

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/279933653>

INJURIA MIOCÁRDICA LUEGO DE LA CIRUGÍA NO CARDÍACA: UN NUEVO CONCEPTO CLÍNICO CON GRAN IMPACTO PRONÓSTICO

Research · July 2015

DOI: 10.13140/RG.2.1.2018.1609

CITATIONS

0

READS

526

4 authors, including:



Fernando Botto

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

94 PUBLICATIONS 2,035 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Andres Orlandini

ECLA Estudios Clinicos Latino América

62 PUBLICATIONS 8,156 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Rafael Alejo Díaz

División Académica de Ciencias Biológicas UJAT

238 PUBLICATIONS 32,523 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Development of blue energy harvester for online water quality monitoring system [View project](#)



PURE project [View project](#)

INJURIA MIOCÁRDICA LUEGO DE LA CIRUGÍA NO CARDÍACA: UN NUEVO CONCEPTO CLÍNICO CON GRAN IMPACTO PRONÓSTICO

MYOCARDIAL INJURY AFTER NONCARDIAC SURGERY

FERNANDO BOTTO¹, PHILIP DEVEREAUX², ANDRÉS ORLANDINI¹, RAFAEL DÍAZ¹

RESUMEN

La injuria miocárdica luego de la cirugía no cardíaca (MINS, del inglés *myocardial injury after noncardiac surgery*) representa un cuadro de origen isquémico con valor pronóstico independiente para muerte a 30 días. La gran mayoría se produce dentro de las primeras 48 o 72 horas posoperatorias, cuando los pacientes se encuentran bajo efecto analgésico, y se caracteriza por la elevación de la troponina T (4ta generación, Roche) de 0,03 ng/ml o más. Su definición no requiere síntomas isquémicos ni cambios electrocardiográficos. De hecho, sólo el 16% de los pacientes que sufren MINS refieren dolor precordial o disnea. Por esta razón, sólo el 42% de MINS cumple con los criterios de la definición universal de infarto. Es decir, sin el monitoreo de troponina, al menos un 58% de MINS pasarían inadvertidas.

MINS tiene una incidencia del 8% y una mortalidad cercana al 10% a 30 días, igual o superior al infarto en el escenario no operatorio. Su presencia casi cuadruplica el riesgo de muerte a 30 días (OR=3,90; IC95%: 2,90-5,27) y el riesgo poblacional atribuible es del 34%, es decir, 1 cada 3 muertes posoperatorias podría ser explicada por la ocurrencia de MINS.

Por lo dicho anteriormente, la realización de troponina en las primeras 48 o 72 hs posoperatorias en pacientes de elevado riesgo sometidos a cirugía no cardíaca de moderado o alto riesgo debería ser una práctica sistemática para mejorar el cuidado de este tipo de pacientes, tan frecuente en la práctica diaria.

Palabras clave: injuria miocárdica, cirugía no cardíaca, troponina, complicaciones isquémicas, infarto perioperatorio.

ABSTRACT

Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) represents an ischemic syndrome with independent prognostic value for death at 30 days. Most of them occur during the first 48 to 72 hours postoperative when patients are under analgesic effect. MINS is characterized by a troponin T (4th generation, Roche) of 0.03 ng/mL or more, without requirement of any ischemic symptom or electrocardiographic change to define it. In fact, only 16% of patients suffering MINS refer chest pain or lack of breathe, and only 42% fulfill criteria for the universal definition of myocardial infarction (MI). Therefore, without troponin monitoring, at least 58% of MINS would be undetected. The incidence of MINS is 8% and its mortality rate at 30 days is 10%, equal or more than the mortality of MI in the non-operative setting. MINS increases almost 4 times the risk of dying (OR 3.90, CI 95% 2.90–5.27), and the populational attributable risk is 34%, i.e., 1 out of 3 deaths could be explained by MINS.

In conclusion, troponin monitoring during the first 48 to 72 hours after surgery in higher risk patients undergoing a moderate to high risk procedure has the potential of improving care in this frequent entity in daily medical practice.

Keywords: myocardial injury, noncardiac surgery, troponin, ischemic complications, perioperative myocardial infarction.

REVISTA CONAREC 2015;31(128):19-23 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

CASO CLÍNICO

Un hombre de 76 años con hipercolesterolemia e hipertensión arterial se sometió a reemplazo de cadera. A las 24 hs de la cirugía presentó troponina T (TnT, 4ta generación, Roche) elevada (0,06 ng/ml), obtenida por la participación en un estudio de investigación. El paciente se encontraba sin dolor precordial ni disnea, y el electrocardiograma (ECG) no mostraba cambios significativos. Se descartó la presencia de un síndrome coronario agudo. Al tercer día se le otorgó el alta con analgésicos por vía oral. Dos días posteriores refirió disnea y se internó con diagnóstico de edema agudo de pulmón. En el ECG se evidenció T negativas en cara anterior, y troponina T con valor de 1,4 ng/ml. Al día siguiente presentó paro cardiopulmonar y falleció.

LA ISQUEMIA Y EL INFARTO PERIOPERATORIO EN CIRUGÍA NO CARDÍACA

La isquemia miocárdica en el posoperatorio puede ser producida por dos mecanismos: 1) un elevado consumo de oxígeno por aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial como consecuencia del estrés quirúrgico (trauma quirúrgico, dolor, hemorragia, anemia, hipotermia, ayuno, intubación) en un paciente con enfermedad coronaria severa crónica, y 2) la reducción del flujo coronario por trombos o vasoespasmo, gatillados por el daño endotelial producido por el aumento de la tensión de cizallamiento o tangencial (*shear stress*) en un entorno inflamatorio e hipercoagulable, o bien por hipotensión arterial significativa causada por la anestesia, el sangrado quirúrgico y otros factores.

La isquemia miocárdica puede ser clínicamente sintomática o silenciosa. El paciente puede presentar dolor precordial o disnea, alteraciones en el ECG, elevación de la fracción MB de la creatinfosfoquinasa (CK-MB) y troponinas como consecuencia de la injuria miocárdica.

Si el flujo sanguíneo no se restablece rápidamente (menos de 30 minutos) los miocitos privados de oxígeno comienzan a sufrir muerte celular que se completa entre pocos minutos y 4 horas. Este proceso se denomina infarto de miocardio y representa la muerte irreversible de los miocitos o necrosis miocárdica². Sus

1. Fundación ECLA (Estudios Clínicos Latino América). Rosario, Rep. Argentina
2. Population Health Research Institute, McMaster University. Hamilton, Ontario, Canadá.

✉ **Correspondencia:** ferbotto@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/01/2015 | Aceptado: 08/02/2015

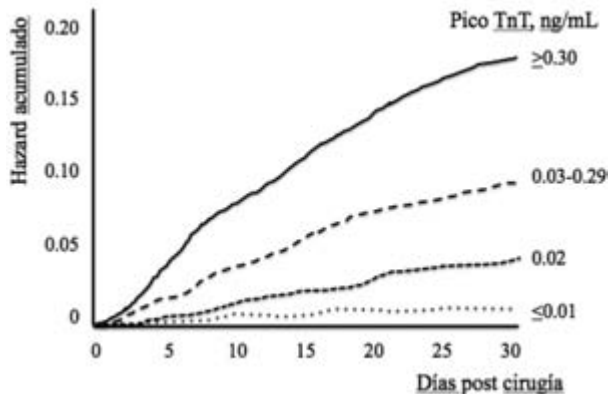


Figura 1. Umbrales de troponina T (TnT) con capacidad pronóstica independiente en relación con la mortalidad a 30 días posoperatorios (incluye todas las etiologías).

consecuencias pueden ser arritmias o insuficiencia cardíaca, y en ambos casos puede acontecer la muerte a corto o a largo plazo. Por estas razones, la búsqueda de isquemia miocárdica en el posoperatorio de cirugía no cardíaca ha sido el objetivo de numerosas investigaciones, basadas en la realización de ECG, monitoreo con derivaciones múltiples o Holter, y también con marcadores bioquímicos. Durante los últimos años se publicaron numerosos trabajos evaluando la utilidad de la medición de troponina. Su elevación ha demostrado ser un predictor independiente de muerte, tal como se observó en el metaanálisis de Levy et al.³, que incluyó 14 estudios con 3318 pacientes y 459 muertes, y demostró que el incremento posoperatorio de la troponina fue un predictor independiente de muerte, con un *odds ratio* (OR) de 3,4 (IC95%: 2,2-5,2), aunque con heterogeneidad significativa ($I^2=56\%$), que arroja un manto de dudas sobre la solidez de la evidencia. Los estudios individuales no tuvieron tamaños muestrales y calidad metodológica adecuadas, utilizaron distintos tipos de troponinas y puntos de corte, no analizaron la causa de la elevación (isquémica vs. otras), y tuvieron seguimiento a mediano y largo plazo (así aumentan el número de eventos y mejora el poder de la predicción) sin datos duros a 30 días. Tampoco ajustaron la elevación de la troponina por las características clínicas basales, la presencia de síntomas y los hallazgos del ECG. Seguramente por estos argumentos la indicación sistemática del monitoreo con troponina no se incorporó a las recomendaciones clínicas.

Con respecto al diagnóstico de IAM perioperatorio, distintas series mostraron una incidencia que osciló entre 1,4 y 38%⁴, dependiendo dicha variabilidad de los criterios diagnósticos aplicados, de la intensidad con que se los buscó y de distintos sesgos de selección. Como era esperable, este se asoció a un incremento de los eventos cardiovasculares en el seguimiento alejado, que alcanzó hasta 20 veces en algunas series⁵.

En 1999, Lee et al. publicaron una cohorte prospectiva y poco seleccionada de 4315 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca electiva⁶. En el posoperatorio se realizó sistemáticamente ECG y medición de CK y CK-MB, y como resultado se observó que la incidencia de IAM perioperatorio fue del 1%. Por mucho tiempo, fue la mejor evidencia disponible.

Casi 10 años más tarde, el estudio POISE⁷, que evaluó la indicación de betabloqueantes perioperatorios, incluyó 8351 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca y evidenció una incidencia de IAM perioperatorio

del 5%⁸. Dada su naturaleza de estudio aleatorizado, incluyendo pacientes de mayor riesgo, probablemente estos resultados no representaban al mundo real, por lo que se diseñó un estudio prospectivo de cohorte denominado VISION⁹ con un gran tamaño muestral, para evaluar con mayor precisión la incidencia del infarto perioperatorio y su valor pronóstico, entre otras preguntas interesantes.

EL PROBLEMA DE LAS DEFINICIONES Y SUS CONSECUENCIAS

Las troponinas (subunidades T e I) son los biomarcadores más sensibles y específicos de injuria miocárdica, por lo cual se utilizan masivamente para el diagnóstico de IAM, de acuerdo con la definición universal de infarto, actualmente en su tercera versión². Esta requiere la presencia de la elevación de un biomarcador (preferentemente troponina), con al menos 1 criterio adicional entre los siguientes: 1) síntomas de isquemia, 2) alteraciones isquémicas del ECG, 3) evidencia de infarto nuevo por método de imagen, o 4) trombo intracoronario en la angiografía o autopsia.

Indudablemente, dicho consenso deja lugar para cuestionamientos en relación con el infarto perioperatorio en cirugía no cardíaca:

1) De acuerdo con un subestudio de POISE, sobre un total de 415 infartos perioperatorios, el 65% no experimentó síntomas isquémicos⁸. Esto podría explicarse por el uso de analgésicos, por conductas médicas tendientes a subestimar signos o síntomas inespecíficos (por ejemplo, disnea, náuseas, taquicardia, hipoxia, hipotensión), o por dificultades del paciente para comunicarse, ya sea por encontrarse en asistencia ventilatoria, o por alteraciones del estado de conciencia. Como consecuencia de la engañosa ausencia de síntomas, no se solicitan ECG (o se hace tardíamente) ni biomarcadores, y así el IAM perioperatorio pasa inadvertido. Lamentablemente, su presencia cuadruplica el riesgo de muerte a 30 días (OR=4,00; IC95%: 2,65-6,06)⁸.

2) Según dicho consenso, el término infarto de miocardio denota la presencia de necrosis miocárdica como resultado de isquemia, representada por la elevación de troponina. Sin embargo, distintos modelos fisiopatológicos han demostrado la elevación isquémica de la troponina, sin que se acompañe de necrosis irreversible en todos los casos¹⁰⁻¹⁷. Por lo tanto, es probable que pequeños picos de troponina, con implicancias pronósticas que se producen en las primeras 48 horas¹⁸ y que no representan necrosis pero sí injuria miocárdica debida a isquemia prolongada¹⁹⁻²¹, no califiquen como IAM de acuerdo con los criterios y sean subestimados en cuanto a su valor pronóstico adverso.

3) La definición universal de infarto incluye una definición específica para el IAM luego de la cirugía cardíaca y de la angioplastia coronaria, sin criterios específicos para IAM luego de la cirugía no cardíaca.

LA SOLUCIÓN PROPUESTA: "INJURIA MIOCÁRDICA LUEGO DE LA CIRUGÍA NO CARDÍACA" (MINS, MYOCARDIAL INJURY AFTER NONCARDIAC SURGERY)

Por los argumentos expuestos, consideramos que existían razones para proponer una nueva entidad diagnóstica que englobara aquellas injurias miocárdicas perioperatorias de origen isquémico que no cumplieran con la definición universal de IAM y que demostrara relevancia pronós-

tica independiente a corto plazo. Disponíamos ya de evidencia proveniente de estudios metodológicamente limitados, como señalamos previamente, sugiriendo que la elevación posoperatoria de la troponina era un predictor de complicaciones cardiovasculares^{3,22}. Sin embargo, ninguno ajustó el impacto pronóstico por la presencia de otros criterios clínicos acompañantes (síntomas isquémicos o alteraciones ECG), que se incluyen en la definición universal de IAM³, y tampoco ninguno focalizó en la etiología isquémica de la elevación de la troponina, hecho que es relevante en términos terapéuticos.

El estudio VISION es una cohorte prospectiva internacional que incluyó 40.000 pacientes de 45 años o más sometidos a cirugía no cardíaca provenientes de 18 países, que requirieron, al menos, una noche de internación posterior a la cirugía, recibieron anestesia general o regional, y fueron sometidos a cirugía electiva o de urgencia/emergencia, durante el día o la noche, en los días hábiles o fines de semana, y en hospitales universitarios y no universitarios⁹.

Entre las fortalezas de VISION se destaca que a todos los pacientes se les realizó TnT y ECG en el posoperatorio, hecho que convierte a este estudio en único en su especie. El uso del mismo test de TnT en todos los pacientes sortea la inconsistencia de múltiples umbrales pronósticos de distintos ensayos de troponina. Otras fortalezas radican en la inclusión consecutiva de los pacientes, la adjudicación independiente de eventos, y el monitoreo de datos central y en los centros.

Un primer análisis de VISION publicado en el 2012⁹, que evalúa la elevación de la TnT por cualquier causa, demostró que un pico con un umbral muy bajo (a partir de 0,02 ng/ml) en las primeras 72 horas posoperatorias tuvo una incidencia de 11,6% y fue un predictor independiente de muerte a 30 días. El análisis mostró 3 escalones en los umbrales de TnT con capacidad pronóstica independiente: >0,02 ng/ml, 0,03 a 0,29 ng/ml y >0,3 ng/ml (**Figura 1**).

En el segundo análisis del estudio VISION¹, fuimos un paso más adelante y desarrollamos el concepto de MINS, explorando la necesidad de los criterios clínicos o del ECG asociados a la elevación de TnT (según la definición universal de IAM), y su relevancia pronóstica, cuando dicha elevación fue supuestamente isquémica.

Los siguientes 4 ítems describen el desarrollo de MINS¹.

Definición de MINS

MINS se define como la presencia de injuria miocárdica causada por isquemia cardíaca, caracterizada por un valor de TnT $\geq 0,03$ ng/ml (4ta generación, Roche) que se detecta dentro de los 30 días siguientes a una cirugía no cardíaca, y con relevancia pronóstica independiente a corto plazo, demostrada por un incremento de la mortalidad a 30 días. Para el diagnóstico de MINS deben excluirse otras situaciones que elevan la TnT, tales como sepsis, embolia pulmonar, cardioversión eléctrica, elevación crónica de la troponina o presencia de otra etiología no isquémica al momento de la elevación del biomarcador. Esto no implica que estos pacientes no puedan cursar un cuadro de MINS, pero en nuestro análisis fueron excluidos para evitar confundidores en el análisis del valor pronóstico.

Hallazgos clínicos

La incidencia de MINS luego de una cirugía no cardíaca es del 8% de acuerdo con los resultados de VISION¹. La mayoría se detec-

Tabla 1. Predictores de MINS.

Edad ≥ 75 años
Sexo masculino
Presencia de fibrilación auricular
Tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²
Antecedentes de:
• Hipertensión arterial
• Diabetes
• Enfermedad coronaria
• Insuficiencia cardíaca
• Ataque cerebrovascular
• Enfermedad vascular periférica
Cirugía de urgencia o emergencia

ta dentro de los primeros 3 días posoperatorios, con un 87% en los primeros 2 días y 96% en los primeros 3 días. Durante este período es cuando los pacientes reciben combinaciones y dosis elevadas de analgésicos, lo cual podría justificar que la gran mayoría de MINS (86%) no refieran síntomas isquémicos. Con respecto al ECG, 65% de los pacientes que sufren MINS no tienen alteraciones isquémicas, tales como nueva onda Q o cambios en el segmento ST u onda T.

Con respecto a la aplicación de los criterios de la tercera definición universal de IAM³ en el posoperatorio, sólo el 42% de aquellos con diagnóstico de MINS cumple con ellos, vale decir que el 58% no califica como IAM clásico.

Predictores de MINS

El análisis de los datos de VISION determinó, como predictores independientes de MINS, a las siguientes variables preoperatorias: edad ≥ 75 años, sexo masculino, fibrilación auricular, tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m², cirugía de urgencia o emergencia, y antecedentes de: diabetes, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria (crónica o reciente), enfermedad vascular periférica y ataque cerebrovascular (ACV) (**Tabla 1**). Adicionalmente, se observó que la cirugía de bajo riesgo fue un factor protector.

Impacto pronóstico

La presencia de MINS casi cuadruplica el riesgo de muerte dentro de los 30 días postoperatorios de una cirugía no cardíaca (OR=3,90, IC95%: 2,90-5,27), independientemente de la presencia de variables preoperatorias de riesgo y de complicaciones posoperatorias graves, tales como sepsis, ACV o TEP, que son predictores independientes de muerte por sí mismos. El riesgo poblacional atribuible de MINS fue del 34%, es decir su presencia explica 1 de cada 3 muertes posoperatorias.

En el **Tabla 2** se observa la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con y sin MINS. La mortalidad a 30 días de los pacientes con MINS fue del 9,8%, es decir, casi 10 veces mayor que aquellos sin MINS. Es importante considerar que la mortalidad hospitalaria del IAM con supradesnivel del segmento ST en el escenario no operatorio es del 8%, según un registro local reciente (registro SCAR de la Sociedad Argentina de Cardiología)²². Esto destaca la importancia de detectar MINS y el potencial impacto clínico de su monitoreo posoperatorio para mejorar el cuidado de los pacientes. Nuestro trabajo aportó, además, un puntaje o score de riesgo para

Tabla 2. Valor pronóstico de MINS para eventos clínicos mayores a 30 días luego de la cirugía no cardíaca.

	Pacientes sin MINS	Pacientes con MINS
Muerte	1,1%	9,8%
Ataque cerebrovascular	0,4%	1,9%
Paro cardíaco no fatal	0,06%	0,8%
Insuficiencia cardíaca	1,0%	9,4%
Eventos combinados	2,4%	18,8%

aplicar en pacientes que padecen MINS¹. La edad mayor a 75 años, el supradesnivel ST o nuevo BCRI, y la presencia de cualquier tipo de cambios ST o T en la cara anterior, incrementan significativamente el riesgo de muerte, con un rango que va de 5,2 a 49,8%, de acuerdo con la combinación de variables existentes.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Como se ha demostrado, la detección de MINS en el postoperatorio tiene un potente impacto pronóstico adverso a 30 días. Su incidencia alcanza casi a 1 de cada 10 pacientes, y su mortalidad a 30 días es elevada, llegando también casi a 1 de cada 10 pacientes. El diagnóstico es simple dado que sólo requiere la medición de troponina en las primeras 48 a 72 hs para detectar entre el 87 y el 96% de los casos, respectivamente(1).

El diagnóstico de MINS engloba un 58% de casos con troponina positiva que no cumplen con los criterios clásicos de IAM pero que tienen impacto pronóstico. Nuestra idea apunta a generar una nueva definición clínica que se adapte y sea útil para mejorar los cuidados postoperatorios, y se aleja de la discusión si MINS representa o no necrosis miocárdica (y como consecuencia un IAM). De todos modos, existe evidencia que sustenta en muchas situaciones la liberación isquémica de la troponina sin alcanzar el estado de necrosis, al menos demostrable por los métodos clásicos de imágenes(10-17).

La fisiopatología de la isquemia y el IAM perioperatorios guían, al menos en parte, las medidas terapéuticas iniciales en los pacientes que padecen MINS: corregir la hipoxia, la hipotensión arterial, la taquicardia, la anemia y el medio interno. Estos pacientes merecen ser observados en un área intensiva y permanecer internados durante 24 o 48 hs más de las planeadas. Si bien no existen estudios aleatorizados finalizados aún evaluando el tratamiento farmacológico específico, considerando la fisiopatología y extrapolando evidencia del escenario no operatorio sería pertinente indicar aspirinas, betabloqueantes y estatinas. Un dato observacional surgido del estudio POISE(8) mediante análisis de regresión multivariada mostró que las aspirinas y las estatinas se asociaron a disminución significativa de muerte a 30 días en los pacientes con IAM perioperatorio que recibieron dicho trata-

miento. En la actualidad, se encuentra en curso el estudio MANAGE, el primero en su especie que aleatoriza pacientes con MINS a recibir dabigatrán 110 mg cada 12 hs versus placebo, agregados a la aspirina.

Si bien no existen estudios clínicos respecto a la indicación de una estrategia invasiva con coronariografía y eventual revascularización coronaria, en nuestro trabajo(1) determinamos predictores de muy alto riesgo cuando se produce MINS, que fueron la edad mayor de 75 años, el supradesnivel ST o nuevo BCRI, y los cambios isquémicos en la cara anterior del ECG.

Si consideramos que en el mundo se practican alrededor de 100 millones de cirugías no cardíacas por año en adultos mayores de 45 años(23-24), estimamos una incidencia de aproximadamente 8 millones de MINS, lo cual representaría unas 800.000 muertes a 30 días. Teniendo en cuenta que la aspirina reduce la tasa de muerte un 15%(25), tratar cada MINS con aspirina evitaría unas 120.000 muertes por año. Seguramente con la suma de otros fármacos y cuidados, el beneficio sería aún mayor.

Una limitación relacionada a la definición de MINS es su desarrollo con el test de troponina T de 4ta generación (punto de corte ≥ 0.03 ng/mL). Actualmente está ampliamente difundido el test de 5ta generación de alta sensibilidad (HS, high-sensitive), cuyo punto de corte equivalente sugerido por el fabricante es 0.051 ng/mL (o 51 ng/L). También existen otros ensayos con troponina I ultrasensibles. Hasta que se disponga de evidencia o consenso, nuestra recomendación para aplicar al diagnóstico de MINS es que cada hospital use el mismo punto de corte del test disponible que se aplica a los pacientes con dolor precordial en la Guardia Externa para el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

CONCLUSIÓN

Pese a lo reciente de la denominación MINS, consideramos que esta entidad merece capital atención, a fin de optimizar el manejo perioperatorio de pacientes con cirugía no cardíaca.

Para que el monitoreo postoperatorio de troponina se aplique amplia y rápidamente, y además, para que cumpla con condiciones de costo-efectividad, sugerimos indicarlo a todo paciente mayor de 65 años, o bien menor de 65 años con factores de riesgo preoperatorios, que sea sometido a una cirugía no cardíaca de moderado o alto riesgo. Es probable que una medición a las 48 hs sea suficiente para evaluar la presencia de MINS en la mayoría de los pacientes.

Estudios en marcha, y ensayos a realizarse a futuro, indudablemente aportarán nueva información para optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Botto F, Alonso-Coello P, Chan M, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al., on behalf of VISION study investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large international prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564-78
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020-35
3. Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, Bhandari M, Guyatt G, Yusuf S et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2011;114(4):796-806
4. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *British Journal of Anaesthesia* 2004;93 (1): 9-20

5. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. for the Study of Perioperative Ischemia Research Group. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. *JAMA* 1992; 268: 233-9
6. 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;100 (10):1043-9.
7. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9627):1839-47.
8. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154(8):523-8.
9. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. The Vascular events In non-cardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) Study Investigators. *JAMA* 2012;307(21):2295-2304.
10. White H. Pathobiology of Troponin Elevations. Do Elevations Occur With Myocardial Ischemia as Well as Necrosis? *JACC* 2011, 57(24): 2406-8.
11. Hickman P, Potter J, Aroney C. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:318-323.
12. Bukkapatnam RN, Robinson M, Turnipseed S, Tancredi D, Amsterdam E, Srivatsa UN. Relationship of Myocardial Ischemia and Injury to Coronary Artery Disease in Patients With Supraventricular Tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;106:374-377.
13. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, et al. Myocardial Ischemia Induced by Rapid Atrial Pacing Causes Troponin T Release Detectable by a Highly Sensitive Assay Insights From a Coronary Sinus Sampling Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2398-405.
14. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;30: 162-169.
15. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Eibl G, Hoertnagl H. Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol* 2005;96:732-5.
16. Tulloh L, Robinson D, Patel A, Ware A, Prendergast C, Sullivan D, et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise - the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med* 2006;40:605-9.
17. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1723-1728.
18. Landesberg G, Luria MH, Cotev S, Eidelman LA, Anner H, Mosseri M, et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993; 341:715-19.
19. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, et al. Association of Cardiac Troponin, CK-MB, and Postoperative Myocardial Ischemia With Long-Term Survival After Major Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1547-54.
20. Böttiger BW, Motsch J, Teschendorf P, Rehmert GC, Gust R, Zorn M, et al. Postoperative 12-lead ECG predicts peri-operative myocardial ischaemia associated with myocardial cell damage. *Anaesthesia*, 2004, 59:1083-1090.
21. Redfern G, Rodseth R and Biccard B. Outcomes in vascular surgical patients with isolated postoperative troponin leak: a meta-analysis. *Anaesthesia*, 2011, 66: 604-610.
22. García Aurelio M, Cohen Arazí H, Higa C, Gomez Santa María H, Mauro V, Fernandez H, y cols. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:275-284.
23. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372(9633):139-44.
24. Devereaux PJ, Chan M, Eikelboom J. Major vascular complications in patients undergoing noncardiac surgery: The magnitude of the problem, risk prediction, surveillance, and prevention. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editors. *Evidence based Cardiology*. 3rd ed. London, England: BMJ Books, 2009.
25. Eikelboom JW1, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. *Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;14:89-119.