors i comporten un augment tant de l'estança hospitalària i com de la mortalitat⁵⁷. Com s'ha comentat anteriorment, les guies clíniques preoperatòries de predicció del risc quirúrgic es basen entre d'altres en la taula d'estimació del risc de mort cardiovascular publicada al 2012 per Glance i col·l⁹. La cirurgia toràcica es situa en la probabilitat de mort cardíaca entre l'1 i el 5% i la pneumonectomia en més del 5%. La cirurgia mínimament invasiva, contràriament al que s'esperava, no ha aconseguit disminuir de manera significativa la morbimortalitat cardíaca. La causa d'aquesta elevada incidència de complicacions cardiovasculars no es coneix però cal tenir present les interaccions entre la fisiologia pulmonar i cardíaca, i els canvis que comporten durant i després de la cirurgia, l'anestèsia, la ventilació unipulmonar i la disminució del parènquima pulmonar. A tot això hem d'afegir-hi la MINS, que com a nova entitat, també és present al postoperatori de cirurgia toràcica.

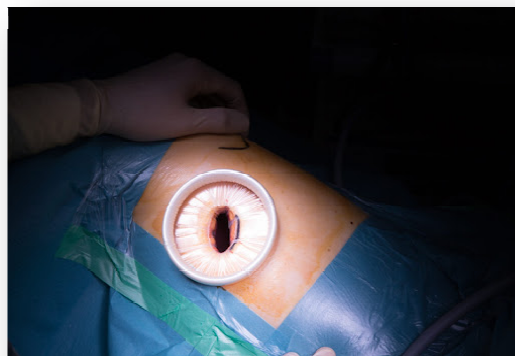
3.1 Mortalitat i incidència de les complicacions cardiovasculars en cirurgia toràcica

La mortalitat als 30 dies de cirurgia toràcica s'ha reportat entre el 2,4 i el 5% per centres d'alt volum^{58,59} i és característicament més alta en cas de pneumectomia (5-10%)⁶⁰. La majoria de dades disponibles provenen de la Societat de Cirurgians Toràcics Europeus (ESTS) i l'Americana (STS), són retrospectives a partir de l'aportació voluntària i no auditada dels resultats i no especifiquen la causa de mort. Segons aquestes dades, els factors associats a la mortalitat postoperatòria són el sexe masculí, l'edat > 65 anys, l'índex de massa corporal, la història de cardiopatia isquèmica, la malaltia vascular cerebral, la insuficiència renal crònica, juntament amb l'abordatge per toracotomia, la pneumectomia i la resecció ampliada (incloent paret costal, diafragma, pericardi i d'altres estructures del mediastí)⁵⁹.

Pel que fa a la morbiditat després de la cirurgia toràcica, oscil·la entre el 5 i el 16% quan es realitza majoritàriament per toracotomia. La incidència de complicacions cardiovasculars és difícil de concretar ja que les dades reportades hi barregen altres tipus de complicacions. La taula 6 resumeix els treballs on a partir de les dades de la ESTS s'hi descriuen els tipus de complicacions postoperatòries als 30 dies de la cirurgia. Corresponen a cirurgia oncològica de resecció pulmonar, la gran majoria són lobectomies (75%) i la resta bilobectomies, pneumonectomies i segmentectomies pulmonars. Durant els anys estudiats, l'abordatge mínimament invasiu només va suposar el 13 % de les cirurgies. Com es pot apreciar a la taula 6, malgrat que les mostres i els centres estudiats són molt amplis, les variables recollides són molt heterogènies en quant a la definició de complicacions cardiovasculars, no sempre s'inclou l'accident vascular cerebral i a més engloben també les complicacions respiratòries.



Toracotomia posterolateral



Abordatge per videotoracoscòpia

Taula 6. Complicacions postoperatòries en cirurgia toràcica.

Autors, mida(n) i període d'estudi	Definició complicacions	Incidència
Brunelli i col·l ⁵⁸ (n=1656) 2001-2003	“cardiopulmonars “ : pneumònia,atelectàsi, destret respiratori, ventilació mecànica > 24h, edema pulmonar.embolisme pulmonar, isquèmia miocàrdica,fallada cardíaca, arrítmia, accident vascular cerebral, insuficiència renal aguda	16 % (mitjana de les 10 unitats analitzades, rang: 8-43 %)
Ferguson i col·l ⁵⁷ (n= 26.085) 2003-2011	“ <u>Complicacions cardiovasculars majors</u> “ : infart de miocardi, destret respiratori, arrítmia ventricular i mort de qualsevol causa	4,3 %
Kozower i col·l ⁶¹ (n= 18.800) 2002-2008	“ <u>Esdeveniments adversos majors /morbidity</u> ” : traqueostomia, reintubació, fístula broncopulmonar, ventilació mecànica > 24h, destret respiratori, embolisme pulmonar, pneumònia, reintervenció per sagnat, infart de miocardi. *(composició de infart+arrítmia+mort de qualsevol causa)	7,9 % 12,3 %
Brunelli i col·l ⁵⁹ (n= 47.960) 2007-2015	“ <u>Morbidity cardiopulmonar</u> ”: insuficiència respiratòria, reintubació, distress respiratori, ventilació mecànica > 24h, edema pulmonar.embolisme pulmonar, isquèmia miocàrdica,fallada cardíaca, arrítmia, accident vascular cerebral, insuficiència renal aguda	18,4 %

Taula elaborada amb els treballs realitzats a partir de dades de la European Society Thoracic Surgeons (ESTS)

Els factors de risc associats a més morbiditat assenyalats en aquests treballs són els mateixos que per a la mortalitat. Com que la morbimortalitat en cirurgia toràcica no és menyspreable hi ha hagut un esforç per trobar escales de risc vàlides. Una versió modificada per Brunelli i col·l de l'escala de risc de Lee que incorpora la variable pneumonectomia⁶², ha estat validada com a eina per a poder identificar els pacients que es podrien beneficiar de mesures diagnòstiques preoperatòries més dirigides i a una monitorització postoperatòria més intensiva⁵⁷.

3.2 Impacte de la cirurgia mínimament invasiva

Amb els avenços en cirurgia, les tècniques mínimament invasives han pres el relleu a l'abordatge per toracotomia i consegüentment s'estan implementant també en cirurgia toràcica els programes de recuperació incentivada i alta precoç. En tots ells l'esforç principal està dirigit a disminuir al màxim les complicacions respiratòries⁶³, no així les complicacions cardiovasculars.

La majoria dels estudis que comparen els resultats de la cirurgia mínimament invasiva per videotorascòpia o robòtica enfront de la toracotomia anterolateral o posterolateral estan realitzats en pacients sotmesos a lobectomia, i els resultats s'obtenen a partir d'anàlisis per emparellaments de similitud per la manca de dissenys aleatoritzats⁶⁴⁻⁶⁸. La majoria dels estudis mostren una disminució de l'estada hospitalària, una reducció de les complicacions i una reducció dels costos associats a la cirurgia. En general, la mortalitat als 30 dies en cirurgia mínimament invasiva oscil·la entre el 1,3% i el 2% i les hipòtesis del potencial benefici estarien relacionades amb la disminució del dolor, la recuperació de la mobilitat als pocs dies, la disminució de l'estrès i inflamació quirúrgics.

Un dels pocs estudis prospectius i aleatoritzats, que compara els dos tipus d'abordatge quirúrgic sobre el nivell de dolor postoperatori, no troba diferències significatives en la incidència de complicacions i mortalitat postoperatoria⁶⁹. Un altre estudi retrospectiu en 201.226 lobectomies realitzades entre els anys 2008 i 2014 als Estats Units descriu l'impacte de l'abordatge quirúrgic sobre la incidència de mortalitat hospitalària, infart, aturada cardíaca i embolisme pulmonar. Contràriament al que s'esperava, l'abordatge mínimament invasiu, tot i la seva progressiva prevalença com a tècnica d'elecció (passa del 25 al 48 %), no s'acompanya d'una disminució del risc de complicacions cardiovasculars majors. La mortalitat global va ser del 1,6%, d'1,2% per l'infart i aturada cardíaca i del 0,6% per l'embolisme pulmonar, i es va constatar una disminució de la mortalitat quan les complicacions ocorren en grans hospitals⁷⁰.

3.3 Implicacions hemodinàmiques de la cirurgia toràcica i la ventilació unipulmonar

Les raons per les quals la cirurgia toràcica pot provocar complicacions cardiovasculars no estan del tot aclarides, però es podrien explicar en part per les implicacions hemodinàmiques a les que sotmetem al pacient durant la intervenció quirúrgica. La cirurgia de resecció pulmonar es realitza habitualment sota ventilació unipulmonar, amb el pacient en decúbit lateral i el pulmó ventilat en posició decliu. La ventilació unipulmonar provoca inevitablement un shunt dreta-esquerra que queda contrarestat bàsicament pel fenomen de vasoconstricció hipòxica del pulmó exclòs, juntament amb el col·lapse del pulmó i la redistribució del flux al pulmó decliu. La vasoconstricció hipòxica implica un augment de les resistències vasculars pulmonars i per tant un augment de la postcàrrega al ventricle dret. Si durant la ventilació pulmonar s'apliquen pressions de ventilació augmentades, i es produeixen fenòmens d'auto-

PEEP per la poca distensibilitat alveolar, les resistències pulmonars també augmenten, contribuint tot plegat a un descens del cabal cardíac.

Actualment quasi tots els procediments es realitzen per videotorascòpia i la ventilació unipulmonar esdevé imprescindible per facilitar el camp quirúrgic. Durant el maneig anestèsic, conèixer i controlar la interacció entre la fisiologia pulmonar i la fisiologia cardíaca resulta imprescindible mitjançant el control de la oxigenació, la mecànica ventilatòria i l'estratègia de ventilació, les pressions pulmonars i la funció del ventricle dret. A més, la presència de *cor pulmonale* concomitant amb la malaltia obstructiva crònica dels pacients de cirurgia toràcica, pot afectar negativament en les repercussions fisiològiques que ja té la pròpia ventilació unipulmonar. La hipercàpnia, freqüent en la ventilació unipulmonar, és un altre factor que altera les resistències vasculars pulmonars, augmentant també en conseqüència la postcàrrega del ventricle dret.

El ventricle dret és molt sensible als canvis aguts de la postcàrrega, però el grau de disfunció del ventricle dret no és fàcil de monitoritzar. Una disminució del cabal cardíac com a conseqüència d'una disminució de la funcionalitat del ventricle dret sol traduir-se en hipotensió intraoperatoria. Quan aquesta es produeix, empitjora la oxigenació del pulmó ventilat, i canvis en els paràmetres ventilatoris per millorar la oxigenació podrien repercutir novament en detriment de la fisiologia cardiorespiratòria creant un cercle viciós.

Les conseqüències fisiopatològiques de la ventilació pulmonar sobre el ventricle dret han estat recentment definides amb el terme *lesió no-isquèmica (nonchemic RV injury)*⁷¹. Els autors hi engloben tots els factors relacionats amb l'anestèsia que poden afectar la funció del ventricle dret (lesions per ventilació mecànica, hipoxèmia, hipercàpnia, hipervolemia) i el defineixen com "*miocardi lesionat com a resultat de diversos insults durant la ventilació unipulmonar, amb funció macroscòpicament preservada però amb predisposició a ser disfuncionant amb qualsevol altre insult*". Aquests altres insults comportarien el pas de lesió a disfunció o fallada i dependrien de factors intraoperatoris com el sagnat, l'anèmia, l'extensió i lateralitat de la resecció i la limfadenectomia, o la preexistència de malaltia pulmonar crònica o cardíaca.

L'objectiu principal doncs del maneig anestèsic durant la cirurgia de resecció pulmonar és aconseguir una bona exposició quirúrgica instaurant una ventilació unipulmonar, preservant al màxim la oxigenació i evitant tot allò que pugui empitjorar la dinàmica cardiorespiratòria.

3.4 MINS en cirurgia toràcica

En cirurgia toràcica hi ha pocs estudis sobre elevació de marcadors miocàrdics i la incidència de MINS. Quatre estudis van ser publicats abans que MINS fos una entitat clínica, amb pocs pacients i tots ells amb troponines de generacions diferents i límits patològics diversos. Dels tres restants un correspon al subgrup de pacients de cirurgia toràcica de l'estudi VISION i els altres dos incorporen MINS com a objecte d'estudi (Taula 7). Els seus resultats són difícilment extrapolables donada la manca d'homogeneïtat de les dades reportades.

Taula 7. Resum dels estudis d'elevació de troponines en cirurgia toràcica

Autor (any)	n	Troponina (Tn)	Llindar	Elevació %	Pacients	Conclusions
Vikenes i col·l (2004) ⁷²	24	Tn I, Tn T	> 0.2 µg/L	0%	Cirurgia toràcica	La determinació de troponines és un bon marcador de lesió miocàrdica en pacients sotmesos a toracotomia i resecció pulmonar
Lim i col·l (2006) ⁷³	41	Tn I	> 0.04 µg/L	7%	Cirurgia toràcica	Els pacients que eleven troponines (amb o sense símptomes) tenen més risc de mortalitat perioperatòria
Lucreziotti i col·l (2007) ⁷⁴	50	Tn I	> 0.06 µg/L	20%	Cirurgia toràcica	L'elevació de troponines està associada a clínica de coronariopatia, reseccions extenses i canvis electrocardiogràfics d'isquèmia
Muley i col·l (2011) ⁷⁵	64	Tn I	> 0.32ng/mL	14%	Cirurgia toràcica	L'elevació de troponines és freqüent després de reseccions intrapericàrdiques
VISION group (2012) ⁷⁶	376	Tn T	> 0.03ng/mL	8,7%	D'alt risc de cirurgia no cardíaca. Subgrup CT.	L'elevació de troponines en els 3 primers dies postoperatoris està associada a la mortalitat als 30 dies
Hua i col·l (2016) ⁴⁷	491	Tn I	> 0.04ng/ml	16%	Cirurgia toràcica de cirurgia únic	La intervenció del cardiòleg redueix la mort temprana però no la mortalitat als 30 dies dels pacients amb MINS.
Puelacher i col·l (2018) ^{77,78}	219	Tn T	Increment de > 0.14 ng/ml del valor preoperatori	24 %	D'alt risc de cirurgia no cardíaca. Subgrup CT	L'elevació de troponines és freqüent i s'associa a mortalitat als 30 dies i a l'any malgrat es detecti precoçment.

Abreviatura : CT cirurgia toràcica

Vikenes i col·l⁷² en el context de les dificultats pel diagnòstic d'infart agut de miocardi en el postoperatori de cirurgia toràcica analitzen les CK, CK-MB i troponines I i T per establir el més fiable i específic en cas d'infart. Les seves conclusions van reafirmar l'especificitat de les troponines ultrasensibles I i T, en no veure's afectades per la cirurgia ni la toracotomia. Cap determinació va superar el llindar patològic en contrast amb la resta, que es van elevar en més de la meitat dels pacients sense poder discriminar doncs l'infart de lesions extra cardíaques .

Lim i col·l⁷³ realitzen un estudi retrospectiu sobre 207 pacients de cirurgia toràcica per analitzar a quants pacients se'ls havia analitzat troponina durant els 30 dies postoperatoris i relacionar els resultats d'aquestes anàlisis amb la mortalitat. La raó principal documentada de la petició de troponines va ser l'aparició d'arrítmia cardíaca i la majoria dels pacients tenien algun antecedent de malaltia coronària. El 64% dels pacients amb troponines elevades complien amb els criteris d'infart agut de miocardi.

Lucreziotti i col·l⁷⁴ a partir d'una mostra de pacients sotmesos a cirurgia de resecció pulmonar i cirurgia pleural, descriu elevacions de marcadors en el 20% dels pacients sense reportar infart ni mortalitat en la mostra analitzada. Només els antecedents de coronariopatia o la presència de 2 o més factors de risc coronari es van correlacionar amb l'elevació de troponines. Els autors conclouen que l'elevació de troponines és freqüent i que està relacionada amb els habituals signes clínics diagnòstics de coronariopatia, procediments extensos i canvis en el electrocardiograma.

Muley i col·l⁷⁵ analitzen una mostra de 64 pacients sotmesos a resecció pulmonar als quals divideix en tres grups homogenis segons l'extensió de la resecció: resecció mínima, lobectomia /bilobectomia i pneumectomia. Observen elevacions de la troponina I (>32ng/ml) en el 14% dels pacients, que es correlacionen amb els procediments intrapericàrdics i la pneumectomia. Conclou que malgrat l'alta sensibilitat de la troponina I com a marcador d'infart de miocardi, aquestes s'eleven amb més freqüència en cirurgia intrapericàrdica .

En la mostra de l'estudi VISION dels 15.133 pacients, només 376 (2,5%) van ser operats de cirurgia toràcica. D'aquests, 33 (8,7%) van elevar troponina (troponina T \geq 0,03 ng/ml). La mortalitat als 30 dies va ser de 1,9% i en el model predictiu de variables preoperatories la cirurgia toràcica no va resultar ser un factor predictiu d'elevació de troponines ni de mortalitat. Desconeixem el nombre de pneumectomies de la mostra analitzada⁷⁶ .

Hua i col·l⁴⁷ en un estudi retrospectiu analitzen si la consulta d'un cardiòleg després de la troballa d'una elevació de troponines redueix la mortalitat dels seus pacients. Diagnostiquen MINS en el 16% dels pacients, amb taquiarrítmies associades en un 14% , i un 5% amb criteris d'infart agut de miocardi. Les intervencions del cardiòleg van consistir en canvis en el tractament afegint antiagregants i seguiment per a consell mèdic de canvis en els hàbits de vida. MINS es va relacionar més amb l'edat avançada, el

tabaquisme i la hiperlipidèmia. La mortalitat als 30 dies va ser del 2,6%, no s'especifiquen el tipus de cirurgia ni el nombre de pneumectomies incloses a la mostra.

Puelacher i col·l ⁷⁷ en un altre estudi retrospectiu sobre 2456 pacients de risc i amb MINS definit com a elevació absoluta de troponina T ≥ 14 ng/L, descriuen una incidència de MINS en el subgrup de cirurgia toràcica del 24%, la més alta d'entre les especialitats incloses a la mostra i sorprenentment més alta que la del subgrup de cirurgia vascular (20%)⁷⁸. En l'anàlisi estadística segons tipus de cirurgies però, i igual que a l'estudi VISION, només la cirurgia emergent va ser un factor de risc associat a MINS.

4. Resum i justificació de l'estudi

Les complicacions cardiovasculars en cirurgia no cardíaca són freqüents i suposen una amenaça vital pels pacients. La cirurgia toràcica, sobretot les reseccions pulmonars àmplies, comporta *per se* un alt risc de morbiditat. La MINS (elevació aïllada de troponines resultant d'una lesió miocardiàca isquèmica perioperatòria amb repercussió pronòstica) va ser descrita com a factor de risc independent de mortalitat en una població quirúrgica mundial en pacients de > 45 anys sotmesos a cirurgia urgent o electiva no cardíaca^{19,20}. La cirurgia toràcica va suposar tan sols el 2,5%¹⁹ i el 3,5%²⁰ de la mostra dels dos estudis i la incidència de MINS en aquesta subpoblació va ser del 8,7%. En l'actualitat, no disposem d'evidència científica sobre quins són els factors predictius específics per a MINS i assumim els mateixos validats per a risc cardiovascular en cirurgia. La MINS podria contribuir a augmentar el risc cardiovascular, inclús en procediments mínimament invasius com són la cirurgia per toracoscòpia o robòtica. Algunes guies clíniques han incorporat la monitorització perioperatoria de troponina pel diagnòstic de MINS. Malgrat la recomanació, molts centres encara no ho apliquen de forma protocol·litzada i els resultats en alguns que ho han iniciat són encara incipients.

Al nostre hospital, l'avaluació preoperatòria del pacient sotmès a cirurgia toràcica inclou la determinació del risc quirúrgic segons el antecedents clínics, a més de proves funcionals respiratòries i cardíques si s'escau. El maneig anestèsic d'aquests pacients és altament especialitzat, les cures postoperatòries immediates es realitzen a una unitat de crítics o semicrítics i es segueix un protocol de recuperació intensificada que permet una estada hospitalària mitja de 5 dies. Actualment, la nostra pràctica clínica habitual no inclou la determinació perioperatoria de troponina, i per tant no permet el diagnòstic de MINS. Si s'incorporés el cribratge rutinari d'aquest biomarcador, probablement comportaria canvis en la nostra pràctica clínica i també en la informació al pacient sobre les possibles complicacions postoperatòries. No obstant, i com s'ha comentat anteriorment, la interpretació de l'elevació de troponina en cirurgia toràcica pot resultar difícil. Els estudis realitzats fins ara no són encara conclouents, sobretot en relació a la fisiopatologia i al seu significat pronòstic. Esbrinar si l'elevació de troponina és o no de causa isquèmica pot tenir importants repercussions clíniques, per exemple l'inici de tractament antiagregant o fins i tot anticoagulant.

En aquest sentit, la descripció de la incidència, la magnitud i els factors associats a aquesta elevació en cirurgia toràcica podria resultar clarament d'utilitat.

Hipòtesi i objectius

Hipòtesi i objectius

Hipòtesi

Els pacients sotmesos a cirurgia toràcica presenten elevació de troponines en el postoperatori. L'elevació de troponines es relaciona amb factors de risc preoperatoris i intraoperatoris. L'elevació de troponines es relaciona amb les complicacions cardiovasculars als 30 dies .

Objectius

Objectiu principal :

- 1) Avaluar la incidència d'elevació de la troponina I (definida com $\geq 0,04$ ng/ml) durant els dos primers dies del postoperatori en pacients adults de risc sotmesos a cirurgia toràcica electiva.

Objectius secundaris :

- 2) Determinar els factors associats a l'elevació postoperatoria de troponina I en pacients adults de risc sotmesos a cirurgia toràcica electiva.
- 3) Avaluar la mortalitat i la incidència de complicacions cardiovasculars majors als 30 dies de la cirurgia en pacients adults de risc sotmesos a cirurgia toràcica electiva.
- 4) Relacionar els nivells postoperatoris de troponina I amb la morbimortalitat als 30 dies de la cirurgia en pacients adults de risc sotmesos a cirurgia toràcica electiva

Pacients i metodologia

Pacients i metodologia

1. Disseny de l'estudi

Estudi observacional prospectiu de cohorts unicèntric en pacients d'alt risc sotmesos a cirurgia toràcica electiva a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron durant el període comprès entre gener del 2014 i març del 2016. Es va sol·licitar consentiment informat a tots els pacients inclosos després de l'aprovació de l'estudi pel comitè d'ètica de recerca amb medicaments i comissió de projectes de recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron amb el número PR (AG) 325/2016. El disseny es va realitzar d'acord amb les guies STROBE.

2. Pacients

2.1 Criteris inclusió:

Es van incloure els pacients programats per a cirurgia toràcica sota anestèsia general. Es va considerar cirurgia toràcica totes les reseccions pulmonars, la cirurgia de paret, les decorticacions pleurals, les escarificacions i talcatges amb o sense biòpsia pleurals, i les timectomies. La definició de pacients d'alt risc va incloure tots els pacients de més de 65 anys o aquells pacients entre 45 i 65 anys amb qualsevol dels següents criteris de malaltia cardiovascular coneguda o factors de risc cardiovascular.

- Antecedents de malaltia coronària : antecedents actuals o previs de qualsevol dels següents :
 - a) Angina cardíaca; b) infart de miocardi o síndrome coronària aguda; c) anomalies segmentàries de la paret cardíaca en la ecocardiografia; d) prova d'esforç positiva; e) angiografia coronària amb estenosi de més del 50% del diàmetre de qualsevol artèria coronària; f) electrocardiograma amb ones Q patològiques; g) cirurgia de bypass coronari
- Història d'insuficiència cardíaca: diagnòstic mèdic en l'episodi actual o anterior o evidència radiogràfica prèvia de redistribució vascular, edema pulmonar intersticial o edema pulmonar franc
- Antecedents de malaltia vascular perifèrica: història actual o anterior de claudicació intermitent o de cirurgia vascular de revascularització
- Antecedents d'accident isquèmic transitori o ictus: registrat a la història clínica
- Fumador : registrat a l'avaluació preoperatòria preanestèsica
- Ex-fumador : hàbit tabàquic abandonat almenys 1 mes abans de la intervenció quirúrgica
- Diabetis : registrada a la història clínica en tractament amb hipoglucemians o insulina
- Hipertensió arterial: registrada a la història clínica
- Insuficiència renal crònica : definida com a filtrat glomerular $< 40 \text{ ml /min/1,73m}^2$

2.3 Criteris d'exclusió

- Cirurgia urgent
- Cirurgia de trasplantament pulmonar o de pacients trasplantats pulmonars
- Pacients menors de 65 anys sense antecedents de malaltia vascular coneguda o factors de risc cardiovascular.
- Intervencions quirúrgiques de cirurgia menor i cirurgia traqueal
- Procediments quirúrgics realitzats sota anestèsia local o sedació

La detecció dels pacients es va realitzar a partir dels registres de la programació quirúrgica setmanal disponible a la plataforma SAP de l'hospital. Els pacients intervinguts més d'una vegada es van considerar nou cas si feia més de 30 dies de la intervenció anterior.

3. Procediments

3.1. Maneig anestèsic

Tots els pacients van ser sotmesos al maneig anestèsic i quirúrgic habitual en la pràctica clínica diària a criteri dels professionals implicats cada dia, independentment de l'estudi. La medicació cardiovascular preoperatòria es va mantenir fins el dia de la intervenció a excepció dels fàrmacs antiagregants que es van suspendre de 3 a 5 dies abans (excepte l'aspirina). L'anestèsia general va realitzar-se amb manteniment inhalatori o intravenós segons monitorització de la hipnosi per l'índex biespectral BIS^R. Tots els pacients van ser sotmesos a ventilació unipulmonar a través d'intubació bronquial selectiva i els paràmetres ventilatoris monitoritzats per pulsioximetria i capnografia, Els paràmetres hemodinàmics van ser monitoritzats mitjançant electrocardiograma i pressió arterial no invasiva a excepció de les pneumectomies que es realitza a través de pressió arterial directa per cateterització de l'artèria radial. Tant la medicació administrada com les constants van ser registrades en una gràfica manual cada 15 min a discreció de l'anestesiòleg responsable. Tots els pacients van ser extubats en finalitzar la intervenció al quiròfan. A l'anestèsia general es va afegir un bloqueig paravertebral, epidural o d'intercostals segons el procediment i l'anestesiòleg a càrrec de l'anestèsia. Seguint el protocol de dolor postoperatori sever per toracotomia s'administrà una combinació d'opioides i antiinflamatoris no esteroïdals fins aconseguir nivells de dolor de 3-4 en l'escala analògica visual com rescat o coadjuvants de les tècniques d'anestèsia regional.

3.2. Maneig quirúrgic

Tots els pacients van ser intervinguts per un mateix equip de cirurgians durant tot l'estudi amb àmplia experiència tant en cirurgia per toracotomia com per videotorascòpia. La selecció de l'abordatge mínimament invasiu es va realitzar segons la mida i la localització de les lesions, a excepció de les pneumectomies que es realitzen sempre per toracotomia posterolateral. Les reseccions pulmonars per càncer es van realitzar segons el protocol quirúrgic que consisteix habitualment en la dissecció i lligadura de les estructures, vena, artèries i bronqui, i de limfadenectomia mediastínica. A tots els pacients es va col·locar un drenatge pleural al final de la intervenció, que es va retirar en els dies posteriors en funció del dèbit i presència de fuita aèria.

3.3. Determinació de troponines

Al matí següent de la cirurgia i al segon dia postoperatori, es van fer determinacions plasmàtiques de troponina I d'alta sensibilitat mitjançant extracció de mostra sanguínia venosa aprofitant les anàlisis postoperatòries rutinàries habituals. El cribratge rutinari de troponina I estava establert en compliment d'un protocol d'un altre estudi concomitant i es va realitzar durant tot el període d'estudi amb el mètode d'immunoassaig *ADVIA Centaur^R* de Siemens (Múnic, Alemanya). Es va considerar MINS en els casos en què una de les dues determinacions fos igual o superior a 0,04 ng/ml, que correspon al límit superior de referència de normalitat del laboratori. En aquells pacients que es detectà una elevació, un anestesiològ experimentat va descartar-ne causes no isquèmiques (sèpsies, tromboembolisme pulmonar, cardioversió o possible elevació crònica) i va sol·licitar la realització d'un electrocardiograma per a la detecció dels següents canvis: trastorns del ritme; elevació o depressió del segment ST; inversions de la ona T. En aquests casos es va realitzar una interconsulta amb cardiologia per a valorar la necessitat de més proves complementàries.

3.4. Seguiment postoperatori

Seguint els protocols vigents, un cop acabada la cirurgia els pacients es van traslladar a la Unitat de Recuperació Postanestèsica (URPA) o a la de Reanimació (REA) per monitoratge i seguiment durant el postoperatori immediat. L'inici de la tolerància oral i de la medicació habitual es va fer a les 4-6 hores postcirurgia. Segons els criteris establerts, els pacients van ser donats d'alta a planta d'hospitalització on les cures i tractaments van córrer a càrrec del servei de cirurgia toràcica. Els pacients van ser donats d'alta de l'hospital seguint els criteris del servei de cirurgia toràcica independentment dels resultats dels marcadors cardíacs i de la presència de MINS. El personal de l'estudi va realitzar un seguiment actiu de les complicacions postoperatòries durant l'estada hospitalària del pacient i mitjançant seguiment de la història clínica informatitzada fins als 30 dies post cirurgia.

4. Variables de l'estudi

4.1. Variable principal

La variable principal va ser la incidència de MINS definida com l' elevació de troponina I $\geq 0,04$ ng/ml en alguna de les dues determinacions del primer i segon dia postoperatoris.

4.2. Variables preoperatòries

- Demogràfiques: Edat, sexe
- Antecedents de malaltia cardiovascular coneguda:
 - antecedents malaltia coronària
 - història d'insuficiència cardíaca
 - antecedents de malaltia vascular perifèrica
 - antecedents d'accident isquèmic transitori o ictus
- Factors de risc cardiovascular :
 - Fumador, ex-fumador
 - Diabetis
 - Hipertensió arterial
 - Insuficiència renal crònica
- Fibril·lació auricular actual: registrada a la història clínica
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica : registrada a la història clínica
- Malaltia oncològica activa: pacient diagnosticat, en tractament actiu i/o en previsió de tractament i que no consti en fase de remissió

4.3. Variables intraoperatòries

- Tipus de cirurgia: pneumectomia; lobectomia; segmentectomia; resecció atípica; altra
- Tipus d'abordatge: toracotomia o toracoscòpia. En cas de canvi intraoperatori de l'abordatge només s'ha recollit la toracotomia.
- Manipulació del pericardi: registre al full quirúrgic d'obertura, o resecció anatòmicament propera
- Lateralitat : indica a quin hemitòrax s'ha realitzat la intervenció quirúrgica.
- Durada de la cirurgia: temps entre l'inici i fi de la cirurgia en minuts registrat digitalment per la infermeria quirúrgica el mateix dia de la intervenció
- Inestabilitat hemodinàmica: definida com a hipotensió (pressió arterial < 90 mmHg) i/o l'ús de fàrmacs vasoactius)

- Transfusió d'hematies: presència de l'administració intraoperatoria d'almenys 1 concentrat d'hematies registrada a la gràfica d'anestèsia

4.4. Variables postoperatòries

- Temps d'estança hospitalària: expressa el temps d'estada hospitalària en dies
- Complicacions cardiovasculars postoperatòries: registre a la història clínica del diagnòstic d'angina, infart agut de miocardi, ictus, accident isquèmic cerebral transitori, edema agut de pulmó durant els 30 dies postoperatoris.
- Fibril·lació auricular de novo: registrada a la història clínica, o que hagi requerit cardioversió o tractament amb amiodarona.
- Mortalitat als 30 dies: mort documentada a la història clínica en les notes de seguiment de qualsevol facultatiu els 30 dies del postoperatori.

5. Càlcul de la mostra

Per a la variable principal, incidència de MINS en el postoperatori dels pacients sotmesos a cirurgia toràcica, el càlcul de la mostra es va basar en els resultats de l'estudi de Hua i col·l que van reportar una incidència de MINS del 16% en pacients de cirurgia toràcica. El càlcul de la mostra va ser d'un mínim de 144 pacients assumint un risc α de 0,05 i una precisió de $\pm 6\%$ (amplitud de l'interval de confiança del 95%).

6. Recollida de dades

Les dades es van recollir en una base de dades creada específicament per aquest estudi. Com a mesura de confidencialitat i protecció va ser codificada de manera que les dades no es podien associar a persona identificada o identificable. La recollida de les dades la van realitzar dos investigadors independents que no van participar en els actes anestèsics ni quirúrgics. Les dades demogràfiques i preoperatòries es van obtenir de la història clínica informatitzada. Es van registrar variables demogràfiques, els factors de risc cardiovascular i els factors de risc per a MINS: presència de tabaquisme o ex-tabaquisme, els antecedents patològics d'insuficiència cardíaca, hipertensió arterial, diabetis, insuficiència renal crònica (definida com filtrat glomerular < 40 ml/min/1,73 m²), malaltia coronària, malaltia vascular perifèrica, accident vascular cerebral, malaltia pulmonar obstructiva crònica, i malaltia oncològica activa. De l'informe del laboratori es van recollir les determinacions de troponines postoperatòries. De l'informe quirúrgic i del registre manual anestèsic de constants intraoperatories es van recollir la durada de la cirurgia, tipus de resecció (pneumectomia, lobectomia, segmentectomia o altra), tipus d'abordatge (toracotomia o toracoscòpia), manipulació del pericardi, lateralitat, inestabilitat hemodinàmica (definida

com hipotensió (pressió arterial < 90mmHg) i/o l'ús de fàrmacs vasoactius) i la transfusió de concentrats d'hematies. Les dades postoperatòries es van extreure de la revisió de la història clínica informatitzada i es van recollir la presència de complicacions cardiovasculars (accident vascular cerebral, infart agut de miocardi, angina, edema agut de pulmó), l'aparició de fibril·lació auricular, de l'estança hospitalària, i la mort als 30 dies.

7. Anàlisi estadística

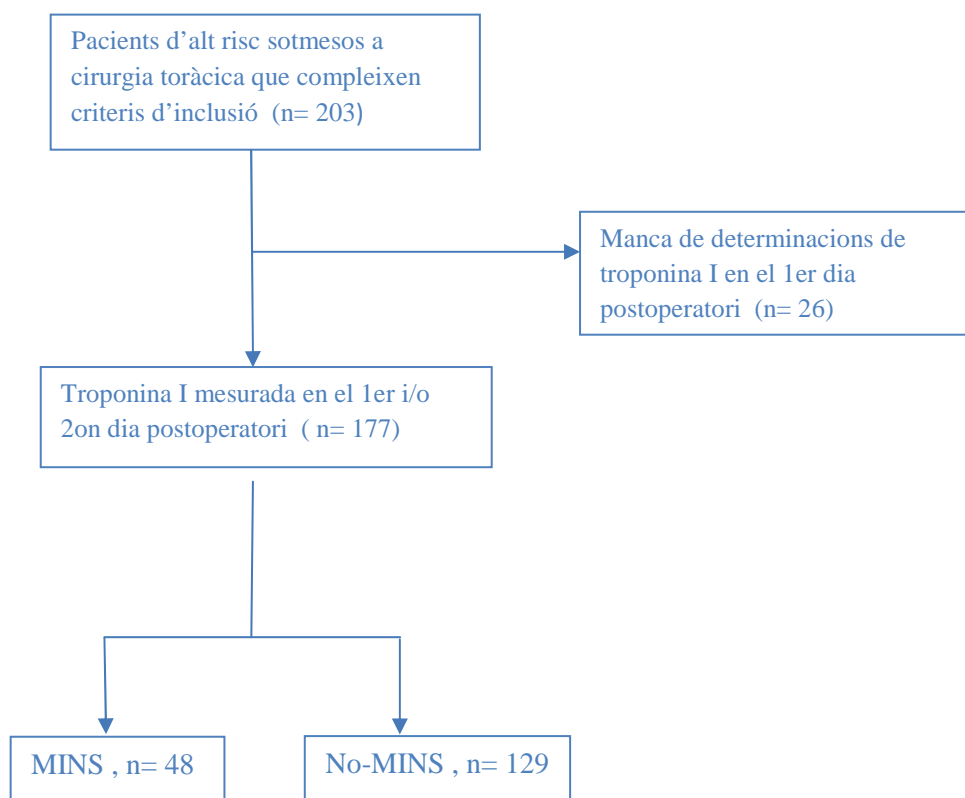
L'anàlisi estadística es va realitzar amb el programari SPSS d'IBM Statistics (IBM Corp, armonK, NY). Totes les variables es van revisar per evitar incongruències i es va dissenyar un diagrama de fluxes per a descriure la pèrdua de dades. Les variables contínues es presenten com mitjana (DS= desviació estàndard) o la mediana amb rang interquartil (IQR), i les variables categòriques amb recompte i percentatge. La relació univariant entre cada factor i MINS s'analitzà mitjançant el test de t-student o de la U de Mann-Whitney en funció del tipus de distribució per les variables contínues i el test de xi-quadrat o Fischer per les variables categòriques. Es van calcular també la odds ratio (OD) i l'interval de confiança 95% (CI) per a tots els factors. Les associacions univariants amb $p < 0.10$ van ser analitzades posteriorment en un model de regressió logística multivariant amb $p < 0.05$. Les variables subjectes a l'anàlisi van ser l'hàbit tabàquic, sexe, tipus de resecció, manipulació del pericardi, videotoracoscòpia, lateralitat, hipotensió, drogues vasoactives, durada de la intervenció i transfusió. Les variables reconegudes en treballs anteriors com lligades a MINS (hipertensió arterial, diabetis, coronariopatia, vasculopatia cerebral o perifèrica i insuficiència cardíaca) també van ser incloses en l'anàlisi multivariant independentment dels resultats obtinguts en l'anàlisi univariant.

Resultats

Resultats

Durant el període de l'estudi, un total de 203 pacients van ser sotmesos a cirurgia toràcica al nostre hospital. D'aquests, 26 pacients (12,8%) es van excloure per manca de determinació de troponines al postoperatori (Fig.1). Dels 177 pacients restants, 48 pacients (27,3%; CI 95% 20,8-34,5) van presentar MINS, és a dir almenys una determinació de troponina I $\geq 0,04$ ng/ml després d'haver exclòs causes no isquèmiques d'elevació.

Figura 1. Diagrama de flux d'inclusió de pacients



*MINS (acrònim de myocardial injury after noncardiac surgery/ lesió miocàrdica després de cirurgia no-cardíaca)
MINS = troponina I ≥ 0.04 ng/ml*

La **Taula 1** detalla les característiques preoperatories dels pacients de la mostra. La majoria de pacients estudiats van ser homes (76,6%) amb una edat mitja de $72,5 \pm 5,2$ anys. La **Taula 2** mostra les característiques intra i postoperatories de la mostra estudiada. Respecte al tipus de resecció pulmonar, 103 (58,8%) van ser lobectomies, 7(4%) pneumectomies, i la resta 66 (37,5%) segmentectomies, reseccions atípiques, cirurgia pleural o de paret toràcica. La durada mitja de la cirurgia va ser de 172 ± 71 minuts i l'estada mitja de 5 dies (IQR 6).

Taula 1. Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients

Variable	n	%
Home	132	75
Edat < 65 anys	1	0,5
65-74	122	68,9
≥75	54	30,5
Fumador	38	21,6
Ex-fumador	81	46
Hipertensió arterial	105	59,7
Diabetes mellitus	40	22,7
Insuficiència renal crònica	28	16,2
Fibril·lació auricular crònica	14	7,9
Antecedents d'insuficiència cardíaca	8	4,6
Antecedents de malaltia coronària	22	12,5
Antecedents de malaltia cerebrovascular	8	4,6
Antecedents de malaltia vascular perifèrica	27	15,3
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	48	27,3
Càncer actiu	105	40,3

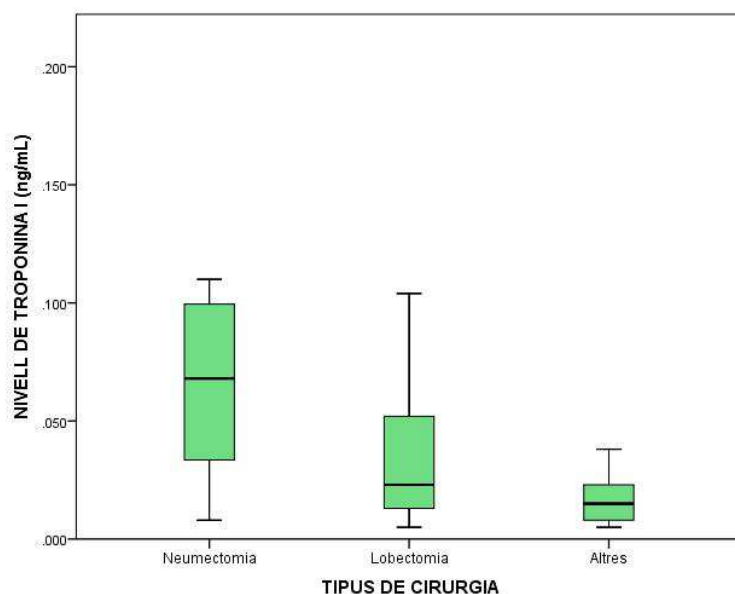
Taula 2 . Tipus de cirurgia i variables intraoperatòries i postoperatòries

Variable	n	% (DS)
Tipus de cirurgia		
Lobectomia	103	58,5
Pneumectomia	7	4,0
Segmentectomia /resecció atípica	39	22,2
Altres	27	15,3
Manipulació del pericardi	7	4,0
Videotoracoscòpia	84	47,7
Lateralitat : esquerra	78	44,8
Hipotensió	27	14,9
Drogues vasoactives	30	17,2
Transfusió de concentrat d'hematies	3	1,7
Durada de la cirurgia, min (DS)	-	171,9 (70,8)
Fibril·lació auricular <i>de novo</i>	12	6,7
Estança hospitalària,dies	5	6 (IQR)
Mort als 30 dies	4	3,4

DS= desviació estàndard; IQR = interval interquartil

Els resultats de l'anàlisi bivariant de les variables pre, intra i postoperatòries pels pacients amb i sense MINS es mostra a la **Taula 3**. El fet de ser fumador es va relacionar amb MINS (OR 2,17; CI 95% 1,26-3,76). De les variables intraoperatòries MINS es va relacionar significativament amb la lobectomia (OR 1,30; CI 95% 1,03-1,66), la pneumectomia (OR 6,72; CI 95% 1,35-33,9), l'ús de drogues vasoactives (OR 1,94, CI 1,03-3,65) i amb la manipulació del pericardi (OR 6,72; CI 95% 1,35-33,9). La mediana de troponina en la pneumectomia va ser de 0,068 ng/ml, 0,023 ng/ml en la lobectomia i 0,015 ng/ml a la resta (IQR 0,097; 0,040 i 0,016 respectivament) ($p=0.001$) (**Fig 2**).

Figura 2. Relació entre tipus de cirurgia i nivell de troponina



La durada mitja de la cirurgia va ser de 180 min per pacients amb MINS i de 145 per pacients sense MINS (diferència mitja 35,5 min; CI 95% 12,4-58,8) ($p=0.02$). L'estada mitjana fou de 7 dies (IQR 9) i de 4 (IQR 4) pels pacients amb i sense MINS respectivament ($p=0,001$).

En l'anàlisi multivariant, el fet de ser fumador i el tipus de cirurgia van ser els únics factors de risc independents per a MINS (**Taula 4**). La hipotensió i l'ús de drogues vasoactives es van combinar per generar una nova variable (hipoperfusió intraoperatòria) que no va resultar en una associació significativa amb MINS.

Taula 3. Característiques dels pacients amb i sense MINS

	MINS n (%)	No-MINS n (%)	P valor	Odds ratio	95% CI
Demografia					
Sexe (home)	40 (83,3)	92 (71,9)	0,1	1,14	0,97 – 1,35
Edat (anys) (DS)	71,8 (5,4)	72,6 (5,0)	0,3	--	
Factors de risc cardiovascular i antecedents cardiovasculars					
Fumador	17 (35,4)	21 (16,3)	0,02	2,17	1,26 – 3,76
Hipertensió arterial	29 (60,4)	77 (59,7)	0,9	1,09	1,01 – 1,26
Fibril·lació auricular crònica	1 (2,1)	14 (10,9)	0,06	0,17	0,02 – 1,37
Diabetes mellitus	11 (22,9)	31 (24)	0,9	1,04	0,58 – 1,86
Insuficiència renal crònica	10 (20,8)	18 (13,9)	0,2	1,22	0,91 – 4,02
Antecedents d'insuficiència cardíaca	2 (4,2)	6 (4,7)	1,0	1,24	0,38 – 4,3
Antecedents de coronariopatia	8 (16,7)	15 (11,6)	0,3	1,13	0,83 – 1,55
Antecedents de malaltia vascular perifèrica	9 (18,8)	18 (14)	0,4	1,11	0,83 – 1,47
Antecedents de malaltia cerebrovascular	2 (4,2)	6 (4,7)	0,9	0,97	0,64 – 1,46
Altres factors de risc					
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	14 (29,2)	35 (27,1)	0,7	1,03	0,87 – 1,26
Càncer	28 (58,3)	77 (59,7)	0,8	0,98	0,74 – 1,29
Variables Intraoperatòries					
Tipus de resecció			0,002		
Lobectomia	34 (70,8)	70 (54,3)		1,30	1,03 – 1,66
Pneumectomia	5 (10,4)	2 (1,6)		6,71	1,35 – 33,47
Altres :					
Segmentectomia /resecció atípica	6 (12,5)	33 (25,8)		0,49	0,20 – 1,09
Pleural o de paret	3 (6,2)	24 (18,8)		0,34	0,10 – 1,06
Manipulació del pericardi	5 (10,4)	2 (1,6)	0,01	6,71	1,35 – 33,47
Videotorascòpia	19 (39,6)	65 (50,4)	0,2	0,78	0,53 – 1,16
Lateralitat : esquerra	23 (47,9)	55 (42,6)	0,1	1,12	0,78 – 1,60
Hipotensió	10 (21,3)	17 (13,2)	0,2	1,58	0,78 – 3,20
Drogues vasoactives	13 (27,1)	18 (13,9)	0,03	1,94	1,03 – 3,65
Transfusió de concentrat d'hematies (n°)	2 (4,2)	1 (0,8)	0,1	5,37	0,50 – 57,93
Durada de la cirurgia , min (DS)	180 (62,7)	145 (72,3)	0,02	--	
Variables Postoperatòries					
Fibril·lació auricular <i>de novo</i>	4 (8,3)	8 (6,3)	0,6	1,38	0,40 – 4,82
Estada hospitalària , dies (IQR)	7 (9)	4 (4)	0,001	--	
Mortalitat als 30 dies	0 (0,0)	4 (3,1)	0,2	--	

Valors en n (%) o DS

Abreviatures : MINS acrònim myocardial injury after noncardiac surgery/ lesió miocàrdica després de cirurgia no-cardíaca).

DS desviació standard ; IQR interval interquartil ; CI interval confiança

Taula 4 . Factors de risc independents per a MINS a partir de l'ànalisi multivariant

	OR	95% CI	<i>P</i> valor
Tipus de cirurgia			0,004
Altres	(referència)		
Lobectomia	3,14	1,3-7,4	0,009
Neumectomia	14,7	2,4-91,6	0,004
Fumador	2,4	1,1-5,4	0,02

Pel que fa a la mortalitat, cap dels pacients amb MINS va morir durant el període d'estudi. En canvi, quatre pacients (3,1%) sense MINS van morir de causa no cardiovascular. Respecte a les complicacions cardiovasculars durant els 30 primers dies del postoperatori, no es va trobar cap associació entre la presència de MINS i complicació. Quatre pacients (8,3%) del grup MINS i 8 (6,3%) del grup no-MINS van presentar fibril·lació auricular de nova aparició. Al grup MINS, l'arrítmia va aparèixer a partir del tercer, cinquè i 30 è dia postoperatoris.

Discussió

Discussió

En pacients d'alt risc sotmesos a cirurgia toràcica electiva, la incidència de MINS a l'estudi (definida com a almenys una determinació de troponina I $\geq 0,04$ ng/ml en els dos primers dies del postoperatori en absència de causes no-isquèmiques) va ser del 27%. La MINS es va associar al fet de ser fumador, al tipus i durada de la cirurgia, a la manipulació del pericardi, a l'ús de drogues vasoactives i a l'estança hospitalària, però només el ser fumador i el tipus de cirurgia van resultar ser factors de risc independents per a MINS. No es va trobar associació entre MINS i mortalitat als 30 dies. Amb les dades disponibles, el present estudi és el primer a investigar específicament les variables preoperatòries i intraoperatòries associades a l'elevació de troponines després de cirurgia toràcica.

Incidència de MINS

Una elevació de troponines en el 27% dels pacients de la mostra sembla indicar que MINS és freqüent en cirurgia toràcica i fins i tot més alta que la descrita en pacients de cirurgia vascular^{79,80}. La incidència de MINS descrita en pacients de més de 45 anys en cirurgia no-cardíaca no urgent és del 8%²⁰ i passa a ser entre un 16-24 % per a cirurgia toràcica^{76,78}. Un estudi recent que aporta dades d'incidència de CCVM (incloent MINS) en pacients d'alt risc corrobora i amplia els resultats aportats en el present treball⁸¹. Tal com hem dit anteriorment, 7 estudis aporten dades sobre la incidència d'elevació de marcadors miocardiàcs en cirurgia toràcica^{47,72-77}, però la majoria d'ells es van realitzar abans que l'entitat MINS fos descrita. En algun d'ells es va concloure que l'elevació de troponines és un marcador de lesió miocardiàca fiable⁷² i que la seva elevació suposa un risc de mortalitat després de cirurgia toràcica⁷³. Per altra banda, s'ha establert una relació entre l'elevació de troponines i les cirurgies extenses, la pneumectomia, la resecció intrapericardiàca, els signes clínics d'isquèmia i els canvis electrocardiogràfics^{74,75}. En el present treball, cap dels pacients de la mostra estudiada va presentar signes clínics ni canvis en l'electrocardiograma però si que es va evidenciar una associació amb l'extensió de la cirurgia igual que en els estudis esmentats. Els estudis realitzats posteriorment a la descripció de la MINS descriuen incidències elevades en els pacients sotmesos a cirurgia toràcica però en desconeixem el nombre de pneumectomies o procediments extensos. Al nostre estudi, els resultats reflecteixen una associació entre MINS i la manipulació del pericardi així com a l'extensió de la cirurgia. Aquesta última variable va resultar ser un factor de risc independent per a desenvolupar MINS. Els resultats indiquen també que, a més resecció més elevació de troponines, sent la pneumectomia el procediment associat a un major increment de troponina I. La relació causa-efecte de MINS no es coneix, i menys encara en cirurgia toràcica, però cal tenir present tot el que suposa la pneumectomia. Després del trasplantament de pulmó, la pneumectomia és la intervenció quirúrgica més agressiva en cirurgia toràcica. Sol comportar una estada hospitalària més alta i un major número de complicacions tant respiratòries com cardiovasculars, estretament lligades tant al procediment com al tipus de pacients i

malaltia oncològica que pateixen s'indica en els casos on la lobectomia no és possible i requereix d'una avaluació preoperatòria exhaustiva per identificar els pacients de més risc. L'abordatge de la pneumectomia s'efectua sempre per toracotomia anterolateral o posterolateral, i després de la dissecció de l'hili s'aborden les venes, l'artèria pulmonar i el bronqui. La dissecció és a vegades intrapericàrdica i el clampatge de l'arteria i venes pulmonars suposa tant manipulació directa o propera al pericardi com grans alteracions hemodinàmiques. La limfadenectomia suposa també una manipulació del mediastí. Un estudi recent on s'investiguen els temps de reingrés i la mortalitat a l'any després de pneumectomia, conclou que en el termini fins als 90 dies hi predomina la mort i les causes no oncològiques de mortalitat, mentre que a partir dels 90 dies prevalen les causes oncològiques⁶⁰. En aquest estudi, les complicacions pulmonars als 30 dies van suposar més de la meitat del total de les complicacions postoperatòries (55,8%), mentre que les cardiovasculars el 18%, essent el pic de risc de reingrés per causa cardíaca als 4 dies després de l'alta. Les complicacions cardíques recollides en aquest treball inclouen l'arrítmia; l'aturada cardíaca; la insuficiència cardíaca; el vessament pericàrdic; l'embolisme pulmonar i el síncope. Donada l'alta incidència de complicacions després de pneumectomia manquen estudis sobre l'impacte que en el futur, el diagnòstic de MINS en els primers dies del postoperatori podria tenir en la predicció o fins i tot en la disminució d'aquestes complicacions després de pneumectomia .

Factors associats a MINS després de cirurgia toràcica.

Els criteris d'inclusió i les variables preoperatòries estudiades en el present treball estan basades en els resultats reportats per Botto i col·l sobre factors de risc de MINS en la població de més de 45 anys sotmesa a cirurgia no cardíaca²¹. A partir d'aquest estudi nombrosos treballs han usat aquesta descripció de pacients "d'alt risc". Algunes variables preoperatòries com l'edat, la hiperlipidèmia i l'hàbit tabàquic s'han vist associades a MINS en cirurgia toràcica⁴⁷. A l'estudi, només el fet de ser fumador va resultar ser un factor de risc independent per a MINS, constituint així l'únic factor modificable per a la prevenció de MINS. Un estudi recent en una mostra de 3633 pacients de més de 45 anys en cirurgia no cardíaca presenta un model predictiu per a la identificació de pacients d'alt risc de presentar MINS⁸². S'hi descriu una incidència de MINS similar a l'estudi VISION, i d'entre més de 15 variables preoperatòries estudiades, només tres (l'edat, la classificació ASA i la cirurgia vascular) van resultar ser factors de risc independents per MINS. En la seva mostra però, la majoria de pacients van ser sotmesos a cirurgia ortopèdica o cirurgia abdominal, i la cirurgia toràcica només va representar el 0,7%. Altres estudis en cirurgia vascular amb una incidència de MINS similar a la de cirurgia toràcica aporten dades sobre factors preoperatoris associats a MINS. El subestudi realitzat en la cohort de pacients sotmesos a cirurgia vascular de l'estudi VISION, va assenyalar factors com l'edat, la fibril·lació auricular crònica, la insuficiència cardíaca i la insuficiència renal com a característiques clíniques preoperatòries

associades a MINS⁸⁰. Un estudi unicèntric sobre pacients sotmesos a cirurgia d'aorta endovascular, amb una incidència de MINS de 16,2%, identifiquen associats a MINS, la insuficiència cardíaca, la classificació ASA III, i els valors pre i postoperatoris d'hemoglobina inferiors a 12 g/dL³¹.

La inclusió de variables intraoperatories podria millorar la capacitat de predicció de la MINS i de les CCVM. Estudis com el de Bae i col·l⁸³ assenyalen la durada de la cirurgia i els requeriments transfusionals com a potents predictors de CCVM després d'analitzar una mostra de més de 1000 pacients sotmesos a cirurgia electiva no cardíaca. La majoria dels procediments quirúrgics van ser de risc intermig segons l'escala de predicció de CCVM i la incidència total de CCVM (infart de miocardi, mort de qualsevol causa i edema pulmonar) va ser del 9,4%. La hipoperfusió o la hipovolèmia intraoperatories han estat proposades com a causa d' isquèmia miocardiàca en cirurgia toràcica⁴⁷ i podrien desencadenar elevació de troponines. L'associació entre hipotensió intraoperatoria, CCVM i mortalitat ha estat investigada en diversos estudis observacionals. Pressions arterials mitges (PAM) per sota de 55 mmHg s'han relacionat amb més incidència d'infart agut de miocardi i insuficiència renal aguda postoperatories⁸⁴. Més recentment, una PAM igual o inferior a 65 mmHg i l'exposició prolongada a hipotensió han estat associades a MINS⁸⁵. En el nostre estudi, ni la durada de la cirurgia, ni la hipotensió ni el sagnat es van associar a una incidència de MINS més elevada, cosa que faria pensar en la isquèmia com a causa d'elevació de troponines però no la única. Mair i col·l posen de relleu algunes situacions on s'observa elevació de troponines, en les quals no és clar que la necrosi miocàrdica en sigui la causa⁸⁶. Per exemple, l'elevació de troponines que ocorre després d'un exercici extenuant en individus sans. En aquest treball, la disfunció aguda i reversible del ventricle dret s'ha proposat com la causa subjacent i s'ha correlacionat amb una disminució en la fracció d'ejecció del ventricle dret⁸⁶⁻⁸⁸. Els autors suggereixen fenòmens de lesió miocardiàca reversible i conclouen que amb l'ús de proves d'alta sensibilitat, la interpretació de valors lleugerament elevats per sobre del límit de referència pot ser controvertida⁸⁶.

Altres variables com la hipercoagulabilitat⁴⁴ i la hipotèrmia⁸⁹ s'han associat a MINS o a isquèmia miocàrdica, sobretot en pacients de cirurgia vascular. Manquen però estudis sobre la relació de MINS i aquestes variables en cirurgia toràcica.

Malgrat que l'abordatge per videotoracoscòpia és menys agressiu i presenta menys morbiditat que la toracotomia^{65,68} no hi va haver diferències quant a la incidència de MINS entre els dos tipus d'abordatge a l'estudi. Sembla raonable pensar que la incidència de MINS fos menor si l'agressió quirúrgica també ho és, però per ara els estudis que comparen la incidència de complicacions cardiovasculars segons l'abordatge no ho evidencien clarament o són contradictoris^{68,70}. Per altra banda i com s'ha esmentat anteriorment, la manca d'estudis recents sobre la incidència de MINS en cirurgia toràcica fa que no disposem de dades en pacients intervinguts amb abordatge mínimament invasiu.

L'associació de l'estança hospitalària i MINS al nostre estudi pot estar relacionada amb la diferència en el major nombre de pneumectomies del grup MINS (n=5) i no MINS (n=2). L'estada mitja habitual dels pacients intervinguts de cirurgia toràcica és de 5 dies excepte per la pneumectomia. Actualment els programes de recuperació incentivada juntament amb l'increment de l'abordatge mínimament invasiu i la cirurgia robòtica tendeixen a disminuir encara més els dies d'estança hospitalària. La detecció de MINS en els primers dies postoperatoris hauria de fer canviar necessàriament el regim de vigilància i de cures postoperatòries a fi de disminuir-ne les complicacions.

Mortalitat associada a MINS a l'estudi

Tot i que la incidència de MINS a la nostra mostra va ser alta, la mortalitat als 30 dies va ser nul·la en el grup de pacients amb MINS i del 3.1% en el grup de pacients sense MINS. La mortalitat global postoperatòria va ser del 2.2%, comparable als centres de gran volum de procediments^{58,59}. Totes les morts van ser degudes a complicacions respiratòries relacionades amb la malaltia oncològica. En la literatura la mortalitat de la cirurgia toràcica sempre s'ha relacionat amb l'edat i les comorbilitats dels pacients. Hua i col·l⁴⁷ van avaluar el probable benefici d'una consulta cardiològica precoç en pacients de cirurgia toràcica amb MINS. Malgrat observar una disminució del risc relatiu de mort del 3.87 al 1.69, no van trobar diferències de mortalitat entre pacients amb i sense MINS. En un estudi sobre 3224 pacients en cirurgia no-cardíaca, Van Waes i col·l⁹⁰ descriuen una incidència de MINS del 22% i una consulta al cardiòleg per aquests pacients només en la meitat dels casos. El nombre de pacients amb canvis en el tractament postoperatori encara va ser menor, per la manca de sospita d'alguna causa tractable d'elevació de troponines. En aquest mateix estudi, la intervenció del cardiòleg no va incidir doncs en la mortalitat. Ja ha estat suggerit que l'elevació de troponines després de pneumectomies o pericardiectomies pot estar regulada per altres factors diferents a la isquèmia miocardiàca (extensió del procés inflamatori a les capes superficials del miocardi o elevacions de la postcàrrega del ventricle dret)⁷⁴ i tal vegada simplement a la manipulació quirúrgica. Aquests fets podrien contribuir a la manca d'associació de l'elevació de troponines i mortalitat en l'estudi encara que no ho podem establir amb certesa. En un recent estudi, Uchoa i col·l⁹¹ si que demostren una associació d'elevació de troponina i mortalitat a l'any. A partir d'una mostra de 151 pacients de cirurgia toràcica, reporten una incidència d'elevació de troponina I del 49% (definida com valors $\geq 0,16$ ng/ml i sense excloure causes no isquèmiques) Però pel què fa referència a la mortalitat als 30 dies, únicament descriuen dues morts (una per sèpsia i l'altra per arrítmia severa; 1,3% de la mostra) i no s'especifica si s'havien produït en pacients amb elevació postoperatòria de troponina o no. Com s'ha dit anteriorment en relació a la mortalitat després de pneumectomia, alguns autors emfatitzen la necessitat de poder diferenciar les causes no oncològiques de mortalitat (que predominarien als primers 90 dies), de les oncològiques (que ho farien dels 90 dies fins a l'any de la cirurgia⁶⁰). En aquest sentit manquen estudis que puguin aportar

més dades sobre la relació de la incidència d'elevació de troponines en els primers dies després de cirurgia toràcica i la mortalitat específicament de causa cardíaca als 30 i 90 dies postoperatoris.

Complicacions cardiovasculars associades a MINS

A diferència de la cirurgia vascular on la major incidència de CCVM és inherent a la condició de vasculopatia universal dels pacients, en cirurgia toràcica la causa o causes per les quals la incidència de CCVM condiciona un risc intermig o alt de mort cardiovascular no és del tot coneguda. La incidència de complicacions pot diferir molt en funció de que s'hi incloguin complicacions pulmonars, la mort de qualsevol causa, o la fibril·lació auricular. Malgrat una alta incidència de MINS els nostres pacients no van presentar cap complicació cardiovascular. La causa de la manca d'associació no es pot establir amb certesa. Els pacients que van ser diagnosticats de MINS, a criteri del cardiòleg consultor, van ser susceptibles d'iniciar tractament amb aspirina i estatinas, i aquest tractament, encara que a llarg termini, pot ser beneficiós pels pacients amb risc cardiovascular²¹.

La fibril·lació auricular (FA) *de novo* va aparèixer en el 6,7% de la mostra estudiada, sense diferències entre el grup MINS i no MINS i no va ser causa de mort en cap pacient. La FA és el tipus d'arrítmia cardíaca perioperatòria més comú i és una de les complicacions més freqüents després de cirurgia toràcica⁹². Tot i que en pacients de cirurgia no-cardíaca, la FA crònica és un factor de risc independent per a MINS²¹, no ho va ser de mortalitat perioperatòria en l'estudi VISION²⁰. En el context de la cirurgia toràcica hem de tenir present l'aparició de forma aguda de taquiarrítmies i de l'arrítmia per fibril·lació auricular (FA) com a causes d'elevació de troponines i que aquesta elevació s'associa a més mortalitat i complicacions cardiovasculars majors⁹³. La guia clínica per a la prevenció i maneig de la FA en cirurgia toràcica en descriu les dades sobre l'epidemiologia i factors de risc⁹²: l'edat avançada és el principal factor de risc per a la FA perioperatòria i tots els procediments de cirurgia major tenen un risc de més del 15% d'incidència. L'elevació de troponina per FA s'ha de distingir de l'elevació de causa isquèmica. La FA sol aparèixer entre el segon i quart dies postoperatoris igual que la MINS, i sense una causa cardíaca estructural sol revertir entre les quatre i sis setmanes⁹². L'envelliment progressiu de la població quirúrgica, inclosa la susceptible a ser sotmesa a cirurgia toràcica, impactarà segurament en la incidència de FA i de retruc en l'elevació de troponina al postoperatori. En aquest treball no s'ha inclòs la FA dins el recompte de CCVM. Com s'ha esmentat anteriorment, la inclusió o no de la FA dins de les CCVM pot fer variar substancialment la seva incidència i així ho reflecteixen els autors de l'estudi sobre la incidència i factors de risc de CCVM a Catalunya⁸. La incidència de CCVM (incloent FA) del citat estudi mostrà el grup de pacients de cirurgia toràcica amb la incidència més alta (8,3%), seguit de cirurgia vascular (7,5%) i de neurocirurgia (6,0%). En el model de regressió per a determinar els factors de risc per a CCVM i amb la finalitat d'assegurar els resultats, van realitzar anàlisis estadístiques *post hoc* ajustant aquest fet.

Monitorització rutinària de troponines després de cirurgia toràcica

Pel significat pronòstic de MINS quant a la mortalitat als 30 dies, l'interès generat en el seu diagnòstic i tractament s'ha incrementat. La monitorització rutinària de troponina postoperatoria però, ha estat un fet controvertit. Les Societats Europees de Cardiologia (ESC) i d'Anestèsia (ESAIC) recomanen la determinació en els 3 primers dies postoperatoris en pacients de risc (recomanació de classe IIb nivell B)³. Les guies clíniques per a l'avaluació preoperatoria canadenques ho reflecteixen també en forma de *strong recommendation*⁵⁶. En termes de cost benefici, la determinació rutinària de troponina seria recomanable particularment en el grup de pacients d'alt risc⁴⁸. Al contrari, la Societat Americana de Cardiologia va concloure que la determinació d'aquest biomarcador en pacients no seleccionats asimptomàtics no aportava cap benefici en el maneig perioperatori⁹⁴. En cirurgia toràcica, sembla raonable implementar la monitorització de troponines ja que la isquèmia miocardiàca pot ser silent i passar desapercebuda per les altes dosis d'analgèsics que reben aquests pacients. La detecció de complicacions cardíques, que sempre s'ha basat en signes clínics o electrocardiogràfics d'isquèmia, es podria beneficiar d'aquesta monitorització, fent aparèixer lesions subclíniques¹⁸. Donat que MINS no requereix de la confirmació de signes d'isquèmia amb un electrocardiograma, és important, abans d'atribuir l'elevació de troponines a MINS, descartar les possibles causes secundàries no-isquèmiques. Assegurar l'origen isquèmic de l'elevació de troponines és crucial per a poder establir mesures terapèutiques i de prevenció adients i ajustades a la causa subjacent. Si la sobrecàrrega del ventricle dret, la manipulació quirúrgica del pulmó, l'hili o el pericardi, són una causa secundària d'elevació de troponines, els pacients no serien tributaris del mateix maneig que als pacients amb MINS.

En aquest context i amb els resultats obtinguts és possible també que el llindar de 0.04 ng/ml per a troponina I utilitzat en l'estudi no pugui discriminar MINS de l'elevació de troponines per causes diferents a la isquèmia. Podria ser que en cirurgia toràcica, on la relació anatòmica i fisiològica amb estructures cardíques és més evident que en altres cirurgies, la lesió miocardiàca per isquèmia requerís de llindars més alts. MINS és una nova entitat basada en determinacions bioquímiques de troponina, que depenen a la vegada del tipus de prova usada. En comparació amb les proves convencionals, les proves ultrasensibles de detecció en plasma de troponina han permès incrementar el diagnòstic de MINS. Això és especialment rellevant en el postoperatori on, com s'ha explicat anteriorment, la isquèmia miocardiàca passa desapercebuda si ens basem només en criteris clínics o electrocardiogràfics. Al mateix temps però, comporta poder discriminar a partir de quins resultats hem de prendre decisions tals com la intensificació de vigilància i cures, realització de proves més o menys invasives per a descartar infart agut de miocardi i instauració de tractament adients. Els llindars pels quals diagnosticarem MINS seran diferents per la troponina T que la I, i dependran també de la definició que cada investigador utilitzi. En general el valor del límit alt de referència pel percentil 99 és el llindar establert. Per a la troponina T d'alta sensibilitat o de cinquena generació, que s'analitza amb un mètode estàndard a tot el món la definició de MINS és una elevació >14 ng/L, i a partir dels resultats de l'estudi VISION es

defineix com determinacions entre 20 i 65 ng/L²⁰. Per la determinació de troponina I és diferent: depèn de cada laboratori i el mètode d'assaig que utilitzi. Actualment són nombrosos, com Singulex, Nanosphere, Beckman-Coulter, Centaur ultra I, Vista, i Ortho Vitros i existeix una web de consulta on s'actualitzen les característiques de cada mètode d'assaig. Tot i ser dos biomarcadors equiparables, manquen encara estudis que investiguin el paper de la troponina I en la predicció de CCVM després de cirurgia no cardíaca. En aquest sentit, Gualandro i col·l van publicar al 2018 un estudi que comparava les troponines d'alta sensibilitat T i I en una mostra de pacients que van dividir en dos grups: de cirurgia vascular i no vascular⁹⁵. S'hi van fer determinacions pre i postoperatòries. La prevalença d'elevació de troponina preoperatòria va ser significativament més baixa per la troponina I que per la T. En el grup vascular els llindars per sobre de 13ng/L i 26ng/L de la troponina T van resultar ser molt específics (88% i 96% respectivament) però poc sensibles (31% i 17% respectivament) per a CCVM, al contrari que per la troponina I. Malgrat això, en l'anàlisi multivariant les determinacions de troponina I però no de T van resultar ser un factor de risc independent per a CCVM. Els autors conclouen que en pacients de cirurgia vascular, les determinacions de troponina I són molt més acurades per al pronòstic de complicacions cardíques que les de troponina T i fan palès que el mecanisme per explicar aquesta diferència entre dos biomarcadors considerats intercanviables no es coneix. Aquest mateix grup d'autors ha publicat recentment un nou treball similar en una mostra de més de 2000 pacients. Conclouen que amb l'ús de troponina I, MINS és menys freqüent comparat amb l'ús de troponina T, però que el poder predictiu per a CCVM i mort de qualsevol causa als 30 dies i a l'any es manté. Van usar Troponina I analitzada amb el mètode de laboratoris Abbott amb un límit de referència de 26ng/L. La prevalença de MINS (definida com valors de troponina I entre 26 i 65 ng/L, o increments de 5 ng/L respecte el basal, o valors absoluts de més de 65 ng/L) va ser del 6%, i del 12,2% en el subgrup de pacients sotmesos a cirurgia toràcica⁹⁶.

Limitacions

Aquest treball es va iniciar al 2014, l'any en què MINS va ser descrit per primera vegada. Des de llavors s'han realitzat nombrosos treballs que han aportat més evidències relacionades amb l'elevació de troponina després de cirurgia no cardíaca, i que poden explicar bona part de les limitacions.

En primer lloc, no es van fer determinacions preoperatòries dels nivells de troponines. Obtenir els valors preoperatoris de troponina ajuda a poder identificar tant els pacients amb elevació crònica com aquells que presentin una elevació després de la cirurgia. L'elevació crònica es defineix a partir de determinacions estables, és a dir que no es comporten en forma de pic i descens. En l'actualitat disposem de més dades en els valors preoperatoris de troponina d'alta sensibilitat, i hi ha evidències que nivells preoperatoris alts de troponines s'associen significativament a més complicacions cardíques i mortalitat després de cirurgia no-cardíaca. Dues metaanàlisis recents^{97,98} ho demostren. Tot i la

importància de les conclusions dels treballs, hem de tenir present que s'hi van agrupar un total de 14 estudis de cohorts de pacients diversos. A més el percentatge de pacients amb elevacions preoperatòries va ser molt variable degut a les diferents característiques dels estudis. La incidència d'elevació preoperatòria de troponina va oscil·lar entre el 4,7 i el 68%, sent les cohorts de pacients de cirurgia vascular les que més incidència van presentar. A més els estudis estan realitzats amb llandars i tipus de troponines diferents, fent més difícil la homogeneïtzació de resultats. Tenint en compte l'alta sensibilitat de les proves actuals i que per tant cada vegada més diagnosticarem valors elevats de troponines en subjectes "sans", és imprescindible establir quins pacients presenten elevació crònica. Per a l'aplicació en la pràctica clínica de la monitorització de troponines, i especialment en el nostre entorn on s'utilitza la troponina I, són necessaris més estudis que aportin dades sobre aquesta qüestió.

En segon lloc altres marcadors miocardiàcs com el pèptid natriurètic, que han resultat ser també marcadors fiables de pronòstic postoperatori⁹⁹, no van ser analitzats a l'estudi. La distensió o l'augment de pressió sobre les fibres miocardiàques (incloent la diàstole i també la disfunció del ventricle dret) poden precipitar l'alliberament de pèptid natriurètic¹⁰⁰. En el context no quirúrgic, aquest biomarcador s'usa com a diagnòstic i monitorització dels tractaments d'insuficiència cardíaca. En cirurgia no cardíaca, des del 2018, les guies europees d'avaluació preoperatòria recomanen el seu ús en la valoració del risc cardiovascular en pacients d'alt risc en cirurgia vascular i en toràcica com a predictor de FA (amb un nivell de recomanació alt amb baix nivell d'evidència)¹⁰¹. La determinació de pèptid natriurètic, en tant que marcador de disfunció del ventricle dret, pot ser d'utilitat per a discriminar l'elevació de troponina de causa isquèmica de la que no ho és.

En tercer lloc, la variable hipotensió va ser extreta de la revisió dels registres manuals de les gràfiques d'anestèsia intraoperatòries. Per la manca de registres digitals informatitzats no es van poder analitzar de forma acurada ni la durada ni la magnitud dels episodis d'hipotensió.

En quart lloc, el dolor postoperatori com a possible factor relacionat amb l'aparició de MINS no va ser investigat en l'estudi. La toracotomia suposa un dels procediments quirúrgics més dolorosos, i obliga a tècniques de bloqueig nerviós amb anestèsics locals o altes dosis d'opiacis pel seu control. Recentment un estudi descriu un major risc de presentar MINS relacionat amb la major intensitat del dolor en els tres primers dies del postoperatori. Es tracta d'un estudi observacional retrospectiu en una mostra de més de 2000 pacients sotmesos majoritàriament a cirurgia general i traumatologia³⁹ on s'hi reporta una incidència de MINS del 4,5%. L'associació de la MINS amb el dolor postoperatori després de cirurgia toràcica requereix de ser investigada, especialment en aquells pacients sotmesos a toracotomia.

Finalment, es tracta d'una mostra d'un únic centre de pacients classificats d'alt risc, per la qual cosa no representa la població general tributària a cirurgia toràcica. A més, l'associació entre MINS i mortalitat com a objectiu secundari de l'estudi no s'ha pogut assolir per manca de mida mostral. En una anàlisi post hoc, el càlcul de la mida de la mostra per a mortalitat global en cirurgia toràcica (2,26%) basat en

una distribució normal indica una mida de com a mínim 95 individus per una proporció estimada de 2,26% amb una precisió del 3% i un nivell de confiança del 95%. No obstant, el càlcul per a una mortalitat del 0% en el grup MINS i del 3,1% en el grup no MINS indica que són necessaris 282 individus en cada grup, és a dir una mostra de 564 per detectar diferències entre els dos grups acceptant un risc α de 0,05 i un risc β de 0,2 en un contrast bilateral. Altres estudis amb una mida mostral similar a la nostra, (p.ex. en el de Uchoa i col·l⁹¹ en toràcica o Sousa i col·l³¹ en vascular) recorren a la mortalitat a l'any per a poder establir una associació entre MINS i mortalitat.

Aplicacions/implicacions de la monitorització de troponines en cirurgia toràcica. Projectes de futur

El treball d'aquesta tesi es va publicar l'any 2019 (veure annex) i posteriorment ha donat peu a discussió entre alguns autors, que ens referma en el fet que l'elevació de troponines després de cirurgia toràcica és freqüent i que mereix més estudis per aclarir-ne la fisiopatologia sobretot, i el seu valor pronòstic. En primer lloc, una editorial va fer èmfasi en la poca consistència que té actualment protocol·litzar la monitorització de troponines si encara no en podem conèixer la seva causa ni el tractament més adient¹⁰². Altres autors¹⁰³ ens van suggerir que l'elevació de troponines podria reflectir canvis postoperatoris del ventricle dret, tal com demostra el seu grup de treball en un estudi que inclou ressonància magnètica a pacients sotmesos a resecció pulmonar i determinació de biomarcadors¹⁰⁴. Per últim, un article recent demostra que l'elevació de troponines representa un factor de risc independent de mortalitat a l'any, però no als 30 dies de la cirurgia⁹¹. Interpreten l'elevació de troponines com un senyal d'alarma on cal incidir amb noves estratègies o canvis en les cures, suggerint també una causa no isquèmica.

Per tal de dilucidar el paper dels canvis de la funció ventricular sobre l'elevació de troponines en el postoperatori de cirurgia toràcica, estem duent a terme un estudi multicèntric (NCT 04749212) on pretenem descriure el comportament i valor predictiu de la fracció N-terminal del pèptid natriurètic cerebral (NT-proBNP) i de la troponina I ultrasensible (Tn I) en pacients sotmesos a resecció pulmonar. Aquest estudi ha rebut finançament del ISCIII (FIS PI20/00154). La nostra hipòtesi és que la combinació d'ambdós biomarcadors podria millorar la identificació d'aquells pacients amb més risc de complicacions postoperatòries. Dins el grup de recerca de Population Health Research Institute de Canadà, estem també participant en l'estudi COP-AF (*Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery*, NCT03310125), estudi fase III sobre l'efecte de la colchicina sobre la FA, una de les principals complicacions després de la cirurgia toràcica i que comporta un augment de risc de mortalitat. Aquest estudi té com objectius secundaris la incidència

de lesió miocardiàica i d'infart i podria aportar noves dades sobre els factors de risc per aquestes complicacions postoperatòries.

Amb la monitorització de troponina i la detecció de MINS (lesió miocardiàica de causa isquèmica), la medicina perioperatòria disposa d'una nova eina per a la predicció de complicacions cardiovasculars, que reforça les escales de risc vigents. Hem constatat, com altres autors, que la incidència de MINS en cirurgia toràcica és elevada, però en el nostre treball no hem pogut evidenciar una relació significativa amb factors que normalment assumim com a contribuïdors d'isquèmia miocardiàica en el context quirúrgic (p ex: hipotensió, anèmia, cirurgies de llarga durada). Segons els nostres resultats, en la població estudiada, l'únic factor modificable per a disminuir MINS seria la supressió de l'hàbit tabàquic. L'elevada incidència de MINS, la seva relació amb l'extensió de la cirurgia i la no traducció en un augment de mortalitat, ens fa pensar en un possible origen no-isquèmic de l'elevació de troponines. Entre les possibles causes no isquèmiques s'han proposat els efectes transitoris sobre el ventricle dret, la inflamació o la manipulació d'estructures mediastíniques properes al cor. Per corroborar aquesta hipòtesi, són necessaris més estudis, que diferenciïn la pneumectomia amb manipulació del pericardi d'altres procediments de resecció pulmonar. En resum, per a poder ampliar les aplicacions clíniques del cribratge de troponines i millorar el maneig clínic de la MINS en cirurgia toràcica, cal encara aclarir la fisiopatologia de l'elevació de troponines, els factors que s'hi relacionen, i el llindar fiable pel seu diagnòstic.

Conclusions

Conclusions

1. En pacients d'alt risc sotmesos a cirurgia toràcica, la incidència de MINS (definida com a elevació de troponina I $\geq 0,04$ ng/ml en els dos dies postoperatoris) va ser del 27,7%.
2. Els factors de risc associats a MINS van ser l'hàbit tabàquic, la lobectomia, la pneumectomia, l'ús de drogues vasoactives, la manipulació del pericardi i la durada de la cirurgia, sent els únics factors de risc independent el fet de ser fumador i el tipus de cirurgia.
3. Cap pacient va morir en el període dels 30 dies postoperatoris de causa cardiovascular ni tampoc va haver complicacions cardíques isquèmiques, amb una incidència de fibril·lació auricular de nova aparició del 6,7%.
4. No es va trobar cap relació entre els nivells elevats de troponina en els pacients adults d'alt risc i la mortalitat als 30 dies.

Annex



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvanline.com



Original Article

Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study

Anna González-Tallada, MD^{*}, Jaume Borrell-Vega, MD^{*},
Carolina Coronado, MD^{*}, Paula Morales, MD^{*},
Marcos de Miguel, MD, PhD^{*},
Ignacio Ferreira-González, MD, PhD[†],
Miriam de Nadal, MD, PhD^{*,†}

^{*}Department of Anesthesiology and Intensive Care, Vall d'Hebron University Hospital,
Autonomous University of Barcelona (UAB), P1 Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^{*}Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hospital Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

[†]Epidemiology Unit, Cardiology Department, Vall d'Hebron Hospital, Autonomous University of Barcelona
(UAB), Passeig Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

[†]Epidemiology Unit, Cardiology Department, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona, Spain

Objective: The authors aimed to evaluate the incidence of myocardial injury after noncardiac surgery (MINS), its relationship with perioperative variables, and its prognostic implications for 30-day mortality in high-risk thoracic surgery patients.

Design: Observational study including cardiovascular high-risk patients undergoing routine postoperative troponin monitoring during the first 2 postoperative days. MINS was diagnosed based on at least 1 troponin I determination ≥ 0.04 ng/mL with no evidence of a nonischemic etiology.

Setting: Tertiary university hospital.

Participants: Adult patients with cardiac risk factors, defined as patients ≥ 65 years old or patients <65 years old with known cardiovascular pathology (history of cardiac, cerebral, or peripheral vascular pathology) who underwent elective thoracic surgery.

Measurement and Main Results: Forty-eight patients (27.3%) (95% confidence interval [CI] 20.8%–34.5%) of 177 had diagnostic criteria for MINS. On univariate analysis, an association was found between MINS and smoking (odds ratio [OR] 2.17, 95% CI 1.26–3.76), lobectomy (OR 1.30, 95% CI 1.03–1.66), pneumonectomy (OR 6.72, 95% CI 1.35–33.9), use of vasoactive drugs (OR 1.94, 95% CI 1.03–3.65), and pericardial incision (OR 6.72, 95% CI 1.35–33.9). On multivariate logistic regression analysis, only smoker status and type of surgery were independent risk factors for MINS. No association was found between MINS and 30-day mortality.

Conclusion: Based on the findings, the elevated incidence of MINS after thoracic surgery, the independent relationship with the extent of lung resection, and the fact that MINS was not associated with greater mortality suggest that nonischemic causes may contribute to troponin elevation after thoracic surgeries.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: thoracic surgery; troponin; myocardial injury after noncardiac surgery; lobectomy; pneumonectomy

[†]Address reprint requests to Miriam de Nadal, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Vall d'Hebron University Hospital, Autonomous University of Barcelona (UAB), P1 Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: mnadal@vhebron.net (M. de Nadal).

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.08.014>

1053-0770/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Bibliografia

Bibliografía

1. The International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery : prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries The International Surgical Outcomes Study group †. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601–9.
2. Knight SR, Shaw CA, Pius R, Drake TM, Norman L, Ademuyiwa AO, et al. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet.* 2021 Jan;397(10272):387–97.
3. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(10):517–73.
4. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Can Med Assoc J.* 2005 Sep 13;173(6):627–34.
5. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):181–7.
6. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe : a 7 day cohort study. *Lancet.* 2011;380(9847):1059–65.
7. Mangano DT. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA J Am Med Assoc.* 1992 Jul 8;268(2):233–9.
8. Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, Sabate A, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(September):879–90.
9. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The Surgical Mortality Probability Model. *Ann Surg.* 2012 Apr;255(4):696–702.
10. Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Española Cardiol Supl.* 2012 Jan;12:8–11.
11. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1043–9.
12. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, et al. Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery. *Circulation.* 2011 Jul 26;124(4):381–7.
13. Ruetzler K, Khanna AK, Sessler DI. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg.* 2020;131(1):173–86.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012 Oct 1;33(20):2551–67.
15. Chapelle JP. Bioquímica clínica. Gonzalez Sastre F, editor. Barcelona: Barcanova; 1993. 234–253 p.
16. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary

- disease. Vol. 32, *European Heart Journal*. 2011.
17. 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 Jul 24;131(1):187–95.
 18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Vol. 138, *Circulation*. 2018. 618–651 p.
 19. Investigators TVEINSPCE (VISION) S. Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(21).
 20. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017 Apr 25;317(16):1642–51.
 21. Botto F, Paz R. V, Vásquez M. J. Myocardial injury after non-cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564–78.
 22. Bein B, Schiewe R, Renner J. Perioperative Myokardischämie. *Anaesthesist*. 2019 Aug 3;68(8):497–508.
 23. Kuthiah N, Er C. Myocardial injury in non-cardiac surgery: complexities and challenges. *Singapore Med J*. 2020 Jan;61(1):6–8.
 24. Micciché V, Baldi C, De Robertis E, Piazza O. Myocardial injury after non-cardiac surgery: a perioperative affair? *Minerva Anestesiol*. 2018 Sep;84(10).
 25. Mauermann E, Puelacher C, Buse GL. Myocardial injury after noncardiac surgery: An underappreciated problem and current challenges. Vol. 29, *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 403–12.
 26. Gopan G, Kumar L, Babu A, Sudhakar A, George R, Menon V. Intraoperative factors contributory to myocardial injury in high-risk patients undergoing abdominal surgery in a South Indian population. *Indian J Anaesth*. 2020;64(9):743.
 27. George R, Menon VP, Edathadathil F, Balachandran S, Moni M, Sathyapalan D, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery—incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(19):e0402.
 28. Coetzee E, Biccard BM, Dyer RA, Meyersfeld ND, Chishala C, Mayosi BM. Incidence of myocardial injury after non-cardiac surgery: Experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *South African Med J*. 2018 Apr 25;108(5):408.
 29. Pereira-Macedo J, Rocha-Neves JP, Dias-Neto MF, Andrade JP V. Prognostic effect of troponin elevation in patients undergoing carotid endarterectomy with regional anesthesia – A prospective study. *Int J Surg*. 2019 Nov;71:66–71.
 30. Sousa J, Vilares A-T. Postimplantation Syndrome Is Not Associated with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery after Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg*. 2020 Oct;68:275–82.
 31. Sousa j, rocha-neves j, oliveira-pinto j, mansilha A. Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) in EVAR patients: a retrospective single-centered study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2021 Apr;62(2).

32. Górka J, Polok K, Fronczek J, Górka K, Kózka M, Iwaszczuk P, et al. Myocardial Injury is More Common than Deep Venous Thrombosis after Vascular Surgery and is Associated with a High One Year Mortality Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Aug;56(2):264–70.
33. Thomas S, Borges F, Bhandari M, De Beer J, Urrútia Cuchí G, Adili A, et al. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery. *J Bone Jt Surg*. 2020 May 20;102(10):880–8.
34. Van Zyl RD, Burger MC, Jordaan JD. Prevalence of a postoperative troponin leak in patients with cardiac risk factors undergoing knee and hip arthroplasty in a South African population. *South African Med J*. 2020 Mar 30;110(4):320.
35. Lee S, Allen AH, Morley E, Swart P, Henderson W, Jen R, et al. Perioperative myocardial injury risk after elective knee and hip arthroplasty in patients with a high risk of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021 Mar 7;25(1):513–5.
36. Canbolat IP, Adali G, Akdeniz CS, Bozkurt B, Ferah O, Bulutcu F, et al. Postoperative Myocardial Injury Does Not Predict Early and 1-Year Mortality After Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2019 Sep;51(7):2478–81.
37. Yu J, Lim B, Lee Y, Park J-Y, Hong B, Hwang J-H, et al. Risk factors and outcomes of myocardial injury after non-cardiac surgery in high-risk patients who underwent radical cystectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 23;99(43):e22893.
38. Turan A, Cohen B, Rivas E, Liu L, Pu X, Maheshwari K, et al. Association between postoperative haemoglobin and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth*. 2021 Jan;126(1):94–101.
39. Turan A, Leung S, Bajracharya GR, Babazade R, Barnes T, Schacham YN, et al. Acute Postoperative Pain Is Associated With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2020 Sep 7;131(3):822–9.
40. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2018 Jun;126(6):1936–45.
41. Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A, Zimmerman NM, Mao G, Hung M-H, et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Feb;36(2):105–13.
42. Douville NJ, Surakka I, Leis A, Douville CB, Hornsby WE, Brummett CM, et al. Use of a Polygenic Risk Score Improves Prediction of Myocardial Injury After Non-Cardiac Surgery. *Circ Genomic Precis Med*. 2020 Aug;13(4).
43. Kwon, Park, Lee, Oh, Lee, Min. Effects of Volatile versus Total Intravenous Anesthesia on Occurrence of Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery. *J Clin Med*. 2019 Nov 15;8(11):1999.
44. Górka J, Polok K, Iwaniec T, Górka K, Włodarczyk A, Fronczek J, et al. Altered preoperative coagulation and fibrinolysis are associated with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017 May;118(5):713–9.
45. McIlroy DR, Chan MTV, Wallace SK, Symons JA, Koo EGY, Chu LCY, et al. Automated preoperative assessment of endothelial dysfunction and risk stratification for perioperative myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014 Jan;112(1):47–56.

46. Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2020 Aug 21;41(32):3083–91.
47. Hua A, Pattenden H, Leung M, Davies S, George DA, Raubenheimer H, et al. Early cardiology assessment and intervention reduces mortality following myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). *J Thorac Dis*. 2016 May;8(5):920–4.
48. Lurati Buse G, Manns B, Lamy A, Guyatt G, Polanczyk CA, Chan MTV, et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost–consequence analysis. *Can J Surg*. 2018 Jun 1;61(3):185–94.
49. Webb IG, Yam ST, Cooke R, Aitken A, Larsen PD, Harding SA. Elevated Baseline Cardiac Troponin Levels in the Elderly—Another Variable to Consider? *Hear Lung Circ*. 2012 Aug;21(8):520–1.
50. Diris JHC, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired Renal Clearance Explains Elevated Troponin T Fragments in Hemodialysis Patients. *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):23–5.
51. Michos ED, Wilson LM, Yeh H-C, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):491.
52. Salmasi V, Maheshwari K, Dongsheng Y, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Thresholds , and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017;126(1):47–65.
53. Ruetzler, Kurt; Yilmaz H O TA et al. Intraoperative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36:105–13.
54. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*. 2019 Nov;27(6):267–73.
55. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccard BM, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2325–34.
56. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017 Jan;33(1):17–32.
57. Ferguson MK, Saha-Chaudhuri P, Mitchell JD, Varela G, Brunelli A. Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(4):1135–40.
58. Brunelli A, Berrisford RG, Rocco G, Varela G. The European Thoracic Database project: composite performance score to measure quality of care after major lung resection☆. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2009 May;35(5):769–74.
59. Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database† , ‡. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2016 Oct 15;ezw319.
60. Jones GD, Tan KS, Caso R, Dycoco J, Park BJ, Bott MJ, et al. Time-varying analysis of readmission and mortality during the first year after pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

2020;160(1):247-255.e5.

61. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS Database Risk Models: Predictors of Mortality and Major Morbidity for Lung Cancer Resection. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):875–83.
62. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the Revised Cardiac Risk Index in Lung Resection Candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(1):199–203.
63. Loop T. Fast track in thoracic surgery and anaesthesia: Update of concepts. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):20–5.
64. Ezer N, Kale M, Sigel K, Lakha S, Mhango G, Goodman E, et al. Outcomes after video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for early-stage lung cancer in older adults. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(1):76–82.
65. Swanson SJ, Meyers BF, Gunnarsson CL, Moore M, Howington JA, Maddaus MA, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is less costly and morbid than open lobectomy: A retrospective multiinstitutional database analysis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(4):1027–32.
66. Yang CFJ, Kumar A, Deng JZ, Raman V, Lui NS, D'Amico TA, et al. A National Analysis of Short-term Outcomes and Long-term Survival Following Thoracoscopic Versus Open Lobectomy for Clinical Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Surg.* 2021;273(3):595–605.
67. Oh DS, Reddy RM, Gorrepati ML, Mehendale S, Reed MF. Robotic-Assisted, Video-Assisted Thoracoscopic and Open Lobectomy: Propensity-Matched Analysis of Recent Premier Data. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(5):1733–40.
68. Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2016 Feb;49(2):602–9.
69. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):836–44.
70. Sanaiha Y, Khoury H, Kavianpour B, Yazdani S, Gowland L, Iyengar A, et al. Impact of Approach and Hospital Volume on Cardiovascular Complications After Pulmonary Lobectomy. *J Surg Res.* 2019 Mar;235:202–9.
71. Rana M, Yusuff H, Zochios V. The Right Ventricle During Selective Lung Ventilation for Thoracic Surgery. Vol. 33, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* W.B. Saunders; 2019. p. 2007–16.
72. Vikenes K, Andersen KS, Farstad M, Nordrehaug JE. Temporal pattern of cardiac troponin I after thoracotomy and lung surgery. *Int J Cardiol.* 2004 Sep;96(3):403–7.
73. Lim E, Li Choy L, Flaks L, Mussa S, Van Tornout F, Van Leuven M, et al. Detected troponin elevation is associated with high early mortality after lung resection for cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2006 Dec 23;1(1):37.
74. Lucreziotti S, Conforti S, Carletti F, Santaguida G, Meda S, Raveglia F, et al. Elevaciones de la troponinaIcardiaca tras cirugía torácica. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2007;60(11):1159–66.
75. Muley T, Kurz M, Männle C, Alekozai A, Winteroll S, Dienemann H, et al. Comparison of

- serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. *Clin Lab*. 2011;57(11–12):925–32.
76. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. supplementary content Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017 Apr 25;317(16):1642–51.
 77. Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, Sazgary L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery incidence, mortality, and characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221–32.
 78. Puelacher C. supplement Perioperative myocardial injury after non - cardiac surgery : incidence , mortality and characterization. *Circulation*.
 79. Gualandro DM, Puelacher C, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in acute conditions. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Oct;20(5):472–7.
 80. Biccard BM, Scott DJA, Chan MT V., Archbold A, Wang C-Y, Sigamani A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients. *Ann Surg*. 2018 Aug;268(2):357–63.
 81. Sazgary L, Puelacher C, Lurati Buse G, Glarner N, Lampart A, Bolliger D, et al. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(5):550–8.
 82. Serrano AB, Gomez-Rojo M, Ureta E, Nuñez M, Fernández Félix B, Velasco E, et al. Preoperative clinical model to predict myocardial injury after non-cardiac surgery: A retrospective analysis from the MANAGE cohort in a Spanish hospital. *BMJ Open*. 2021;11(8):1–8.
 83. Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC. Usefulness of Surgical Parameters as Predictors of Postoperative Cardiac Events in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Circ J*. 2014;78(3):718–23.
 84. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2013 Sep 1;119(3):507–15.
 85. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, 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 Jan 1;126(1):47–65.
 86. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Sep 27;7(6):553–60.
 87. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(8):998–1006.
 88. Shave R, Oxborough D. Exercise-Induced Cardiac Injury: Evidence From Novel Imaging Techniques and Highly Sensitive Cardiac Troponin Assays. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Mar;54(5):407–15.
 89. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, et al. Unintentional Hypothermia Is Associated with Postoperative Myocardial Ischemia. *Anesthesiology*. 1993 Mar

1;78(3):468–76.

90. Van Waes JAR, Grobben RB, Nathoe HM, Kemperman H, De Borst GJ, Peelen LM, et al. One-Year Mortality, Causes of Death, and Cardiac Interventions in Patients with Postoperative Myocardial Injury. In: *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 29–37.
91. Uchoa RB, Caramelli B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery – a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Dec 19;20(1):118.
92. Frenzl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Sep;148(3):772–91.
93. Fan Y, Zhao X, Li X, Li N, Hu X. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 Feb;477:48–52.
94. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*. 2014 Dec;130(24):2215–45.
95. Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Lampart A, Strunz C, Cardozo FA, et al. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery. *Am Heart J*. 2018;203(2018):67–73.
96. Gualandro DM, Puelacher C, Lurati Buse G, Glarner N, Cardozo FA, Vogt R, et al. Incidence and outcomes of perioperative myocardial infarction/injury diagnosed by high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(9):1450–63.
97. Zhao BC, Liu WF, Deng QW, Zhuang PP, Liu J, Li C, et al. Meta-analysis of preoperative high-sensitivity cardiac troponin measurement in non-cardiac surgical patients at risk of cardiovascular complications. *Br J Surg*. 2020;107(2):e81–90.
98. Shen J-T, Xu M, Wu Y, Wen S-H, Li X, Zhao B-C, et al. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Nov;35(11):815–24.
99. Lurati Buse GA, Koller MT, Burkhart C, Seeberger MD, Filipovic M. The Predictive Value of Preoperative Natriuretic Peptide Concentrations in Adults Undergoing Surgery. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1019–33.
100. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003 Jul;362(9380):316–22.
101. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jun;35(6):407–65.
102. Zhou EY, Valentine EA. Don't Go Chasing Troponins: Significance of Elevated High-Sensitivity Troponin I Levels After Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Feb;34(2):433–5.
103. McCall P, Lafferty B, Shelley B. Don't Forget the Right Ventricle. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Aug;34(8):2283–4.
104. McCall PJ, Arthur A, Glass A, Corcoran DS, Kirk A, Macfie A, et al. The right ventricular response to lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Aug;158(2):556-565.e5.

