

Myokardieskade er en overset komplikation efter ikkekardial kirurgi

Mikkel Holm Larsen, Sarah Ekeløf & Ismail Gögenur

STATUSARTIKEL

Kirurgisk Afdeling,
Køge Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V11140633

På verdensplan foretages der årligt 200 mio. ikkekardiale operationer [1]. Kardiovaskulære komplikationer er hovedårsagen til postoperativ morbiditet og mortalitet [1, 2].

Perioperativt myokardieinfarkt (PMI) og myokardieskade efter ikkekardial kirurgi (MINS) er hyppige komplikationer i de første 30 postoperative dage [1, 3-5]. MINS defineres som en isoleret stigning i niveauet af kardial troponin (cTn) pga. iskæmisk myokardieskade opstået under kirurgi eller inden for de første 30 postoperative dage [3]. I en blandet ikkekardial kirurgisk population lå incidensen af MINS på 8%, hvoraf 41,8% opfyldte kriterierne for PMI [3]. Ved højrisikoprocedurer, såsom akutte og større vaskulære operationer, mave-tarm-operationer og ortopædkirurgiske operationer, er der en markant øget risiko for MINS [3]. Selv en mindre og isoleret cTn-niveaustigning er påvist at være en selvstændig prædiktør for 30-dagesmortaliteten [1, 3, 4].

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over MINS og PMI ved ikkekardial kirurgi.

FOREKOMST

I flere kohortestudier har man fulgt ikkekardiale kirurgiske patienter med cTn-niveaumålinger i de første postoperative døgn [1, 3-5]. I et studie med

15.065 patienter undersøgte man forekomsten af MINS ved blandet ikkekardial kirurgi og den prognostiske værdi af MINS for 30-dagesmortaliteten [3, 4]. Man fandt en forekomst af MINS på 8% i det perioperative forløb. MINS var defineret som et *peak-troponin T* (cTnT)-niveau $\geq 0,03$ ng/ml på baggrund af formodet myokardieiskæmi [3]. MINS var associeret med en signifikant øget 30-dagesmortalitet samt risiko for kardiovaskulære komplikationer og formodedes at være årsag til 34% af de postoperative dødsfald [3]. Den absolutte risiko for 30-dagesmortalitet steg med stigende cTnT-værdier, fra 1% for cTnT-niveau $\leq 0,01$ ng/ml til 16,9% for cTnT $\geq 0,30$ ng/ml [4]. Resultaterne støttes af et studie med 2.232 ikkekardiale kirurgiske patienter [5], hvor man fandt en forekomst af PMI på 0,6% og en forekomst af MINS på 19% [5]. Patienterne med MINS havde en signifikant højere mortalitet, 8,6% mod 2,2%, end patienter med normalt cTn-niveau. Studiet viste også, at højere cTn-udslip medførte højere mortalitetsrate [5].

I flere studier har man undersøgt forekomsten af PMI ved ikkekardial kirurgi i en population med moderat-høj risiko for ateroskelotiske sygdomme [1, 6-8]. I et kohortestudie med 8.351 patienter var forekomsten af PMI 5,0% i de første 30 dage postoperativt, 65% af patienterne havde ikke iskæmiske symptomer [1]. 30-dagesmortaliteten var 11,6% hos patienter med PMI mod 2,2% hos patienter uden PMI [1].

Fælles for studierne er, at hovedparten af cTn-niveaustigningerne forekom inden for 48 timer postoperativt [1, 3-5].

PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien bag PMI og MINS er ikke fuldt belyst [9, 10], om end der er to mekanismer, der refereres mest til [11, 12].

1) PMI deler patofysiologi med det klassiske ikkekirurgiske akutte myokardieinfarkt. Ved kirurgi ses et stressrespons, som bl.a. omfatter aktivering af inflammatoriske processer, aktivering af koagulations-systemet og nedsat fibrinolyse [9]. Obduktions- og angiografistudier af patienter med PMI har vist, at op til 50% af dem havde koronar plaqueruptur med led-sagende trombedannelse [11, 12]. Patofysiologien



Højrisikoprocedure, såsom større mave-tarmkirurgi, er forbundet med en markant øget risiko for myokardieskade i det perioperative forløb.

ligner dermed det klassiske akutte myokardieinfarkt, hvor 64-100% af patienterne har plaqueruptur [9]. Den klassiske ikkekirurgiske plaqueruptur kan skyldes høj fysisk aktivitet og emotionelt stress [13], der medfører øget sympatisk nerveaktivitet, puls, blodtryk og viskositet af blodet, frigivelse af katekolaminer, aggregering af blodplader og nedsat fibrinolyse [13]. Lignende forhold ses også ved kirurgi og anæstesi [14], hvor de fysiologiske ændringer kan udløse plaqueruptur og trombedannelse [2, 9].

2) PMI skyldes en ubalance i myokardiets iltforsyning og iltbehov. Ved kirurgi opstår der ændringer i væskebalancen og katekolaminniveaueu stiger [15-17]. Smerte, anæmi, takykardi, hypoksi og hypertension kan ledsage de kirurgiske procedurer, og disse tilstande kan bidrage til en ubalance i myokardiets iltforsyning og iltbehov [13, 14]. I to studier har man påvist, at to tredjedele af patienterne med PMI havde udbredt koronar arteriosklerose [12, 16] uden plaquefissur eller intrakoronartrombe. Dette tyder på en ubalance i myokardiets iltforsyning og iltbehov som årsag til PMI og MINS.

Det er muligt, at de to mekanismer ikke udelukker hinanden [12]. I en retrospektiv gennemgang af obduktionsmateriale fra 1.841 patienter fandt man 26 med PMI. Histologiske undersøgelser viste, at PMI med plaqueruptur forekom i hele det peri- og postoperative forløb, mens PMI uden plaqueruptur, som dermed er tilskrevet ubalance mellem iltforsyning og iltbehov, forekom på anden- og tredjedagen postoperativt [12].

DIAGNOSTIK

PMI og MINS er overvejende asymptomatiske [1, 3], hvilket formentlig skyldes, at kirurgiske patienter ofte er sederede eller får analgetika. Endvidere tilskrives iskæmiske kardiale symptomer såsom åndenød og kvalme samt objektive fund som hypotension og takykardi f.eks. postoperative atelektaser, pneumoni, hypovolæmi, blødning eller farmakologiske bivirkninger [18]. Ved PMI ses der ofte ekg-forandringer med ST-depressioner eller T-taksinversion [1, 14], hvilket udfordrer diagnostikken, da dette også ses ved f.eks. elektrolytforstyrrelser, anæmi og som farmakologisk bivirkning [19]. Det er således påvist, at 25% af ekg-optagelserne fra den peri- og postoperative periode er uanvendelige i diagnostisk øjemed [20]. PMI-diagnosen hviler derfor i højere grad på den iskæmiske biomarkør cTn, som har vist sig at være mere effektiv og økonomisk favorabel end kontinuerlig ekg-monitorering [21]. Til diagnostisk brug findes der to former for cTn, cTnI og cTnT [22]. Markørerne anses for at være ligeværdige og udviser begge høj specificitet og sensitivitet for myokardie-



FAKTABOKS

Perioperativt myokardieinfarkt forekommer hos op til 5% af de patienter, der får foretaget ikkekardial kirurgi.

Isoleret forhøjelse af troponinkoncentrationen efter ikkekardial kirurgi er en selvstændig prædikator for 30-dagesmortaliteten.

Hovedparten af patienterne har ingen iskæmiske symptomer eller ekg-forandringer.

Der eksisterer ingen konsensus om behandling eller forebyggelse af perioperativ myokardieskade og myokardieinfarkt.

skade [23, 24]. N-terminal-*pro-brain natriuretic* peptidniveau og B-type-*natriuretic* peptidniveau målt præoperativt, har også vist sig at være lovende prædiktorer for kardiovaskulære komplikationer postoperativt [22].

I flere studier har man fundet, at en isoleret forhøjelse af cTn-niveaueu [1, 3, 4] selv under den normale afskæringsgrænse [3, 4] er en selvstændig prædikator for 30-dages- og etårsmortaliteten [25]. Derfor advokeres der for, at en isoleret forhøjelse af cTn-niveau indføres i de diagnostiske kriterier for PMI [1, 3]. Med de nuværende diagnostiske kriterier for PMI risikerer man at overse op mod 60% af de prognostisk relevante perioperative iskæmiske events [3]. Stigninger i cTn-niveau af ikkeiskæmisk årsag, som f.eks. ved sepsis, lungeemboli og pneumoni, forekommer ofte senere i det postoperative forløb [1, 3-5], men skal udelukkes [3, 4]. Endvidere kan patienter med svær nyreinsufficiens have forhøjede cTn-værdier, uden at det skyldes myokardieskade [23].

RISIKOIDENTIFIKATION

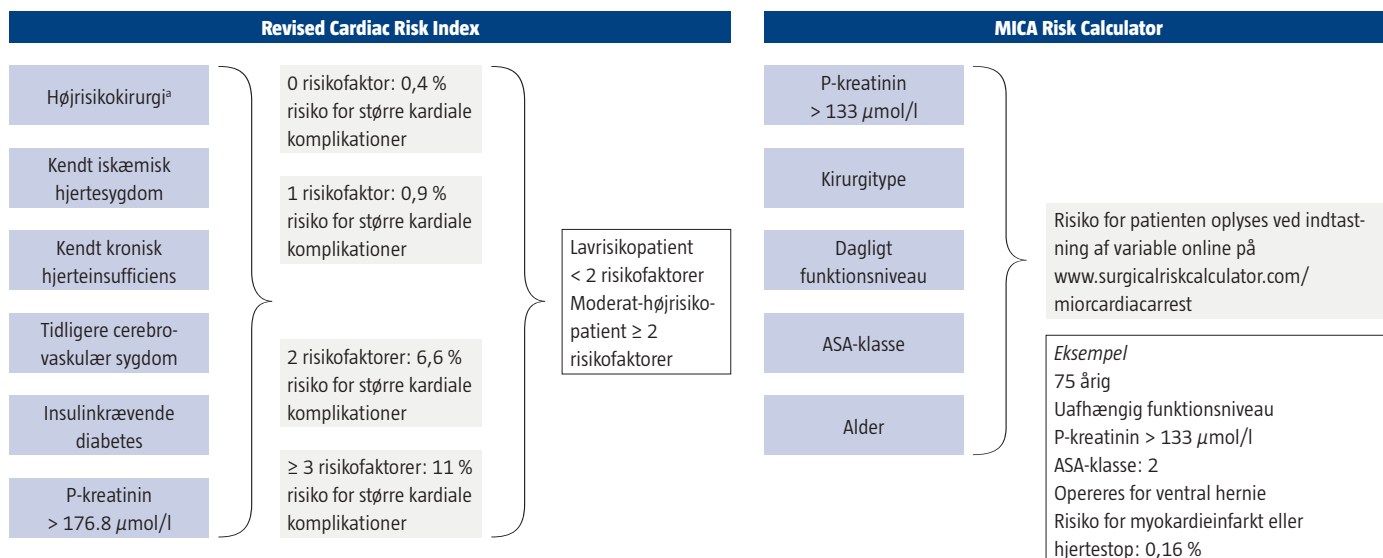
Revised Cardiac Risk Index har i mange år været det mest anvendte værktøj til vurdering af risikoen for perioperative kardiovaskulære komplikationer [26] (Figur 1). Indekset er kritiseret for at være baseret på et begrænset datamateriale og ikke at omfatte akut kirurgi, som er en af de stærkeste prædiktorer for perioperative kardiovaskulære komplikationer [4]. American College of Surgeons har med en multicenterdatabase med over 250 hospitaler udviklet et nyt stratificeringsværktøj ved gennemgang af over 200.000 ikkekardiale kirurgiske patienter [27] (Figur 1). Denne stratificering har ift. Revised Cardiac Risk Index vist sig at være overlegen til prædiktation af risikoen for PMI og hjertestop efter ikkekardial kirurgi.

BEHANDLING

Flere medicinske behandlingsstrategier er undersøgt, uden at det har medført ændringer i de kliniske retningslinjer for behandling af patienter med PMI eller MINS.

FIGUR 1

Risikoidentifikation. Risikostratificeringsværktøjerne kan bruges til at identificere patienter med høj risiko for større kardiovaskulære komplikationer i forbindelse med kirurgi. Dette kan bruges til at fastslå, hvilke patienter der behøver regelmæssige troponinmålinger postoperativt, og indgå i overvejelser om gennemførelse eller eventuel udsættelse af det kirurgiske indgreb.



ASA-klasse: klassifikationssystem fra American Society of Anaesthesiology; MICA = Myocardial Infarction or Cardiac Arrest.

a) F.eks. intraperitoneal kirurgi.

ALFA₂-ADRENERG AGONIST

I et randomiseret klinisk studie med 10.010 ikkekardiale kirurgiske patienter undersøgte man, om blokade af den øgede sympatiske nerveaktivitet med clonidin i forbindelse med afslutning på kirurgi og opvågning fra anæstesi kunne sænke forekomsten af PMI [7]. Interventionen havde ingen signifikant effekt på studiets primære effektmål, der var sammensat af død og ikkefatalt PMI. Derimod var incidensen af ikkefatalt hjertestop, hypotension og bradykardi signifikant højere i interventionsgruppen end i placebogruppen (Tabel 1).

Betablokker

I et randomiseret klinisk studie med 8.351 ikkekardiale kirurgiske patienter undersøgte man effekten af metoprolol på forekomsten af kardiovaskulær død, ikkefatalt PMI og ikkefatalt hjertestop [6]. Behandlingen blev påbegyndt få timer før kirurgi og fortsatte indtil 30 dage postoperativt. Interventionen gav signifikant lavere *hazard ratio* (0,73; 95% konfidensinterval (KI): 0,60-0,89) for PMI [6], men medførte en signifikant stigning i den totale mortalitet og incidens af cerebralt insult.

Dette skyldtes formentlig en øget forekomst af hypotension og bradykardi i interventionsgruppen [6]. I et databasestudie undersøgte man sammen-

hængen mellem varigheden af præoperativ betablokkerbehandling og 30-dagesmortaliteten, PMI, cerebralt insult samt etårsmortaliteten [28]. Studiet omfattede over 48.000 ikkekardiale kirurgiske patienter, der fik præoperativ betablokkerbehandling. Patienter, der påbegyndte betablokkerbehandling 1-7 dage præoperativt, havde en signifikant højere 30-dagesmortalitet end patienter, der var i behandling i mere end 31 dage præoperativt. Betablokkerbehandling, der blev påbegyndt otte dage før kirurgi, havde ingen signifikant effekt på 30-dagesmortaliteten [28] (Tabel 1).

Acetylsalicylsyre

I POISE(II)-studiet undersøgte man effekten af acetylsalicylsyre til forebyggelse af PMI efter ikkekardial kirurgi [8]. Studiet var et randomiseret klinisk studie med 10.010 patienter, og man undersøgte effekten af behandling med acetylsalicylsyre versus placebo givet umiddelbart før kirurgi og indtil 30 dage postoperativt.

Der var ingen signifikant effekt af acetylsalicylsyre sammenlignet med placebo på studiets primære effektmål, der var død og ikkefatalt PMI. Acetylsalicylsyre øgede derimod blødningsrisikoen signifikant (*hazard ratio*: 1,23; 95% KI: 1,01-1,49) sammenlignet med placebo [8] (Tabel 1).



TABEL 1

Behandlingsintervention og effekten på perioperativt myokardieinfarkt og mortalitet.

Reference	Studiedesign	Patienter, n	Intervention	Kirurgitype	PMI ^a	Kliniske events	Sammensat endepunkt, mortalitet og ikkefatalt PMI ^a
<i>Devereaux et al, 2014 [7]</i>	Randomiseret klinisk studie	5.009/5.001	α_2 -adrenerg agonist clonidin, 0,2 mg	Blandet ikkekardial	HR = 1,11 (0,95-1,30), p = 0,18	Hypotension: HR ↑ Bradykardi: HR ↑ Ikkefatalt hjertestop: HR ↑	HR = 1,08 (0,93-1,26) p = 0,29
<i>Devereaux et al, 2008 [6]</i>	Randomiseret klinisk studie	4.174/4.177	β -blokker, metoprolol, succinat, 200 mg	Blandet ikkekardial	HR = 0,73 (0,60-0,89), p = 0,0017	Hypotension: RR ↑ Bradykardi: RR ↑ Total mortalitet: HR ↑ Stroke: HR ↑	HR ^b = 0,84 (0,70-0,99) p = 0,0399
<i>Wijeyesundera et al, 2014 [28]</i>	Retrospektivt kohortestudie	48.103	β -blokker	Større ikkekardial elektiv kirurgi	Behandling 1-7 dage: OR = 1,26 (0,92-1,71), p = 0,15 Behandling 8-30 dage: OR = 0,93 (0,73-1,18), p = 0,53 Reference: behandling > 31 dage	–	Behandling 1-7 dage: OR ^c = 1,49 (1,03-2,16), p = 0,03 Behandling 8-30 dage: OR ^c = 0,95 (0,69-1,31), p = 0,77 Reference: behandling > 31 dage
<i>Devereaux et al, 2014 [8]</i>	Randomiseret klinisk studie	4.998/5.012	Acetylsalicylsyre, 200 mg før operation Nyopstartede patienter: 100 mg indtil dag 30 Acetylsalicylsyrebehandling før inklusion: 100 mg indtil dag 7, herefter sædvanlig dosis	Blandet ikkekardial	HR = 0,98 (0,84-1,15), p = 0,85	Større blødning: HR ↑ Livstruende blødning: HR ↔	HR = 0,99 (0,86-1,15), p = 0,92
<i>Chopra et al, 2012 [29]</i>	Metaanalyse	2.292 patienter fra 15 randomiserede kliniske studier	Statin	Blandet ikkekardial og kardial kirurgi	RR = 0,53 (0,38-0,74)	–	RR ^c = 0,62 (0,34-1,14)
<i>Lurati Buse et al, 2012 [30]</i>	Randomiseret klinisk studie	184/201	Sevofluran	Større ikkekardial kirurgi	RR = 1,01 (0,78-1,30)	Delir ↔	RR ^d = 0,90 (0,44-1,83)

↑: signifikant stigning; ↔: ingen signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppe.

HR = *hazard ratio*; OR = *oddsratio*; PMI = perioperativt myokardieinfarkt; RR = relativ risiko.

a) Resultater angivet med (95% konfidens-interval).

b) Endepunkt sammensat af kardiovaskulær død, ikkefatalt PMI og ikkefatalt hjertestop.

c) Endepunkt var 30-dagesmortalitet.

d) Endepunkt målt som 12-månedersoverlevelse uden større kardiale komplikationer.

Statin

I en metaanalyse undersøgte man effekten af perioperativ statinbehandling til forebyggelse af død og PMI ved ikkekardial og kardial kirurgi [29]. Studiet viste en signifikant relativ risikoreduktion for PMI på 0,53 (95% KI: 0,38-0,74) og et *number needed to treat* på 23 ved behandling med statin sammenlignet med placebo. Der var ingen signifikant reduktion i mortaliteten.

Prækonditionering

I et randomiseret klinisk studie med 385 ikkekardiale

kirurgiske patienter undersøgte man effekten af inhalationsanæstesi midlet sevofluran versus propofol givet intravenøst [30]. Studiet viste ingen effekt af sevofluran på forekomsten af PMI og isoleret cTn-veaustigning inden for de første to postoperative døgn. Sammenlignet med propofolgruppen var der ikke forskel i forekomsten af større kardiale events i de første 12 måneder efter kirurgi [30].

Anæmi

Ved akut kirurgi er de nuværende rekommandationer, at der gives transfusion i henhold til det kliniske

behov. Ved elektiv kirurgi bør der gives transfusioner ud fra patientens symptomer, idet der endnu ikke er andre evidensbaserede rekommandationer [22].

KONKLUSION

Flere millioner af de patienter, der årligt undergår ikkekardial kirurgi, vil i efterforløbet få alvorlige kardiovaskulære komplikationer. Prognostisk relevant cTn-niveaustigning ses hos op mod 8% af patienterne, hvilket kan forklare 34% af de postoperative dødsfald. To patofysiologiske teorier er undersøgt, uden at det har ført til en endelig forståelse af de grundlæggende mekanismer. I flere studier har man påvist, at de patienter, som får PMI eller MINS, i forvejen har moderat-høj risiko for at få aterosklerotiske sygdomme. Man bør derfor overveje, om rutinemæssig cTn-niveauscreening af risikopatienter bør indføres i det perioperative forløb. Dette kompliceres dog af manglende konsensus om behandlingen af PMI og MINS. Forebyggelse og behandling af PMI og MINS er forskningsfelter, der er i stor udvikling, og i fremtidige randomiserede kliniske studier bør man klarlægge behandlingsstrategien.

SUMMARY

Mikkel Holm Larsen, Sarah Ekeløf & Ismail Gögenur:

Myocardial injury and infarction is an overlooked complication after non-cardiac surgery

Ugeskr Læger 2015;177:V11140633

Annually, several million patients undergoing non-cardiac surgery develop myocardial injury or a myocardial infarction in the perioperative period. This frequent complication is associated with a high mortality. Despite an increasing focus on the issue the pathophysiology and the treatment of perioperative myocardial injury and infarction still remains partly unclear. Recently a new risk stratification tool was developed, which allows physicians to identify patients at risk. This review offers insight into the prevalence, pathophysiology, diagnostics, risk stratification and treatment of perioperative myocardial injury and infarction.

KORRESPONDANCE: Mikkel Holm Larsen, Kirurgisk Afdeling, Køge Sygehus, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: m.hhlarsen@gmail.com

ANTAGET: 25. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. juni 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- 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.
- Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936-44.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV 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.
- Devereaux PJ, Chan MTV, Alonso-Coello P et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-304.
- van Waes JAR, Nathoe HM, de Graaff JC et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation* 2013;127:2264-71.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
- Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1504-13.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-503.
- Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005;173:627-34.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
- Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012;222:191-5.
- Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:133-9.
- Priebe H-J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9-20.
- Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:90-100.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92-137.
- Dawood MM, Gupta DK, Southern J et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
- Lucreziotti S, Foroni C, Fiorentini C. Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of cardiac troponins. *J Intern Med* 2002;252:11-20.
- Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ* 2005;173:779-88.
- Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:843-50.
- Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986;105:221-33.
- Andrews N, Jenkins J, Andrews G et al. Using postoperative cardiac troponin-I (cTnI) levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. *Cardiovasc Surg* 2001;9:254-65.
- 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 Heart J* 2014;35:2383-431.
- Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006;92:987-93.
- Thygesen K, Mair J, Katus H et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-204.
- Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2011;114:796-806.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-9.
- Gupta PK, Gupta H, Sundaram A et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011;124:381-7.
- Wijeyesundera DN, Beattie WS, Wijeyesundera HC et al. Duration of preoperative β -blockade and outcomes after major elective noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2014;30:217-23.
- Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012;147:181-9.
- Buse GAL, Schumacher P, Seeberger E et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2012;126:2696-704.