

ORIGINAL ARTICLE

High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality

P.J. Devereaux, A. Lamy, M.T.V. Chan, R.V. Allard, V.V. Lomivorotov, G. Landoni, H. Zheng, D. Paparella, M.H. McGillion, E.P. Belley-Côté, J.L. Parlow, M.J. Underwood, C.Y. Wang, N. Dvirnik, M. Abubakirov, E. Fominskiy, S. Choi, S. Fremes, F. Monaco, G. Urrútia, M. Maestre, L.A. Hajjar, G.S. Hillis, N.L. Mills, V. Margari, J.D. Mills, J.S. Billing, E. Methangkool, C.A. Polanczyk, R. Sant'Anna, D. Shukevich, D. Conen, P.A. Kavsak, M.J. McQueen, K. Brady, J. Spence, Y. Le Manach,* R. Mian, S.F. Lee, S.I. Bangdiwala, S. Hussain, F.K. Borges, S. Pettit, J. Vincent, G.H. Guyatt, S. Yusuf, J.S. Alpert, H.D. White, and R.P. Whitlock, for the VISION Cardiac Surgery Investigators†

Bárbara Zambudio
Residencia de Cardiología
Hospital Dr. Cosme Argerich

INTRODUCCIÓN

Si bien la cirugía cardíaca tiene la capacidad de mejorar la calidad de vida y las tasas de supervivencia, no está exenta de complicaciones.

La injuria miocárdica, detectada por un aumento de las enzimas cardíacas (Troponina o CK-MB) es una de las complicaciones más frecuentes luego de una cirugía cardíaca, asociándose a un aumento en la mortalidad.

Previamente se ha utilizado el dosaje de CK-MB para detectar injuria miocárdica postoperatoria, pero esta ha devenido en desuso, por lo que las nuevas Guías de Cardiología recomiendan el uso de Troponina ultrasensible (Tus) como el biomarcador de elección.

INTRODUCCIÓN

Es por esto que, en base a opinión de expertos, la Cuarta Definición de Infarto de Miocardio (IM) define al mismo en contexto de una cirugía de revascularización miocárdica (CRM) como la elevación de los valores de Tus 10 veces $>$ LSR del percentil 99 en pacientes con valores basales normales, asociado a evidencia de isquemia miocárdica, dentro de las primeras 48 horas de la misma.

INTRODUCCIÓN

Globalmente, muchos centros han adoptado el uso de la Tus según la Cuarta Definición de IM para determinar injuria miocárdica post quirúrgica.

Sin embargo, hay información limitada en los ensayos que avalan este uso para definir el grado de daño miocárdico significativo en términos de valor pronóstico.

En este contexto, el estudio VISION (Vascular Events in Surgery Patients Cohort Evaluation Cardiac Surgery study) fue desarrollado para determinar la relación entre los valores de Tus postoperatoria y la mortalidad a los 30 días luego de una cirugía cardíaca.

MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo que involucró pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca.

Se reclutaron pacientes de 24 centros de 12 países desde mayo del 2013 hasta abril del 2019.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años luego de una cirugía cardíaca excluyendo: ventana pericárdica aislada, pericardiectomía o colocación de dispositivos (marcapasos o CDI).

Criterios de exclusión:

- Infarto de miocardio perioperatorio (el día previo o el mismo día de la cirugía);
- Valores de Tus preoperatoria >300 ng/L (12 horas previas).

MÉTODOS

El personal interrogó a los pacientes involucrados para obtener información acerca del riesgo potencial de complicaciones perioperatorias en base a los ítems del EuroSCORE II.

Se tomaron valores de Tus I (con límite superior de 26 ng/L) antes de la cirugía, 3 a 12 horas luego del procedimiento y en el día 1, 2 y 3 postquirúrgico.

EuroSCORE II Variable	Definition or description of variable components
Age (years)	At time of surgery.
Sex	Biological sex.
Renal impairment	<p>Creatinine clearance calculated using Cockcroft-Gault formula.</p> <ul style="list-style-type: none"> • on dialysis in the week prior to surgery • moderately impaired renal function (>50-85 ml/min) • severely impaired renal function (≤ 50 ml/min)
Extracardiac arteriopathy	Peripheral arterial disease which included: intermittent claudication, vascular surgery for atherosclerotic disease, an ankle/arm systolic blood pressure ratio ≤ 0.90 in either leg at rest, or angiographic or doppler study demonstrating $\geq 70\%$ stenosis in a non-cardiac artery.
Poor mobility	Severe impairment of mobility secondary to musculoskeletal or neurological dysfunction requiring use of gait aid, assistance to ambulate, or bed ridden.
Previous cardiac surgery	Previous cardiac surgery.
Chronic lung disease	Chronic lung disease included: chronic bronchitis (i.e., daily production of sputum for at least 3 months in 2 consecutive years), emphysema, fixed or irreversible airflow limitation on pulmonary function test, or long-term use of bronchodilators or steroids for lung disease.
Active endocarditis	Patient still on antibiotic treatment for endocarditis at time of surgery.
Critical preoperative state	Critical preoperative state included any one of the following: inotropes, intra-aortic balloon pump, acute renal failure (anuria or oliguria), or urgency rating salvage.
Diabetes on insulin	Previous diagnosis of diabetes with insulin used between 7 days and 24 hours before surgery
NYHA Class	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA Class 2 (Mild): Symptoms with moderate activity • NYHA Class 3 (Moderate): Symptoms with ordinary activity • NYHA Class 4 (Severe): Symptoms at rest or with any minimal activity
CCS class 4 angina	Inability to perform any activity without angina or angina at rest.

Left ventricular function	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate (LVEF 31-50%) • Poor (LVEF 21-30%) • Very poor (LVEF $\leq 20\%$)
Recent myocardial infarction	Myocardial infarction within 90 days before operation.
Pulmonary hypertension	<p>Pulmonary artery systolic pressure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate: PA systolic pressure (31-55 mm Hg) • Severe: PA systolic pressure (>55mm Hg)
Urgency	<p>Urgency of surgery categories include the following.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elective: Routine admission for operation. • Urgent: Patients who have not been electively admitted for operation but who require surgery on the current admission for medical reasons. These patients cannot be sent home without a definitive procedure. • Emergent: Operation before the beginning of the next working day after decision to operate. • Salvage: Patients requiring cardiopulmonary resuscitation (external cardiac massage) en route to the operating theatre or prior to induction of anesthesia. This does not include cardiopulmonary resuscitation following induction of anesthesia.
Weight of the intervention	<p>Major interventions on the heart assigned weight based on type of procedure.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolated non-CABG major procedure, weight of 1 • Two major procedures, weight of 2 • Three or more major procedures, weight of 3
Surgery on thoracic aorta	Descending thoracic aortic replacement/repair

MÉTODOS

Outcome primario:

- Mortalidad dentro de los 30 días posoperatorios (P.O.).

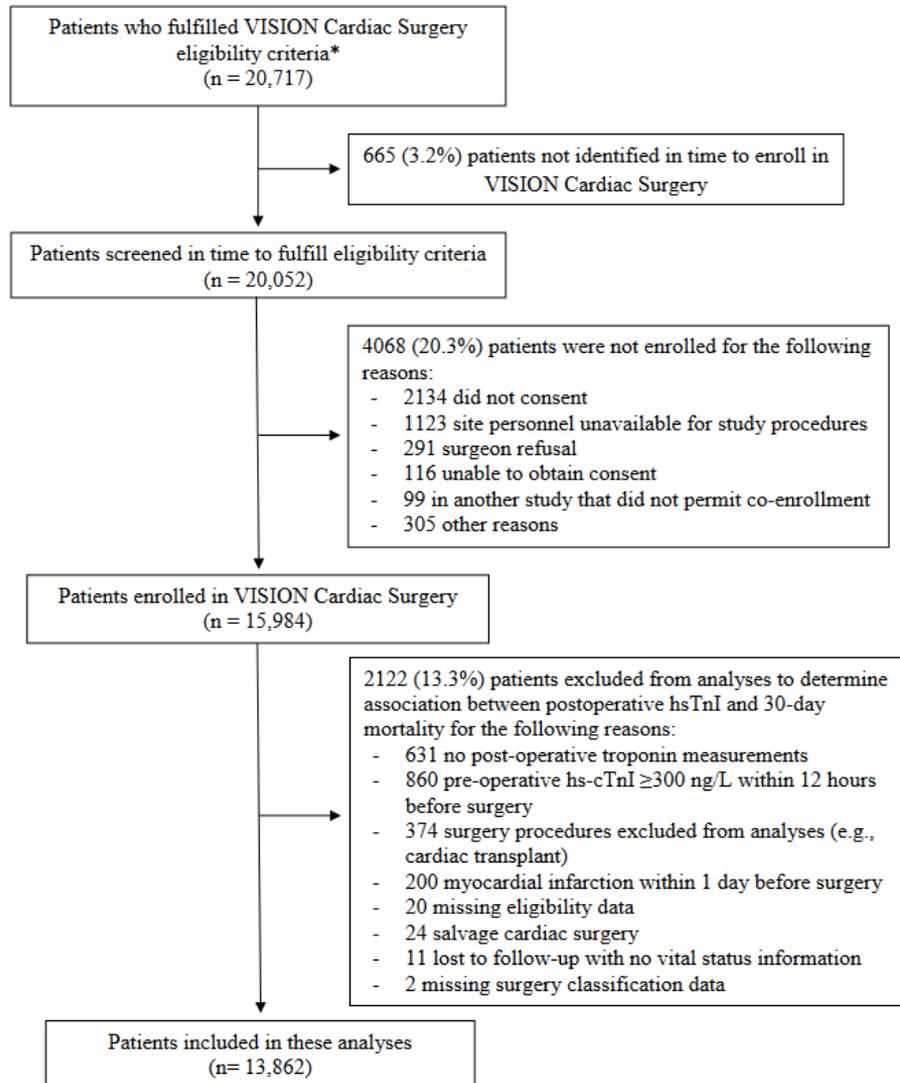
Outcome secundario:

- Compuesto de:
 - Muerte de causa vascular dentro de los 30 días.
 - Infarto de miocardio del día 4 al 30 P.O.
 - Requerimiento de dispositivo de asistencia dentro de la estadía inicial en Unidad de Cuidados Críticos.

MÉTODOS

Para su análisis, se discriminaron los pacientes con cirugía de revascularización miocárdica (CRM) o de reemplazo valvular aórtico aislado y los pacientes que se sometieron a otras cirugías cardíacas (incluidas cirugías combinadas).

MÉTODOS



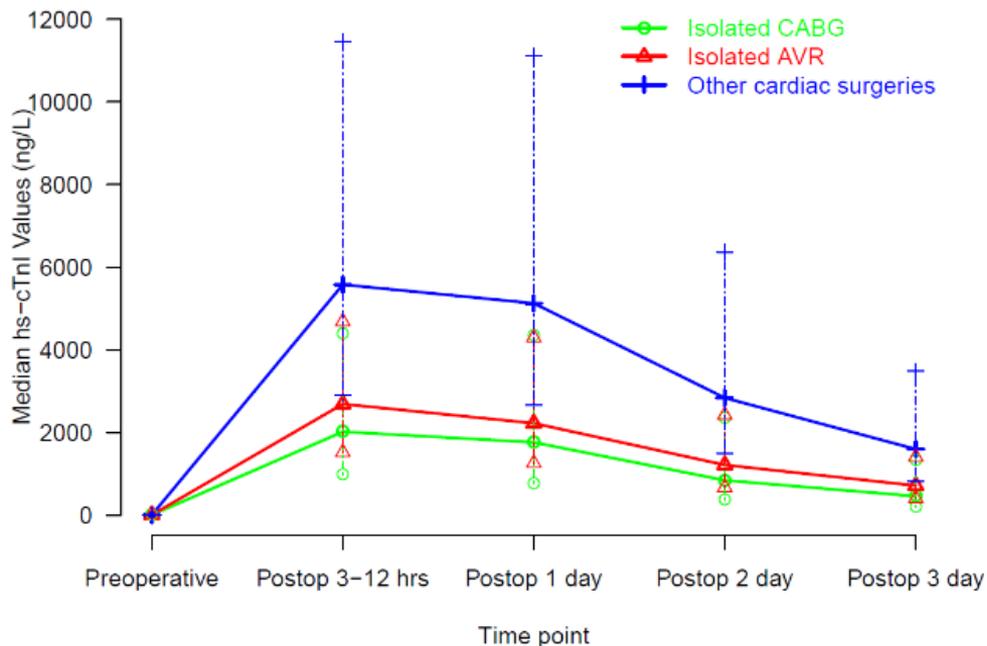
CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES

Variable	Total (N = 13,862)
Mean age (\pm SD) — yr*	63.3 \pm 12.3
Male sex — no. (%)*	9822 (70.9)
Clinical history	
Myocardial infarction — no. (%)	4066 (29.3)
Myocardial infarction within 90 days before surgery — no./total no. (%)*	2099/13,721 (15.3)
Canadian Cardiovascular Society class 4 angina — no./total no. (%)*	1095/13,855 (7.9)
Stroke — no. (%)	711 (5.1)
Peripheral arterial disease — no. (%)*	924 (6.7)
Hypertension — no. (%)	9146 (66.0)
Heart failure — no. (%)	2259 (16.3)
New York Heart Association class — no. (%)*	
II	919 (6.6)
III	849 (6.1)
IV	326 (2.4)
Previous cardiac surgery — no./total no. (%)*	501/13,846 (3.6)
Chronic obstructive pulmonary disease — no. (%)*	1129 (8.1)
Tobacco use — no./total no. (%)	7138/13,849 (51.5)
Diabetes — no. (%)	4015 (29.0)
Diabetes, receiving insulin — no./total no. (%)*	1713/13,856 (12.4)
Poor mobility — no./total no. (%)*	548/13,861 (4.0)

CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES

EuroSCORE II	N (%)
≤ 1.00%	4541 (32.8)
1.01 - 2.00 %	4745 (34.2)
2.01 - 3.00 %	1911 (13.8)
3.01 - 4.00 %	889 (6.4)
4.01 - 5.00 %	496 (3.6)
5.01 - 6.00 %	327 (2.4)
6.01 - 7.00 %	221 (1.6)
7.01 - 8.00 %	151 (1.1)
8.01 - 9.00 %	115 (0.8)
9.01 - 10.00 %	74 (0.5)
> 10%	392 (2.8)

RESULTADOS

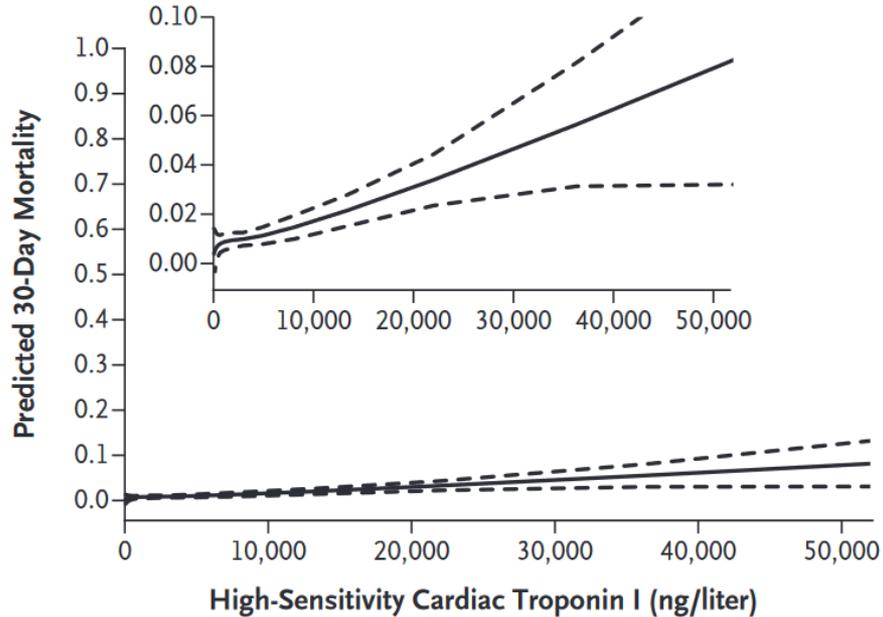


Number of patients with a troponin measurement at each corresponding time point

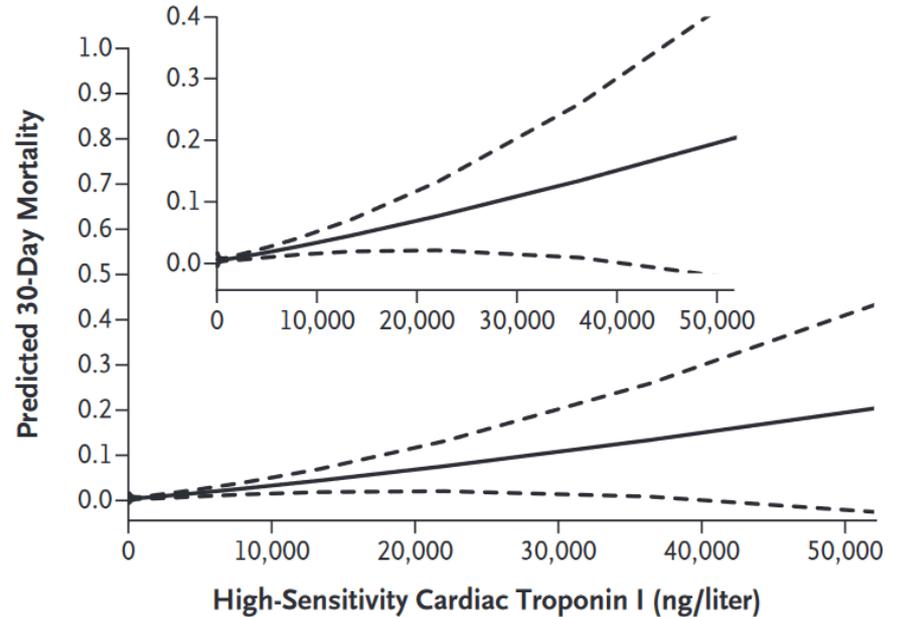
CABG:	6038	5995	6142	5864	5549
AVR:	1637	1604	1686	1614	1524
Other CS:	5231	5194	5374	5203	4959
Total:	12906	12793	13202	12681	12032

RESULTADOS NO AJUSTADOS: CRM Y RVA

Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels Within 1 Day after Isolated CABG or AVR and 30-Day Mortality

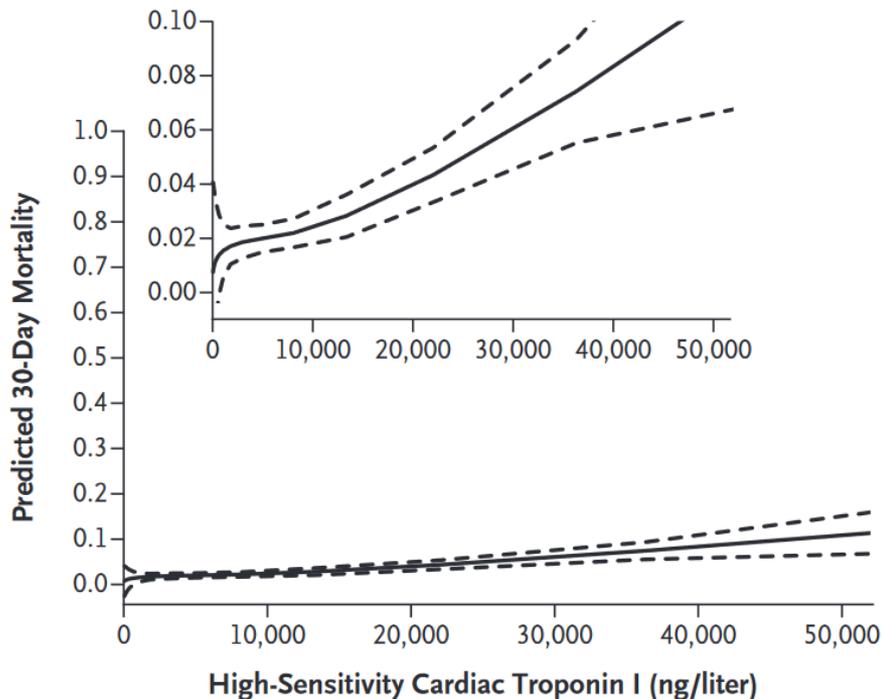


Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels on Day 2 or 3 after Isolated CABG or AVR and 30-Day Mortality

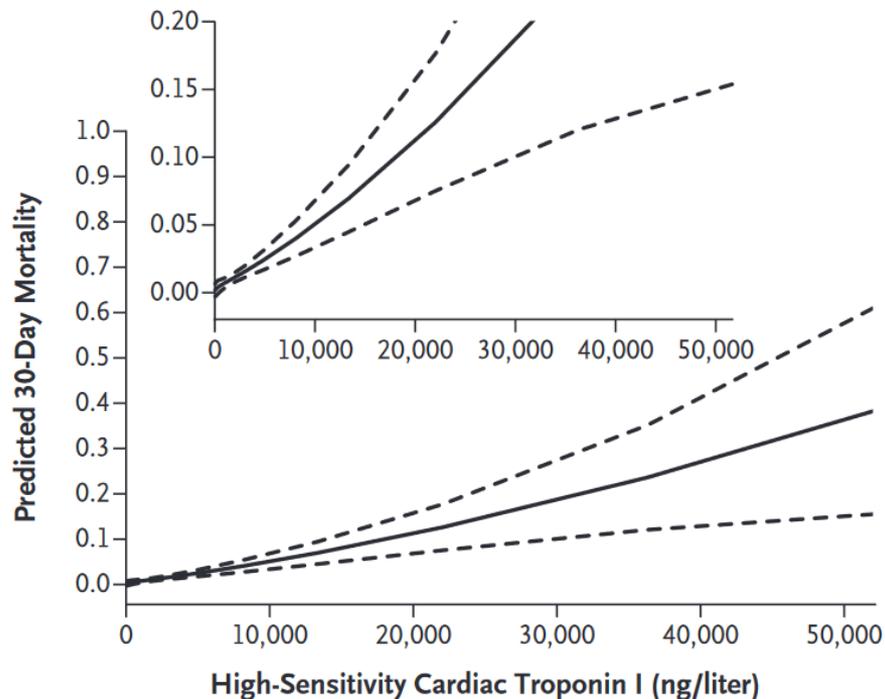


RESULTADOS NO AJUSTADOS: OTRAS CIRUGÍAS

Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels Within 1 Day after Other Cardiac Surgery and 30-Day Mortality

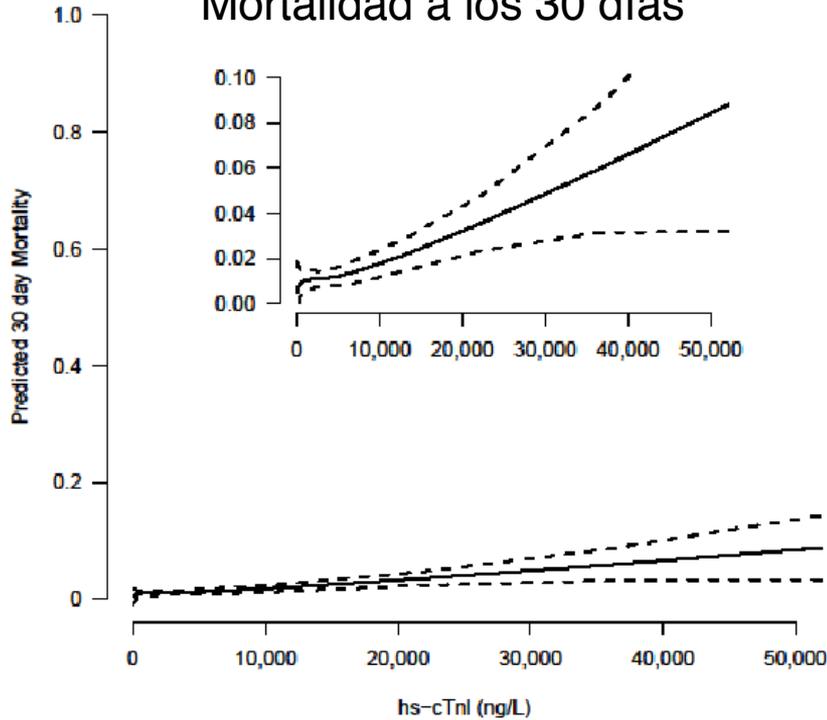


Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels on Day 2 or 3 after Other Cardiac Surgery and 30-Day Mortality

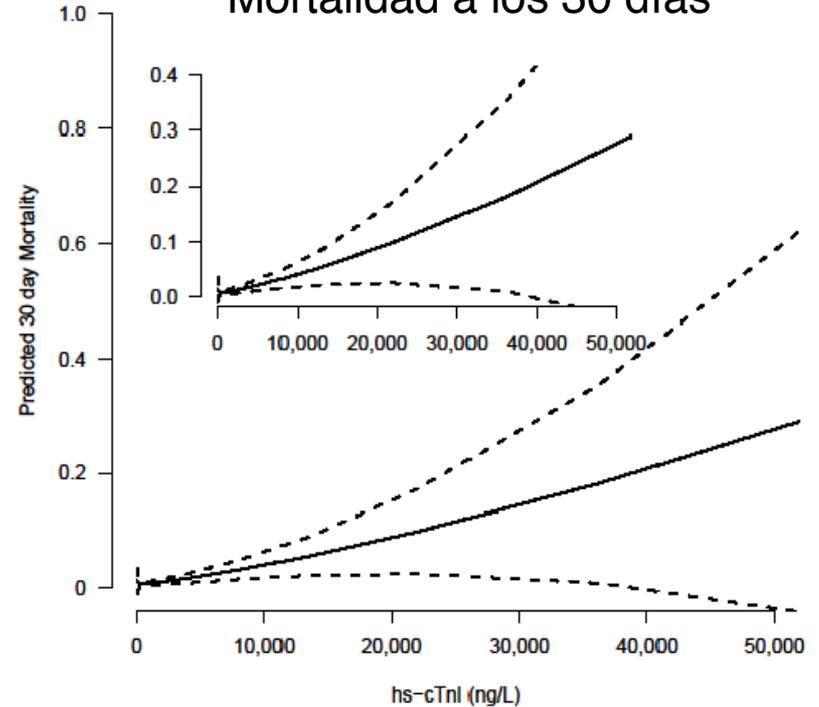


RESULTADOS AJUSTADOS AL EUROSCORE II

1º día POP de CRM o RVA
Mortalidad a los 30 días

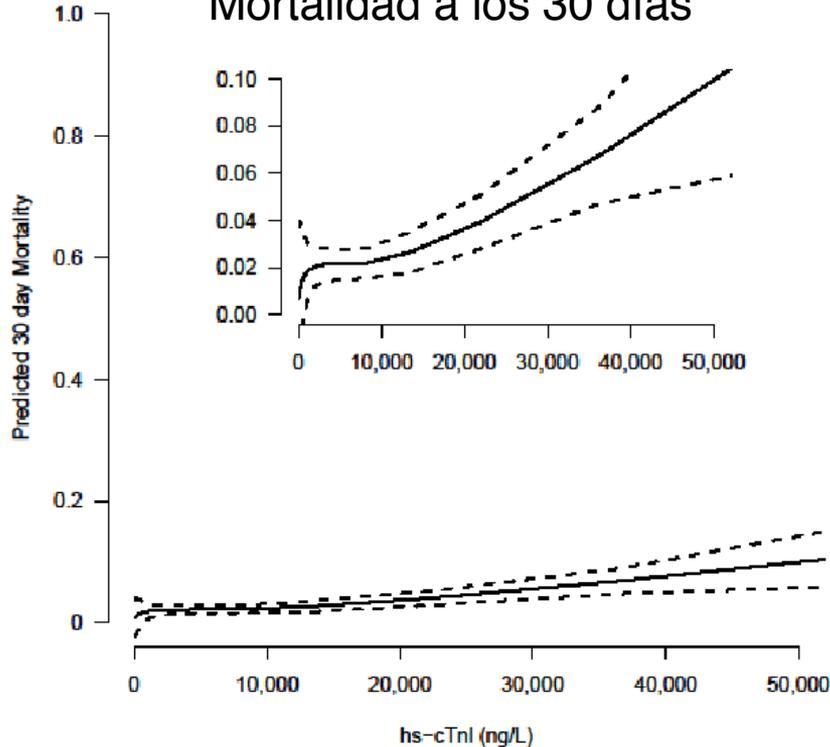


2º y 3º día POP de CRM o RVA
Mortalidad a los 30 días

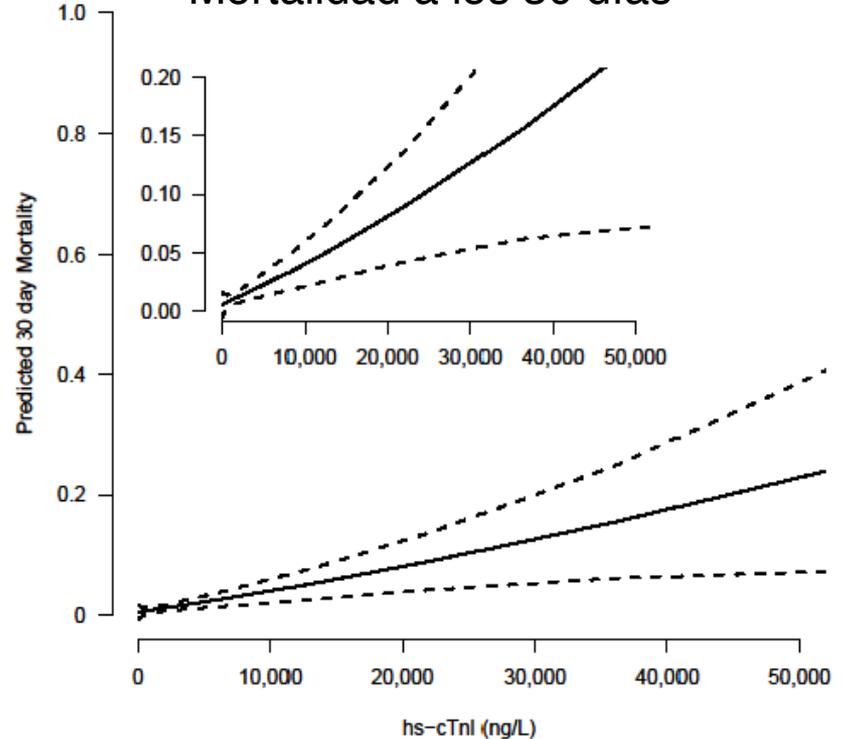


RESULTADOS AJUSTADOS AL EUROSCORE II

1º día POP de otras cirugías
Mortalidad a los 30 días

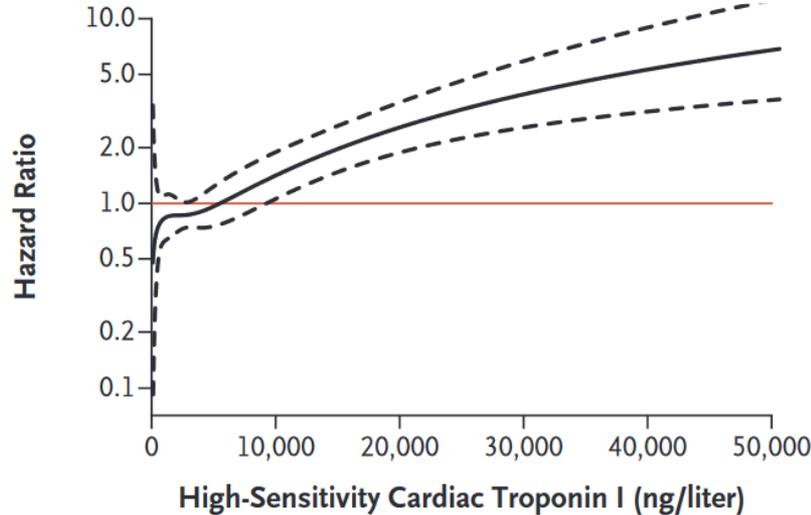


2º y 3º día POP de otras cirugías
Mortalidad a los 30 días



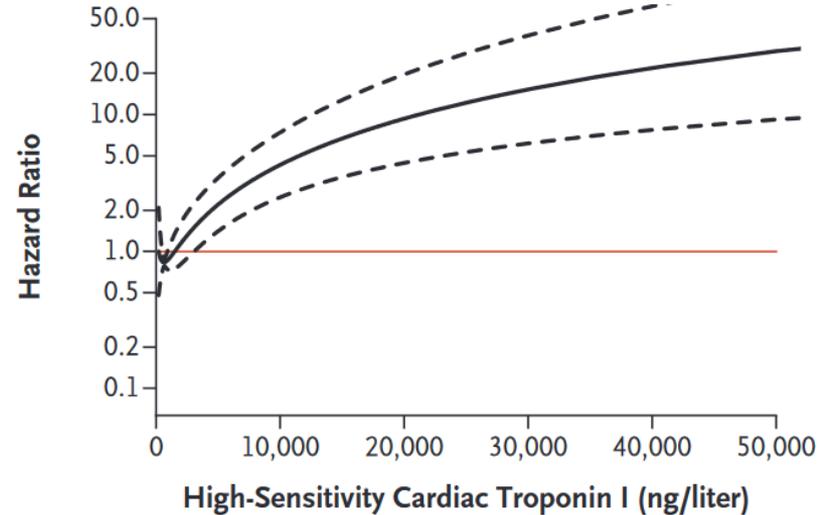
RESULTADOS SEGÚN HAZARD RATIO: CRM y RVA

30-Day Mortality as a Function of Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels Within 1 Day after Isolated CABG or AVR



No. of Patients	6915	614	203	91	95
No. of Events	72	10	4	3	11

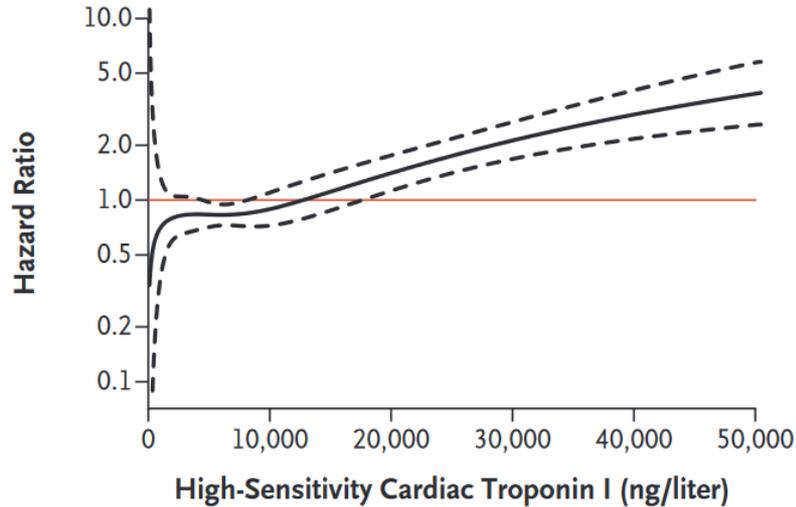
30-Day Mortality as a Function of Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels on Day 2 or 3 after Isolated CABG or AVR



No. of Patients	5136	32	16	6	5
No. of Events	37	5	1	0	0

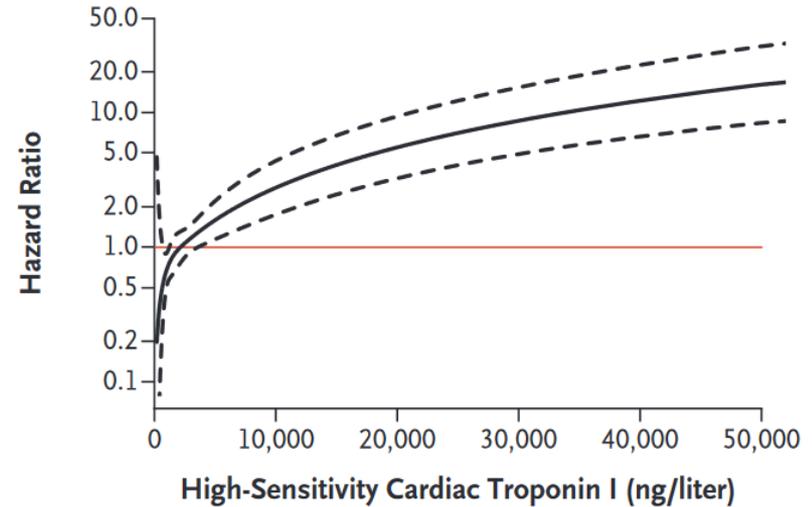
RESULTADOS SEGÚN HAZARD RATIO: OTRAS CIRUGÍAS

30-Day Mortality as a Function of Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels Within 1 Day after Other Cardiac Surgery



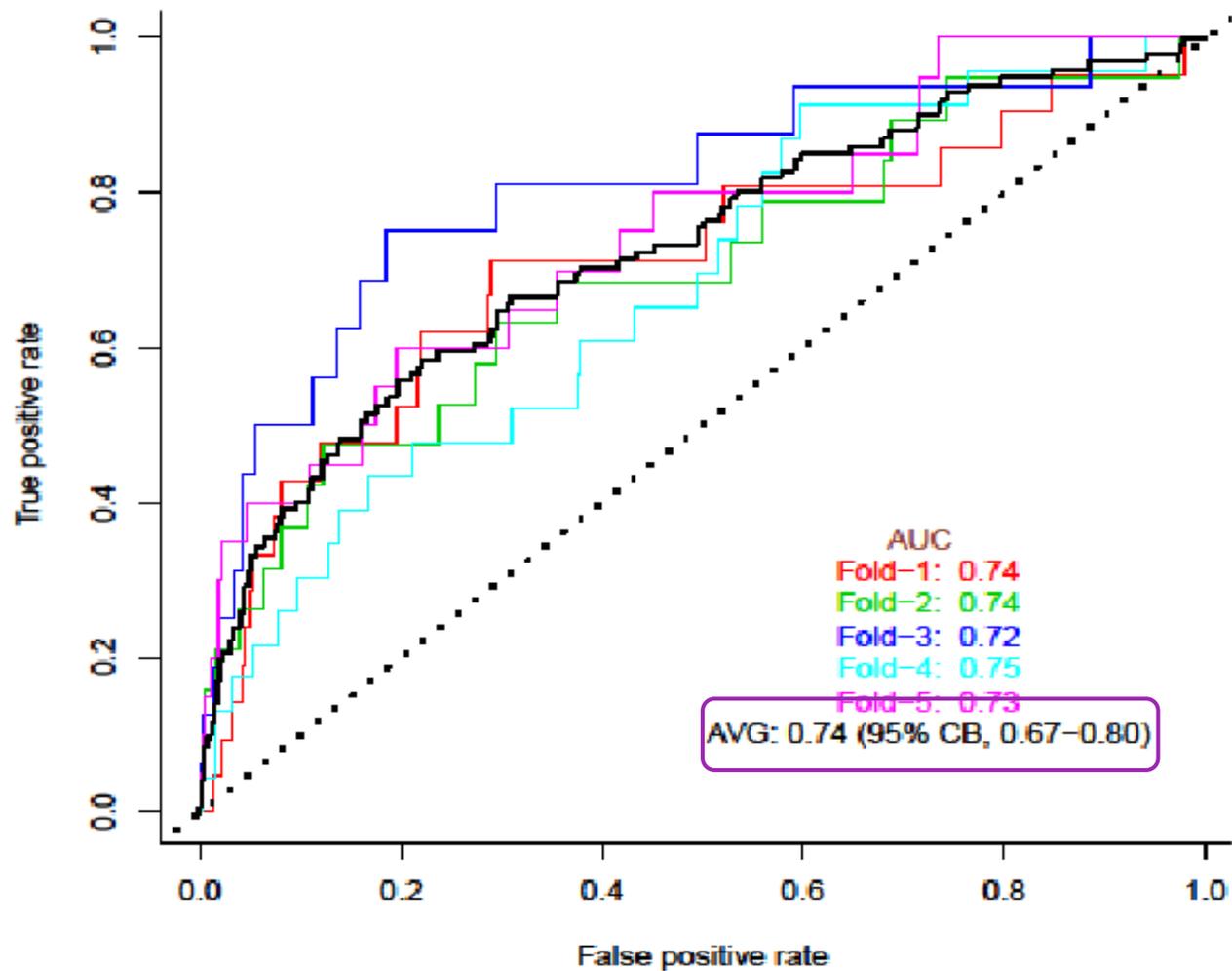
No. of Patients	3637	959	350	194	252
No. of Events	67	34	13	9	28

30-Day Mortality as a Function of Peak High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels on Day 2 or 3 after Other Cardiac Surgery



No. of Patients	3800	83	19	5	7
No. of Events	52	7	3	0	3

RESULTADOS: CL
ROC



RESULTADOS: PICO DE TROPONINA I Y MORTALIDAD

1º día POP

Surgical Procedure	Adjusted Hazard Ratio for 30-Day Mortality		
	1.00 (reference)	>1.00 to <2.00	≥2.00
Isolated CABG or AVR			
Patients who underwent the procedure — no./total no. (%)	5972/7918 (75.4)	1367/7918 (17.3)	579/7918 (7.3)
High-sensitivity cardiac troponin I level (95% CI) — ng/liter†	≤5669	5670–15,293 (1045–8260)	≥15,294 (10,717–22,495)
Death			
No. of patients/total no.	56/5972	24/1367	20/579
% (95% CI)	0.9 (0.7–1.1)	1.8 (1.1–2.5)	3.5 (2.0–5.0)
Other cardiac surgery‡			
Patients who underwent the procedure — no./total no. (%)	4058/5392 (75.3)	849/5392 (15.7)	485/5392 (9.0)
High-sensitivity cardiac troponin I level (95% CI) — ng/liter†	≤12,980	12,981–28,367 (2673–16,591)	≥28,368 (23,844–33,969)
Death			
No. of patients/total no.	83/4058	28/849	40/485
% (95% CI)	2.0 (1.6–2.4)	3.3 (2.1–4.5)	8.2 (5.8–10.6)

RESULTADOS: PICO DE TROPONINA I Y MORTALIDAD

2° y 3° día POP

Surgical Procedure	Adjusted Hazard Ratio for 30-Day Mortality	
	1.00 (reference)	>1.00
Isolated CABG or AVR		
Patients who underwent the procedure — no./total no. (%)	3997/5195 (76.9)	1198/5195 (23.1)
High-sensitivity cardiac troponin I level (95% CI) — ng/liter†	≤1521	≥1522 (1325–2433)
Death		
No. of patients/total no.	28/3997	15/1198
% (95% CI)	0.7 (0.4–1.0)	1.3 (0.7–1.9)
Other cardiac surgery‡		
Patients who underwent the procedure — no./total no. (%)	2295/3914 (58.6)	1619/3914 (41.4)
High-sensitivity cardiac troponin I level (95% CI) — ng/liter†	≤2502	≥2503 (1228–4033)
Death		
No. of patients/total no.	23/2295	42/1619
% (95% CI)	1.0 (0.6–1.4)	2.6 (1.8–3.4)

OUTCOMES SECUNDARIOS: CRM Y RVA

1° día POP

Hazard Ratio	1.00 (reference)	>1.00 to <2.00	≥2.00
Results for isolated CABG/AVR (N=7918)			
Corresponding hs-cTnI values, ng/L	≤4183	4184-15,282	≥15,283
95% CI around lowest hs-cTnI value, ng/L		1488-7781	9976-20,778
Number of patients (%)	5256 (66.4)	2083 (26.3)	579 (7.3)
Number of major vascular complications (%; 95% CI)	72 (1.4; 1.1-1.7)	55 (2.6; 1.9-3.3)	29 (5.0; 3.2-6.8)

OUTCOMES SECUNDARIOS: CRM Y RVA

2 y 3° día POP

Hazard Ratio	1.00 (reference)	>1.00
Results for isolated CABG/AVR (N=4498)		
Corresponding hs-cTnI values, ng/L	≤1098	≥1099
95% CI around lowest hs-cTnI value, ng/L		310-1972
Number of patients (%)	3214 (71.5)	1284 (28.5)
Number of deaths (%; 95% CI)	20 (0.6; 0.3-0.9)	17 (1.3; 0.7-1.9)

OUTCOMES SECUNDARIOS: OTRAS CIRUGÍAS

1° día POP

Hazard Ratio	1.00 (reference)	>1.00 to <2.00	≥2.00
Results for other cardiac surgeries (N=5392)			
Corresponding hs-cTnI values, ng/L	≤9653	9654-27,781	≥27,782
95% CI around lowest hs-cTnI value, ng/L		5227-15,107	15,418-28,627
Number of patients (%)	3561 (66.0)	1333 (24.7)	498 (9.2)
Number of deaths (%; 95% CI)	78 (2.2; 1.7-2.7)	60 (4.5; 3.4-5.6)	44 (8.8; 6.3-11.3)

OUTCOMES SECUNDARIOS: OTRAS CIRUGÍAS

2 y 3° día POP

Hazard Ratio	1.00 (reference)	>1.00
Results for other cardiac surgeries (N=3404)		
Corresponding hs-cTnI values, ng/L	≤1887	≥1888
95% CI around lowest hs-cTnI value, ng/L		1495-2989
Number of patients (%)	1687 (49.6)	1717 (50.4)
Number of deaths (%; 95% CI)	9 (0.5; 0.2-0.8)	28 (1.6; 1.0-2.2)

DISCUSIÓN

Se revisó la relación entre los niveles de Troponina I ultrasensible y los resultados clínicos en una serie de pacientes sometidos a cirugía cardíaca y se estimó el valor mínimo de Tus I que se asoció a un aumento de la mortalidad dentro de los 30 días (hazard ratio >1,00).

DISCUSIÓN

Entre los pacientes que se sometieron a CRM o RVA de forma aislada, se estimó un valor umbral de Tus I de 5670 ng/l (218 veces el LSR) dentro del primer día postoperatorio y de 1522 ng/l (59 veces el LSR) en el segundo y tercer día.

Para las otras cirugías cardíacas, los valores mínimos de Tus que reflejaron un impacto en la mortalidad a 30 días fueron 12.981 ng/l (499 veces el LSR) y 2503 ng/l (96 veces el LSR) para el primer y segundo o tercer día respectivamente.

DISCUSIÓN

Se observó, de esta manera, que el menor valor de Tus I registrado para generar un aumento en el riesgo de muerte a los 30 días luego de una cirugía cardíaca fue sustancialmente mayor que los niveles utilizados actualmente según las guías de recomendación.

En este contexto, los valores de referencia (>10, >35, >70 veces el LSR), fue superado en un 97.5%, 89.4% y 74.7% respectivamente dentro de las primeras 24 horas.

LIMITACIONES

- 1.** El valor umbral de Troponina se ha definido a partir de la mortalidad a los 30 días, sin embargo los outcomes a largo plazo (como ICC) podrían también ser influenciados por la injuria miocárdica extensa y es posible que los valores de Troponina sean menores para generarlos.
- 2.** Este análisis difiere de las recomendaciones ya que no se tuvo en cuenta la evidencia de isquemia (ECG, CCG o imágenes). Por esto, los valores dosados en este estudio, no permiten realizar una comparación directa con las definiciones de IAM periprocedimiento de estos consensos.

LIMITACIONES

3. Los valores tomados son subjetivos y se los podría considerar inciertos dado el amplio intervalo de confianza que presentan, y no distinguen entre injuria miocárdica secundaria a isquemia (trombosis coronaria) o injuria secundaria a otras causas (lesión por reperfusión o trauma quirúrgico).

4. Estos resultados son específicos de la Troponina I de alta sensibilidad, y no se pueden generalizar para otras isoformas de dicha proteína.

LIMITACIONES

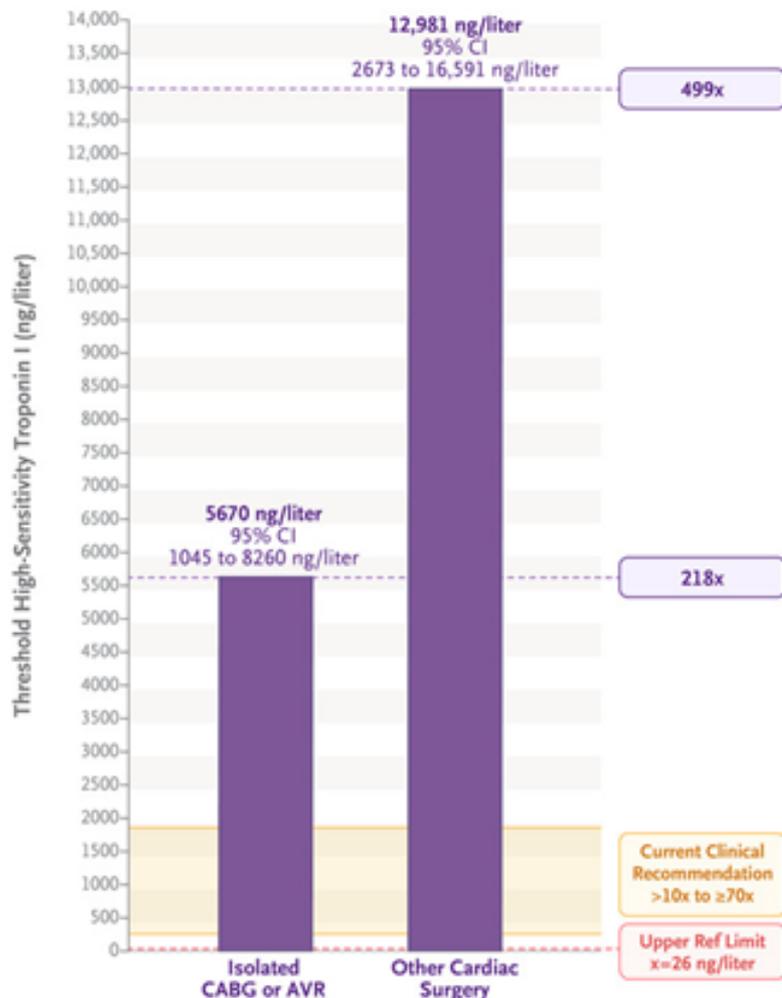
5. Si bien se examinaron las cirugías de forma aislada (CRM y RVA vs. otras cirugías), no se tuvieron en cuenta otras particularidades como los tiempos de CEC, tipo de cardioplegia utilizado, la urgencia del tratamiento quirúrgico o características de los pacientes como la edad, el sexo y función cardíaca preoperatoria.
6. Se deberían cotejar los datos con otras cohortes de pacientes que se sometan a cirugías cardíacas.

CONCLUSIÓN

Se revisó la relación entre los valores de Troponina I ultrasensible y la mortalidad a 30 días en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Se observó que los valores de Troponina I que determinaron la aparición del outcome primario o secundario fueron significativamente mayores que los utilizados según las guías de recomendación para la detección de infarto de miocardio o injuria miocárdica perioperatoria (el menor valor que representó outcome primario fue 1522ng/l).

Threshold Troponin Value, within 1 Day after Surgery, Associated with Adjusted HR >1.00 for 30-Day Mortality



P: 13.862 pacientes sometidos a cirugías cardíacas (CRM 47%; RVA 12%, otras 40%), edad promedio de 63 años, en su mayoría varones (71%) blancos (70%), con antecedentes de infarto de miocardio en hasta un 29% de ellos.

I: estudio de cohorte prospectivo que incluyó pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca.

C: se evaluó la relación entre el pico de Troponina I dentro de los primeros 3 días posoperatorios y la mortalidad (outcome primario) o eventos vasculares mayores (outcome secundario) a los 30 días.

O: los valores de Troponina I que influyeron en los outcomes fueron significativamente mayores (hasta 499 veces más que el LSR) que los utilizados en las guías actuales de diagnóstico de SCA.

T: mayo 2013 hasta abril 2019.

S: 24 hospitales en 12 países de EEUU, Asia, América del Norte, América del Sur.

ORIGINAL ARTICLE

High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality

P.J. Devereaux, A. Lamy, M.T.V. Chan, R.V. Allard, V.V. Lomivorotov, G. Landoni, H. Zheng, D. Paparella, M.H. McGillion, E.P. Belley-Côté, J.L. Parlow, M.J. Underwood, C.Y. Wang, N. Dvirnik, M. Abubakirov, E. Fominskiy, S. Choi, S. Fremes, F. Monaco, G. Urrútia, M. Maestre, L.A. Hajjar, G.S. Hillis, N.L. Mills, V. Margari, J.D. Mills, J.S. Billing, E. Methangkool, C.A. Polanczyk, R. Sant'Anna, D. Shukevich, D. Conen, P.A. Kavsak, M.J. McQueen, K. Brady, J. Spence, Y. Le Manach,* R. Mian, S.F. Lee, S.I. Bangdiwala, S. Hussain, F.K. Borges, S. Pettit, J. Vincent, G.H. Guyatt, S. Yusuf, J.S. Alpert, H.D. White, and R.P. Whitlock, for the VISION Cardiac Surgery Investigators†

Bárbara Zambudio
Residencia de Cardiología
Hospital Dr. Cosme Argerich