



# TROPONINE ULTRASENSIBLE ET ANESTHÉSIE

**Pauline Ponsin, Sylvain Ausset**

Fédération d'anesthésie-réanimation-brulés et bloc opératoire, hôpital d'instruction des Armées Percy, Clamart. E-mail : pauline\_2014@hotmail.com

## INTRODUCTION

200 millions d'interventions chirurgicales sont réalisées chaque année dans le monde, suivies d'une mortalité à 30 jours comprise entre 1,1 et 1,3 % [1, 2] dont plus de 40 % seraient attribuables à une ischémie myocardique postopératoire (IMPO) [3]. Ces IMPO ne sont assorties de symptômes cliniques que dans 15 % des cas [4] et le diagnostic repose donc essentiellement sur le dosage de la troponine.

L'enjeu de ce diagnostic est de détecter les patients les plus à risque de complications, afin d'en optimiser la prise en charge et ainsi d'améliorer le pronostic des patients. Protéine d'intérêt en clinique depuis plus de 20 ans, la troponine voit la qualité de son dosage s'améliorer régulièrement avec apparition de techniques de mesure dites de 5<sup>ème</sup> génération ou ultrasensibles aujourd'hui largement répandues au sein des hôpitaux français et s'imposant déjà dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus.

Nous ferons dans un premier temps l'état des lieux des connaissances actuelles et recommandations concernant le dosage de troponine standard en péri-opératoire et dans un deuxième temps, nous définirons les caractéristiques de cette troponine ultrasensible et discuterons de son intérêt et de ses applications en péri-opératoire.

## 1. CE QUE L'ON SAIT SUR L'USAGE DES TROPONINES « NORMALES »

### 1.1. L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE

Les complications cardio-vasculaires postopératoires sont dominées en fréquence par l'ischémie myocardique péri-opératoire (IMPO). A la différence de l'infarctus du myocarde, défini comme une association de critères (symptomatologie typique avec douleur angineuse, modification ECG et élévation des enzymes cardiaques), de nombreux patients présentent de réelles ischémies en péri-opératoire tout en restant parfaitement asymptomatiques dans près de 85 % des cas et sans modification de leur ECG dans plus de la moitié des cas [4], ou bien avec des modifications fugaces [5]. La pauvreté du tableau clinique demeure incomplètement inexpliquée. L'analgésie postopératoire pourrait être un élément explicatif.

Ces IMPO surviennent principalement dans les 4 jours suivant la chirurgie, et 9 fois sur 10 dans les 7 jours. La physiopathologie est à la fois complexe et, à ce jour, encore mal comprise [6]. En 2007, la Définition Universelle de l'infarctus du myocarde distinguait pour la première fois deux types d'ischémies myocardiques :

- Le type I correspondant à un infarctus du myocarde secondaire d'une lésion coronarienne (érosion, rupture, fissure ou dissection d'une plaque d'athérome) dite syndrome coronarien aigu. En postopératoire, le stress chirurgical peut être à l'origine de cascades inflammatoires et de d'hypercoagulabilité favorisant ce phénomène.
- Le type II étant un infarctus du myocarde dit fonctionnel secondaire à une ischémie, résultat d'une inadéquation entre les besoins myocardiques en oxygène et les apports. La tachycardie est le mécanisme le plus souvent retrouvé. De multiples autres causes d'IMPO peuvent survenir en postopératoire : hypotension artérielle (hémorragies, hypovolémie, utilisation de vasodilatateur), anémie, hypoxémie, dysfonction systolique ou diastolique, défaut ou excès de remplissage vasculaire, sécrétion neuro-endocrine secondaire au stress induit par la chirurgie.

La majorité des IMPO sont de type 2, ce qui laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques simples mais nécessaires d'équilibre de la balance demande/apport en oxygène.

Enfin, les IMPO sont un réel problème de santé publique. Les résultats de l'étude VISION [3] montrent en effet qu'elles sont fréquentes (environ 12 % de la population en postopératoire de chirurgie non cardiaque) et graves avec une mortalité à 30 jours de 8,3 % contre 1 % chez les patients ne présentant pas d'ischémie myocardique. Il s'agit d'un facteur prédictif indépendant de mortalité à 30 jours, et ce que le patient soit symptomatique ou non.

## **1.2. VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA TROPONINE STANDARD**

L'apparition de marqueurs de nécrose myocardique de plus en plus cardio-spécifiques et principalement l'avènement du dosage de la troponine ont marqué depuis plusieurs années un tournant dans le diagnostic du syndrome coronarien aigu.

Les troponines cardiaques sont des protéines jouant un rôle majeur dans l'interaction entre l'actine et la myosine, contrôlant la contraction et la relaxation des muscles (cardiaques et squelettiques). Ce complexe protéique est formé de trois isoformes différents : la troponine C se liant au calcium, la troponine I inhibant l'interaction entre actine et myosine et la troponine T se liant au complexe troponomyosine et facilitant la contraction. La troponine C est exprimée dans les cellules du muscle cardiaque et du muscle squelettique alors que les troponines I et T sont spécifiques du myocarde. C'est pourquoi elles sont utilisées comme des marqueurs spécifiques de l'atteinte myocardique.

Aussi, depuis 10 ans, la troponine est devenue le marqueur international de référence de l'infarctus du myocarde dont le diagnostic, selon la troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde [7], repose sur une modification du taux de troponine avec une valeur dosée supérieure à celle de 99 % d'une population saine de référence (99<sup>ème</sup> percentile), associée à des signes cliniques d'ischémie et des modifications électriques (ondes Q) ou des anomalies à l'imagerie. Elle permet également une stratification du risque chez ces patients présentant un syndrome coronarien aigu en fonction de la valeur du pic sérique mesuré.

Pour les IMPO, la troponine est également l'élément clé du diagnostic : son élévation est, en effet, chez la plupart des patients la seule anomalie retrouvée.

Les recommandations formalisées d'expert de 2011 (SFAR) proposent donc d'effectuer un dosage répété de la troponine dans les 48 premières heures postopératoires chez le patient coronarien ou à risque de maladie coronaire (Lee clinique supérieur ou égal à 2) et opéré d'une intervention de chirurgie non cardiaque à risque intermédiaire ou élevé (GRADE 1 + accord fort).

Et finalement, depuis 2013 [8], l'infarctus du myocarde associé à des procédures non cardiaques est enfin individualisé par les sociétés savantes de cardiologie. Il est défini comme « la complication vasculaire péri-opératoire la plus fréquente et associée au pronostic le plus sombre ». Devant des patients pour la plupart asymptomatiques, les recommandations confirment l'importance d'un monitoring de biomarqueurs chez les patients à haut risque en pré et postopératoire (jusque 72 h après l'intervention).

### 1.3. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TROPONINE STANDARD

L'étude VISION [3] est une étude de cohorte prospective parue en 2012 dont le but était d'évaluer les complications majeures vasculaires chez les patients de plus de 45 ans ayant subi une chirurgie non cardiaque et particulièrement la relation entre élévation de troponine et mortalité postopératoire.

Sur les 15 133 patients inclus, on notait en analyse multivariée, qu'une élévation de troponine en postopératoire était significativement associée à une augmentation du taux de mortalité 30 jours. Cette augmentation de la mortalité postopératoire était proportionnelle à la valeur du pic de troponine mesuré mais existait dès les plus petites valeurs détectables, y compris celles inférieures au 99<sup>ème</sup> percentile.

Une méta-analyse [9] plus récente réalisée en 2016 ayant inclus au total 2 193 patients (11 études sélectionnées) à risque de complications cardiovasculaires opéré d'une chirurgie non cardiaque et non vasculaire montre des résultats similaires. Une élévation de troponine standard en postopératoire est un marqueur de mortalité à 30 jours (OR 3,52 [2,21-5,62]) ainsi qu'un prédicteur indépendant de mortalité à un an (OR 2,53 [1,20-5,36]). Cette élévation était également associée de façon significative à la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs (arrêt cardio-respiratoire récupéré, syndrome coronarien aigu, œdème aigu du poumon, arythmies/fibrillation auriculaire...) à un mois et un an de la chirurgie, et à une augmentation de la durée d'hospitalisation.

La valeur pronostique du dosage postopératoire de la troponine ne se confond pas avec celle de l'évaluation clinique, puisque dans l'étude VISION, les auteurs ont mis en évidence qu'inclure la troponine dans la classification des patients à risque de complications cardio-vasculaires postopératoires en chirurgie non cardiaque permettait de reclasser correctement 18,8 % des patients vers une catégorie de risque plus élevé et 6,2 % vers une catégorie de plus faible risque par rapport à l'utilisation des seuls scores cliniques actuellement utilisés (score de Lee principalement, mais pas seulement). La classification des patients en groupe de risque croissant était donc améliorée par le dosage de troponine chez 25 % des patients de l'étude.

La troponine est aujourd'hui, pour toutes ces raisons, un élément important de la démarche diagnostique et pronostique en médecine péri-opératoire

## **2. CE QUE L'ON SAIT SUR LES TROPONINES « ULTRASENSIBLES »**

### **2.1. QU'EST CE QUE SONT LES TROPONINES « ULTRASENSIBLES » ET QU'APPORTENT-ELLES EN CARDIOLOGIE ?**

Une valeur de troponine [10] est considérée comme anormale si elle est supérieure à la valeur du 99<sup>ème</sup> percentile mesurée dans une population de sujets sains, par un test possédant une précision satisfaisante (coefficient de variation < 10 % au mieux, un coefficient entre 10 et 20 % restant cliniquement acceptable).

Le terme de troponine « ultrasensible » renvoie à de nouvelles méthodes de dosage et non pas à un isoforme de troponine. Des avancées techniques récentes [11] permettent de détecter des concentrations de troponine 10 et 100 fois plus faibles que les dosages conventionnels. Les tests les plus performants sont ainsi capables de détecter la troponine dans le sérum de sujets sains avec une valeur du 99<sup>ème</sup> percentile de 0,010 ng.l<sup>-1</sup>. Pour être définie d'hypersensible, la troponine doit être détectable chez plus de 50 % des sujets sains.

Ces méthodes de dosage de la troponine sont certes plus sensibles, mais moins spécifiques, à l'origine d'une augmentation du nombre d'hospitalisations non appropriées lorsqu'elles sont employées en dehors du contexte clinique dans un service d'accueil des urgences. En revanche leur négativité, leur faible valeur absolue ou leur absence de variation entre deux dosages espacés de quelques heures sont d'excellents outils pour éliminer rapidement le diagnostic d'infarctus du myocarde [12, 13].

### **2.2. QU'APPORTE LE DOSAGE DE LA TROPONINE ULTRASENSIBLE EN PÉRI-OPÉRATOIRE ?**

#### **2.2.1. DES ENNUIS ?**

Nous avons vu que chez les patients à haut risque opérés de chirurgie intermédiaire ou majeure non cardiaque, il est maintenant recommandé de doser la troponine en postopératoire. Comment intégrer la troponine ultrasensible maintenant largement répandue au sein des hôpitaux français dans cette médecine péri-opératoire ?

Au cours de la réalisation de l'étude VISION, alors qu'initialement des dosages de troponines T de 4<sup>ème</sup> génération étaient réalisés, une modification du protocole a été effectuée en cours d'étude avec dosage de troponine ultrasensible. En effet, l'incidence des IMPO détectées grâce à la troponine T de 4<sup>ème</sup> génération avait été 3 fois plus élevée que prévue et une analyse a pu être réalisée sur les 15 000 premiers patients, alors que l'inclusion de 40 000 avait été planifiée. La poursuite des inclusions s'est faite en utilisant une troponine ultrasensible, les résultats sont toujours en attente.

A partir d'une partie des échantillons sanguins de la première phase de l'étude VISION, l'équipe de KAVSAK a montré en 2011 que 21 % des 365 patients inclus opérés de chirurgie non cardiaque, présentaient en préopératoire une élévation significative de troponine ultrasensible. Ce taux passait à 45 % en postopératoire et 38 % avaient une modification de plus de 85 % entre troponine ultrasensible pré et postopératoire tandis que 20 % présentaient à la fois une élévation significative de troponine ultrasensible au-delà du 99<sup>ème</sup> percentile avec variation de plus de 85 %.

Le nombre d'IMPO diagnostiqué avec un dosage de troponine ultrasensible était donc supérieur à celui diagnostiqué par un dosage standard : dans cette étude,

seuls 9 % des patients présentaient en effet une élévation de troponine standard en postopératoire. En reprenant la définition arbitraire choisie par Kavsak, 20 % des patients opérés chaque année de chirurgie non cardiaque seraient donc victimes d'IMPO en postopératoire, avec une proportion importante de patients pourtant classés en catégorie 1 ou 2 par le score RCRI.

Ceci pose donc le problème d'un nombre considérable de patients asymptomatiques à haut risque de morbi-mortalité en postopératoire pour lesquels une prise adaptée devrait donc être débutée. Et la question du seuil pathologique de troponine postopératoire que l'étude VISION avait résolue pour la troponine « traditionnelle » (il n'existe pas de seuil dénué de risque) de nouveau posée.

### 2.2.2. MALGRÉ TOUT, C'EST VALIDÉ !

Malgré ce surcroît de sensibilité, des données sont apparues pour valider la valeur prédictive de la troponine ultrasensible [14-16], avec une fois de plus une très forte proportion de patients détectés, même avant l'intervention (31 %). L'idée que la mesure de troponine ultrasensible en préopératoire pourrait identifier des patients à risque élevé de présenter une IMPO est donc rapidement apparue. Ce dosage pourrait donc augmenter la précision de la classification des patients en groupe à risque croissant de mortalité. De plus, une élévation de troponine ultrasensible en postopératoire pourrait servir à préciser encore cette quantification du risque.

Une étude de cohorte prospective, parue en 2013, a montré que chez les patients considérés à haut risque, une élévation de troponine ultrasensible en préopératoire était significativement associée à la survenue d'une IMPO et une élévation de la mortalité. En effet, sur les 608 patients inclus dans cette étude, 361 (59,6 %) avaient un dosage de troponine ultrasensible inférieur au seuil retenu de 14 ng.ml<sup>-1</sup> contre 247 supérieur à 14 ng.ml<sup>-1</sup>. Chez les patients avec troponine ultrasensible préopératoire élevée, les auteurs rapportaient un taux d'ischémie myocardique postopératoire de 8,6 % contre 2,5 % dans l'autre groupe (OR 3,67 [1,65 – 8,15]), et une mortalité à 3 ans de 25 % contre 11 % (OR 2,11 [1,26 – 3,53]).

### 2.2.3. UNE MEILLEURE STRATIFICATION DU RISQUE

La stratification du risque est devenue un élément majeur de la stratégie de soins péri-opératoires. En effet, près de 85 % de la mortalité postopératoire serait portée par moins de 15 % des patients [17]. Identifier ces 15 % de patients permettrait de leur allouer une forte intensité de soins afin de prévenir les complications [18] et d'en atténuer la gravité [19, 20]. Différents outils sont maintenant proposés pour la quantification du risque postopératoire global [21, 22]. En ce qui concerne le risque cardiaque, l'identification de sa nature précise repose principalement sur le score de Lee [23] qui est un outil didactique, simple et bien validé [24, 25], mais peu discriminant [26]. En effet, si le score de Lee a montré une remarquable aptitude à exclure le risque chez les patients sans aucun point au score, il laisse dans une classe intermédiaire (1 ou 2 points) les 2/3 des patients d'une population présentant le maximum « d'intérêt » pour une action thérapeutique - c'est-à-dire les patients de plus de 45 ans opérés en hospitalisation complète - alors que cette catégorie « intermédiaire » va supporter les 3/4 des IMPO [27]. Différentes propositions ont été faites pour augmenter le pouvoir discriminant du score de Lee [26] : accroître la probabilité pré-test en triant sur l'âge et en affinant la stratification du risque en fonction du type de chirurgie ; utiliser le débit de filtration glomérulaire plutôt qu'une valeur fixe de créatininémie pour catégoriser l'atteinte rénale et inclure l'artériopathie dans le score. Certaines de ces mesures ont déjà été validées et

sont en usage [25], mais les voies d'amélioration les plus fructueuses semblent être l'addition des biomarqueurs aux scores cliniques [28]. Cette combinaison peut utiliser les peptides natriurétiques en préopératoire, permettant une amélioration de 30 % de la capacité de prédiction de la mortalité d'un score clinique, ou en postopératoire permettant une amélioration supplémentaire de 20 % [28]. En ce qui concerne le dosage postopératoire de la troponine, il permettait, appliqué aux 15 000 patients de l'étude VISION, d'augmenter de 25 % la prédiction de la mortalité à 30 jours par rapport à l'utilisation d'un score clinique [3]. Pour cette étude, une troponine de 4<sup>ème</sup> génération avait été utilisée, et l'apparition des UsTn fait espérer des capacités de reclassification encore supérieures. C'est ce qui semble confirmer l'analyse post-hoc de la cohorte de patients VINO que nous avons détaillée plus haut. Le critère de jugement principal était la survenue d'un infarctus du myocarde péri-opératoire dans les 3 jours suivant la chirurgie. Dans ce travail, la capacité du score de Lee à prédire un infarctus postopératoire était accrue de 66 % par la prise en compte du dosage de hsTn [29]. Ce résultat était cohérent avec les données de Weber et al. [30] sur une population de 979 patients de chirurgie non cardiaque, mais n'était pas retrouvé par une étude portant sur 352 patients bénéficiant de chirurgies comparables et traités par aspirine pour une maladie cardiovasculaire [16].

### **3. IMPLICATION EN TERMES DE PRISE EN CHARGE**

Le premier axe de prise en charge chez ces patients présentant des IMPO est de corriger tous les facteurs de risques associés au déséquilibre de la balance apport/demande en oxygène, car nous avons vu que la majorité de ces ischémies sont de type 2. Pour cela, il paraît primordial de corriger une hypotension artérielle, de prévenir les douleurs par analgésie multimodale, d'assurer le transport en oxygène par correction d'une hypoxémie, transfusion de culots globulaires en cas d'anémie.

#### **3.1. Y A-T-IL UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX SPÉCIFIQUE À INTRODUIRE DANS CE CONTEXTE ?**

Dans le cadre du syndrome coronarien aigu médical, les patients sont à haut risque d'événements cardio-vasculaires futurs et le rôle de la prévention secondaire est reconnu depuis plusieurs années avec la recommandation dans les guidelines internationales d'utiliser des antiagrégants plaquettaires, des statines, des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Dans le cadre péri-opératoire, jusqu'à présent, les études ont porté pendant des décennies sur la prévention primaire de ces ischémies myocardiques (évaluation du risque préopératoire, épreuves d'effort, décision de revascularisation ou de traitement médical seul) mais la prise en charge des patients présentant une IMPO avec élévation isolée de la troponine n'est pas codifiée. Pourtant, nous l'avons vu, une large partie de la mortalité à 30 jours demeure causée par une IMPO. Les données de la littérature propres à nous éclairer sont rares.

En 2014, une étude de cohorte rétrospective [31] a tenté de mesurer l'impact de la prévention secondaire des IMPO après chirurgie vasculaire. Sur les 647 patients étudiés, 66 (10 %) avaient présenté une IMPO dont 43 (65 %) avaient reçu une prévention secondaire avec intensification de leur traitement. Après une analyse multivariée utilisant un score de propension, ces derniers patients présentaient un taux de survie sans complications cardiovasculaires significativement plus élevé que les patients n'ayant pas reçu d'intensification thérapeutique

(HR = 2,8[1,05-24,2 p = 0,04] et non diminué par rapport aux sujets sans IMPO (HR = 0,63[0,10-1,19] p = 0,45). Ces données sont cohérentes avec l'analyse de la survie des patients ayant présenté un infarctus du myocarde lors de l'étude POISE 1 [32].

Ainsi, le dosage de la troponine en péri-opératoire offre l'opportunité à des patients ayant présenté une IMPO asymptomatique de bénéficier d'une thérapeutique lui permettant de préserver leur espérance de vie.

## CONCLUSION

En 2017, le diagnostic des IMPO demeure fondé sur le dosage postopératoire de la troponine. L'apparition des troponines ultrasensibles nous offre deux défis supplémentaires : un plus grand nombre d'IMPO détectés et une possibilité accrue d'utiliser ce dosage en préopératoire.

Dans ce contexte, afin de ne pas se laisser submerger par ce surcroît d'informations, il va nous falloir se focaliser sur les formes les plus graves d'IMPO :

- En utilisant les caractéristiques cliniques décrites par l'analyse post-hoc de l'étude VISION avec l'utilisation d'un score basé sur quatre éléments : âge > 75 ans (1 point), signes ECG d'ischémie en territoire antérieur (1 point) et sus-décalage du segment ST ou apparition d'un bloc de branche gauche non connu auparavant (2 points). Dans l'étude VISION, les mortalités associées aux valeurs du score étaient de 5, 10, 20, 30 et 50 % pour des valeurs de 0, 1, 2, 3 et 4 respectivement [4].
- En intégrant le dosage de la troponine au score de Lee, éventuellement associé à celui des peptides natriurétiques afin d'accroître le pouvoir discriminant de l'un et de l'autre. A titre d'exemple, le dosage de la troponine postopératoire utilisant une méthode de quatrième génération permettait une amélioration de 25 % de la classification des patients [3]

Enfin, retenons que la deuxième partie de l'étude VISION, dont la première incluait 15 000 patients, doit porter sur l'utilisation de HsTn pour le diagnostic d'IMPO. Gageons que la publication de ses résultats sera riche d'enseignement.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Khuri SF et al. "The patient safety in surgery study: background, study design, and patient populations.," *J. Am. Coll. Surg.* 2007;204(6):1089-102.
- [2] London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. "Association of perioperative  $\beta$ -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery.," *JAMA*, 2013;309(16):1704-13.
- [3] Devereaux PJ et al. "Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery.," *JAMA*, 2012;307(21):2295-2304.
- [4] Botto F et al. "Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes.," *Anesthesiology*, 2014;120,(3):564-78.
- [5] Landesberg G. "Monitoring for myocardial ischemia.," *Best Pr. Res Clin Anaesthesiol*, 2005;19(1):77-95.
- [6] Landesberg G, London MJ. "The Enigma of Postoperative Troponin Elevation.," *Anesth. Analg.* 2016;123(1):5-7.
- [7] Jaffe AS. "Third Universal Definition of Myocardial Infarction.," *Clin. Biochem*, 2013;46(1-2):1-4.
- [8] Thygesen K et al. "Third universal definition of myocardial infarction.," *J Am Coll Cardiol*, 2012;60(16):1581-1598.



- [9] Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gögenur I. "Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis.," *Br. J. Anaesth.*, 2016;117(5):559-568.
- [10] Apple FS, Collinson PO. "Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays," *Clin. Chem.* 2012;58(1):54-61.
- [11] Morel O. "Troponine ultrasensible : où s'arrêter ?," *Réalités Cardiol.*, 2011;278:35-38.
- [12] Shah ASV et al. "High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study.," *Lancet (London, England)*, 2015;386(10012):2481-2488.
- [13] Thygesen K et al. "How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care.," *Eur. Heart J.*, 2012;33(18):2252-7.
- [14] Noordzij PG et al, "High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery," *Br. J. Anaesth.* 2015;114(6):909-18.
- [15] Borges FK et al. "Clinical use of ultrasensitive cardiac troponin I assay in intermediate- and high-risk surgery patients.," *Dis. Markers*, 2013;35(6):945-53.
- [16] Alcock RF, Kouzios D, Naoum C, Hillis GS, Brieger DB. "Perioperative myocardial necrosis in patients at high cardiovascular risk undergoing elective non-cardiac surgery," *Heart*, 2012;98(10):792-798.
- [17] Pearse RM et al. "Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom," *Crit. Care*, 2006;10(3):R81.
- [18] Ausset S et al, "Quality of postoperative care after major orthopedic surgery is correlated with both long-term cardiovascular outcome and troponin Ic elevation.," *Anesthesiology*, 2010;113(3):529-540.
- [19] Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. "Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery," *N Engl J Med*, 2009;361(14):1368-1375.
- [20] Sheetz KH, Dimick JB, Ghaferi AA. "The association between hospital care intensity and surgical outcomes in medicare patients." *JAMA Surg.*, 2014;149(12):1254-9.
- [21] Le Manach Y et al. "Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality (POSPOM): Derivation and Validation.," *Anesthesiology*, 2016;124(3):570-9.
- [22] Bilimoria KY et al. "Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: A decision aid and informed consent tool for patients and surgeons," *J. Am. Coll. Surg.*, 2013;217(5):833-842.e3.
- [23] Lee TH 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.
- [24] Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. "Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index," *Ann Intern Med*, 2010;152(1):26-35.
- [25] Davis C, Tait G, Carroll J, Wijeyesundera DN, Beattie WS. "The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: a single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients.," *Can. J. Anaesth.*, 2013;60(9):855-63.
- [26] Biccard B. "Proposed Research Plan for the Derivation of a New Cardiac Risk Index," *Anesth. Analg.*, 2015;120(3):543-553.
- [27] Duceppe E et al. "Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery," *Can. J. Cardiol.*, 2017;33(1):17-32.
- [28] Rodseth RN et al. "The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic Peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic Peptide: a systematic review and individual patient," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014;63(2):170-80.
- [29] Kopec M et al. "Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP.," *Anesth. Analg.*, 2017;124(2):398-405.
- [30] Weber M et al. "Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery," *Eur. Heart J.*, 2013;34(11):853-862.
- [31] Focrier A et al. "The Long-Term Impact of Early Cardiovascular Therapy Intensification for Postoperative Troponin Elevation after Major Vascular Surgery.," *Anesth. Analg.*, 2014;119(5):1053-63.
- [32] Devereaux PJ 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.