The emergence of a postoperative myocardial injury epidemic: true or false?

W. Scott Beattie, MD, PhD, FRCPC^{ID}

Received: 5 April 2021 / Revised: 5 April 2021 / Accepted: 12 April 2021 / Published online: 18 May 2021
© Canadian Anesthesiologists' Society 2021

“A man should look for what is, and not for what he thinks should be.”

Albert Einstein

In this issue of the *Journal*, McIsaac *et al.* from the Ottawa Hospital present “Implementation of the Canadian Cardiovascular Society (CCS) guideline for perioperative risk assessment and management: an interrupted time series study.”¹ The CCS guidelines² and, specifically, the need for postoperative troponin surveillance, were written in response to results of the Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) trial.^{3,4} Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation showed that a postoperative Roche fourth generation troponin T (high-sensitivity cardiac troponin T [hs-cTnT]) concentration greater than 20 ng·L⁻¹, (i.e., myocardial injury) seen mostly asymptotically, in 20% of the postoperative patients, was associated with an increased 30-day all-cause mortality. The day that VISION was published, the first author made the following statement to the press:

“We’re going to push this [postoperative troponin] to become the standard of care,” “We owe that to patients.”

The reporting journalist said, “He will be advocating for hospitals to make it policy to use the test, but in the meantime, he’s urging doctors to take matters into their own hands, [as] ‘Surgeons can order it themselves’.”^A

In response to this “silent burden,”⁵ the CCS issued the recommendation to measure troponin in 48–72 hr after noncardiac surgery in patients with a baseline risk > 5% for

cardiovascular death or nonfatal myocardial infarction at 30 days after surgery.²

Postoperative myocardial infarction

Postoperative myocardial infarction has long been recognized as a devastating surgical complication. The major cardiovascular societies have acknowledged this fact by issuing evidence-based guidelines in an attempt to reduce its impact on patients^{2,6,7} It is often stated that cardiac complications are a/the leading cause of postoperative deaths. While approximately 20% of patients who sustain a perioperative myocardial infarct will succumb to it,⁸ determining the incidence of cardiac death depends on how it is defined. The VISION cohort study defined cardiac death as mortality as a result of myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) (which neither is identical to myocardial infarction or myocardial injury—more on that below), myocardial infarction, cardiac arrest, stroke, cardiac revascularization, a pulmonary embolus, or hemorrhage, and then assumed that all *deaths due to an unknown cause* were cardiac deaths; this accounted for 25% of all mortality at 30 days.^{3,4} Alternatively, the ENIGMA II cohort defined cardiac death as mortality due to myocardial infarction, cardiac arrest, heart failure, or an unspecified cardiac cause; this accounted for 15% of all deaths at one year.⁹ Readers should note that the incidence of reported myocardial infarction has increased over the last 50 years.^{10–12} This increase is most likely due to having

W. S. Beattie, MD, PhD, FRCPC (✉)
Department of Anesthesia and Pain Management, University of
Toronto, Toronto, ON, Canada
e-mail: scott.beattie@uhn.ca

^A Frketich J. Spectator Reporter. Researchers want doctors to use test that predicts death after surgery. Available from URL: <https://www.thespec.com/news/hamilton-region/2012/06/05/researchers-want-doctors-to-use-test-that-predicts-death-after-surgery.html> (accessed April 2021).

changed from measuring the non-specific creatinine kinase enzyme to a specific cardiac biomarker, troponin, as the essential diagnostic component. There is no better illustration of this phenomenon than a recent cohort study comparing a legacy troponin I assay with a high-sensitivity troponin T assay. This analysis showed that simply changing the older troponin assay to the high sensitivity assay doubled the number of myocardial infarctions—in the same patients!¹³ The change to a high sensitivity troponin assay also reduced the association between myocardial infarction and death. Paradoxically, it has been estimated that there has been an almost ten-fold *decrease* in perioperative mortality over the same time period.¹⁴ Our enhanced ability to diagnose cardiac events has decreased the specificity for surgically-related mortality.

Postoperative myocardial infarction characteristically presents within 24 hr of surgery, rarely exhibits ST elevation, and the majority of patients do not experience any symptoms of ischemia.^{12,15} In theory, such characteristics would indicate a majority of postoperative myocardial infarctions will go undetected without postoperative biomarker (i.e., troponin) surveillance.¹⁶ In response to these characteristics, the European Society of Cardiology suggests⁶ that postoperative troponin surveillance be initiated in “high risk” patients defined as:

- (a) metabolic equivalents (METs) ≤ 4
- (b) a revised cardiac risk index (RCRI) value > 1 for vascular surgery
- (c) a RCRI > 2 for non-vascular surgery
- (d) a postoperative surgical Apgar score > 7 .

It is worth noting that a recent reanalysis of the VISION cohorts showed that 8% of patients with a preoperative RCRI of 2 or greater had a myocardial infarct, cardiac arrest, or cardiac death.¹⁷

Alternatively, the American College of Cardiology/American Heart Association evidence-based guidelines⁷ state:

“The usefulness of postoperative screening with troponin levels in patients at high risk for perioperative myocardial infarct, but without signs or symptoms suggestive of myocardial ischemia or infarct, is uncertain in the absence of established risks and benefits of a defined management strategy.”

It is now obvious that to reliably *diagnose* postoperative myocardial infarction, the postoperative process of care must include biomarker screening. Nevertheless, the safe and effective *treatment* of postoperative myocardial infarction has yet to be defined. This creates a conundrum—how can we improve patient care if we know a problem exists but we do not yet have an evidence-

based management strategy that clearly shows superior outcomes?

Implementation of the CCS guideline

The implementation of best practice guidelines is difficult. Prior perioperative cardiovascular guidelines have not been widely adopted.^{18,19} Therefore, information on how to integrate important new concepts into everyday practice is welcomed. The CCS guideline made 29 separate recommendations for the assessment and management of surgical patients. The report by McIsaac *et al.* does not address most of the CCS recommendations; rather, they present their experience in implementing one of the recommendations—postoperative troponin surveillance. The primary objective of the investigation was to evaluate whether they could successfully implement postoperative troponin monitoring. Notably, they do not discuss implementation of the other aspect of the CCS recommendations. Specifically, they do not attempt using brain natriuretic peptide to determine preoperative risk. Prior to the implementation of the troponin screening, these investigators engaged perioperative care stakeholders (anesthesiology, surgery, medicine, and cardiology) to inform and educate. This cohort study then evaluated over 1,400 consecutive surgical patients where postoperative troponin monitoring was introduced after 706 patients. Importantly, they pre-specified four weeks as a “run-in” phase where the new troponin screening protocol was introduced before collecting post-implementation data.

An abnormal cardiac troponin I (cTnI) level of greater than $45 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ was specified *a priori*. The report did not document the type of cTnI assay, the upper reference limit (URL), or the limit of detection. Further, they did not report a sex-differentiated URL as suggested.²⁰ Appropriately, they used a segmented time series analyses to show that it is possible to increase postoperative troponin monitoring. The increased use of troponin testing found that almost 9% of all patients had elevated cTnI, or, stated differently, they identified 6% (45/750) of the population who would otherwise have not been shown to have myocardial injury. Nevertheless, despite an education program and a four-week run-in period, postoperative troponin concentrations were not assessed in a third of eligible patients. Two Canadian studies have previously documented the difficulty in implementing universal postoperative troponin monitoring.^{21,22}

McIsaac *et al.* documented the downstream effect of the increased numbers of patients with myocardial injury—a significant increase in referral to an internal medical service and diagnostic cardiac testing (i.e., percutaneous coronary intervention [PCI] or computed tomography

coronary angiography [CTCA]). I was disappointed that the results of the 33 patients who underwent CTCA or PCI investigation were not reported. This critically important information would help to clarify the etiology of myocardial injury. Ten of the 64 patients identified as having injury in the present study lacked appropriate follow-up care.

This study adds to two other independent studies that document the difficulty in having patients with postoperative myocardial injury appropriately investigated.^{23,24} The incidence of myocardial infarction in this study was low (< 1%), but the exact number was not reported because of privacy issues. The low myocardial infarction rate is in keeping with a number of recent, large-scale studies in elective surgical patients where the incidence of myocardial infarction was around 1%.^{25–27} Implementing this strategy was cost-neutral. The costing methodology utilized in this analysis estimates costs from administrative data. It is not clear how costs could have been neutral since there were more troponin tests, cardiac and internal medicine consultations, outpatient investigations, and untold patient costs. The length of stay was not decreased. If anything, the absence of a measured increase suggests that the costing method was not sensitive.

Surprisingly, despite identifying 64 patients with myocardial injury that otherwise would have gone undetected, there was no increase in the overall complication rates. Unfortunately, this aspect of the study is not reported, but it suggests that silent myocardial injury is occurring in conjunction with other complications, as has been documented in other prospective cohorts.^{9,24,28} It may also suggest that a *majority of myocardial injury is a benign biochemical result*.²⁹

Prognostic value of postoperative myocardial injury

Probably the most reproduced result in perioperative medicine is that postoperative myocardial injury is *associated* with increased morbidity and mortality.^{3,9,24,30–32} In the first paragraph of their introduction, McIsaac *et al.* repeat a common misconception by using MINS as the equivalent of myocardial injury. It is not! Myocardial injury after noncardiac surgery is defined as:

myocardial injury caused by ischemia (that may or may not result in necrosis), has prognostic relevance, and occurs during or within 30 days.⁴

The original VISION data³ were used to define an elevated troponin level and then updated with the 2017 data.³² Using the Roche fifth generation hs-cTnT assay, a

postoperative hsTnT concentration $>30 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ was considered diagnostic of MINS. The reader should note that this threshold excludes patients with an abnormally elevated hs-cTnT of $14\text{--}29 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. If hs-cTnT was noted to be above the URL ($14 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) prior to surgery, an absolute postoperative increase of $>5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ is diagnostic. A MINS diagnosis does not require any signs (i.e., ST segment depression on electrocardiography) or symptoms of ischemia (chest pain or shortness of breath) to make this diagnosis. Alternatively, myocardial injury, as defined in the Universal Definition of Myocardial Infarction (UDMI), is an elevated troponin (i.e., greater than the URL) and does not presume any cause. The similarity of the names is unfortunate since it has led to excessive confusion.

If the purpose of MINS is to identify a patient's *prognosis*, then I would assert that MINS is fundamentally flawed. My major concern is that MINS is essentially a composite outcome. As an example, in the VISION studies, the subgroup of MINS who had a myocardial infarction, as defined by the UDMI,³³ carried an almost two-fold increase in the risk of death compared with the rest of the MINS patients (see their appendix). Second, by using a postoperative cutoff of $30 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, they have excluded patients with myocardial injury (hs-cTnT, $20\text{--}29 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), despite having separately shown that these concentrations are associated with an increased risk of death.

Effective treatment stems from an informed knowledge of the cause and, as clinicians, we understand how difficult it can be to discern the cause of a mild troponin rise. It was no surprise to learn that, even with planned follow-up, there was no clear cause for the troponin rise in more than 50% of patients.^{28,34} This makes the retrospective adjudication process, carried out to define MINS as a result of *ischemia*, problematic. The MINS adjudication was handicapped by the fact that one third of patients with troponin elevation did not have a postoperative electrocardiogram, making it impossible to diagnose ischemia and/or infarction (see their appendix). It is also unclear how the adjudication dealt with renal failure, known to be associated with elevated troponin. A secondary analysis of VISION documents showed elevated hsTnT was not prognostically associated with increased mortality.³⁵ Of note, the original publication, using the same data, assured readers that there was no interaction between preoperative estimated glomerular filtration rate and troponin. While the adjudication excluded symptomatic causes of noncardiac troponin elevation, neither VISION study had surveillance for new-onset postoperative atrial fibrillation, heart failure, or pulmonary embolism. All of these postoperative complications frequently occur asymptotically. It was inappropriate, in my view, to assume these never occurred. Asymptomatic pulmonary embolism is common and is

associated with troponin elevation.^{36–38} An analysis of myocardial injury of emergency department patients showed that a fluid overload/heart failure scenario was the most common etiology.³⁹ Fluid overload is extremely common postoperatively, and preoperative left ventricular diastolic dysfunction has been strongly associated with postoperative myocardial injury.⁴⁰ Recent investigations using blood samples from the VISION³² and METS²⁵ cohorts suggest myocardial injury has an inflammatory etiology.^{41,42} *Based on these facts, it is unlikely that all patients classified as having MINS had myocardial ischemia, and in my opinion, as an endpoint or a diagnosis, MINS is fundamentally flawed.*

The alternative approach to myocardial injury

The standardizing end points (StEP) collaboration⁴³ did not endorse the concept of MINS as an outcome. Instead, StEP endorsed the approach to postoperative myocardial injury outlined in the UDMI.⁴⁴ The StEP initiative collaborated with global trialists to provide expert, consensus-based guidelines and to standardize clinical outcomes used in perioperative medicine. The StEP methodology comprised a systematic review of the current (last 15 years) cardiovascular literature to seek all endpoints in current use, and then conducted three rounds of blinded modified DELPHI consensus-seeking to endorse cardiovascular outcomes. The UDMI is a global evidence-based consensus document.³³ The UDMI approach to myocardial injury is easy to understand, generalizable to all types of troponin assays, and makes no *assumptions* about the etiology of myocardial injury. The StEP collaboration also recommended specifying the numbers of patients with myocardial injury who had sustained a myocardial infarction. The UDMI also recognizes that myocardial injury occurs commonly with noncardiac complications.

Modern clinical medicine aims to personalize a diagnosis and its treatment. We certainly don't treat all breast cancers as one disease. In contrast, MINS purports to treat all postoperative myocardial injury as one entity.⁴⁵ Myocardial injury, as pictured in Fig. 2 of the fourth UDMI,³³ divides myocardial injury into three distinct prognostic groups:

1. Traditional myocardial infarction
2. Myocardial injury associated with other complications, where the emphasis is on the complication
3. Asymptomatic myocardial injury.

Postoperative myocardial infarctions are predominately type 2 or non-ST elevation myocardial infarctions^{9,46,47} and comprise 20–30% of all postoperative myocardial

injuries. The patients with multiple complications that also include myocardial injury have been shown, in at least two independent studies, to have the highest in-hospital mortality (up to 30%).^{9,24} This groups' treatment should focus on the complication. This is as true in perioperative medicine as it is in critical care. For example, patients admitted with community-acquired pneumonia who have high levels of troponin die more frequently.⁴⁸ Fortunately, this multi-complication group is also the smallest subset of postoperative myocardial injury. The remaining patients have asymptomatic myocardial injury. This is the largest subset of patients, comprising over half of the myocardial injury patients.⁹ In a propensity score-matched pairs analysis of prospective cohort of patients at moderate to high cardiac risk patients, those with asymptomatic myocardial injury did not have an elevated mortality at 30 days.⁴⁹ After one year, 90% of these patients were alive and disability free—without treatment! The preponderance of evidence, including the VISION studies, suggests myocardial injury has multiple and prognostically distinct components. Fortunately, for the majority of patients, this diagnosis is relatively benign in the short term.

A final word

We have known for decades that most postoperative myocardial infarctions are asymptomatic⁵⁰ and, with the development of sensitive and specific cardiac biomarker assays, we now have a tool with which to screen for this major surgical complication. We do not, however, presently have the resources to screen for all causes of postoperative myocardial injury. While the present investigation shows that it is possible to increase the use of postoperative troponin screening, the practice is nowhere close to universal. This report also highlights that several issues arising as consequence of routine troponin surveillance are unresolved. The patients with multiple complications that also include myocardial injury are acutely at risk. We need to recognize this is a true medical emergency since up to one third will die in hospital and need immediate care. Patients with a myocardial infarction also need expedient treatment, as up to 20% will die as a result of this infarct. What does treatment of postoperative myocardial infarction involve—medical treatment^{45,51} angiography, revascularization,^{46,47} or optimization of supply and demand?⁵² Finally, how can we get other specialties engaged in the management of asymptomatic myocardial injury? These patients will display a variety of cardiovascular morbidities, stable ischemic disease, heart failure, atrial fibrillation, asymptomatic pulmonary embolism, hemorrhage, and inflammation. If we are to make real progress in treating

patients with myocardial injury, these shortfalls must be rectified.

Our ability to measure minute amounts of troponin has outstripped our ability to fully deal with the results of what we find.

«Un homme devrait chercher ce qui est, et non pas ce qu'il pense devrait être. »

Albert Einstein

Dans ce numéro du *Journal*, McIsaac *et coll.* de l'Hôpital d'Ottawa présentent leur article intitulé : « Mise en œuvre des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC) concernant l'évaluation et la prise en charge du risque périopératoire : une étude chronologique interrompue. »¹ Les lignes directrices de la SCC² et, plus précisément, le suivi postopératoire de la troponine, ont été rédigés en réponse aux résultats de l'étude d'évaluation de cohorte VISION (*Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients*, soit Événements vasculaires chez les patients de chirurgie non cardiaque).^{3,4} L'étude VISION a démontré qu'une concentration postopératoire de troponine T de quatrième génération de Roche (troponine T cardiaque à haute sensibilité [hs-cTnT]) supérieure à 20 ng·L⁻¹, (c.-à-d., lésion myocardique) observée la plupart du temps sans symptômes, chez 20 % des patients postopératoires, a été associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours, toutes causes confondues. Le jour de la publication de l'étude VISION, le premier auteur a fait la déclaration suivante à la presse :

« Nous allons travailler pour que cette [troponine postopératoire] devienne la norme de soins », « Nous le devons aux patients ».

Le journaliste a déclaré : « Il va faire des démarches afin que les hôpitaux émettent une directive à l'effet d'utiliser ce test, mais en attendant, il exhorte les médecins à prendre les choses en main, [étant donné que] 'Les chirurgiens peuvent le demander eux-mêmes' ». ^B

En réponse à ce « fardeau silencieux », ⁵ la SCC a émis la recommandation de mesurer la troponine dans les 48-72 heures après une chirurgie non cardiaque chez les patients présentant un risque de base > 5 % de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal dans les 30 jours suivant la chirurgie.²

Infarctus du myocarde postopératoire

L'infarctus du myocarde postopératoire a longtemps été reconnu comme une complication chirurgicale dévastatrice. Les principales sociétés cardiovasculaires l'ont reconnu en publiant des lignes directrices fondées sur des données probantes dans le but de réduire son impact sur les patients.^{2,6,7} On dit souvent que les complications cardiaques sont une des causes principales, sinon la cause principale, de décès postopératoire. Alors qu'environ 20 % des patients qui subissent un infarctus du myocarde périopératoire y succomberont,⁸ la mesure de l'incidence de la mort cardiaque dépend de la façon dont celle-ci est définie. L'étude de cohorte VISION a défini la mort cardiaque comme une mortalité due à une lésion myocardique après une chirurgie non cardiaque (MINS - *myocardial injury after noncardiac surgery*) (qui n'est identique ni à un infarctus du myocarde, ni à une lésion myocardique, comme nous l'expliquerons plus loin), à un infarctus du myocarde, à un arrêt cardiaque, à un accident vasculaire cérébral, à une revascularisation cardiaque, à une embolie pulmonaire ou à une hémorragie, puis a supposé que tous les décès dus à une cause inconnue étaient des décès cardiaques; ces derniers représentaient 25 % de la mortalité totale à 30 jours.^{3,4} En revanche, la cohorte ENIGMA II a défini la mort cardiaque en tant que mortalité due à un infarctus du myocarde, à un arrêt cardiaque, à une insuffisance cardiaque ou à une cause cardiaque non spécifiée : cela représentait 15 % de tous les décès à un an.⁹ Il convient de noter que l'incidence rapportée d'infarctus du myocarde a augmenté au cours des 50 dernières années.¹⁰⁻¹² Cette augmentation est probablement due au fait qu'auparavant l'enzyme créatinine kinase non spécifique était mesurée, alors qu'aujourd'hui c'est la troponine, un biomarqueur cardiaque spécifique, qui constitue la composante diagnostique essentielle. Le meilleur exemple de ce phénomène est une étude de cohorte récente comparant un vieux test de troponine I à un test de troponine T à haute sensibilité. Cette analyse a montré que le simple fait de changer de l'ancien test de troponine au test à sensibilité élevée a doublé le nombre d'infarctus du myocarde, chez les mêmes patients!¹³ Le changement à un test de troponine à sensibilité élevée a également réduit l'association entre l'infarctus du myocarde et le décès. Paradoxalement, on estime qu'il y a eu près de dix fois *moins* de mortalité périopératoire au cours de la même période.¹⁴ Notre capacité accrue de diagnostiquer des événements cardiaques a diminué la spécificité pour la mortalité associée à la chirurgie.

L'infarctus du myocarde postopératoire se présente typiquement dans les 24 heures suivant la chirurgie, montre rarement une élévation du segment ST, et la

^B Frketich J. Spectator Reporter. Researchers want doctors to use test that predicts death after surgery. Disponible à l'adresse : <https://www.thespec.com/news/hamilton-region/2012/06/05/researchers-want-doctors-to-use-test-that-predicts-death-after-surgery.html> (consulté avril 2021).

majorité des patients n'éprouvent aucun symptôme d'ischémie.^{12,15} En théorie, de telles caractéristiques indiqueraient qu'une majorité des infarctus du myocarde postopératoires passeraient inaperçus sans surveillance postopératoire des biomarqueurs (c.-à-d. de la troponine).¹⁶ En réponse à ces caractéristiques, la Société européenne de cardiologie suggère⁶ une surveillance postopératoire de la troponine chez les patients à « risque élevé » définis comme suit :

- (a) des équivalents métaboliques (MET) ≤ 4 ;
- (b) une valeur de l'index de risque cardiaque révisé (RCRI) > 1 pour les chirurgies vasculaires;
- (c) un RCRI > 2 pour les chirurgies non vasculaires;
- (d) un score d'Apgar chirurgical postopératoire > 7 .

Il convient de noter qu'une réanalyse récente des cohortes de l'étude VISION a montré que 8 % des patients présentant un RCRI préopératoire de 2 ou plus ont subi un infarctus du myocarde, un arrêt cardiaque ou une mort cardiaque.¹⁷

Alternativement, les lignes directrices fondées sur des données probantes de l'*American College of Cardiology/American Heart Association*⁷ déclarent :

« L'utilité du dépistage postopératoire des taux de troponine chez les patients courant un risque élevé d'infarctus du myocarde périopératoire, mais ne présentant pas de signes ou symptômes suggestifs d'une ischémie myocardique ou d'infarctus, est incertaine en l'absence de risques et de bienfaits établis d'une stratégie de prise en charge définie. »

Il est maintenant évident que pour *diagnostiquer* de manière fiable un infarctus du myocarde postopératoire, le processus postopératoire de soins doit inclure le dépistage des biomarqueurs. Néanmoins, le *traitement* sécuritaire et efficace de l'infarctus du myocarde postopératoire n'a pas encore été établi. Cela crée une problématique : comment pouvons-nous améliorer les soins aux patients si nous savons qu'un problème existe, mais que nous ne disposons pas encore de stratégie de prise en charge fondée sur des données probantes qui montre clairement des devenir supérieurs?

Mise en œuvre des lignes directrices de la SCC

La mise en œuvre des lignes directrices sur les meilleures pratiques est difficile. Les directives cardiovasculaires périopératoires antérieures n'ont pas été largement adoptées.^{18,19} Pour cette raison, les informations sur la façon d'intégrer de nouveaux concepts importants dans la pratique quotidienne sont les bienvenues. Les lignes directrices de la SCC formulent 29 recommandations distinctes pour l'évaluation et la prise en charge des

patients chirurgicaux. Le compte rendu de McIsaac *et coll.* n'aborde pas la plupart des recommandations de la SCC; les auteurs présentent plutôt leur expérience dans la mise en œuvre de l'une des recommandations — la surveillance postopératoire de la troponine. L'objectif principal de l'enquête était d'évaluer s'ils pouvaient mettre en œuvre avec succès le monitoring postopératoire de la troponine. Il faut noter que les auteurs ne discutent pas de la mise en œuvre des autres aspects des recommandations de la SCC. Plus précisément, ils ne tentent pas d'utiliser le peptide natriurétique cérébral ('BNP') afin de déterminer le risque préopératoire. Avant la mise en œuvre du dépistage de la troponine, ces chercheurs ont impliqué les intervenants en soins périopératoires (anesthésiologie, chirurgie, médecine et cardiologie) pour les informer et les éduquer. Cette étude de cohorte a ensuite évalué plus de 1400 patients chirurgicaux consécutifs, et la surveillance postopératoire de la troponine a été introduite après 706 patients. Fait important, ils ont pré-spécifié une période de quatre semaines comme phase d'adaptation pendant laquelle le nouveau protocole de dépistage de la troponine a été introduit avant de recueillir des données post-mise en œuvre.

Un taux anormal de troponine cardiaque I (cTnI) de plus de 45 ng·L⁻¹ a été spécifié *a priori*. L'étude n'a pas documenté le type d'analyse cTnI, la limite de référence supérieure (URL) ou la limite de détection. En outre, ils n'ont pas rapporté une URL différenciée selon le sexe, comme suggéré.²⁰ À juste titre, les auteurs ont utilisé une analyse de segmentation des séries temporelles pour montrer qu'il est possible d'augmenter le monitoring postopératoire de la troponine. L'utilisation accrue des tests de troponine a révélé que près de 9 % de tous les patients présentaient un cTnI élevé; autrement dit, les tests ont permis d'identifier 6 % (45/750) de la population chez qui aucune lésion myocardique n'aurait autrement été dépistée. Néanmoins, malgré un programme de formation et une période d'adaptation de quatre semaines, les concentrations postopératoires de troponine n'ont pas été évaluées chez un tiers des patients admissibles. Deux études canadiennes avaient déjà documenté la difficulté de mettre en œuvre un monitoring postopératoire universel de la troponine.^{21,22}

McIsaac *et coll.* ont documenté l'effet du plus grand nombre de patients présentant des lésions myocardiques — une augmentation significative des références à un service de médecine interne et aux tests cardiaques diagnostiques (c.-à-d., intervention coronarienne percutanée [ICP] ou coronarographie par tomomodensitométrie [CTDM]). J'ai été déçu que les résultats des 33 patients qui avaient subi un examen de CTDM ou d'ICP n'aient pas été rapportés. Cette information d'une importance cruciale aiderait à clarifier l'étiologie des lésions myocardiques. Dix des 64 patients

identifiés comme ayant des lésions dans la présente étude n'ont pas reçu les soins de suivi appropriés.

Cette étude s'ajoute à deux autres études indépendantes qui documentent la difficulté de réaliser des examens appropriés chez les patients présentant des lésions myocardiques postopératoires.^{23,24} L'incidence d'infarctus du myocarde dans cette étude était faible (< 1 %), mais le nombre exact n'a pas été communiqué en raison de questions de protection de la vie privée. Le faible taux d'infarctus du myocarde est conforme à d'autres études récentes à grande échelle chez des patients de chirurgie non urgente, où l'incidence d'infarctus du myocarde était d'environ 1 %.^{25–27} La mise en œuvre de cette stratégie était neutre sur le plan des coûts. La méthodologie d'évaluation des coûts utilisée dans cette analyse évalue les coûts à partir de données administratives. Il n'est pas clair comment les coûts auraient pu être neutres : en effet, il y a eu plus de tests de troponine, de consultations en cardiologie et médecine interne, d'évaluations ambulatoires, sans compter les coûts non déclarés par les patients. La durée du séjour n'a pas diminué. En fait, l'absence d'augmentation mesurée laisse à penser que la méthode d'analyse des coûts n'était pas sensible.

Étonnamment, en dépit de l'identification de 64 patients présentant des lésions myocardiques qui n'auraient pas été dépistés autrement, il n'y a eu aucune augmentation des taux globaux de complications. Malheureusement, cet aspect de l'étude n'est pas rapporté, mais cela suggère que les lésions myocardiques silencieuses surviennent en conjonction avec d'autres complications, comme cela a été documenté dans d'autres cohortes prospectives.^{9,24,28} Cela pourrait également suggérer qu'une *majorité des lésions myocardiques ne sont qu'un résultat biochimique bénin*.²⁹

Valeur pronostique des lésions myocardiques postopératoires

Le résultat qui est probablement le plus reproduit en médecine périopératoire est que les lésions myocardiques postopératoires sont *associées* à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.^{3,9,24,30–32} Dans le premier paragraphe de leur introduction, McIsaac *et coll.* répètent une idée fausse répandue en équivalant une MINS (soit une lésion myocardique après chirurgie non cardiaque) à une lésion myocardique. Ce n'est pas la même chose ! On définit une lésion myocardique après chirurgie non cardiaque comme suit :

« une lésion myocardique causée par une ischémie (qui peut ou non entraîner une nécrose), a une pertinence pronostique et survient pendant ou dans les 30 jours. »⁴

Les données originales de l'étude VISION³ ont été utilisées pour définir un taux élevé de troponine, puis mises à jour avec les données de 2017.³² À l'aide de l'essai hs-cTnT de cinquième génération de Roche, une concentration postopératoire de hsTnT > 30 ng·L⁻¹ a été considérée comme un diagnostic de MINS. Il faut noter que ce seuil exclut les patients présentant un hs-cTnT anormalement élevé de 14–29 ng·L⁻¹. Si le taux de hs-cTnT a été enregistré comme étant au-dessus de l'URL (14 ng·L⁻¹) avant la chirurgie, une augmentation postopératoire absolue de > 5 ng·L⁻¹ est considérée diagnostique. Un diagnostic de MINS n'exige aucun signe (c.-à-d. dépression du segment ST sur l'électrocardiographie) ou symptôme d'ischémie (douleur thoracique ou dyspnée) pour poser ce diagnostic. En revanche, la lésion myocardique, selon la Définition universelle de l'infarctus du myocarde, est une troponine élevée (c.-à-d. supérieure à l'URL) et ne présume aucune cause. La similitude des termes est regrettable, car elle introduit une confusion.

Si le but de la MINS est d'identifier le *pronostic* d'un patient, alors je pense qu'elle est fondamentalement erronée. Ma principale préoccupation réside dans le fait que la MINS est essentiellement un devenir composite. À titre d'exemple, dans les études VISION, le sous-groupe de MINS qui avait un infarctus du myocarde, tel que défini par la Définition universelle,³³ a couru un risque quasiment double de décès par rapport au reste des patients atteints d'une MINS (voir leur annexe). Deuxièmement, en utilisant une limite postopératoire de 30 ng·L⁻¹, les auteurs ont exclu des patients présentant des lésions myocardiques (hs-cTnT, 20–29 ng·L⁻¹), bien qu'ils aient montré séparément que ces concentrations étaient associées à un risque accru de décès.

Un traitement efficace découle d'une connaissance établie de la cause et, en tant que cliniciens, nous comprenons combien il peut être difficile de discerner la cause d'une légère augmentation de la troponine. Il n'était pas surprenant d'apprendre que, même avec le suivi prévu, aucune cause claire expliquant l'augmentation de troponine n'a pu être identifiée chez plus de 50 % des patients.^{28,34} Cela rend le processus d'arbitrage rétrospectif, réalisé pour définir la MINS en tant que résultat d'*ischémie*, problématique. L'arbitrage de la MINS a été entravé par le fait qu'un tiers des patients présentant une élévation de la troponine n'ont pas passé d'électrocardiogramme postopératoire, rendant le diagnostic d'une ischémie et/ou d'un infarctus impossible (voir leur annexe). Il n'est pas clair non plus comment l'arbitrage a traité l'insuffisance rénale, connue pour être associée à une élévation de la troponine. Une analyse secondaire des documents des études VISION a montré qu'un hsTnT élevé n'était pas associé de manière pronostique à une augmentation de la

mortalité.³⁵ Fait à noter, la publication originale, utilisant les mêmes données, assurait aux lecteurs qu'il n'y avait aucune interaction entre le taux de filtration glomérulaire préopératoire estimé et la troponine. Alors que l'arbitrage a exclu les causes symptomatiques d'une élévation non cardiaque de la troponine, aucune des deux études VISION n'a monitoré la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque, ou l'embolie pulmonaire postopératoires. Toutes ces complications postopératoires se produisent fréquemment de manière asymptomatique. À mon avis, il n'était pas approprié de prendre pour acquis que ces complications ne se sont jamais produites. L'embolie pulmonaire asymptomatique est commune et est associée à une élévation de la troponine.^{36–38} Une analyse des lésions myocardiques des patients du département des urgences a montré qu'un scénario de surcharge liquidienne/d'insuffisance cardiaque était l'étiologie la plus fréquente.³⁹ La surcharge liquidienne est extrêmement fréquente en période postopératoire, et la dysfonction diastolique ventriculaire gauche préopératoire a montré une association forte avec les lésions myocardiques postopératoires.⁴⁰ Des recherches récentes utilisant des échantillons de sang des cohortes des études VISION³² et METS²⁵ suggèrent que la lésion myocardique aurait une étiologie inflammatoire.^{41,42} *Basé sur ces faits, il est peu probable que tous les patients classifiés comme ayant une MINS souffraient d'une ischémie myocardique, et à mon avis, que ce soit comme critère d'évaluation ou comme diagnostic, la MINS est fondamentalement erronée.*

L'approche alternative à la lésion myocardique

La collaboration pour la standardisation des critères d'évaluation (StEP - *standardizing end points*)⁴³ n'a pas endossé le concept de MINS comme devenir. Plutôt, elle a endossé l'approche des lésions myocardiques postopératoires telle que décrite dans la Définition universelle de l'infarctus du myocarde.⁴⁴ L'initiative StEP a collaboré avec des auteurs d'études à l'échelle mondiale afin de proposer des lignes directrices expertes et consensuelles et de standardiser les résultats cliniques utilisés en médecine périopératoire. La méthodologie StEP comprenait une revue systématique de la littérature cardiovasculaire actuelle (des 15 dernières années) afin de rechercher tous les critères d'évaluation actuellement utilisés, puis a mené trois séries d'analyses de Delphi modifiées en aveugle pour trouver consensus afin d'approuver les critères d'évaluation cardiovasculaires. La Définition universelle de l'infarctus du myocarde (UDMI) est un document de consensus mondial fondé sur des données probantes.³³ L'approche de ce document par rapport aux lésions myocardiques est facile à comprendre,

généralisable à tous les types d'analyses de troponine, et ne fait aucune *supposition* quant à l'étiologie des lésions myocardiques. La collaboration StEP a également recommandé de préciser le nombre de patients présentant des lésions myocardiques qui avaient subi un infarctus du myocarde. La Définition universelle reconnaît également que les lésions myocardiques se produisent fréquemment en conjonction avec des complications non cardiaques.

La médecine clinique moderne vise à personnaliser un diagnostic et son traitement. Il est évident que nous ne traitons pas tous les cancers du sein de la même façon. En revanche, avec la MINS, on prétend traiter toutes les lésions myocardiques postopératoires comme une seule entité.⁴⁵ La lésion myocardique, telle qu'illustrée par la figure 2 de la quatrième Définition universelle,³³ divise les lésions myocardiques en trois groupes pronostiques distincts :

4. l'infarctus du myocarde traditionnel;
5. la lésion myocardique associée à d'autres complications, où l'accent est mis sur la complication; et
6. la lésion myocardique asymptomatique.

Les infarctus du myocarde postopératoires sont principalement des infarctus du myocarde de type 2 ou sans élévation du segment ST^{9,46,47} et représentent 20 à 30 % de toutes les lésions myocardiques postopératoires. Au moins deux études indépendantes ont démontré que les patients présentant des complications multiples qui incluent également des lésions myocardiques avaient la mortalité hospitalière la plus élevée (jusqu'à 30 %).^{9,24} Le traitement pour ce groupe de patients devrait se concentrer sur la complication. Cela est tout aussi vrai en médecine périopératoire qu'en soins intensifs. Par exemple, les patients admis avec une pneumonie extrahospitalière qui ont des taux élevés de troponine meurent plus fréquemment.⁴⁸ Heureusement, ce groupe aux complications multiples est également le plus petit sous-ensemble des lésions myocardiques postopératoires. Les autres patients ont des lésions myocardiques asymptomatiques. Il s'agit du plus grand sous-ensemble de patients, comprenant plus de la moitié des patients atteints de lésions myocardiques.⁹ Dans une analyse appariée par score de propension d'une cohorte prospective de patients courant un risque cardiaque modéré à élevé, les patients présentant des lésions myocardiques asymptomatiques n'ont pas affiché une mortalité élevée à 30 jours.⁴⁹ Après un an, 90 % de ces patients étaient vivants et sans incapacité - sans traitement! La majorité des données probantes, y compris celles des études VISION, suggèrent que les lésions myocardiques possèdent des composantes multiples et distinctes d'un point de vue pronostique. Heureusement, pour la majorité

des patients, ce diagnostic est relativement bénin à court terme.

Un dernier mot

Nous savons depuis des décennies que la plupart des infarctus du myocarde postopératoires sont asymptomatiques⁵⁰ et, avec le développement d'analyses sensibles et spécifiques des biomarqueurs cardiaques, nous disposons maintenant d'un outil nous permettant de dépister cette complication chirurgicale majeure. Cependant, à l'heure actuelle nous ne disposons pas des ressources pour dépister toutes les causes de lésions myocardiques postopératoires. Bien que la présente étude montre qu'il soit possible d'augmenter l'utilisation du dépistage postopératoire de la troponine, cette pratique est loin d'être universelle. Ce compte rendu souligne également que plusieurs problèmes découlant du monitoring systématique de la troponine ne sont pas résolus. Les patients présentant des complications multiples qui incluent également des lésions myocardiques courent un risque très élevé. Nous devons reconnaître qu'il s'agit d'une véritable urgence médicale puisque jusqu'à un tiers de ces patients mourront à l'hôpital et auront besoin de soins immédiats. Les patients atteints d'un infarctus du myocarde ont également besoin d'un traitement rapide, car jusqu'à 20 % mourront à la suite de cet infarctus. Qu'est-ce que le traitement de l'infarctus du myocarde postopératoire implique — un traitement médical^{45,51} une angiographie, une revascularisation,^{46,47} ou l'optimisation de l'hémodynamie (offre/demande)?⁵² Enfin, comment pouvons-nous impliquer les autres spécialités dans la prise en charge des lésions myocardiques asymptomatiques? Ces patients manifesteront une variété de morbidités cardiovasculaires : une maladie ischémique stable, une insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire, une embolie pulmonaire asymptomatique, une hémorragie, et de l'inflammation. Si nous voulons faire de réels progrès dans le traitement des patients atteints de lésions myocardiques, ces lacunes doivent être corrigées.

Notre capacité à mesurer des quantités infimes de troponine a dépassé notre capacité à traiter pleinement les résultats de ce que nous trouvons.

Acknowledgements I would like to thank Stuart A. McCluskey and Philip M. Jones for their insightful editorial comments of the penultimate versions of this editorial.

Disclosures Dr. Beattie has no known financial conflicts of interests pertaining to postoperative myocardial infarction or myocardial injury. Dr. Beattie has not received funding from any manufacturers of troponin assays.

Funding statement None.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Remerciements Je tiens à remercier Stuart A. McCluskey et Philip M. Jones pour leurs commentaires éditoriaux perspicaces sur les avant-dernières versions de cet éditorial.

Déclaration Le Dr Beattie n'a aucun conflit d'intérêt financier connu concernant l'infarctus du myocarde postopératoire ou les lésions myocardiques. Le Dr Beattie n'a reçu aucun financement de la part de fabricants d'analyses de troponine.

Déclaration de financement Aucune.

Responsabilité éditoriale Ce manuscrit a été traité par Dr Philip M Jones, rédacteur adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. McIssac DI, Montroy J, Gagne S, et al. Implementation of the Canadian Cardiovascular Society guideline for perioperative risk assessment and management: an interrupted time series study. *Can J Anesth* 2021; DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-021-02026-x>.
2. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33: 17-32.
3. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators; Devereaux PJ, Chan MT, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012; 307: 2295-304.
4. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120: 564-78.
5. Borges FK, Devereaux PJ. The silent burden of perioperative myocardial infarction after noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2021; 37: 188-90.
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 517-73.
7. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77-137.
8. Mazzarello S, McIsaac DI, Beattie WS, Fergusson DA, Lalu MM. Risk factors for failure to rescue in myocardial infarction after noncardiac surgery: a cohort study. *Anesthesiology* 2020; 133: 96-108.
9. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Chan MT, et al. Implication of major adverse postoperative events and myocardial injury on

- disability and survival: a planned subanalysis of the ENIGMA-II trial. *Anesth Analg* 2018; 127: 1118-26.
10. Driscoll AC, Hobika JH, Etsten BE, Proger S. Clinically unrecognized myocardial infarction following surgery. *N Engl J Med* 1961; 264: 633-9.
 11. Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, Giuliani ER. Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972; 220: 1451-4.
 12. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; 88: 572-8.
 13. Brown JC, Samaha E, Rao S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T improves the diagnosis of perioperative MI. *Anesth Analg* 2017; 125: 1455-62.
 14. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D; Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1075-81.
 15. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 523-8.
 16. Beattie WS, Karkouti K, Tait G, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients. *Can J Anesth* 2012; 59: 1013-22.
 17. Roshanov PS, Sessler DI, Chow CK, et al. Predicting myocardial injury and other cardiac complications after elective noncardiac surgery with the revised cardiac risk index: the VISION study. *Can J Cardiol* 2021; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.015>.
 18. Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, Hux JE, Laupacis A. Variation in the practice of preoperative medical consultation for major elective noncardiac surgery: a population-based study. *Anesthesiology* 2012; 116: 25-34.
 19. Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, Hux JE, Laupacis A. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1365-74.
 20. Apple FS, Wu AH, Sandoval Y, et al. Sex-specific 99th percentile upper reference limits for high sensitivity cardiac troponin assays derived using a universal sample bank. *Clin Chem* 2020; 66: 434-44.
 21. Pelland A, Chau A, Shin HJ, Prabhakar C. Improving adherence to a monitoring protocol for myocardial injury after non-cardiac surgery. *Can J Anesth* 2020; 67: 1475-7.
 22. Gouda P, Wang X, McGillion M, Graham MM. Underutilization of perioperative screening for cardiovascular events after noncardiac surgery in Alberta. *Can J Cardiol* 2021; 37: 57-65.
 23. van Waes JA, Grobбен RB, Nathoe HM, et al. One-year mortality, causes of death, and cardiac interventions in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg* 2016; 123: 29-37.
 24. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018; 137: 1221-32.
 25. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391: 2631-40.
 26. Futier E, Pereira B, Jaber S. Organ dysfunction after surgery in patients treated with individualized or standard blood pressure management-reply. *JAMA* 2018; 319: 721-2.
 27. Short TG, Campbell D, Frampton C, et al. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 1907-14.
 28. Puelacher C, Gualandro DM, Lurati Buse G, et al. Etiology of peri-operative myocardial infarction/injury after noncardiac surgery and associated outcome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1910-2.
 29. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012; 307: 2295-304.
 30. van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation* 2013; 127: 2264-71.
 31. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V, et al. Cardiac troponin after major vascular surgery: the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 569-75.
 32. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017; 317: 1642-51.
 33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618-51.
 34. Akkermans A, Vernooij LM, van Klei WA, van Waes JA. Postoperative visits by dedicated anesthesiologists in patients with elevated troponin: a retrospective cohort study evaluating postoperative care utility and early detection of complications. *Perioper Med (Lond)* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00152-6>.
 35. Walsh M, Wang CY, Ong GS, et al. Kidney function alters the relationship between postoperative troponin T level and death. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2571-7.
 36. Grobбен RB, van Waes JA, Leiner T, et al. Unexpected cardiac computed tomography findings in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg* 2018; 126: 1462-8.
 37. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 666-71.
 38. Agzarian J, Hanna WC, Schneider L, et al. Postdischarge venous thromboembolic complications following pulmonary oncologic resection: an underdetected problem. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 992-9.
 39. Stripe B, Rechenmacher S, Jurewitz D, Lee C, Schaefer S. The diagnostic yield of cardiac catheterization in low-risk troponinemia. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 2088-90.
 40. Toda H, Nakamura K, Nakagawa K, et al. Diastolic dysfunction is a risk of perioperative myocardial injury assessed by high-sensitivity cardiac troponin T in elderly patients undergoing non-cardiac surgery. *Circ J* 2018; 82: 775-82.
 41. May SM, Abbott TE, Del Arroyo AG, et al. MicroRNA signatures of perioperative myocardial injury after elective noncardiac surgery: a prospective observational mechanistic cohort study. *Br J Anaesth* 2020; 125: 661-71.
 42. Ackland GL, Abbott TE, Cain D, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019; 122: 180-7.
 43. Boney O, Moonesinghe SR, Myles PS, Grocott MP. Standardizing endpoints in perioperative research. *Can J Anesth* 2016; 63: 159-68.
 44. Beattie WS, Lalu M, Bockock M, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth* 2021; 126: 56-66.
 45. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an

- international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2325-34.
46. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A, *et al.* Percutaneous intervention for myocardial infarction after noncardiac surgery: patient characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 329-38.
47. Sheth T, Natarajan MK, Hsieh V, *et al.* Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2018; 120: 725-33.
48. Efros O, Soffer S, Leibowitz A, *et al.* Risk factors and mortality in patients with pneumonia and elevated troponin levels. *Sci Rep* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78287-1>.
49. Beattie WS, Wijesundera DN, Chan MT, *et al.* Survival after isolated post-operative troponin elevation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 907-8.
50. Master AM, Dick S, Jaffe H. Postoperative coronary artery occlusion. *JAMA* 1938; 110: 1415-8.
51. Fouchier A, Rodseth R, Aissaoui M, *et al.* The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2014; 119: 1053-63.
52. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119: 2936-44.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.