

A patra definiție universală a infarctului miocardic (2018)

Kristian Thygesen* (Danemarca), Joseph S. Alpert* (Statele Unite ale Americii), Allan S. Jaffe (Statele Unite ale Americii), Bernard R. Chaitman (Statele Unite ale Americii), Jeroen J. Bax (Olanda), David A. Morrow (Statele Unite ale Americii), Harvey D. White* (Noua Zeelanda): Grupul Executiv în numele asocierii dintre Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)/Colegiul American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA)/Federația Mondială a Inimii (WHF) Grupul de lucru pentru Definiția Universală a Infarctului Miocardic.

Autori/membrii grupului de lucru/Moderatori: Kristian Thygesen* (Danemarca), Joseph S. Alpert* (Statele Unite ale Americii), Allan S. Jaffe (Statele Unite ale Americii), Bernard R. Chaitman (Statele Unite ale Americii), Jeroen J. Bax (Olanda), David A. Morrow (Statele Unite ale Americii), Harvey D. White* (Noua Zeelanda), Hans Mickley (Danemarca), Filippo Crea (Italia), Frans Van deWerf (Belgia), Chiara Bucciarelli-Ducci (Marea Britanie), Hugo A. Katus (Germania), Fausto J. Pinto (Portugalia), Elliott M. Antman (Statele Unite ale Americii), Christian W. Hamm (Germania), Raffaele De Caterina (Italia), James L. Januzzi Jr (Statele Unite ale Americii), Fred S. Apple (Statele Unite ale Americii), Maria Angeles Alonso Garcia (Spania), S. Richard Underwood (Marea Britanie), John M. Canty Jr (Statele Unite ale Americii), Alexander R. Lyon (Marea Britanie), P. J. Devereaux (Canada), Jose Luis Zamorano (Spania), Bertil Lindahl (Suedia), William S. Weintraub (Statele Unite ale Americii), L. Kristin Newby (Statele Unite ale Americii), Renu Virmani (Statele Unite ale Americii), Pascal Vranckx (Belgia), Don Cutlip (Statele Unite ale Americii), Raymond J. Gibbons (Statele Unite ale Americii), Sidney C. Smith (Statele Unite ale Americii), Dan Atar (Norvegia), Russell V. Luepker (Statele Unite ale Americii), Rose Marie Robertson (Statele Unite ale Americii), Robert O. Bonow (Statele Unite ale Americii), P. Gabriel Steg (Franța), Patrick T. O’Gara (Statele Unite ale Americii), Keith A. A. Fox (Marea Britanie).

Autori de corespondență:

Kristian Thygesen, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Aarhus, B-dul Palle Juul-Jensens, DK-8200 Aarhus N, Danemarca. Tel: +4578452262, Fax: +4578452260, Email: kthygesen@oncable.dk; kristhyg@rm.dk.

Joseph S. Alpert, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea din Arizona Facultatea de Medicină, 1501 N. Campbell Av., Cod poștal 245037, Tucson AZ 85724-5037, Statele Unite ale Americii. Tel: +15206262763, Email: jalpert@email.arizona.edu.

Harvey D. White, Serviciul Cardiovascular Green Lane, Spitalul Auckland, Private Bag 92024, 1030 Auckland, Noua Zeelandă. Tel: +6496309992, Fax: 006496309915, Email: harveyw@adhb.govt.nz.

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC), Colegiului American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA)/Federația Mondială a Inimii (WHF) au fost publicate doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată folosirea lor în scop comercial. Nici o parte a acestor Ghiduri ale ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă fără acordul scris din partea ESC. Acordul poate fi obținut după depunerea unei solicitări scrise la Oxford University Press, editor al European Heart Journal și parte autorizată să se ocupe cu aceste acorduri în numele ESC, ACC, AHA and WHF (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Notă: Ghidurile ESC reprezintă opinia ESC, ACC, AHA și WHF și au fost redactate după o atentă analiză a dovezilor disponibile la momentul redactării lor. ESC, ACC, AHA și WHF nu sunt responsabile pentru eventualele contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între documentul actual și alte recomandări oficiale emise de autoritățile de Sănătate Publică, în particular în utilizarea sistemului de sănătate și strategiile terapeutice. Personalul medical este încurajat să le folosească în practica lor clinică. Cu toate acestea, ghidurile nu se substituie responsabilității individuale a specialiștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor adecvate în îngrijirea pacienților. Ghidurile ESC/ACC/AHA/WHF nu scutesc personalul medical de a fi la curent cu cele mai noi recomandări sau ghiduri emise de autoritățile competente de Sănătate Publică pentru a gestiona fiecare caz la cel mai înalt standard. Întră de asemenea, în responsabilitatea cadrelor medicale verificarea regulilor și reglementărilor privitoare la medicamente și dispozitive medicale, la momentul prescrierii acestora.

Articolul a fost publicat concomitent și în European Heart Journal, Journal of the American College of Cardiology, Circulation și Global Heart. Toate drepturile sunt rezervate.

Toate articolele sunt identice cu minime modificări de stil și ortografie în conformitate cu cerințele fiecărei reviste medicale.

Recenzori: David Hasdai (Coordonator Recenzii CPG) (Israel), Victor Aboyans (Franța),

Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Thomas Alexander (India), Alvaro Avezum (Brazilia), Emanuele Barbato (Italia), Jean-Pierre Bassand (Franța), Eric Bates (Statele Unite ale Americii), John A. Bittl (Statele Unite ale Americii), Guenter Breithardt (Germania), Hector Bueno (Spania), Raffaele Bugiardini (Italia), Mauricio G. Cohen (Statele Unite ale Americii), George

Dangas (Statele Unite ale Americii), James A. de Lemos (Statele Unite ale Americii), Victoria Delgado (Olanda), Gerasimos Filippatos (Grecia), Edward Fry (Statele Unite ale Americii), Christopher B. Granger (Statele Unite ale Americii), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Mark A. Hlatky (Statele Unite ale Americii), Borja Ibanez (Spania), Stefan James (Suedia), Adnan Kastrati (Germania), Christophe Leclercq (Franta), Kenneth W. Mahaffey (Statele Unite ale Americii), Laxmi Mehta (Statele Unite ale Americii), Christian Muller (Elveția), Carlo Patrono (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Daniel Pineiro (Argentina), Marco Roffi (Elveția), Andrea Rubboli (Italia), Samin Sharma (Statele Unite ale Americii), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Michael Tendera (Polonia), Marco Valgimigli (Elveția), Allard C. van der Wal (Olanda), Stephan Windecker (Elveția).

Declarațiile tuturor experților implicați în dezvoltarea acestui ghid sunt disponibile pe site-ul ESC. www.escardio.org/guidelines

Traducere realizată de Conf. dr. Ioan ȚILEA^{1,2}, șef lucrări dr. Andreea VARGA^{1,2}, dr. Dragoș Gabriel IANCU², dr. Dragoș BUTIULCA²

Cuvinte cheie: Consensul experților • infarct miocardic • IM tipul 1, IM tipul 2, IM tipul 3, IM tipul 4a, IM tipul 4b, IM tipul 4c, IM tipul 5 • troponina cardiacă • troponina cardiacă înalt sensibilă • injurie miocardică • infarct miocardic în antecedente • infarct miocardic silențios • infarct miocardic recidivat • reinfarctizare • injurie miocardică asociată procedurilor cardiace • sindromul Takotsubo • infarctul miocardic cu artere coronare non-obstructive (MINOCA).

CUPRINS

ABREVIERI ȘI ACRONIME.....	481	cardiace, altele decât revascularizarea	494
1. Ce este nou în definiția universală a infarctului miocardic?.....	482	17. Injuria miocardică și infarctul asociat procedurilor non-cardiace	494
2. Definițiile universale ale injuriei miocardice și a infarctului miocardic: rezumat.....	483	18. Injuria miocardică sau infarctul asociat cu insuficiența cardiacă	495
3. Introducere	484	19. Sindromul Takotsubo.....	495
4. Caracteristici fiziopatologice ale ischemiei și infarctului miocardic.....	485	20. Infarctul miocardic cu artere coronare non-obstructive.....	496
5. Detecția biomarkerilor în ischemia și infarctul miocardic.....	485	21. Injuria și/sau infarctul miocardic asociat bolii renale.....	496
6. Prezentarea clinică a infarctului miocardic.....	486	22. Injuria și/sau infarctul miocardic la pacientul critic	497
7. Clasificarea infarctului miocardic	487	23. Abordarea biochimică în diagnosticul injuriei miocardice și a infarctului miocardic.....	497
7.1 Infarctul miocardic tip 1	487	24. Probleme analitice ale troponinelor cardiace.....	498
7.2 Infarctul miocardic tip 2	488	25. Limita superioară de referință a percentilei 99.....	499
7.3 Infarctul miocardic tip 2 și injuria miocardică	490	26. Criterii operaționale pentru injuria și infarctul miocardic.....	499
7.4 Infarctul miocardic tip 3	491	27. Diagnosticul electrocardiografic al infarctului miocardic.....	501
8. Injuria miocardică asociată procedurilor coronariene.....	491	28. Aplicabilitatea derivațiilor suplimentare ale electrocardiogramei	503
9. Infarctul miocardic asociat intervenției coronariene percutanate (infarctul miocardic tip 4a)	492	29. Detecția electrocardiografică a injuriei miocardice... 503	
10. Tromboza de stent asociată intervenției coronariene percutanate (infarctul miocardic tip 4b).....	492	30. Infarctul miocardic în antecedente sau silențios/nerecunoscut.....	503
11. Restenoza asociată intervenției coronariene percutanate (infarctul miocardic tip 4c)	492	31. Patologii care confundă diagnosticul electrocardiografic de infarct miocardic.....	504
12. Infarctul miocardic asociat by-pass-ului coronarian (infarctul miocardic tip 5)	493	32. Tulburări de conducere și pacemakeri.....	504
13. Alte definiții ale infarctului miocardic asociat intervenției coronariene percutanate sau by-pass-ului coronarian	493	33. Fibrilația atrială.....	505
14. Infarctul miocardic recurent.....	494	34. Tehnici imagistice	505
15. Reinfarctizarea.....	494	34.1 Ecocardiografia.....	505
16. Injuria sau infarctul miocardic asociat procedurilor		34.2 Imagistica radionucleară.....	505
		34.3 Rezonanța magnetică cardiacă.....	506
		34.4 Angiogramă computer tomografică	507

35. Utilizarea imagisticii în infarctul miocardic acut.....	507
36. Utilitatea imagisticii în infarctul miocardic în evoluție.....	507
37. Reglementarea perspectivei asupra infarctului miocardic în trialurile clinice.....	508
38. Infarctul miocardic silențios/nerecunoscut în studiile epidemiologice și în programele de calitate	508
39. Implicațiile individuale și publice ale infarctului miocardic.....	508
40. Perspective globale ale definiției infarctului miocardic.....	509
41. Utilizarea definiției universale a infarctului miocardic în sistemul de sănătate publică	509
42. Supliment.....	510
43. Mulțumiri.....	510
44. Referințe bibliografice.....	510

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACC	Colegiul American de Cardiologie
ACCT	Angiogramă Computer Tomografică
ACS	Artera Coronară Descendentă Anterioară
AHA	Asociația Americană a Inimii
ARC-2	Consortiul de Cercetare Academică-2
ASC	Aria de sub curbă
BC	Boală coronariană
BRC	Boală renală cronică
BRD	Bloc de ramură dreaptă
BRS	Bloc de ramură stângă
CABG	By-pass aorto-coronarian
CK-MB	Izorforma MB a creatin-kinazei
CT	Computer tomografie
CTG	Captare tardivă de Gadolinium
CTG-RMC	Rezonanță Magnetică Cardiacă cu captare tardivă de Gadolinium
cTn	Troponina cardiacă
cTnl	Troponina cardiacă I
cTnT	Troponina cardiacă T

CV	Coeficient de variație
DUIM	Definiția Universală a Infarctului Miocardic
ECG	Electrocardiogramă
FE	Fracție de Ejecție
hs-cTn	Troponina cardiacă înalt sensibilă
HVS	Hipertrofie Ventriculară Stângă
IC	Insuficiență Cardiacă
IFCC	Federația Internațională a Chimiei Clinice și a Medicinii de Laborator
IM	Infarct Miocardic
ISFC	Societatea și Federația Internațională de Cardiologie
LD	Limită de Detecție
LS	Limita superioară
MINOCA	Infarct Miocardic cu Artere Coronare Normale
MONICA	Monitorizarea tendințelor și a determinantilor în boala cardiovasculară
NHLBI	Institutul Național al Inimii, Plămânilor și a Sângelui
NSTEMI	Infarct Miocardic fără Supradenivelare de Segment ST
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCI	Intervenție Coronariană Percutanată
PET	Tomografia cu Emisie de Pozitroni
POC	Point of care
RMC	Rezonanță Magnetică Cardiacă
SCA	Sindrom Coronarian Acut
SPECT	Tomografia Computerizată cu Emisie Unică de Fotoni
SPM	Scintigrafia de Perfuzie Miocardică
STEMI	Infarct Miocardic cu Supradenivelare de Segment ST
ST-T	Segment ST-T
STT	Sindrom Takotsubo
TIMI	Tromboliza în Infarctul Miocardic
VS	Ventricul Stâng
WHF	Federația Mondială a Inimii

I. CE ESTE NOU ÎN DEFINIȚIA UNIVERSALĂ A INFARCTULUI MIOCARDIC?

Ce este nou în definiția universală a infarctului miocardic?

Concepte

- Diferențierea infarctului miocardic de injuria miocardică.
- Evidențierea leziunilor miocardice peri-procedurale după proceduri cardiace și non-cardiace ca entități separate de infarctul miocardic.
- Considerații privind remodelarea electrică (memoria cardiacă) în evaluarea anomaliilor de repolarizare cu tahiaritmie, stimulare cardiacă sau tulburările de conducere dependente de frecvență.
- Utilizarea rezonanței magnetice nucleare cardiovasculare pentru clarificarea etiologiei injuriei miocardice.
- Utilizarea angio-coronarografiei computer tomografice în diagnosticul suspiciunii de infarct miocardic.

Concepte revăzute

- Infarct miocardic tip 1: Cu accent pe relația cauză-efect dintre instabilitatea plăcii de aterom și tromboza coronariană (nou – figura 3).
- Infarct miocardic tip 2: Dezechilibrul dintre necesarul și aportul de oxigen nelegat de atero-tromboza coronariană acută (nou – figurile 4 și 5).
- Infarct miocardic tip 2: Relevanța prezenței sau absenței bolii coronariene în prognostic și terapie.
- Diferențiere injuriei miocardice de infarctul miocardic tip 2 (nou – figura 6)
- Infarct miocardic tip 3: Utilitatea diferențierii infarctului miocardic de tip 3 de moartea cardiacă subită.
- Tipurile de infarct miocardic 4 și 5: Accentul pe distincția dintre injuria miocardică și infarctul miocardic asociate procedurilor cardiace.
- Troponina cardiacă: Probleme analitice privind troponinele cardiace (nou – figura 7)
- Accentul pe beneficiile dozării troponiei cardiace înalt senzitive.
- Considerații relevante pentru utilizarea protocoalelor rapide de excludere/confirmare ale injuriei miocardice și infarctului miocardic.
- Probleme specifice legate de modificarea diagnosticului (criteriile "delta") pentru utilizarea troponinelor cardiace pentru detectarea sau excluderea injuriilor miocardice acute.
- Luarea în considerare a unui bloc de ramură dreaptă nou apărut, cu modificări specifice de fază terminală, nedependent de frecvență.
- Supradenivelarea de segment ST în derivația aVR cu modificări secundare de repolarizare ca și echivalent STEMI.
- Detectarea ECG a ischemiei miocardice la pacienții cu defibrilator cardiac implantabil sau stimulator cardiac.
- Augmentarea rolul explorării imagistice, inclusiv imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă pentru diagnosticarea infarctului miocardic (nou – figura 8).

Concepte nou introduse

- Sindromul Takotsubo.
- MINOCA.
- Boala cronică de rinichi.
- Fibrilația atrială.
- Perspective de reglementarea a infarctului miocardic.
- Infarctul miocardic silențios sau nerecunoscut.

ECG = electrocardiogramă; MINOCA = infarct miocardic cu artere coronare non-obstructive; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

2. DEFINIȚIILE UNIVERSALE ALE INJURIEI MIOCARDICE ȘI A INFARCTULUI MIOCARDIC: REZUMAT

Definiții universale ale injuriei miocardice și ale infarctului miocardic
Criterii pentru injuria miocardică
Termenul de injurie miocardică ar trebui utilizat atunci când există dovezi ale valorilor crescute ale troponinei cardiace (cTn) cu cel puțin o valoare peste limita de referință superioară a percentilei 99. Leziunea miocardică este considerată acută dacă există o creștere și/sau o scădere a valorilor cTn.
Criterii pentru infarctul miocardic acut (tipurile 1, 2 și 3 de IM)
Termenul de infarct miocardic acut trebuie utilizat atunci când există o injurie miocardică acută cu dovezi clinice de ischemie miocardică acută și cu detectarea unei creșteri și/sau scăderii ale valorilor cTn cu cel puțin o valoare peste limita de referință superioară a percentilei 99 și cel puțin una dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none">• Simptome ale ischemiei miocardice;• Noi modificări ischemice ECG;• Apariția și progresia unei Q patologice;• Dovada imagistică a unei pierderi noi a viabilității miocardului sau noi tulburări de cinetică regională parietală într-un tipar în conformitate cu etiologia ischemică;• Identificarea unui tromb coronarian prin angiografie sau autopsie (excluzând tipurile 2 sau 3 de IM). Dovedirea post-mortem a atero-trombozei acute la nivelul arterei care vascularizează zona miocardului infarctat îndeplinește criteriile pentru tipul 1 de IM. Dovezile privind dezechilibrul dintre oferta și cererea de oxigen a miocardului, care nu au legătură cu atero-tromboza acută, îndeplinesc criteriile pentru tipul 2 de IM. Decesul de origine cardiacă la pacienții cu simptome sugestive pentru ischemia miocardică și apariția unor noi modificări ECG sugestive pentru ischemie înainte ca valorile cTn să devină disponibile sau anormale îndeplinesc criteriile pentru tipul 3 de IM.
Criteriile pentru infarctul miocardic asociat procedurilor coronariene (tipurile 4 și 5 de IM)
Infarctul miocardic asociat unei intervenții coronariene percutanate (PCI) este denumit IM tip 4a. Infarctul miocardic asociat bypass-ului aorto-coronarian (CABG) este denumit IM tip 5. Infarctul miocardic asociat unei proceduri coronariene apărut la ≤48 ore de la procedură este definit arbitrar de o creștere a valorilor cTn > de 5 ori pentru IM tip 4a și > de 10 ori pentru IM de tip 5 peste limita superioară a percentilei 99, la pacienți cu valori inițiale normale. Pacienții cu valori cTn pre-procedurale ridicate, în care valorile cTn pre-procedurale sunt stabile (variație ≤20%) sau în scădere, trebuie să îndeplinească criteriile pentru o creștere de >5 sau >10 ori și să manifeste o modificare față de valoarea inițială cu >20%. În plus, cel puțin unul dintre următoarele criterii trebuie îndeplinite: <ul style="list-style-type: none">• Noi modificări ECG ischemice (se referă numai la IM de tip 4a);• Apariția și progresia unei unde Q patologice noi;• Evidențierea imagistică asupra pierderii miocardului viabil care se presupune a fi nouă într-un model compatibil cu o etiologie ischemică;• Constatări angiografice compatibile cu o complicație procedurală limitativă a fluxului sanguin, cum ar fi disecția coronariană, ocluzia unei artere epicardice majore sau grefe, ocluzia/tromboza unei ramuri colaterale, întreruperea fluxului prin colaterale sau embolizarea distală. Dezvoltarea izolată a undelor Q patologice noi îndeplinește criteriile tipului 4 a sau 5 de IM indiferent de procedura de revascularizare dacă valorile cTn sunt ridicate și în creștere, dar mai mici decât pragurile pre-specificate pentru PCI și CABG. Alte tipuri de IM tip 4 includ tromboza stentului (tipul 4 b) și restenoza (tipul 4 c) ambele îndeplinind criteriile de IM tip 1. Demonstrarea post-mortem a unui tromb asociat procedurii îndeplinește criteriile tipului 4a de IM sau criteriile de tipului 4b de IM dacă sunt asociate cu un stent.
Criterii pentru infarctul miocardic vechi sau silențios/nerecunoscut
Oricare dintre următoarele îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru IM prezent sau silențios/nerecunoscut: <ul style="list-style-type: none">• Undele Q patologice cu sau fără simptome în absența unor cauze non-ischemice.• Dovezi imagistice privind pierderea de miocardul viabil într-un tipar compatibil cu etiologia ischemică.• Constatări anatomo-patologice ale unui IM precedent.
CABG = By-pass aorto-coronarian; cTn = troponina cardiacă; ECG = electrocardiogramă; IM = infarct miocardic; PCI = intervenția coronariană percutanată.

3. INTRODUCERE

La sfârșitul secolului 19 examinarea post-mortem a demonstrat o posibilă asociere între ocluzia trombotică a arterelor coronare și infarctul miocardic (IM).¹ Totuși, doar la începutul secolului 20 a apărut prima descriere clinică care prezenta o legătură între formarea trombului într-o arteră coronară și manifestările clinice asociate.^{2,3} În ciuda acestei observații, practica generală a acceptat această entitate după un timp considerabil, în mare parte datorită unui studiu anatomo-patologic care nu evidenția trombi în arterele coronare la 31% din pacienții decedați în urma unui IM.⁴ Această entitate clinică a fost denumită tromboză coronariană, dar ulterior a predominat termenul de IM. Pe parcursul anilor au fost utilizate mai multe definiții ale IM, care au declanșat controverse și confuzii, fiind necesară adoptarea unei definiții generale și mondiale. Pentru prima oară în anii 1950-70, grupurile de lucru ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) au stabilit o definiție bazată în primul rând pe electrocardiogramă (ECG), cu scop epidemiologic.⁵ Definiția originală, cu mici modificări, este încă folosită în observațiile epidemiologice (Figura 1).⁶⁻⁸

Odată cu introducerea biomarkerilor cardiaci mai sensibili, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Colegiul American de Cardiologie (ACC) au colaborat pentru redefinirea IM, folosind o abordare bio-

chimică și clinică, concluzionând că injuria miocardică detectată prin valori anormale ale biomarkerilor în condiții de ischemie miocardică acută ar trebui etichetată ca un IM.⁹ Principiul a fost ulterior perfecționat de către grupul global de experți în IM, rezultând consensul definiției universale a infarctului miocardic apărut în 2007, care introduce un nou sistem de clasificare a IM cu 5 subcategorii.¹⁰ Acest document, aprobat de ESC, ACC, AHA, WHF a fost adoptat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Dezvoltarea unor metode mai sensibile pentru determinarea markerilor de injurie miocardică mai sensibili au făcut necesare revizuirii ulterioare ale documentului, în particular pentru pacienții supuși unor proceduri coronariene sau chirurgiei cardiace. Ca rezultat în 2012 a apărut Documentul de Consens a Celei de a Treia Definiții Universale a Infarctului miocardic sub egida ESC, ACC, AHA, WHF.¹²

Studiile au arătat că injuria miocardică, definită de creșterea troponinei cardiace (cTn) este frecvent întâlnită clinic fiind asociată cu un prognostic nefavorabil.¹³⁻¹⁴ Deși injuria miocardică reprezintă premisa pentru diagnosticul de IM aceasta este și o entitate de sine stătătoare. Pentru stabilirea diagnosticului de IM sunt necesare criteriile suplimentare, biomarkerii cardiaci nefiind suficienți. Injuria miocardică non-ischemică poate fi secundară mai multor afecțiuni cardiace, de

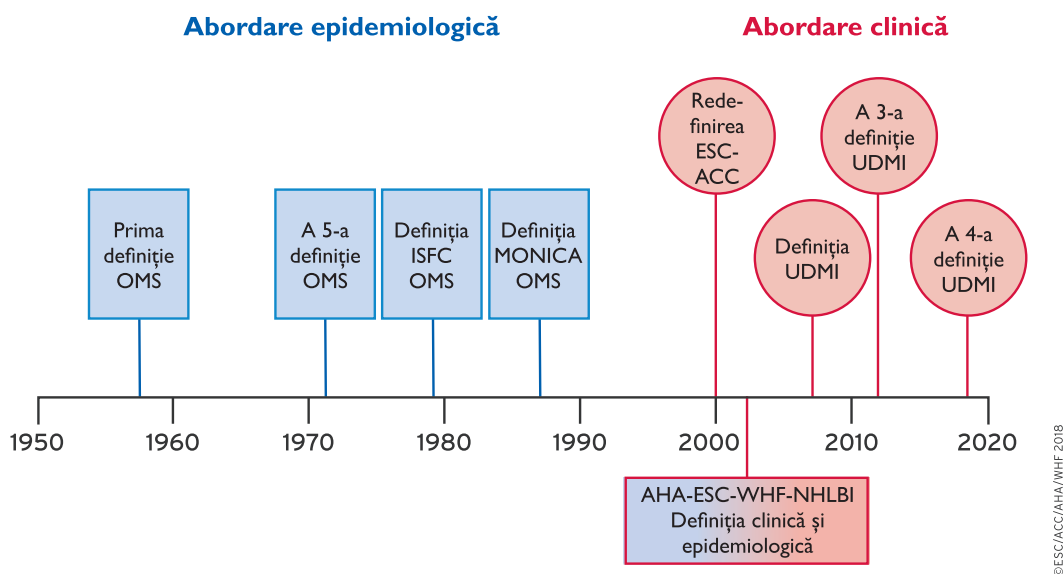


Figura 1. Evoluția temporală a definițiilor infarctului miocardic.

ACC = Colegiul American de Cardiologie; AHA = Asociația Americană a Inimii; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; ISFC = Societatea și Federația Internațională de Cardiologie; MONICA = Monitorizarea profilului și factorilor cauzali în boala cardiovasculară (*MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*); NHLBI = Institutul Național al Inimii, Plămânului și Sângelui; UDMI = definiția universală a infarctului miocardic; WHF = Federația Mondială a Inimii; OMS = Organizația Mondială a Sănătății.

exemplu miocardita, sau poate fi asociată patologiilor non-cardiace, de exemplu insuficiența renală.¹⁵ Prin urmare, pentru pacienții cu valori crescute ale cTn, clinicienii trebuie să diferențieze dacă pacienții au suferit o injurie miocardică non-ischemică sau unul dintre subtipurile de IM. În absența dovezilor de care să susțină ischemia miocardică, trebuie pus diagnosticul de injurie miocardică. Acesta diagnostic poate fi schimbat dacă evaluările ulterioare indică criteriile de IM. Consensul celei de a Patra Definiții Universale a Infarctului Miocardic reflectă aceste considerații, prin prisma integrării în abordarea clinică a definiției IM.

Criterii clinice pentru IM

Definiția clinică a IM indică prezența injuriei miocardice acute detectată prin biomarkeri cardiaci anormali în contextul dovezilor de ischemie miocardică acută.

Criterii pentru injuria miocardică

Detectarea unei valori crescute a cTn peste limita superioară (LS) a percentilei 99 este definită ca injurie miocardică. Injuria este considerată acută dacă există o creștere și/sau scădere a valorilor cTn.

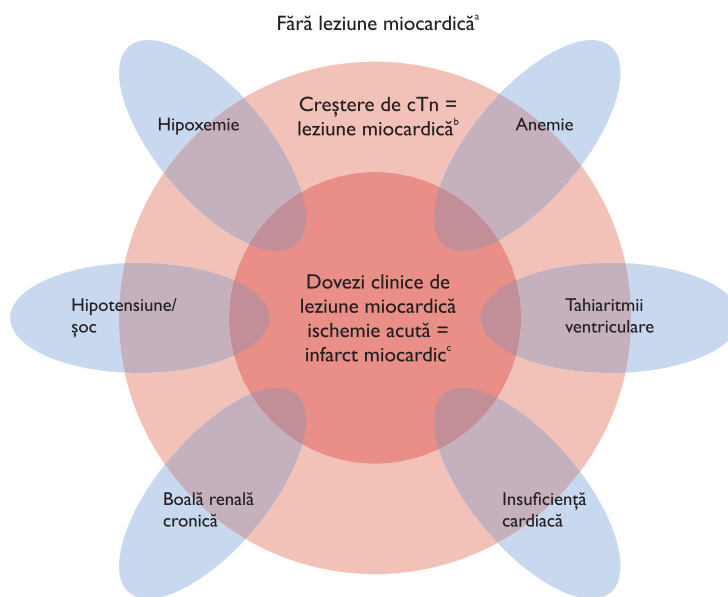
4. CARACTERISTICI FIZIOPATOLOGICE ALE ISCHEMIEI ȘI INFARCTULUI MIOCARDIC

Fiziopatologic IM este definit ca moartea celulelor miocardice ca urmare a ischemiei prelungite. Nivelele scăzute ale glicogenului celular, miofibrilele relaxate și perturbările sarcolemei, sunt primele modificări ultrastructurale și pot evidențiate în primele 10-15 minute de la debutul ischemiei.¹⁶ Anomaliile mitocondriale sunt observate în primele 10 minute după ocluzia coronariană, prin microscopie electronică, modificările fiind progresive.¹⁷ Necroza miocitară poate fi identificată după câteva ore prin examinare post mortem la oameni, în contrast cu modelele animale, unde modificările biochimice asociate morții celulei miocardice, pot fi detectate în 10 minute de la inducerea ischemiei miocardice.¹⁵ Experimental, necroza evoluează de la subendocard la subepicard pe parcursul câtorva ore. Această perioadă de timp poate fi prelungită prin fluxul colateral crescut, reducerea factorilor determinanți de consum miocardic de oxigen și ocluzia/reperfuzia intermitentă care pot condiționa miocardul.¹⁸ Intervenția precoce prin terapia de reperfuzie, atunci când este indicată, reduce injuria ischemică a miocardului.^{19,20}

5. DETECȚIA BIOMARKERILOR ÎN ISCHEMIA ȘI INFARCTUL MIOCARDIC

Troponina I (cTnI) și troponina T (cTnT) sunt componente ale aparatului contractil al celulelor miocardice și sunt prezente aproape exclusiv la nivelul cordului.^{21,22} Creșteri ale valorilor cTnI nu au fost raportate după injuria țesuturilor non-cardiace, comparativ cu creșteri ale valorilor cTnT. Investigații biochimice au demonstrat că leziunea musculaturii scheletice conduce la eliberarea unei proteine care poate fi detectată prin metodă analitică a cTnT, apărând astfel situații în care creșterea cTnT provine din mușchiul scheletic.²³⁻²⁷ Datele recente sugerează că frecvența acestor valori crescute în absența boli cardiace ischemice este mai mare decât a fost crezut inițial.^{28,29} cTnI și cTnT sunt biomarkerii preferați pentru evaluarea leziunii (injuriei) miocardice^{12,21,22,30} iar dozarea troponinei înalt sensibilă (hs-cTn) este recomandată în practica clinică de rutină.²² Alți biomarkeri, de exemplu creatinkinaza MB (CK-MB) sunt mai puțin sensibili și specifici.³¹ Injuria miocardică este definită ca prezența de nivele plasmatiche crescute ale cTn deasupra limitei superioare (LS) a percentilei 99.^{12,21,22,30} Leziunea miocardică poate fi acută, dacă se evidențiază un trend de creștere sau scădere a nivelului cTn deasupra LS a percentilei 99, sau cronică, în condițiile unor nivele persistent crescute ale cTn.

Deși nivelele ridicate ale cTn reflectă existența leziunii celulelor miocardice, acestea nu indică și mecanismul fiziopatologic subiacent putând apărea și ca urmare a presarcinii - întinderii mecanice cauzate de presarcină sau a stresului fiziologic apărut la un cord indemn.³²⁻³⁴ Au fost sugerate diferite cauze ale eliberării din miocard de proteine structurale, printre care turnoverul normal al celulelor miocardice, apoptoza celulară, eliberarea produșilor de degradare ai cTn, permeabilitatea celulară crescută, formarea și eliberarea vacuolelor membranare și necroza miocitară.^{27,35} Până în prezent, nu există nicio metodă clinică de a face distincția între aceste mecanisme de creștere ale cTn.³⁶ Indiferent de mecanism, leziunea miocardică acută, când este asociată cu un trend de creștere și/sau scădere a valorii cTn, cu cel puțin o valoare peste LS a percentilei 99, cauzată de ischemia miocardică este etichetată ca IM acut.^{12,21,22,30} Dovezi histologice de injurie miocardică cu moarte miocitară, pot fi evidențiate și în patologii asociate cu mecanisme non-ischemice de injurie miocardică.^{37,38} (vezi Figura 2).



©ESC/JACC/AHA/WHF 2018

Figura 2. Spectrul injuriei miocardice, pornind de la absența injuriei până la infarctul miocardic. Aceste afecțiuni miocardice pot fi regăsite în diferite entități clinice: tahiaritmii ventriculare, insuficiența cardiacă, boala renală, hipotensiune/șoc, hipoxemie și anemie. cTn – troponină cardiacă a fără injurie miocardică, valorile cTn \leq limita superioară de referință a percentilei 99 sau nedetectabile
b injurie miocardică, valorile cTn $>$ limita superioară de referință a percentilei 99.
c infarctul miocardic = simptome și semne clinice de ischemie miocardică și creșterea și/sau scăderea valorii cTn $>$ limita superioară de referință a percentilei 99.

Condițiile ischemice sau non-ischemice asociate cu creșteri ale valorilor cTn sunt prezentate în tabelul 1. Complexitatea circumstanțelor clinice poate uneori face dificilă diferențierea mecanismelor individuale implicate în leziunea miocardică. În această situație, mecanismul multifactorial ce contribuie la leziunea miocardică trebuie să fie descris în documentele medicale ale pacientului.

6. PREZENTAREA CLINICĂ A INFARCTULUI MIOCARDIC

Debutul ischemiei miocardice reprezintă primul pas în dezvoltarea infarctului miocardic și rezultă din dezechilibrul dintre necesarul și aportul de oxigen. Ischemia miocardică poate fi identificată cel mai frecvent în practica clinică din anamneza pacientului sau pe baza traseului ECG. Simptomele ischemice includ variate combinații de durere localizată la nivelul toracelui anterior, extremității superioare, mandibulei, sau epigastric, apărută în timpul efortului sau în repaus, sau echivalenți de ischemie cum sunt dispneea sau fatigabilitatea. De obicei disconfortul este difuz, nu este localizat cu precizie, nici legat de poziția pacientului sau modificat de mișcarea regiunii implicate. Totuși aceste simptome sunt nespecifice pentru ischemia miocar-

dic; pot fi observate și în alte patologii cum sunt cele gastrointestinale, neurologice, pulmonare sau musculoscheletale. IM poate debuta și cu simptome atipice cum sunt palpitațiile sau stopul cardiac sau chiar fără simptome.¹² Episoadele foarte scurte de ischemie miocardică, prea scurte ca să cauzeze necroza miocardică pot totuși să determine eliberarea și creșterea cTn. Miocitele implicate pot să moară ulterior ca rezultat al apoptozei celulare.⁴²

Dacă ischemia miocardică este prezentă clinic sau identificată prin modificări ale ECG însoțite de injurie miocardică, manifestată prin creșterea și/sau scăderea valorilor cTn, atunci diagnosticul de IM este adecvat. Dacă ischemia miocardică nu este prezentă clinic, atunci creșterea și/sau scăderea valorilor ridicate ale cTn, pot indica o injurie miocardică acută sau poate fi asociat de o injurie cronică dacă trendul de creștere a valorilor cTn este neschimbat.¹⁴ Considerații similare sunt relevante când se evaluează evenimente potențial legate de proceduri care pot cauza infarct miocardic sau injurie miocardică. Evaluări suplimentare pot duce la necesitatea reevaluării diagnosticului inițial.

Pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut (SCA) la care se exclude diagnosticul de IM, cu biomarkeri cardiaci în limite normale (LS a percentilei 99) pot prezenta angina instabilă sau un diagnostic alter-

Tabel 1. Etiologiile creșterii valorilor troponinei cardiace cauzate de injuria miocardică
Injuria miocardică asociată ischemiei miocardice acute
Instabilitatea plăcii aterosclerotice cu tromboză consecutivă.
Injuria miocardică asociată ischemiei miocardice acute secundară dezechilibrului dintre necesarul și aportul de oxigen
Reducerea perfuziei miocardice, ex: <ul style="list-style-type: none"> • Spasm arterial coronarian, disfuncție microvasculară • Embolism coronarian • Disecție de arteră coronară • Bradiaritmie susținută • Hipotensiune sau șoc • Insuficiență respiratorie • Anemie severă
Creșterea necesarului de oxigen la nivelul miocardului, ex: <ul style="list-style-type: none"> • Tahiaritmie susținută • Hipertensiune severă cu sau fără hipertrofie ventriculară stângă
Alte cauze de injurie miocardică
Condiții cardiace, ex: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Miocardită • Cardiomiopatie (orice tip) • Sindromul Takotsubo • Procedură de revascularizare coronariană • Procedură cardiacă, alta decât revascularizarea • Ablajie prin cateter • Cardioversii electrice • Contuzia cardiacă
Condiții sistemice, ex: <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis, boli infecțioase • Boală cronică de rinichi • Accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidă • Embolism pulmonar, hipertensiune pulmonară • Boli infiltrative, ex: amiloidoză, sarcoidoză • Agenți chimioterapeutici • Pacienți cu boli critice • Exercițiu fizic exagerat
Pentru o listă mai cuprinzătoare – bibliografie indici 39–41

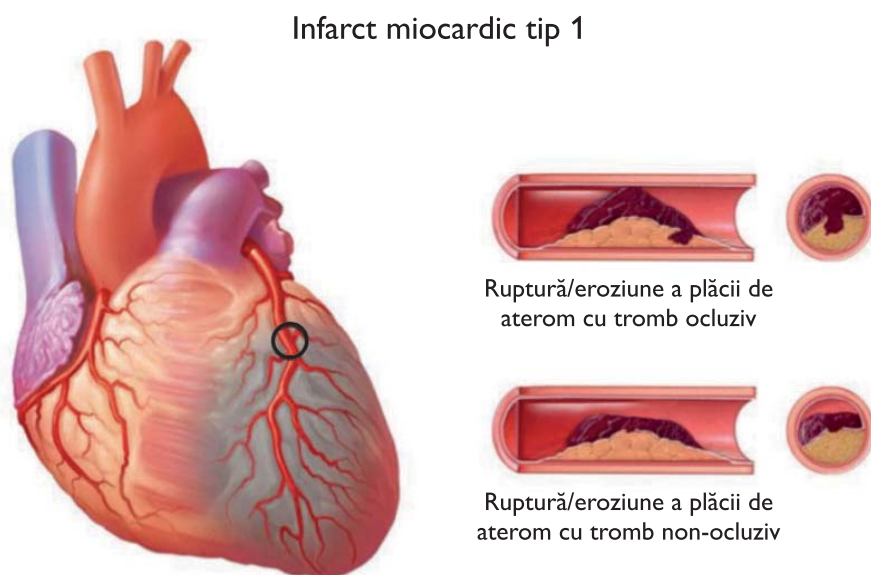
nativ. Acești pacienți trebuie evaluați și tratați corespunzător.^{11,43}

7. CLASIFICAREA INFARCTULUI MIOCARDIC

Pentru implementarea cât mai precoce a strategiilor de tratament, cum este terapia de reperfuzie, este o practică uzuală stabilirea diagnosticului de IM la pacienții care prezintă disconfort toracic sau alte simptome ischemice, care dezvoltă supradenivelare de segment ST în două derivații concordante sau un bloc de ramură nou, cu tipar ischemic de repolarizare ca un IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI) (vezi secțiunea 27). În contrast, pacienților care nu prezintă supradenivelare ST la internare, li se stabilește diagnosticul de IM fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI). Pacienții cu STEMI, NSTEMI sau angină instabilă sunt încadrați în conceptul de sindrom coronarian acut. Pe lângă aceste categorii, IM poate fi clasificat în mai multe subtipuri în funcție de modificările fiziopatologice, prezentarea clinică și diferențele de prognostic și strategiile terapeutice care pot fi aplicate.

7.1 Infarctul miocardic tip I

Infarctul miocardic provocat de boala coronariană aterotrombotică (BC) și care este de obicei precipitat de instabilitatea unei plăci ateromatoase (eroziune sau ruptură) este definit ca IM tip I. Extinderea aterosclerozei și a trombozei în artera culprit poate va-



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 3. Infarctul miocardic tip I.

ria considerabil, iar componenta trombotică dinamică poate duce la apariția emboliei coronariene distale, rezultând necroza miocitară.^{44,45} Ruptura unei plăci de aterom poate fi complicată nu numai de tromboza intraluminală, dar și de hemoragia în placă de-a lungul suprafeței rupte.^{44,45} (Figura 3).

Criteria de diagnostic pentru IM tip I

Identificarea unei creșteri și/sau scăderi a valorilor cTn cu cel puțin o valoare peste LS a percentilei 99, însoțită de cel puțin una din următoarele:

- Simptome de ischemie miocardică acută;
- Modificări ischemice nou apărute pe ECG;
- Apariția și evoluția undei Q patologice;
- Dovada imagistică a unei pierderi noi a viabilității miocardului sau noi tulburări de cinetică regională parietală într-un tipar în conformitate cu etiologia ischemică;
- Identificarea unui tromb coronarian prin coronarografie, inclusiv imagistică intracoronariană, sau prin autopsie^a

cTn = troponina cardiacă

ECG = electrocardiografie

LS = limita superioară de referință

^a demonstrarea post-mortem a existenței unui tromb în artera responsabilă pentru fluxul sanguin al regiunii infarctizate, sau o arie largă, circumscrișă macroscopic de necroză cu sau fără prezența hemoragiei intramiocardice, îndeplinește criteriile unui infarct miocardic tip I, indiferent de valorile cTn.

Este esențial ca modificările ECG să fie corelate în scopul clasificării IM tip I în STEMI sau NSTEMI, pentru a putea fi stabilit tratamentul corespunzător în concordanță cu ghidurile curente.^{46,47}

7.2 Infarctul miocardic tip 2

Mecanismul fiziopatologic care duce la apariția injuriei miocardice de tip ischemic în contextul dezechilibrului

lui dintre aportul și necesarul de oxigen a fost clasificat drept IM tip 2.^{10,12} Prin definiție ruptura acută de placă aterotrombotică nu constituie un caracteristică a infarctului miocardic tip 2. La pacienții cunoscuți sau presupuși cu boală coronariană, apariția unui factor de stres acut cum este hemoragia gastrointestinală, cu scăderea marcată a hemoglobinei, sau tahiaritmia susținută cu manifestări clinice de ischemie miocardică, poate avea ca rezultat injuria miocardică și IM tip 2. Aceste efecte apar datorită fluxului de sânge insuficient către miocardul ischemic, care nu poate să susțină nevoia crescută de oxigen apărută în condiții de stres. Pragul ischemic poate varia substanțial în funcție de fiecare pacient, depinzând de amplitudinea factorului de stres, prezența comorbidităților non-cardiace, gravitatea BC și a anomaliilor cardiace structurale.

Studiile au arătat că există variații ale IM tip 2 în funcție de criteriile utilizate pentru stabilirea diagnosticului. Unele date se bazează pe criteriile de dezechilibru preexistent de oxigen^{48,49}, pe când altele utilizează criterii mult mai liberale. Majoritatea studiilor arată o prevalență mai mare a IM de tip 2 în rândul femeilor. Mortalitatea pe termen scurt și lung este în general mai mare decât în rândul pacienților care suferă un infarct miocardic de tip I, în marea majoritate a studiilor, datorită prevalenței crescute a comorbidităților.⁴⁹⁻⁵⁷ Ateroscleroza coronariană este frecvent întâlnită la pacienții cu IM tip 2 selectați pentru angio-

Infarctul miocardic tip 2

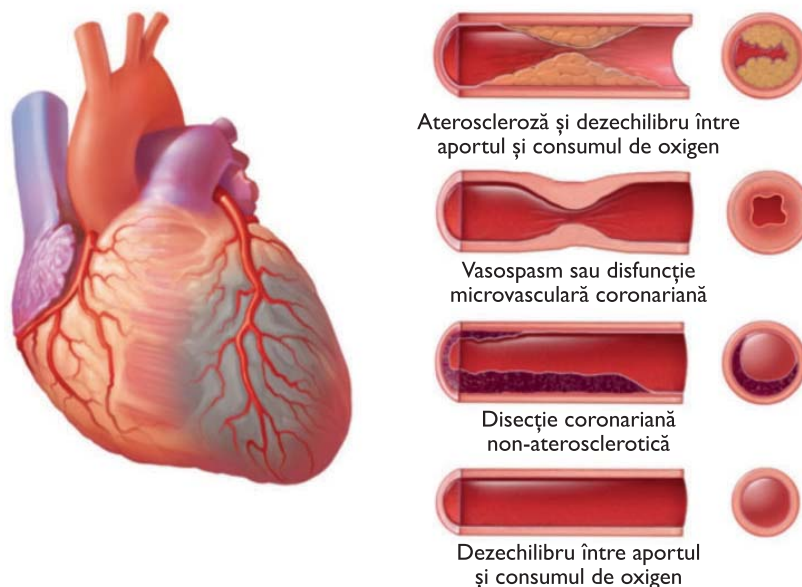
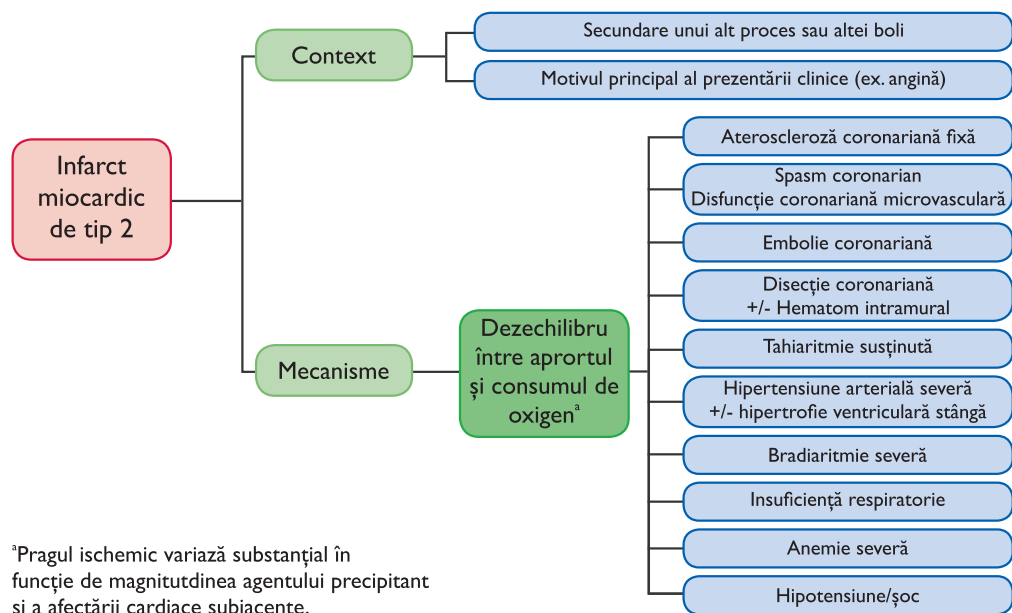


Figura 4. Infarctul miocardic tip 2.



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 5. Algoritmul infarctului miocardic tip 2, luând în considerare contextul clinic și mecanismele fiziopatologice atribuite ischemiei miocardice acute (adaptat după 59).

coronarografie. În general acești pacienți au un prognostic mai rezervat decât pacienții fără BC.⁵⁴⁻⁵⁷ Sunt necesare evaluări prospective ale importanței BC în cadrul IM tip 2, utilizând abordări și definiții coerente.

A fost demonstrat că frecvența supradenivelării de segment ST în IM tip 2 variază între 3-24%.⁵³ În unele cazuri, embolia coronariană cauzată de trombi, calcificări sau vegetații provenite din atrii sau ventriculi, sau disecția acută de aortă pot declanșa un IM tip 2. Disecția spontană de arteră coronară, cu sau fără prezența hemoragiei intraluminală este o altă patologie non-aterosclerotică care poate provoca IM tip 2, în special în cazul femeilor tinere. Este definit ca disecție spontană a peretelui arterei coronare cu acumulare de sânge în lumenul fals, care comprimă lumenul real în diferite grade. (Figura 4)⁵⁸

Pentru diferențierea IM tip 1 de IM tip 2 trebuie luate în considerare toate informațiile clinice disponibile. Contextul și mecanismele de producere a IM tip 2 trebuie luate în considerare la stabilirea diagnosticului (Figura 5).

Dezechilibrul dintre necesarul și oferta de oxigen atribuite ischemiei miocardice acute poate fi multifactorial, legat fie de: scăderea perfuziei miocardice datorită existenței plăcilor ateromatoase stabile, spasmului coronarian, disfuncției microvasculare coronariene (care include disfuncția endotelială, disfuncția musculaturii netede vasculare și dereglarea inervației

simpatice), emboliei coronariene, disecției de artera coronară cu sau fără hematom intramural, sau alte mecanisme care reduc aportul de oxigen cum sunt bradiaritmia severă, insuficiența respiratorie cu hipoxemie severă, anemia severă, hipotensiunea/șocul sau creșterea necesarului de oxigen datorată unei tahiaritmii susținute, hipertensiunii severe cu sau fără hipertrofie de ventricul stâng (VS). În stabilirea diagnosticului diferențial dintre IM tip 2 sau IM tip 1 este importantă descrierea rupturii unei plăci de aterom și existența unui tromb într-o arteră asociată ariei de infarct la pacienții care sunt explorați printr-o angio-coronarografie programată, dar angiocoronarografia nu este neapărat definitivă, indicată clinic sau necesară pentru stabilirea diagnosticului de IM tip 2.

Criterii de diagnostic pentru IM tip 2

Deteția unei creșteri și/sau scăderi a valorilor cTn cu cel puțin o valoare peste LS a percentilei 99 și dova existenței unui dezechilibru între aportul și cererea de oxigen la nivelul miocardic, fără legătură cu aterotromboza coronariană acută, însoțită de cel puțin una din următoarele:

- Simptome de ischemie miocardică acută;
- Modificări ischemice nou apărute pe ECG;
- Apariția și evoluția unei noi unde Q patologice;
- Dova imagistică a unei pierderi noi a viabilității miocardului sau noi tulburări de cinetică regională parietală într-un tipar în conformitate cu etiologia ischemică.

Este recomandat ca în cazul apariției simptomatologiei acute să fie tratată cauza subiacentă a deze-

chilibrului dintre necesarul și oferta de oxigen. Acest tratament poate include ajustarea aportului lichidian, managementului tensiunii arteriale, administrarea de produse din sânge și derivate de sânge, controlul ritmului cardiac și suport respirator.^{47,48} În funcție de situația clinică, evaluarea coronarografică poate fi indicată pentru a se stabili probabilitatea existenței BC. În prezența bolii coronariene se aplică ghidurile specifice de diagnostic și tratament ale infarctului miocardic, în concordanță cu modificările ECG STEMI sau NSTEMI.^{46,47} Totuși, dacă BC este absentă, beneficiile reducerii riscului cardiovascular în IM tip 2 rămân incerte.

7.3 Infarctul miocardic tip 2 și injuria miocardică

Infarctul miocardic de tip 2 și injuria miocardică sunt frecvent întâlnite în practica medicală și amândouă au un prognostic rezervat.^{13,14,49,51,56}

În figura 6 este prezentat un model conceptual menit să faciliteze distincția clinică dintre injuria miocardică ischemică acută, cu sau fără evenimente trombotice acute (IM tip 1 sau 2) comparativ cu patologiiile fără injurie ischemică miocardică acută.

IM acut necesită o creștere sau o scădere a tendului valorilor cTn. Injuria miocardică acută se poate manifesta ca un asemenea tipar, dar dacă injuria este

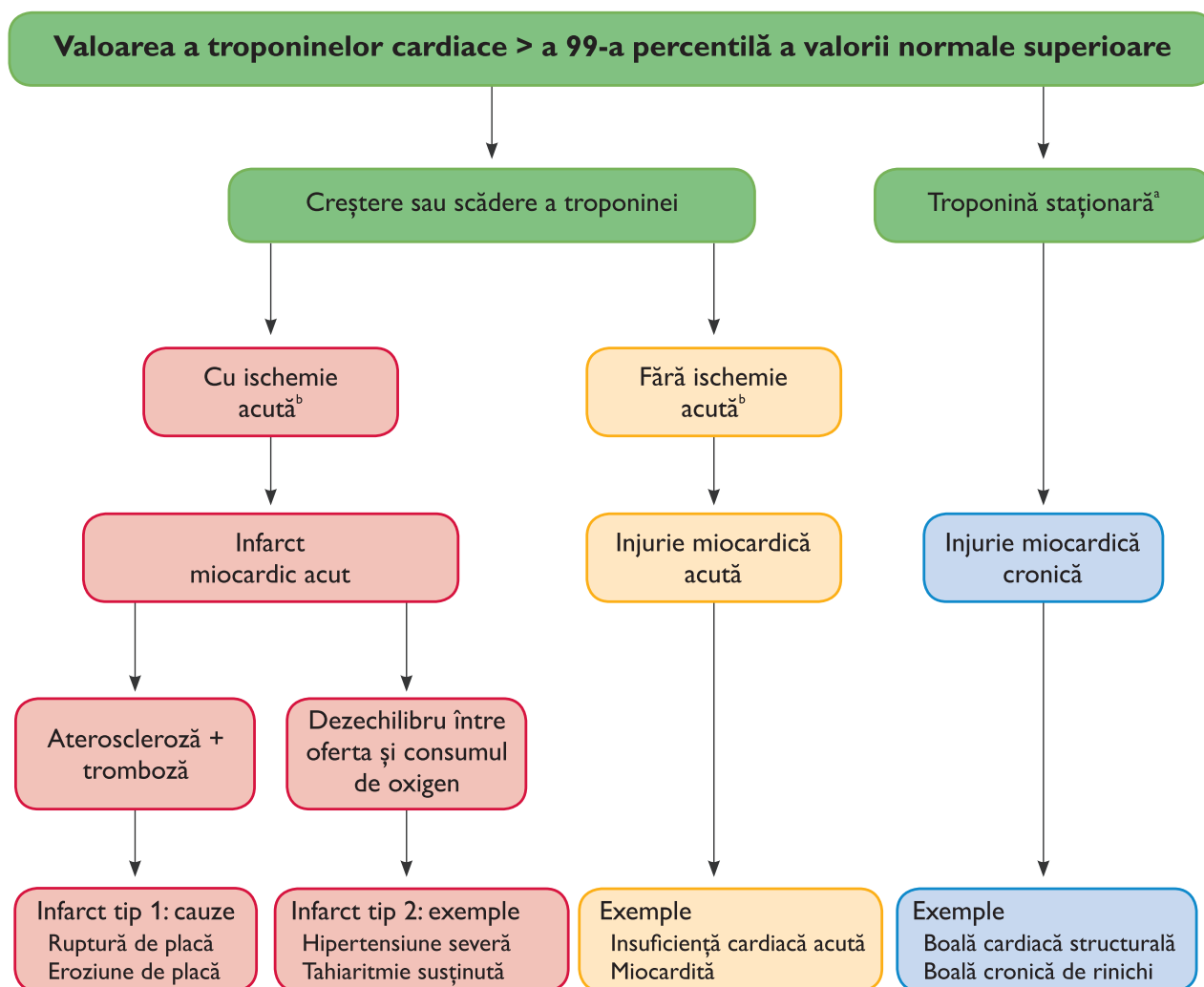


Figura 6. Model de interpretare a injuriei miocardice. Pragul ischemic variază substanțial în relație cu magnitudinea stresului și extinderea bolii cardiace coexistente.

IM = infarct miocardic.

^a valori stabile denotă o variabilitate $\leq 20\%$ a valorilor troponinei în context clinic adecvat;

^b ischemia denotă semne și/sau simptome clinice de ischemie miocardică.

legată de o boală cardiacă structurală, atunci valorile cTn pot fi mai stabile și neschimbate.

Infarctul miocardic tip 2 și injuria miocardică de tip non-ischemic pot să coexiste. Ar trebui stabilit dacă anumite patologii pot exista și de o parte și de alta a diagramei, de exemplu insuficiența cardiacă acută poate apărea în contextul ischemiei miocardice acute. Cu toate acestea, valori anormale ale cTn în tabloul clinic de insuficiență cardiacă acută sau cronică sunt mai corect caracterizate ca injurie miocardică. Puține studii au comparat incidența și semnele clinice ale IM tip 2 cu injuria miocardică fără ischemie miocardică acută.

7.4 Infarctul miocardic tip 3

Detecția biomarkerilor cardiaci în sânge este fundamentală pentru stabilirea diagnosticului de IM.^{10,12} Pacienții pot manifesta simptome clinice de ischemie / infarct miocardic, inclusiv presupuse noi modificări ischemice ECG sau fibrilație ventriculară și care decedază înainte să fie obținute probe sanguine pentru detecția biomarkerilor cardiaci, sau pacientul decedază imediat după debutul simptomatologiei, chiar înainte de apariția creșterii biomarkerilor cardiaci. Asemenea pacienți sunt etichetați ca având IM tip 3, când suspiciunea pentru un eveniment miocardic ischemic este ridicată, chiar dacă nu există dovezi ale creșterii biomarkerilor cardiaci.^{10,12} Această categorie permite separarea evenimentelor cardiace cu potențial fatal de marea categorie a morții subite de origine cardiacă (non-ischemice) sau non-cardiacă. Când diagnosticul de IM tip 3 este stabilit și autopsia relevă existența unui IM, cu prezența unor trombi recent în artera culprit, atunci IM de tip 3 trebuie reclasificat în IM tip 1. Incidența IM tip 3 este rară, dar un studiu a arătat o incidență anuală de 10/100000 persoane și o frecvență de 3-4% din toate celelalte tipuri de IM.⁶⁰

Criterii de diagnostic pentru IM tip 3

Pacienți cu moarte subită cardiacă, cu simptome sugestive pentru ischemie miocardică, însoțite de presupuse modificări ischemice nou apărute pe ECG sau fibrilație ventriculară, dar care decedază înainte de obținerea probelor sanguine pentru determinarea biomarkerilor cardiaci, sau înainte de identificarea creșterii biomarkerilor, sau căroa IM a fost stabilit prin autopsie.

8. INJURIA MIOCARDICĂ ASOCIATĂ PROCEDURILOR CORONARIENE

Injuria miocardică asociată revascularizării coronariene, fie ea intervenție coronariană percutanată (PCI) sau by-pass coronarian (CABG), poate să fie legată din punct de vedere temporal de procedura în sine reflectând complicații peri-procedurale, sau poate să apară

mai târziu, reflectând complicații ale dispozitivelor, cum ar fi tromboza precoce sau tardivă intra-stent, restenoza intra-stent, ocluzia/stenoza by-pass-ului. Captarea tardivă de gadolinium (CTG) în cadrul rezonanței magnetice cardiace (RMC) permite identificarea injuriei miocardice procedurale.⁶¹⁻⁶³ Cuantificarea injuriei postprocedurale utilizând CTG-RMC înainte și la scurt timp după PCI sau CABG a arătat că 32% din pacienți au avut leziuni miocardice post-procedurale.⁶³ În plus, s-a dovedit că pacienții cu nivele crescute de cTnI post PCI sau CABG au prezentat injurie miocardică la examinarea RMC.^{61,62} Din acest motiv, valori crescute ale cTn detectate după revascularizarea coronariană pot reflecta injurie miocardică. Dacă valorile de baza pre-procedurale sunt deasupra LS a percentilei 99, este esențial ca nivelele cTn să fie stabile înainte de examinare pentru a putea stabili cu mare acuratețe prezența injuriei miocardice acute post-procedurale. Este imposibil de determinat în cadrul intervenției la un pacient cu infarct miocardic acut ce procent din creșterea valorii cTn este determinat de IM și cât este datorat procedurii.

Criterii pentru injuria miocardică post-procedurală:

Injuria miocardică post-procedurală este arbitrar definită de creșterea valorilor cTn (> LS a percentilei 99) la pacienții cu valori de bază normale (\leq LS a percentilei 99) sau de o creștere a valorilor cTn >20% din valorile de bază atunci când valoarea cTn este peste LS a percentilei 99 dar este stabilă sau în scădere.

O mare parte din pacienți prezintă valori anormale ale cTn după PCI, variind între ~ 20-40% în BC stabilă până la 40-50% în IM.⁶⁴ Apariția injuriei miocardice post procedurale poate fi detectată prin măsurarea cTn pre-procedural și repetată la 3-6 ore. În cazul creșterii valorii post-procedurale trebuie efectuate recoltări suplimentare pentru a determina valoarea maximă a cTn. Valori crescute apărute post-procedural pot fi cu exactitate atribuite unei injurii miocardice procedurale, dacă valorile cTn pre-procedural sunt normale (\leq LS a percentilei 99), stabile sau în scădere. La pacienții cu SCA care sunt supuși unei intervenții prompte de revascularizare coronariană, cu o singură determinare a cTn pre-procedural (care este normală sau ușor crescută), urmată de valori post-procedurale în creștere continuă, creșterea post-procedurală este atribuită evenimentului acut. Datele recente coroborează importanța valorilor crescute a cTn pre-procedural, ca fiind un marker prognostic la pacienții cu valori în creștere post-procedural.⁶⁵ Pentru a diagnostica injuria miocardică procedurală, în cazul în care există o singură valoare pre-procedurală a cTn,

valorile cTn trebuie să fie stabile sau în scădere post-procedural urmate de o creștere care depășește LS a percentilei 99, iar dacă valoarea nu revine la valoarea de bază, creșterea trebuie să fie de peste 20% din valoarea absolută LS a percentilei 99.

9. INFARCTUL MIOCARDIC ASOCIAT INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANATE (INFARCTUL MIOCARDIC TIP 4A)

Creșterea de sine stătătoare a valorilor cTn post-procedural este suficientă pentru stabilirea diagnosticului de injurie miocardică procedurală, dar nu este suficientă pentru diagnosticul de IM tip 4a. Diagnosticul de IM tip 4a necesită o creștere a valorii cTn de 5 ori peste LS a percentilei 99 la pacienții cu valoarea de baza normală, sau o creștere cu 20% până la o valoare absolută, de 5 ori mai mare decât LS a percentilei 99 în cazul pacienților cu valori ridicate, dar stabile (o variație \leq cu 20%), sau în scădere post-procedural. În plus trebuie să existe dovada unei noi ischemii miocardice, fie pe baza modificărilor ECG, dovedită imagistic, sau de complicații procedurale ce au ca rezultat reducerea fluxului sanguin, cum ar fi disecția coronariană, ocluzia unui ram major epicardic, sau o ocluzie/tromboză de ram lateral, perturbarea fluxului prin colaterale, flux lent (*slow-flow*) sau lipsa fluxului (*no-reflow*), sau embolizare distală. Utilizarea testării hs-cTn pentru diagnosticul IM tip 4a, (și tipul 5), este o arie de cercetare activă. Sunt disponibile multiple teste pentru hs-cTn, care au o gamă largă de valori de referință (*wide dynamic range*); pot fi necesare criterii variate pentru diferite teste. Cu toate acestea, recent a fost evidențiat că pragul optim al valorii hs-cTn care prezice evenimentele cardiovasculare la 30 zile și la 1 an este foarte aproape de creșterea peste 5 ori față de limita superioară sugerată de cea de a treia definiție a IM.^{12,66,67} Aceste criterii sunt menținute din cauza unei lipse de dovezi științifice noi care să identifice criterii de definire a acestui subtip de infarct miocardic. Alte criterii care s-au încadrat în definiția infarctului miocardic de tip 4a indiferent de valoarea hs-cTn sau cTn, sunt dezvoltarea unei unde Q patologice pe ECG sau dovada anatomo-patologică a existenței unui tromb recent format, post-procedural în artera culprit.

Criterii pentru IM asociat PCI \leq 48 h post-procedural (IM tip 4a):

Infarctul miocardic post intervenție coronariană este arbitrar definit ca o creștere de 5 ori a valorii cTn comparativ cu LS a percentilei 99 la pacienții cu valoare de bază normală.

În cazul pacienților cu valori pre-procedurale ale cTn crescute, dar care sunt stabile (variație \leq 20%) sau în scădere, valoarea post-procedurală a cTn trebuie să crească cu peste 20%. Totuși, valoarea absolută post-procedurală a cTn trebuie să fie de cel puțin 5 ori peste limita superioară a percentilei 99; însoțită de cel puțin una din următoarele:

- Modificări ischemice nou apărute pe ECG;
- Apariția și evoluția unei noi unde Q patologice^a;
- Dovada imagistică a unei pierderi noi a viabilității miocardului sau noi tulburări de cinetică regională parietală într-un tipar în conformitate cu etiologia ischemică.
- Modificări angiografice sugestive pentru complicații procedurale ce reduc fluxul coronarian: disecția coronariană, ocluzia unui ram major epicardic, sau o ocluzie/tromb de ram lateral, perturbarea fluxului prin colaterale sau embolizare distală.^b

^a dezvoltarea izolată a unei noi unde Q patologice, care întrunește criteriile pentru IM tip 4a dacă valoarea cTn este crescută dar mai puțin de 5 ori LS a percentilei 99

^b dovada post-mortem a existenței unui tromb apărut post-procedural în artera implicată în IM sau macroscopic, o zonă extinsă, circumscrisă de necroză, cu sau fără zonă de hemoragie intramiocardică, îndeplinește criteriile pentru IM tip 4a.

10. TROMBOZA DE STENT ASOCIATĂ INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANATE (INFARCTUL MIOCARDIC TIP 4B)

O subcategorie a infarctului miocardic asociat PCI (IM tip 4b) este tromboza stentului sau a bioprotezei documentată prin angiografie sau autopsie utilizând aceleași criterii ca și la infarctul miocardic de tip I. Este important de menționat timpul dintre apariția trombozei și momentul implantării stentului/bioprotezei. În funcție de momentul apariției acesteia, este sugerată următoarea clasificare: acut 0-24h, subacut >24h până la 30 zile, tardiv >30 zile până la 1 an, foarte tardiv >1 an post angioplastie.⁶⁸

11. RESTENOZA ASOCIATĂ INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANATE (INFARCTUL MIOCARDIC TIP 4C)

Infarctul miocardic apare uneori ocazional, restenoza intra-stent sau restenoza după angioplastia cu balon fiind singura explicație angiografică din moment nu poate identificată nici o altă leziune culprit sau tromboză. Acest tip de IM asociat PCI este denumit IM tip 4c și este definit ca fiind restenoza focală sau difuză sau o leziune complexă asociată cu o creștere sau scăderea valorii cTn peste LS a percentilei 99, utilizând aceleași criterii ca în IM tip I.

12. INFARCTUL MIOCARDIC ASOCIAT BY-PASS-ULUI CORONARIAN (INFARCTUL MIOCARDIC TIP 5)

Numeroși factori pot produce injurie miocardică în timpul procedurii de revascularizare miocardică chirurgicală. Mulți din aceștia sunt legați de protecția miocardică, de extinderea traumatismului miocardic direct, dar și de apariția oricărei potențiale injurii ischemice. Din acest motiv, după toate procedurile de CABG sunt așteptate valori crescute ale cTn,^{69,70} care trebuie considerate când se compară gradul de injurie miocardică asociat chirurgiei cardiace comparativ cu alte proceduri mai puțin invazive. Indiferent de tipul procedurii chirurgicale, cu sau fără circulație extracorporeală, injuria miocardică, cuantificată prin CTG-RMC, este observată la 23-44% din pacienții revascularizați chirurgical.^{61,63} Aria de sub curbă (ASC) și determinările de rutină ale cTn au demonstrat o corelație liniară foarte bună cu masa noii injurii miocardice identificată prin CTG-RMC. ASC pentru CK-MB este de asemenea bună, dar net inferioară celei a valorii cTn.⁶⁹ Totuși, aceste corelații variază în funcție de natura procedurii, tipul cardioplegiei și de metoda specifică utilizată pentru măsurarea valorii cTn. Valorile foarte ridicate ale cTn sunt cel mai frecvent asociate cu evenimentele asociate procedurilor coronariene.^{61,63,69} Cu toate acestea, biomarkerii cardiaci și în special cTn sunt importanți pentru detecția injuriei miocardice, iar în prezența unei noi ischemii miocardice, pentru diagnosticul IM de tip 5; valori-limită specifice pentru toate procedurile și pentru toate tipurile de teste de cTn sunt dificil de stabilit. Totuși, pentru a asigura o compatibilitate cu definițiile anterioare ale IM tip 5 și din cauza unui deficit de dovezi științifice care să identifice criteriile superioare de identificare a acestui subtip de IM, este sugerat că valoarea cTn de peste 10 ori LS a percentilei 99 să fie aplicată ca limită superioară în primele 48 de ore după CABG, dacă valorile inițiale ale cTn au fost normale. Este important ca ascensionarea postprocedurală a cTn să fie acompaniată de semne ECG, angiografice sau imagistice de nouă ischemie miocardică/pierdere de miocard viabil.⁷¹ Valoarea limită mai mare pentru IM post CABG față de PCI (10 ori față de 5 ori LS a percentilei 99) a fost arbitrar stabilită datorită incidenței mai mari de injurie miocardică inevitabilă în timpul intervenției chirurgicale comparativ cu cea din timpul PCI.

Trebuie recunoscute modificările de segment ST și ale unde T care sunt comune după CABG, datorită leziunilor epicardice, și nu reprezintă indicatori via-

bili ai ischemiei miocardice în acest context. Cu toate acestea supradenivelarea de segment ST cu subdenivelare reciprocă sau alte modificări ECG specifice pot fi indicii de încredere ale unui potențial eveniment ischemic.

Criterii de diagnostic ale IM tip 5 apărut la ≤48 de h post by-pass aorto-coronarian (CABG)

IM asociat CABG este arbitrar definit ca o creștere a valorilor cTn peste 10 ori a LS a percentilei 99, la pacienți cu valori de bază normale a cTn. În cazul pacienților cu valori crescute pre-procedural ale cTn, în care acestea sunt stabile (variabilitate ≤20%) sau în scădere, valoarea post-procedurală a cTn trebuie să crească cu mai mult de 20%. Totuși valoarea absolută post-procedurală trebuie să fie de 10 ori mai mare decât LS a percentilei 99, la care se adaugă prezența unuia din următoarele:

- Apariția și evoluția unei noi unde Q patologice;^a
- Demonstrarea angiografică a unei ocluzii noi de grefon sau de arteră coronară nativă;
- Dovada imagistică a unei pierderi noi a viabilității miocardului sau noi tulburări de cinetică regională parietală într-un tipar în conformitate cu etiologia ischemică.

^a Dezvoltarea izolată de unda Q patologică nouă întrunește criteriile de IM tip 5 dacă valorile cTn sunt ridicate și cresc, dar sunt mai puțin de 10 ori față de LS a percentilei 99.

Creșterea marcată, izolată, a valorii cTn în primele 48 ore postoperator, chiar și în absența modificărilor ECG/angiografice sau a altor dovezi imagistice de infarct miocardic indică injurie miocardică post-procedurală importantă din punct de vedere prognostic⁷². Prezența unei semnificative injurii miocardice procedurale în cazul pacienților cu complicații intraoperatorii (de ex. dificultatea de ieșire din by-pass-ul cardiopulmonar, dificultăți tehnice în efectuarea anastomozei pe o aortă intens calcificată, dovada postoperatorie de ischemie miocardică), necesită reevaluarea imediată a procedurii și/sau luarea în considerare a testării diagnostice suplimentare pentru un posibil IM tip 5.

13. ALTE DEFINIȚII ALE INFARCTULUI MIOCARDIC ASOCIAT INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANATE SAU BY-PASS-ULUI CORONARIAN

Nu există un consens universal cu privire la valoarea limită ale cTn și hs-cTn, care să facă distincția clară între injuria miocardică post-procedurală și infarctul miocardic. Distincția este făcută pe baza unei leziuni create de o complicație ce limitează fluxul coronarian intraprocedural, care induce suficientă ischemie miocardică pentru a genera un infarct miocardic post-procedural. Mărimea injuriei va determina magnitudinea eliberării de cTn. Variate grupuri de studii au utilizat multipli limite superioare a percentilei 99 și

au stabilit praguri de diagnostic de diagnostic IM periprocedural în trialuri clinice.^{68,73} În absența utilizării unui test standardizat, această abordare ar putea conduce la valori foarte diferite, depinzând de testul utilizat local, datorită heterogenității testelor de cTn.

Academic Research Consortium (ARC-2) sugerează o valoare post-procedurală a cTn ≥ 35 de ori decât LS a percentilei 99 atât pentru PCI cât și pentru CABG la pacienții cu valori de bază normale ale cTn sau la pacienții cu valori cTn crescute preprocedural, dar la care valoarea cTn este stabilă sau în scădere. ARC-2 a propus un necesitatea prezenței unui criteriu auxiliar, pe lângă valoarea cTn ≥ 35 de ori decât LS a percentilei 99, pentru definirea IM periprocedural. Criteriile auxiliare sunt una sau mai multe din următoarele: undă Q semnificativă nou apărută, sau echivalent; complicații angiografice cu limitarea fluxului coronarian într-un vas epicardic major sau un ram cu diametrul peste 1,5 mm sau identificarea ecocardiografică a unei noi pierderi substanțiale de miocard viabil periprocedural.⁶⁸ Suplimentar, ARC-2 a definit o creștere a valorii cTn ≥ 70 de ori LS a percentilei 99 (unde valoarea de bază este mai mică decât limita superioară, crescută dar stabilă, sau în scădere), ca un criteriu de sine stătător pentru identificarea injuriei miocardice periprocedurale semnificative.⁶⁸

14. INFARCTUL MIOCARDIC RECURRENT

Infarctul miocardic incidental este definit ca primul infarct miocardic al individului. Când tabloul unui infarct miocardic apare în primele 28 de zile după primul IM, atunci, din motive epidemiologice, al doilea eveniment nu este considerat un nou infarct miocardic. Dacă apar manifestări caracteristice ale unui infarct miocardic după 28 de zile de la primul eveniment, atunci acesta este considerat un IM recurent.¹¹

15. REINFARCTIZAREA

Termenul de reinfarctizare este utilizat clinic ca un IM acut ce apare în primele 28 de zile de la un prim IM sau un IM recurent.¹¹ Diagnosticul ECG de suspiciune de reinfarctizare poate fi confundat cu modificările ECG evolutive inițiale. Reinfarctizarea trebuie luată în considerare când reapare supradenivelarea de segment ST mai mare sau egală cu Imm, sau dacă apare o nouă undă Q patognomonică în cel puțin 2 derivații concordante, mai ales când se asociază cu simptomatologie ischemică. De menționat că reparația supradenivelării de segment ST poate întâlnită în iminența

rupturii miocardice sau în cazurile de pericardită și ar trebui să ducă la reevaluarea diagnostică.

În cazul pacienților unde, pe baza semnelor și simptomelor clinice, este suspionată reinfarctizarea, se recomandă o determinare imediată a cTn. O a doua determinare ar trebui efectuată 3-6 ore mai târziu sau mai devreme (în condițiile existenței unor teste mai sensibili de cTn). Dacă valorile cTn sunt crescute, dar stabile, sau în scădere la momentul suspionării reinfarctizării, diagnosticul de IM necesită o creștere $>20\%$ a valorii cTn la cea de a doua determinare.⁷⁴ Dacă valoarea cTn inițială este normală, se aplică criteriile pentru un nou IM acut.¹²

16. INJURIA SAU INFARCTUL MIOCARDIC ASOCIAT PROCEDURILOR CARDIACE, ALTELE DECÂT REVASCULARIZAREA

Procedurile cardiace cum sunt intervențiile valvulare transcater pot cauza injurie miocardică fie prin traumatismul direct al miocardului fie prin crearea de regiuni de ischemie secundară obstrucției coronariene sau embolizării. Ablajia artimiilor implică injurie miocardică procedurală controlată, prin creșterea sau scăderea temperaturii locale a țesutului. Extensia injuriei miocardice procedurale poate fi evaluată prin determinări seriate de cTn. Creșteri ale valorilor cTn în acest context trebuie considerate injurie miocardică periprocedurală, nu etichetate ca infarct miocardic, doar dacă criteriile enzimatică și unul din criteriile auxiliare ale ischemiei miocardice acute pentru IM tip 5 sunt prezente.^{75,76}

17. INJURIA MIOCARDICĂ ȘI INFARCTUL ASOCIAT PROCEDURILOR NON-CARDIACE

IM perioperator este una din cele mai importante complicații în chirurgia majoră non-cardiacă, fiind asociată cu un prognostic negativ.^{77,78} Cei mai mulți pacienți care suferă un IM perioperator nu vor prezenta simptome de ischemie, ca și rezultat al anesteziei, sedării, sau medicației analgetice. Cu toate acestea, IM perioperator asimptomatic, este puternic asociat cu mortalitate la 30 de zile ca și IM simptomatic.^{77,78} Datele despre valorile de bază ale hs-cTn pot ajuta la identificarea pacienților care au valori cronic ridicate ale cTn anterior intervenției, ca și a celor care prezintă risc crescut în timpul și după procedura chirurgicală.^{79,80} Măsurarea valorilor hs-cTn din probe de sange recoltate postoperator au arătat că aproximativ 35%

din pacienți prezintă valori peste LS a percentilei 99, și 17% prezintă un trend ascendent indicând o injurie miocardică în evoluție.⁸¹ Pacienții care prezintă trend ascendent al valorilor hs-cTn prezintă un risc deosebit; creșterea valorilor, direct proporțională cu creșterea riscului.^{82,83}

Mecanismul fiziopatologic al IM perioperator este subiect în dezbateri. Este recunoscut faptul că perioada perioperatorie este caracterizată de creșterea metabolismului cardiac, care poate conduce la declașarea unui IM la pacienți cunoscuți cu BC stabilă.^{84,85} Astfel, investigația angiografică a identificat ischemia miocardică suplimentară ca și etiologie predominantă a IM perioperator,^{84,85} care, împreună cu creșterea și/sau scăderea valorilor cTn indică un IM tip 2.

Cu toate acestea, alte studii angiografice au detectat ruptura plăcii de aterom la ~50-60% din pacienții cu IM perioperator,^{86,87} care se încadrează pentru tipul I de IM. Pe de altă parte, leziunea miocardică perioperatorie, fără dovezi auxiliare de ischemie ce indică IM, reprezintă o complicație des întâlnită după chirurgia non-cardiacă, și este asociată substanțial cu mortalitate pe termen scurt și lung la un nivel cu IM perioperator.⁸³

Urmărirea valorilor cTn postoperator este recomandată pacienților cu risc crescut. Pentru a interpreta corect etiologia valorilor crescute postoperator, este necesară cunoașterea unei valori de bază preoperatorii, pentru a determina dacă creșterea valorii este apărută în context acut sau cronic. Totuși, diagnosticul de IM necesită, pe lângă valori crescute de cTn, dovada ischemiei miocardice care poate fi evidentă din perioada peri- și postoperatorie, de exemplu modificări de segment ST prin telemetrie/ECG, episoade repetate de hipoxie, hipotensiune, tahicardie sau dovezi imagistice ale IM. În absența dovezilor de ischemie miocardică acută, diagnosticul de injurie miocardică este mult mai adecvat. Cercetările aflate în desfășurare sugerează posibilitatea ca, procedurile intervenționale pot fi utilă în această situație clinică.

18. INJURIA MIOCARDICĂ SAU INFARCTUL ASOCIAȚ CU INSUFICIENȚA CARDIACĂ

În funcție de metodele folosite, valori la nivel de detecție până la valori clar ridicate ale cTn ca indicatori ai injuriei miocardice, pot fi identificate la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă și fracție de ejeecție păstrată.⁸⁸ Valori crescute ale hs-cTn, pot fi prezente la aproape toți pacienții cu IC, cu

un procent semnificativ depășind LS a percentilei 99, în mod particular pacienții cu sindroame severe de IC, cum ar fi episoadele acute de decompensare.⁸⁷

În afara tipului I de IM, au fost propuse mecanisme multiple, pentru a explica valorile crescute ale concentrației cTn de la valori detectabile la valori patologice, la pacienți cu IC.^{88,89} De exemplu, IM tip 2 poate apărea ca rezultat al creșterii presiunii transmurale, obstrucției microvasculare coronariene, disfuncției endoteliale, anemiei sau hipotensiunii.

Pe lângă IM tip I sau tip 2, a fost demonstrată experimental apoptoza cardiomiocitelor și autofagia acestora, datorată strech-ingului miocardic.

Toxicitatea celulară directă asociată inflamației, neurohormonilor circulanți și proceselor infiltrative se pot manifesta ca insuficiență cardiacă și valori anormale ale cTn, exprimate ca injurie miocardică. În final, a fost de asemenea sugerată ca și cauză a creșterii valorii cTn, exocitoza troponinei rapid eliberată din citosol în torentul sanguin din cardiomiocitele sub tensiune.⁸⁹

În contextul unui episod acut de decompensare cardiacă, valoarea cTn ar trebui întotdeauna dozată concomitent cu înregistrarea ECG, cu scopul identificării sau excluderii ischemiei miocardice ca și cauza precipitantă. În acest context, valorile crescute ale cTn trebuie interpretate ca o înaltă suspiciune pentru IM tip I, dacă este identificată o creștere sau o scădere semnificativa a acestor valori, mai ales dacă este acompaniată de discomfort toracic sau alte simptome sugestive de ischemie, și/sau modificări ischemice ECG nou identificate, sau pierderea funcționalității miocardului identificată în cadrul testelor non-invasive.

Se recomandă prudență în interpretarea dispneei, simptomul cardinal al IC acute, care poate fi un echivalent al ischemiei miocardice, dar în absența coroborării de dovezi ale unui mecanism coronarian. Anatomia coronariană poate fi cunoscută și aceste informații fi utilizate în interpretarea valorilor anormale ale cTn. Cu toate acestea, informații suplimentare - cum ar fi funcția renală, studiile de perfuzie miocardică, angiografia coronariană sau RMC - sunt adesea necesare pentru o mai bună înțelegere a cauzei valorilor cTn în afara limitelor normale.

19. SINDROMUL TAKOTSUBO

Sindromul Takotsubo (STT) poate mima un infarct miocardic și este identificat la aproximativ 1-2% din pacienții care se prezintă cu suspiciune de STEMI.⁹⁰ Apariția STT este frecvent declanșată de un stres fi-

zic sau emoțional intens, cum ar fi doliul. Peste 90% dintre pacienți sunt femei aflate în post menopauză. Complicațiile cardiovasculare apar în ~50% din cazurile cu STT și mortalitatea la pacienții spitalizați este similară cu cea a pacienților cu STEMI (4-5%), fiind cauzată de șocul cardiogen, rupturi ventriculare, sau aritmii maligne.⁹⁰ STT prezintă de obicei un tablou clinic similar cu SCA. Supradenivelarea de segment ST este frecventă (44%) dar extinderea supradenivelării de segment ST este de obicei predominantă în derivațiile laterale și precordiale, fără a respecta distribuția unei singure artere coronare. Subdenivelarea de segment ST apare la <10% din pacienți și de obicei după 12-24h; sunt observate frecvent unde T negative, simetrice și adânci și alungirea intervalului QTc.^{91,92}

Există de obicei creșteri tranzitorii ale nivelelor cTn (>95% din cazuri), dar valorile maxime observate sunt modeste, și contrastează cu teritoriul extins de modificări ECG și disfuncția de ventricul stâng (VS). Creșterea și scăderea valorilor cTn susțin diagnosticul de injurie miocardică, secundară unor concentrații crescute de catecolamine eliberate în torentul sanguin, cunoscute ca fiind determinante în eliberarea de cTn din cardiomiocite. Vasospasmul coronarian, strain-ul crescut de hipercontractilitatea miocardică, sau postsarcina ventriculară pot deasemenea contribui la ischemia miocardică. Diagnosticul de STT ar trebui suspionat atunci când manifestările clinice și modificările ECG sunt disproporționale cu gradul de creștere al valorii cTn și când distribuția tulburărilor de cinetică parietală VS nu se corelează cu distribuția unei singure artere coronare. Totuși, pentru confirmarea diagnosticului sunt frecvent necesare angiocoronarografia și ventriculografia stângă.

În cele mai multe cazuri, arterele coronare sunt normale angiografic, iar când BC este prezentă (~15% din cazuri), leziunile prezente nu sunt suficiente pentru a explica tiparul tulburărilor de cinetică parietală. Ventriculografia stângă și /sau ecocardiografia pot pune în evidență o varietate de tulburări de cinetică parietală ale VS incluzând akinezia sau hipokinezia din regiunea apicală (82% din pacienți), medioventriculară (14,6% din pacienți), bazală (2,2% din pacienți) sau focală (1,5% din pacienți) într-un tipar circumferențial ce depășește aria de distribuție a unei singure artere coronare. Semne ale edemului miocardic sunt frecvent întâlnite în faza acută prin imagistica RMC, iar CTG este de obicei absentă. Timpul de recuperare al funcției VS variază de la câteva ore la câteva săptămâni.⁹³ La 10-15% din pacienți, funcția cardiacă poate să nu revină la normal, cu persistența anormalității de funcție diastolică, de rezervă miocardică la efort sau de

tulburări de ritm, aspecte demonstrate la reevaluarea pe termen lung. În absența recuperării tulburărilor de cinetică parietală, CTG-RMC este recomandată pentru a exclude IM cu recanalizare spontană.

Diferențierea dintre IM și STT poate fi unori dificilă, în particular prin prezența concomitentă a BC (15% din registrul internațional Takotsubo).⁹¹ Două caracteristici suplimentare care sunt utile în diferențierea STT de IM acut sunt reprezentate de prelungirea intervalului QTc peste 500 ms în fază acută și recuperarea funcției VS pe parcursul a două-patru săptămâni. Există descrise cazuri rare, când IM și STT coexistă, de exemplu STT indus de IM sau STT cu ruptură secundară de placă de aterom, dar aceasta apare când tulburările de cinetică parietală sunt mai extinse decât teritoriul vascularizat de artera culprit și îndeplinesc criteriile și definiția STT.⁹⁴

20. INFARCTUL MIOCARDIC CU ARTERE CORONARE NON-OBSTRUCTIVE

Este recunoscută din ce în ce mai mult existența unui grup de pacienți cu IM cu artere coronare non-obstructive evidențiate angiografic (artere epicardice majore cu stenoze $\geq 50\%$ în diametru) motiv pentru care a fost introdusă o nouă entitate numită infarctul miocardic cu arterele coronare non-obstructive (MINOCA).⁹⁵⁻⁹⁶

Diagnosticul MINOCA, similar diagnosticului de IM, indică existența unui mecanism ischemic responsabil pentru injuria miocardică (excluzând cauze non-ischemice cum ar fi miocardita). Mai mult, diagnosticul de MINOCA presupune ca BC obstructivă să nu fie omisă accidental (ex. disecția spontană de arteră coronară). Prevalența MINOCA este estimată la 6-8% din pacienții diagnosticați cu IM, mai frecvent la femei decât la bărbați, mai frecvent la pacienți cu NSTEMI comparativ cu STEMI.⁹⁶⁻⁹⁸ Ruptura plăcii aterosclerotice și tromboza coronariană pot fi cauză a MINOCA, adică IM tip I. De asemenea, pe lângă alte cauze posibile, pot fi implicate spasmul coronarian și disecția spontană a arterei coronare (adică tipul 2 de IM). Metodele suplimentare de imagistică coronariană și testele funcționale pot fi utile pentru elucidarea mecanismului ischemic în MINOCA.⁴⁶

21. INJURIA ȘI/SAU INFARCTUL MIOCARDIC ASOCIAT BOLII RENALE

Mulți pacienți cu boală renală cronică (BRC) au valori crescute ale cTn.^{99,100} În cazul utilizării testelor de hs-

cTn, majoritatea pacienților cu boală renală în stadiu terminal vor prezenta valori crescute ale hs-cTn peste LS a percentilei 99.^{99,101} Este în particular cazul hs-cTnT a cărei valoare este mai frecvent crescută comparativ cu hs-cTnI.^{99,102} Prin utilizarea testelor hs-cTn, a fost evidențiat faptul că disfuncția renală este de obicei asociată cu patologia cardiovasculară.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Studiile autopsice au demonstrat că valorile crescute ale cTn au fost invariabil asociate cu injuria miocardică.¹⁵ Recent, a fost demonstrat un efect minor asupra clearance-ului renal al cTn când valorile sunt scăzute, dar nu ca răspuns la episoadele acute de leziuni miocardice.¹⁰⁵ Mecanismele includ creșterea presiunii intraventriculare, obstrucția coronariană microvasculară, anemia, hipotensiunea și posibil toxicitatea directă a statusului uremic asupra miocardului.⁸⁹ A fost demonstrată experimental apoptoza cardiomiocitelor și autofagia ca răspuns al stretching-ului miocardic.¹⁸ Astfel, creșterea valorilor de bază ale cTn este frecventă, iar pentru că reflectă injuria miocardică, aceste creșteri au o mare valoare prognostică.⁸⁹ Diagnosticul de IM la pacientul cu BRC și valori crescute ale cTn poate fi dificil în absența simptomelor sau modificărilor ECG ischemice. Cu toate acestea, studiile sugerează că determinările seriate ale cTn sunt la fel de eficiente în diagnosticul IM la pacienții cu BRC, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.¹⁰⁶ Dacă valoarea crescută a cTn este stabilă, iar sincronizarea evenimentului creează un profil de creștere sau scădere improbabil, nivelul ridicat, chiar substanțial, este probabil o manifestare a injuriei miocardice cronice. Nu este exclusă existența BC având în vedere corelația disfuncției renale cu BC. Dacă este prezent profilul de creștere sau scădere al cTn, atunci etiologia valorilor anormale ale acesteia poate fi prin supraîncărcarea acută de volum, IC congestivă, sau IM. Identificarea unui profil de creștere sau de scădere acompaniat de simptome ischemice, prezența de noi modificări ECG de tip ischemic, sau pierderea viabilității miocardice observată prin tehnici imagistice, face probabil un diagnostic de IM acut. În cazul acestor pacienți nu există date care să sugereze necesitatea unor valori diferite de criterii enzimatiche cTn. Uneori, pot fi necesare metode imagistice suplimentare pentru a stabili diagnosticul adecvat. Ar trebui subliniat faptul că în cazul pacientului cu BRC prezentarea tardivă după instalarea durerii toracice, ar putea face dificilă observarea creșterii și/sau scăderii valorilor cTn pe termen scurt, în mod particular când valoarea de baza a acestuia este crescută. O astfel de situație nu ar trebui să excludă diagnosticul de IM când semnele clinice sunt evidente.

22. INJURIA ȘI/SAU INFARCTUL MIOCARDIC LA PACIENTUL CRITIC

Creșteri ale valorilor cTn sunt frecvente la pacienții din secțiile de terapie intensivă și sunt asociate cu un prognostic nefavorabil, indiferent de starea patologiei subiacente.^{107,108} Unele creșteri ale valorii cTn pot reflecta un infarct miocardic de tip 2, datorat BC pre-existente și creșterii necesarului miocardic de oxigen¹⁰⁹, în timp ce la alți pacienți, IM tip I poate apărea ca urmare a ruperii plăcilor de aterom, cu tromboza arterei coronare. Alți pacienți pot prezenta creșteri ale valorii cTn însoțite de scăderi marcate ale FE ca rezultante a sepsisului cauzat de endotoxine, ulterior cu recuperarea completă a funcției miocardice și FE normală, odată cu tratarea sepsisului.

Pentru clinicianul care tratează un pacient critic cu afectare unică sau disfuncție multiplă de organe, este o provocare frecventă stabilirea planului de tratament, atunci când pacientul prezintă valori crescute ale cTn.

Odată cu recuperarea pacientului din starea critică, judecata clinică va dispune indicația, modul și extinderea investigațiilor ulterioare a BC sau a bolii structurale.¹¹⁰

23. ABORDAREA BIOCHIMICĂ ÎN DIAGNOSTICUL INJURIEI MIOCARDICE ȘI A INFARCTULUI MIOCARDIC

cTnI și cTnT sunt markerii serologici recomandați pentru a confirma sau infirma injuria miocardică, definind astfel IM și diferitele sale subtipuri.^{12,22,23,31} Detectarea creșterii și/sau scăderii valorii cTn este esențială și este o componentă cheie rapidă alături de alte elemente ale evaluării clinice pentru stabilirea diagnosticului de IM acut. Criteriile de confirmare ale creșterii patologice între două determinări seriate ale cTn depind de test, și sunt într-o continuă evoluție. O perspectivă ideală a cineticii troponinei la pacienții cu IM acut este evidențiată în Figura 7.

Trebuie luat în considerare faptul că datorită eliberării markerilor serologici, substanțial dependentă de fluxul sanguin,^{111,112} există o variabilitate semnificativă a timpului necesar atingerii valorii maxime (viteză), a timpului în care o valoare normală depășește LS a percentilei 99 sau momentul când poate fi observată o schimbare a profilului valorilor. Abilitatea de a defini o modificare a profilului va depinde de asemenea de sincronizare. De exemplu, în apropierea valorilor maxime, poate fi dificilă identificarea unui profil în schimbare. În mod similar curba pantei descendente

timp-concentrație este mult mai lentă comparativ cu panta ascendentă. Aceste aspecte trebuie luate în considerare în definirea prezenței sau absenței unui profil modificat. În plus, este important de stabilit că o anumită modificare este mai mare decât valoarea care poate fi anticipată numai prin variabilitate. Aceasta este definită pentru testele convenționale de cTn ca o creștere mai mare sau egală cu de trei ori deviația standard raportat la valoarea de referință a unui test individual.^{12,22} Pentru testele hs-cTn, deasemenea, trebuie luată în considerare variația biologică. În cele mai multe studii, variația cumulată analitică și biologică, se situează în intervalul 50-60%. Este motivația pentru care acest procentaj a fost sugerat pentru utilizare, atunci când valorile de bază inițiale sunt \leq decât LS a percentilei 99.^{23,31,113} Totuși, pentru indivizii cu o valoare inițială care depășește LS a percentilei 99, o modificare mai mică pe parcursul măsurătorilor seriate este suficientă pentru a obține o sensibilitate clinică crescută. Ca o consecință, în această situație, consensul experților a recomandat utilizarea unor modificări peste 20% în determinări seriate.²²

Modificările absolute sunt dependente de teste, dar par a fi superioare față de modificările procentuale din cadrul testelor hs-cTn,¹¹⁴ și în unele studii, aceasta este mai aparentă în situațiile în care valoarea inițială este crescută. Utilizarea unui criteriu de modificare fixă absolută a valorii, se traduce printr-un procent mai mic sau o modificare relativă întrucât valorile absolute cresc și prin urmare, asigură o sensibilitate mai mare.¹¹³⁻¹¹⁵ Utilizarea unui profil dinamic este importantă pentru a permite clinicianului să diferențieze o creștere a cTn peste LS a percentilei 99, ca fiind acută sau cronică.

Utilizarea unor criterii mai puține decât variația analitică și biologică cumulată, se va reduce specificitatea clinică a testelor hs-cTn.^{113,116} Pentru testele de hs-cTn este de asemenea obligatorie o eroare $\leq 10\%$ a coeficientului de variație (CV) a limitei superioare a percentilei 99.³¹ utilizarea unor teste non-hs-cTn care nu au o eroare definită ca mai sus, face dificilă determinarea unei modificări seriate semnificative, dar nu produce rezultate fals pozitive. Teste cu coeficienți de variație între 10-20% sunt acceptabile pentru utilizarea clinică. Cu toate acestea teste cu CV mai mare cu 20% decât LS a percentilei 99 nu trebuie utilizate.¹¹⁷

Dacă nu este disponibil un test cTn, cea mai bună alternativă o reprezintă dozarea cantitativă a CK-MB. La fel ca și pentru cTn, o creștere a valorii CK-MB este definită ca fiind o valoare peste LS a percentilei 99, care este stabilită ca fiind nivelul de decizie pentru

stabilirea diagnosticului de IM. Valorile CK-MB trebuie adaptate sexului.¹¹⁸

24. PROBLEME ANALITICE ALE TROPONINELOR CARDIACE

Sensibilitatea analitică (limita de detecție – LD) a diferitelor teste de cTnI și cTnT variază de 10 ori.^{31,119} În absența standardizării, valorile unui test nu pot fi direct comparate cu valorile altui test. Mai mult valorile pot fi diferite între generații de teste,¹²⁰ iar diferențele pot să apară atunci când aceeași reactivi sunt utilizați cu echipamente diferite.¹²¹ Astfel, atunci când există întrebări referitoare la detalii analitice, clinicienii trebuie să cunoască valorile de referință ale testelor locale și să caute informații de încredere, cele disponibile pe site-ul Federației Internaționale de Chimie Clinică și Medicină de Laborator (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, <http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-tf-cb/>). Ghidurile actuale adaptează toate testele, fie hs-cTn, metode convenționale cTn sau "point of care" (POC) cTn. Testele hs-cTn sunt capabile să măsoare valori relativ mici și documentează creșteri mici peste LS a percentilei 99, comparativ cu un număr mare de teste convenționale și POC cTn, care nu pot detecta creșteri mici cuprinse în intervalul de referință sau puțin deasupra LS a percentilei 99; în acest mod rezultă diferențe substanțiale în ceea ce privește frecvența evenimentelor bazate doar pe rezultatele testului cTn utilizat. Aceste diferențe sunt amplificate când se folosesc multipli ai LS ai percentilei 99. În momentul de față ghidurile IFCC susțin conceptul prin care testele hs-cTn sunt diferite de testele convenționale sau de testele POC de determinare a cTn, prin abilitatea de a măsura cTn peste LD a testului la un număr mai mare sau egal cu 50% din indivizii sănătoși.^{31,118,119,122} Aceasta permite o estimare grosieră a sensibilității testului. Este recomandat ca valorile cTn pentru teste să fie raportate sub formă de numere întregi, în nanograme per litru pentru a evita problemele de interpretare asociate cu zerouri multiple și zecimale, care de multe ori pot duce la confuzie.³¹ Clinicienii ar trebui să evite combinarea unităților de măsură utilizate de testele contemporane cu cele ale testelor de hs-cTn. Toate testele, inclusiv cTn, prezintă unele probleme analitice care conduc la rezultate fals pozitive sau fals negative, dar acestea sunt rare ($<0,5\%$).²² Aceste probleme sunt mai puțin frecvente la testele de hs-cTn.²³

Variația biologică și analitică cumulată a testelor de hs-cTn se situează în intervalul 50-60%.¹²³ Când valorile sunt ridicate, variația analitică este mai mică și o valoare de 20% poate fi utilizată pentru a determina stabilitatea valorilor în contextul clinic adecvat. De exemplu, modificările ar putea să fie greu observate într-o perioadă scurtă de timp la pacienții care se prezintă precoce după debutul simptomelor de IM acut, la cei care se prezintă tardiv și sunt pe panta descendentă a curbei timp-concentrație, și la cei a căror valoare se află aproape de valoarea maximă, de unde pot tranzita de la un tipar de creștere la un tipar de scădere a valorilor.^{113,123}

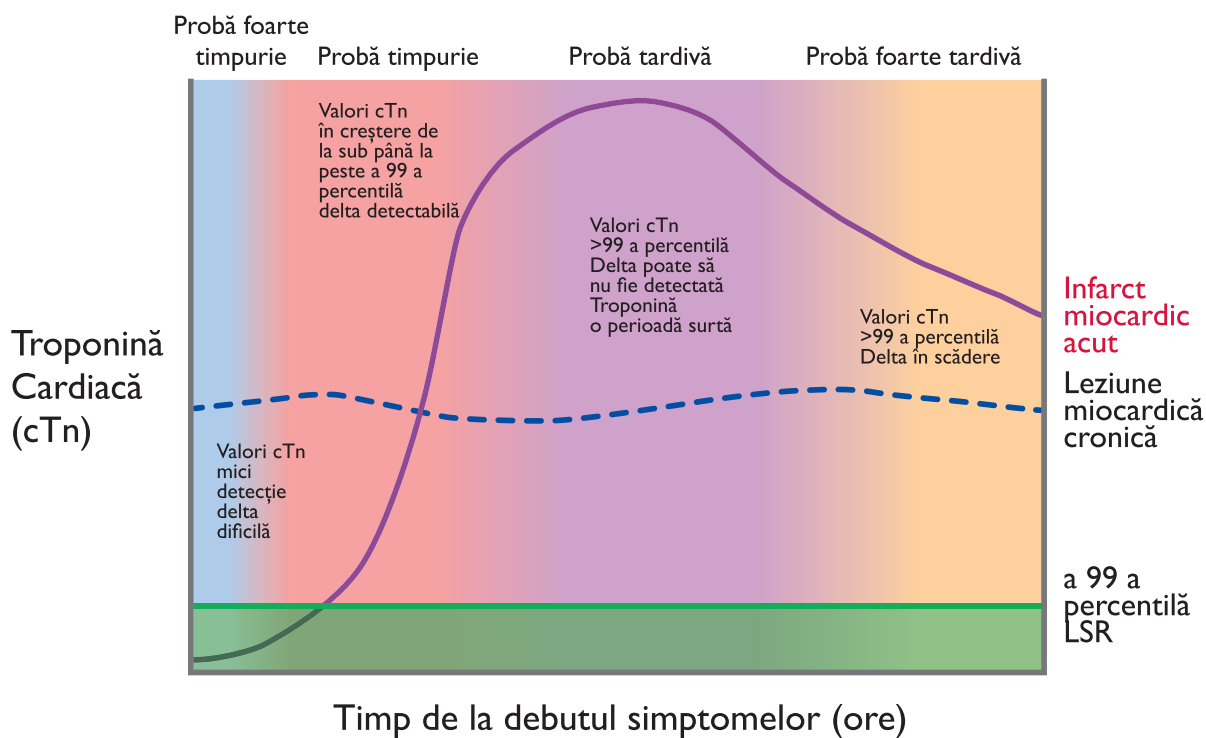
25. LIMITA SUPERIOARĂ DE REFERINȚĂ A PERCENTILEI 99

Limita superioară a percentilei 99 este concepută ca fiind nivelul de decizie pentru prezența injuriei miocardice și trebuie determinată pentru fiecare test cu materiale de control al calității, folosite ca limita superioară pentru a aprecia imprecizia acestuia. LS a percentilei 99 pentru diferitele teste cTn utilizate în practica clinică și în cercetare pot fi găsite inserate pe ambalajul producătorului, fie în publicațiile evaluate colegial și pe pagina web IFCC.¹¹⁸⁻¹²⁰ Clinicienii ar trebui să cunoască faptul că pentru toate testele cTn, inclusiv testele de hs-cTn, nu există încă o opinie expertă sau un consens referitor la criteriile specifice de definire a LS a percentilei 99.¹²⁴ ESC susține ghidurile IFCC în problemele tehnice legate de testele hs-cTn incluzând modul de design al studiilor pentru a determina limita superioară a percentilei 99.¹¹⁹ Ghidurile includ biomarkerii clinici sau surogați pentru screening, de care ar putea să fie nevoie pentru o mai bună definire a LS a percentilei 99 și metodele statistice care pot fi aplicate, dar nu includ o cerință pentru imagistica cardiacă.¹¹⁹ Screeningul subiecților aparent sănătoși cu metode imagistice a arătat o scădere a LS a percentilei 99, dar nu este o practică standard pentru a fi utilizată de industria diagnosticului *in vitro*.^{124,125} Prin urmare există posibilitatea unor valori fals negative utilizând LS a percentilei 99, raportată de producător. Testele hs-cTn au demonstrat modificări către valori mai mari ale LS a percentilei 99, la asocierea cu comorbidități și vârsta peste 60 de ani.^{101,125-127} Totuși, în prezent, în practica clinică, nu sunt recomandate punctele de referință dependente de vârstă. În schimb, pentru diagnosticul injuriei miocardice acute, inclusiv IM, clinicienii ar trebui să se bazeze pe modificarea valorilor cTn la măsurători seriate. Valori semnificativ mai mici sunt

observate la femei comparativ cu bărbații, astfel LS a percentilei 99 specifică fiecărui sex sunt recomandate pentru determinarea hs-cTn.^{31,118-120} Pentru unele teste hs-cTn, au fost raportate valori limită specifice pe sexe, în rafinarea informațiilor diagnostice și prognostice la pacienții cu IM acut posibil.^{128,129} Totuși, există controverse dacă această abordare aduce informații adiționale valoroase pentru toate testele hs-cTn.¹³⁰

26. CRITERII OPERAȚIONALE PENTRU INJURIA ȘI INFARCTUL MIOCARDIC

Probele de sânge pentru măsurarea cTn trebuie obținute la prima evaluare (desemnată ca ora 0) și repetată la 3-6 ore mai târziu, sau mai devreme pentru testele hs-cTn. Intervalul de prelevare va influența limita clinică de bază și cea ce urmează a fi interpretat ca o creștere sau o scădere patologică a biomarker-ului. Prelevarea de sânge în scopul retestării cTn peste limita de 6 ore poate fi necesară în cazul apariției altor episoade ischemice sau la pacienții cu risc crescut. Pentru stabilirea diagnosticului de IM acut, este necesară creșterea și/sau scăderea valorilor cTn cu cel puțin o valoare peste percentila 99, asociată cu o probabilitate crescută, clinică și/sau ECG, de ischemie miocardică. Testele hs-cTn scurtează timpul diagnostic pentru mulți pacienți cu debut simptomatic până la 3 h, dar există încă pacienți care se prezintă târziu (la 6 h).¹³¹ Mai mult, unii pacienți cu injurie miocardică acută care se prezintă tardiv de la debutul IM acut (>12-18 h) și care se află pe panta descendentă a curbei timp-concentrație, pot necesita perioade mai lungi de timp pentru detectarea modificării nivelurilor hs-cTn.¹³¹ În plus, trebuie remarcat faptul că odată cu implementarea testelor de cTn și hs-cTn, frecvența anginei instabile va scădea și frecvența diagnosticului de NSTEMI va crește.^{132,133} Magnitudinea acestor modificări utilizând testul hs-cTn au fost raportate în intervalul 18-30%.¹³⁴ Presupunând evaluarea adecvată ca timp de debut a simptomelor, ischemia acută ar trebui să determine o modificare a hs-cTn; cu toate acestea, există pacienți la care este dificil să se stabilească momentul apariției simptomelor. Astfel, în ciuda disconfortului toracic tipic, acești pacienți pot avea valori nemodificate ale hs-cTn. Alți pacienți cu simptome sugestive pentru angina instabilă pot avea valori crescute ale hs-cTn ca rezultat al bolii cardiace structurale cu sau fără ischemie miocardică acută. Acest grup de pacienți poate fi greu de deosebit față de pacienții care prezintă NSTEMI cu prezentare tardivă și cu un declin lent al valorilor troponinei, care pot fi



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 7. Evoluția cineticii rapide a cTn la pacienți cu injurie miocardică acută (inclusiv infarct miocardic acut). Timpul de eliberare în sânge a biomarkerului este dependent de fluxul sanguin și de precocitatea prelevării probelor sanguine din momentul debutului simptomelor. Din acest motiv, variațiile minore sunt dificil de interpretat din punct de vedere diagnostic. De asemenea, prezența multor afecțiuni asociate determină creșterea valorilor cTn, dar în special a hs-cTn, astfel încât ascensionarea acestora poate fi prezentă la debut chiar și la pacienții cu infarct miocardic care se prezintă precoce după apariția simptomelor. Modificările valorilor cTn sau delta pot fi utilizate pentru diferențierea episoadelor acute de cele cronice (vezi figura de mai sus). Valori crescute ale cTn pot fi frecvent detectate la câteva zile după un episod acut. cTn = troponina cardiacă.

observate la pacienții cu prezentare tardivă.¹³¹ În cele din urmă, unii pacienți pot manifesta un trend modificat al valorilor troponinei cu o magnitudine care nu depășește valoarea delta sugerată pentru diagnostic, sau care nu reușesc să facă dovada unei valori mai mare decât LS a percentilei 99. Acesta este un grup de pacienți care merită o examinare atentă deoarece pot prezenta un risc crescut. Selecția acestor pacienți poate fi realizată doar pe baza evaluării clinice.

Cazurile care prezintă valori foarte scăzute ale hs-cTn de la prezentare sau lipsa oricărei modificări și valori normale ale hs-cTn într-o perioadă de 1-2 ore de la prezentare exclud prezența unei leziuni miocardice acute și, de asemenea, a unui IM. O strategie de excludere bazată pe un singur eșantion cu o valoare foarte scăzută (în multe cazuri limita de detecție a testului) are o sensibilitate înaltă pentru injuria miocardică și prin urmare o valoare predictivă înaltă negativă pentru a exclude infarctul miocardic.¹³⁵

Această strategie nu trebuie utilizată la pacienții care se prezintă precoce, la <2 ore de la apariția dis-

confortului toracic. Unele studii indică faptul că abordarea cu un singur eșantion oferă sensibilitate optimă și acuratețe predictivă negativă la pacienți de altfel cu risc scăzut și la cei cu ECG normal.¹³⁶⁻¹³⁸ Cu toate acestea, o preocupare este reprezentată de perioadele foarte scurte de excludere în care precizia testelor nu poate permite identificarea micilor diferențe.¹³⁹⁻¹⁴² Aceste criterii nu au fost și nu trebuie aplicate pacienților cu creșteri ale hs-cTn.

Specificitatea clinică și valoarea predictivă pozitivă a unor astfel de abordări de eșantionare la 1-2 ore pentru confirmarea IM sunt limitate de proporția substanțială a indivizilor care îndeplinesc criteriile biochimice propuse, cu alte diagnostice decât IM.^{136,141} Astfel, utilizarea unei protocol de rapid de confirmare/infirmare a IM nu scutește medicul să considere alte cauze de injurie miocardică acută.¹⁴² Suplimentar, luând în considerare un spectru larg de pacienți – cei cu prezentare atipică, cei cu boală renală cronică și bolnavii critici, este necesar de a modifica limitele valorilor enzimice utilizate. Astfel de pacienți au fost

excluși din majoritatea studiilor de evaluare desfășurate în departamentul de urgență.^{108,136,142}

Demonstrarea unui model de creștere și/sau scădere este necesară pentru a distinge injuria acută de afecțiunile cronice asociate cu boli cardiace structurale care au creșteri cronice ale valorilor de cTn. De exemplu, pacienții cu insuficiență renală^{99,144,144} sau cu hipertrofie ventriculară stângă¹⁴⁵ pot prezenta creșteri cronice semnificative ale valorilor cTn. Aceste creșteri pot fi marcante, dar nu se modifică imediat în analize seriate. Cu toate acestea, la pacienți cu risc prealabil ridicat de IM care se prezintă tardiv după debutul simptomelor, poate fi observat tardiv un model asemănător.¹⁴⁶ Acești pacienți care au valori cTn în partea descendentă a curbei concentrației-timp au un declin lent al valorii cTn (Figura 7). Așadar detectarea unui profil variabil într-o perioadă scurtă de timp poate fi dificilă.¹¹⁷ În funcție de extinderea injuriei miocardice, valorile cTn pot staționa deasupra LS a percentilei 99 pentru o perioadă mai lungă de timp.^{22,23} O valoare cTn crescută deasupra LS a percentilei 99, cu sau fără o modificare dinamică a valorilor sau în absența dovezilor clinice de ischemie, ar trebui să determine o investigație suplimentară a altor cauze diagnostice asociate cu injurie miocardică. (vezi Tabelul 1)

27. DIAGNOSTICUL ELECTROCARDIOGRAFIC AL INFARCTULUI MIOCARDIC

Electrocardiograma este parte integrantă din procesul diagnostic al pacienților cu suspiciune de infarct miocardic și trebuie efectuată și interpretată cu promptitudine (în maxim 10 minute) după primul contact medical.^{47,147} Electrocardiograma efectuată în pre-spital reduce timpul de diagnostic și tratament, putând facilita triajul pacienților cu STEMI către spitalele cu laborator de cateterism cardiac în intervalul de timp recomandat (120 min de la diagnosticul STEMI).^{46,148} Ischemia miocardică acută este adesea asociată cu modificări dinamice ale electrocardiogramei, iar efectuarea de ECG-uri seriate poate furniza informații critice, în special când electrocardiograma efectuată la prezentarea este non-diagnostică. Înregistrarea mai multor ECG-uri standard la intervale de 15-30 de minute în primele 1-2 ore sau utilizarea înregistrării ECG 12 derivații continue asistată de calculator (dacă este disponibilă) pentru detectarea modificărilor dinamice este utilă pentru pacienții cu simptome persistente sau recurente sau cu o electrocardiogramă inițială non-diagnostică.¹⁴⁹ Înregistrările ECG seriate

sau continue pot fi utile în determinarea reperfuziei sau reocluziei coronariene. Reperfuzia este de obicei asociată cu o reducere mare și promptă a supradenivelării segmentului ST.

Modificări mai accentuate ale segmentului ST sau inversiuni ale undelor T care apar în mai multe derivații/teritorii sunt asociate cu un grad mai mare de ischemie miocardică și cu un prognostic mai grav. De exemplu, subdenivelarea segmentului ST >1 mm în șase derivații, care poate fi asociată cu supradenivelarea segmentului ST în derivațiile aVR sau VI, și alterare hemodinamică, este o dovadă sugestivă a bolii coronariene multivasculare sau a trunchiului arterei coronare stângi. Undele Q patologice cresc riscul prognostic. Alte semne ECG asociate cu ischemia miocardică acută includ aritmiile cardiace, blocurile de ramură intraventriculare, întârzieri ale conducerii atrioventriculare și scăderea amplitudinii undelor R în derivațiile precordiale (o constatare mai puțin specifică). Electrocardiograma în sine este deseori insuficientă pentru diagnosticul ischemiei miocardice acute sau infarctul, deoarece modificări ale segmentului ST pot fi întâlnite și în alte patologii, cum ar fi pericardita acută, hipertrofia ventriculului stâng (HVS), blocul de ramură stângă (BRS), sindromul Brugada, sindromul Takotsubo, precum și în sindroamele de repolarizare precoce.¹⁵⁰ O electrocardiogramă anterioară este adesea utilă pentru a distinge modificările noi comparativ cu cele cronice, dar nu ar trebui să întârzie decizia de tratament.

Supradenivelarea convexă prelungită a segmentului ST nou apărută, în special atunci când este asociată cu subdenivelarea reciprocă a segmentului ST, reflectă de obicei ocluzia coronariană acută și are ca rezultat leziunea miocardică cu necroză. Modificările reciproce pot ajuta la diferențierea STEMI de pericardită sau de modificări de repolarizare precoce. Ca și în cardiomiopatie, undele Q pot apărea datorită fibrozei miocardice în absența bolii coronariene. Unele dintre manifestările precoce ale ischemiei miocardice sunt reprezentate de modificări tipice ale segmentului ST și a unei T. Amplitudinea crescută, hiperacută a undelor T, cu unde T simetrice, proeminente în cel puțin două derivații continue, este un semn precoce care poate preceda supradenivelarea segmentului ST. În general, apariția undelor Q noi indică necroza miocardică, care debutează la câteva minute/ore după injuria miocardică. Undele Q tranzitorii pot fi observate în timpul unui episod de ischemie acută sau (rar) în timpul unui infarct miocardic cu reperfuzie reușită. Tabelul 2 prezintă criteriile undei T și a segmentului ST (ST-T)

sugestive pentru ischemia miocardică acută care pot/nu pot ghida diagnosticul de infarct miocardic.

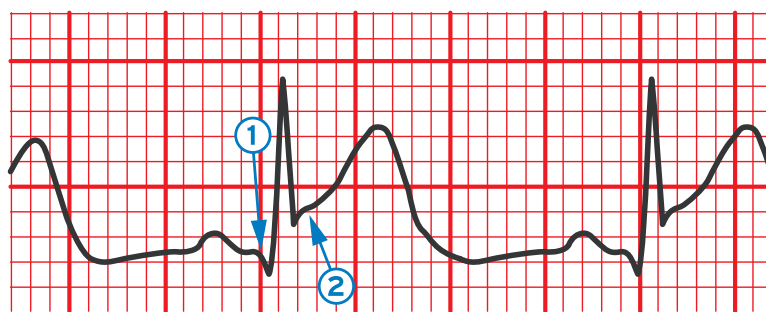
Punctul J (joncțiunea dintre sfârșitul complexului QRS și începutul segmentului ST) este utilizat pentru a determina magnitudinea elevării segmentului ST utilizând debutul complexului QRS ca punct de referință. La pacienții cu o linie izoelectrică stabilă, segmentul TP (intervalul izoelectric) este o metodă mai precisă pentru a evalua amploarea elevării segmentului ST și pentru a diferenția pericardita (subdenivelarea PTa) de ischemia miocardică acută. Tahicardia și supradenivelarea liniei izoelectrice sunt frecvente în context acut și pot face dificilă această diferențiere. Prin urmare, se recomandă începutul QRS ca punct de referință pentru determinarea punctului J (Figura 8).

Pentru a fi catalogată ca fiind ischemică, o supradenivelare nou apărută sau presupusă a fi nouă, a punctului J trebuie să fie ≥ 1 mm (1 mm = 0,1 mV) în toate derivațiile cu excepția V2 și V3. La bărbați sănătoși cu vârsta sub 40 de ani, înălțimea punctului J poate fi până la 2,5 mm în derivațiile V2 sau V3, dar scade odată cu creșterea vârstei. Diferențele de sex necesită valori de referință distincte pentru femei, deoarece supradenivelarea punctului J la femeile sănătoase în derivațiile V2 și V3 este mai mică decât la bărbați.⁵

Criteriile din tabelul 2 necesită ca modificările segmentului ST să fie prezente în două sau mai multe derivații continue. De exemplu, o supradenivelare ≥ 2 mm a segmentului ST în derivația V2 și ≥ 1 mm în derivația V1 ar îndeplini criteriile pentru modificări patologice în două derivații continue la un bărbat ≥ 40 de ani. Cu toate acestea, o supradenivelare a segmentului ST ≥ 1 și < 2 mm observată doar în derivațiile V2 și V3 la bărbați (sau $< 1,5$ mm la femei), poate fi normală.

Trebuie notat faptul că modificările mai mici ale segmentului ST sau inversarea undelor T decât cele descrise în tabelul 2 pot reprezenta de asemenea un răspuns de ischemie miocardică acută. La pacienții cu probabilitate cunoscută sau foarte probabilă de boală coronariană, contextul clinic este esențial pentru a spori specificitatea acestor rezultate.

Absența supradenivelării segmentului ST în derivațiile precordiale, prezența undelor T proeminente, simetrice, ascuțite în derivațiile precordiale, subdenivelarea segmentului ST > 1 mm la punctul J în derivațiile precordiale, și, în cele mai multe cazuri, supradenivelarea segmentului ST (> 1 mm) în aVR, inversarea simetrică, adâncă (> 2 mm) a undelor T în derivațiile precordiale anterioare, sunt asociate cu ocluzia semnificativă a arterei descendente anterioare (ADA).¹⁵¹⁻¹⁵³



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 8. Electrocardiogramă cu exemplificarea supradenivelării de segment ST. Apariția inițială a unei Q este marcată de săgeata 1 și servește ca punct de referință și săgeata 2 indică începutul segmentului ST sau a punctului J. Diferența dintre cele două marchează magnitudinea modificării. Este necesar ca măsurarea ambelor săgeți să fie realizată din partea superioară a liniei traseului electrocardiografic.

Tabel 2. Manifestări electrocardiografice sugestive pentru ischemia miocardică acută (în absența hipertrofiei ventriculare stângi și a blocului de ramură)

Supradenivelare de segment ST

Supradenivelare de segment ST nou apărută în două derivații contigue cu ≥ 1 mm în afară de derivațiile V2-V3 în care valoarea trebuie să fie : ≥ 2 mm la bărbați ≥ 40 ani și $\geq 2,5$ mm la bărbați < 40 de ani, sau $\geq 1,5$ la femei indiferent de vârstă.^a

Subdenivelare de segment ST și inversarea undelor T

Subdenivelare orizontală sau descendentă a segmentului ST $\geq 0,5$ mm în 2 derivații contigue și/sau inversarea undelor T > 1 mm în două derivații contigue cu unde R proeminente sau raportul R/S > 1 .

a Atunci când magnitudinea supradenivelării punctului J din derivațiile V2 și V3 sunt înregistrate pe o electrocardiogramă anterioară, se va considera ca fiind un răspuns ischemic o nouă supradenivelare a punctului J 1 mm (comparativ cu electrocardiograma anterioară). Pentru blocurile de ramură, consultați secțiunea de mai jos.

Supradenivelarea segmentului ST în aVR >1 mm poate să însoțească un infarct miocardic STEMI anterior sau inferior și se asociază cu o mortalitate crescută la 30 de zile.¹⁵⁴ Embolia pulmonară, procesele intracranienne, dezechilibrul electrolitic, hipotermia sau pericardita pot avea ca rezultat modificări ale segmentului ST și a undei T și ar trebui luate în considerare în diagnosticul diferențial al infarctului miocardic.

Diagnosticul ECG al infarctului atrial trebuie suspectat în contextul infarctului ventricular (în special atunci când este implicat ventriculul drept) dacă supradenivelări mici, tranzitorii și subdenivelări reciproce ale segmentului PR (PTa) sunt asociate cu modificarea morfologiei undei P.

28. APLICABILITATEA DERIVAȚIILOR SUPLIMENTARE ALE ELECTROCARDIOGRAMEI

Derivațiile suplimentare, precum și înregistrările ECG seriate, trebuie efectuate la pacienții care prezintă durere toracică ischemică și o electrocardiogramă inițială non-diagnostică.^{155,156} Evidențierea ischemiei miocardice în zona de vascularizație a arterei circumflexe este adesea neobservată. Subdenivelarea izolată a segmentului ST $\geq 0,5$ mm în derivațiile V1-V3 poate indica ocluzia arterei circumflexe și poate fi cel mai bine evidențiată folosind derivațiile posterioare la nivelul celui de-al cincilea spațiu intercostal (V7 la nivelul liniei axilare posterioare stângi, V8 nivelul liniei medio-scapulare stângi și V9 la nivelul liniei paraspinale stângi). Înregistrarea ECG în aceste derivații este recomandată la pacienții cu suspiciune clinică ridicată de ocluzie acută a arterei circumflexe (de ex. ECG non-diagnostic inițial sau subdenivelarea segmentului ST în derivațiile V1-V3).¹⁵⁶ Este recomandată o limită de 0,5 mm a supradenivelării ST în derivațiile V7-V9; specificitatea este crescută utilizând o limită ≥ 1 mm a supradenivelării ST și această limită trebuie folosită la bărbații cu vârsta sub 40 de ani. Subdenivelarea segmentului ST în derivațiile V1-V3 poate sugera ischemia miocardică infero-bazală (denumită anterior infarct posterior), în special atunci când partea terminală a

undei T este pozitivă (echivalentul supradenivelării de segment ST); totuși, această modificare nu este specifică.

La pacienții cu infarct miocardic inferior și cu suspiciune de infarct miocardic de ventricul drept, derivațiile aVR sau VI pot prezenta o supradenivelare a segmentului ST ≥ 1 mm. În aceste cazuri trebuie efectuată înregistrarea precoce a ECG folosind derivațiile drepte V3R și V4R, deoarece supradenivelarea segmentului ST $\geq 0,5$ mm (≥ 1 mm la bărbați <30 de ani) oferă criterii de susținere pentru diagnostic.¹⁵⁷ Modificările apărute în derivațiile precordiale drepte pot fi tranzitorii, iar absența modificărilor ECG în derivațiile V3R și V4R nu exclude infarctul de ventricul drept. În acest context clinic poate fi utilă imagistica miocardică.

29. DETECȚIA ELECTROCARDIOGRAFICĂ A INJURIEI MIOCARDICE

Nu este posibilă diferențierea inițială ECG a leziunilor de injurie miocardică acută sau cronică de cele secundare ischemiei miocardice acute. Apariția rapidă a modificărilor ECG dinamice care se temporar se suprapun cu manifestările clinice poate fi utilă în diagnosticul unei ischemii miocardice la un pacient simptomatic cu valori crescute ale cTn, care va dezvolta un IM. Cu toate acestea, anomaliile ECG sunt, de asemenea, frecvente la pacienții care prezintă leziuni miocardice, de exemplu, miocardită sau sindrom Takotsubo.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

30. INFARCTUL MIOCARDIC ÎN ANTECEDENTE SAU SILENȚIOS/NERECUNOSCUȚ

Criteriile undei Q asociate cu infarctul miocardic și un risc relativ crescut de deces sunt ilustrate în tabelul 3 și sunt cuprinse în algoritmi de codificare a undelor Q, cum ar fi Minnesota Code și WHO MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (MONICA).^{11,161,162}

Specificitatea diagnosticului electrocardiografic al IM este cea mai mare atunci când undele Q apar în

Tabel 3. Modificări electrocardiografice asociate cu infarctul miocardic vechi (în absența hipertrofiei ventriculare stângi și a blocului de ramură stângă)

Orice undă Q în derivațiile V2-V3 >0,02 s sau QS în derivațiile V2-V3.

Undă Q $\geq 0,03$ s și adâncime ≥ 1 mm sau complex QS la derivațiile I, II, aVL, aVF sau V4-V6 în oricare două derivații contigue (I, aVL, V1-V6, II, III, aVF).^a

Undă R >0,04 s în V1-V2 și R/S >1 cu undă T concordantă pozitivă în absența defectului de conducere.

^a Aceleași criterii sunt folosite pentru derivațiile suplimentare V7-V9. s = secunde.

mai multe derivații sau grupuri de derivații sau au durată $>0,04$ s. Probabilitatea IM este crescută atunci când undele Q sunt asociate cu modificări ST sau modificări ale undelor T în aceleași derivații; de exemplu, undele Q mici $\geq 0,02$ s și $<0,03$ s care sunt ≥ 1 mm sunt sugestive pentru IM vechi dacă sunt însoțite de unde T inversate în același grup de derivații. Tehnicile imagistice non-invasive oferă, de asemenea, dovezi importante de susținere a IM vechi. În absența unor cauze non-ischemice, subțierea peretelui miocardic, cicatricea sau reducerea cineticii parietale diagnosticate prin ecocardiografie, scintigrafie de perfuzie miocardică (MPS), tomografie computerizată cu emisie de fotoni individuali (SPECT), tomografie cu emisie de pozitroni (PET) sau cu imagistică prin rezonanță magnetică oferă dovezi importante privind IM vechi, în special atunci când criteriile ECG sunt echivoce.

Pacienții asimptomatici care dezvoltă criterii de infarct miocardic - noi unde Q în timpul monitorizării ECG de rutină sau prezintă dovezi de IM prin imagistică cardiacă care nu pot fi atribuite direct unei proceduri de revascularizare coronariană sau unui sindrom coronarian acut ar trebui să fie încadrați ca pacienți cu «IM silențios sau nerecunoscut». În studiile în care a fost aplicată analiza EKG seriată, IM silențios sau nerecunoscut a reprezentat 9-37% din toate evenimentele de infarct miocardic nefatale și a fost asociat cu un risc semnificativ crescut de mortalitate.^{163,164} Plasarea necorespunzătoare a electrozilor, anomaliile QRS sau erorile tehnice, (de exemplu inversarea electrozilor) poate avea ca rezultat apariția de noi unde Q sau de complexe QS, comparativ cu o înregistrare anterioară. Astfel, diagnosticul unui nou IM silențios ar trebui confirmat prin înregistrarea ECG repetată cu plasarea corectă a electrozilor, anamneza corectă a posibilelor simptome ischemice sau printr-un studiu imagistic. Tehnicile imagistice sunt utile în cazul în care există o mișcare anormală a miocardului, îngroșarea sau subțierea în regiunea interesat, dar absența acestora nu exclude infarctul miocardic.¹⁶⁵

31. PATOLOGII CARE CONFUNDĂ DIAGNOSTICUL ELECTROCARDIOGRAFIC DE INFARCT MIOCARDIC

Prezența unui complex QS în derivația VI este normal. O undă Q de $<0,03$ s și $<0,25$ din amplitudinea undei R în derivația DIII este normală dacă axul complexului QRS este între -30° și 0° . O undă Q poate fi, de asemenea, normală în aVL dacă axul QRS este

între 60° și 90° . Undele Q septale sunt mici, nepatologice având durată $<0,03$ s și mai puțin de 0,25 din amplitudinea undei R în derivațiile DI, aVL, aVF și V_4-V_6 . Sindroamele de preexcitație ventriculară, cardiomiopatia, sindromul Takotsubo, amiloidoza cardiacă, blocul de ramură stângă, hemiblocul anterior stâng, HVS, HVD, miocardita, cordul pulmonar acut sau hiperkaliemia pot fi asociate cu unde Q sau complexe QS în absența IM. Clinicienii trebuie să cunoască posibilitățile de confuzie ECG ale diagnosticului de ischemie miocardică, deoarece anomaliile ST-T sunt frecvent asociate cu diferite condiții patologice cu un ar fi sindroamele de preexcitație ventriculară, pericardite și cardiomiopatia.

32. TULBURĂRI DE CONDUCERE ȘI PACEMAKERI

Diagnosticul IM este mai dificil în prezența tulburărilor de conducere, datorită modificărilor segmentului ST și a undei T secundare tulburărilor de conducere și de faptul că aceste aspecte ECG pot fi dependente de frecvența cardiacă.^{166,167} Comparația cu un ECG precedent poate fi de ajutor în a determina dacă tulburarea de conducere sau modificarea segmentului ST și a undei T sunt noi, atâta timp cât nu întârzie timpul până la tratament. Simptomele ischemice și presupusul bloc de ramură stângă (BRS) sau blocul de ramură drept (BRD) care nu sunt legate de FC sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. La pacienții cu bloc de ramură stângă, supradnivelarea segmentului ST ≥ 1 mm în concordanță cu complexul QRS în orice derivație poate fi un indicator al ischemiei miocardice acute. Constatări similare pot fi utile în detectarea ischemiei miocardice acute la pacienții cu ritmuri stimulate din ventriculul drept.¹⁶⁷ De asemenea, înregistrarea unui traseu ECG cu stimulatorul cardiac temporar oprit poate fi utilă la pacienții care nu sunt dependenți de stimulatorul cardiac, dar este necesară interpretarea atentă a fazei de repolarizare datorită prezenței posibilelor modificări induse de stimulare (memorie electrică). Diagnosticul ECG al ischemiei miocardice acute la pacienții cu stimulare biventriculară este mai dificil. La pacienții cu bloc de ramură dreaptă, apariția unui BRS nou sau o presupusă nouă supradnivelare de segment ST ≥ 1 mm sau modificările segmentului ST și a undei T (cu excepția derivațiilor V_1-V_4) (tabelul 2) pot indica o ischemie miocardică acută. Nou sau presupus nou, BRD fără modificări asociate ale segmentului ST sau undei T este asociat cu flux TIMI 0-2 în infarctul miocardic trombolizat la 66% dintre paci-

enți (comparativ cu >90% la cei cu modificări ale segmentului ST și a undei T).¹⁶⁸

33. FIBRILAȚIA ATRIALĂ

La pacienții cu fibrilație atrială și alură ventriculară rapidă sau tahicardie paroxistică supraventriculară, subdenivelarea segmentului ST sau inversarea undei T pot apărea în absența bolii coronariene, cauzele nefiind complet înțelese.^{169,170} Modificările ECG menționate anterior pot fi explicate prin memoria cardiacă, un fenomen de remodelare electrică caracterizat prin inversia difuză marcată a undelor T apărută după perioade de activitate ventriculară anormală, care poate fi de asemenea cauzată de tulburări de conducere dependente de frecvență sau de stimularea cardiacă. La unii pacienți, tahicardia poate conduce la o scădere a fluxului coronarian față de necesarul miocardic de oxigen, ceea ce provoacă hipoxie celulară și o repolarizare anormală.^{171,172} Din aceste motive, un pacient cu fibrilație atrială nou apărută, cu o concentrație crescută a troponinei cardiace și o cu subdenivelare a segmentului ST nou depistată nu ar trebui să fie încadrat ca având un IM tip 2, fără investigații suplimentare. În acest context clinic, semnele ischemice evidente, momentul apariției simptomelor față de debutul fibrilației atriale, modificarea troponinei cardiace, imagistica și/sau constatările angiografice pot fi utile în stabilirea diagnosticului. Cu toate acestea, în absența dovezilor pentru ischemia miocardică, etiologia valorilor crescute ale troponinei cardiace trebuie să fie atribuită injuriei miocardice.

34. TEHNICI IMAGISTICE

Imagistica non-invazivă joacă mai multe roluri la pacienții cu IM cunoscut sau suspectat, însă această secțiune se referă numai la rolul său în diagnosticul și caracterizarea injuriei miocardice și a IM. Raționamentul este acela că hipoperfuzia miocardică regională și ischemia duc la o cascadă de evenimente incluzând disfuncția miocardică, moartea celulelor și vindecarea prin fibroză. Din aceste considerente parametrii imagistici importanți sunt: perfuzia miocardică, viabilitatea miocardului, grosimea miocardului, îngroșarea și cinetica, precum și efectele pierderii miocitare asupra cineticii agenților de contrast, care indică fibroza sau cicatrizarea miocardică. Tehnicile imagistice utilizate frecvent în IM acut sunt: ecocardiografia, SPM utilizând SPECT sau PET, RMN cardiac și, eventual, tomografia computerizată (CT).¹⁷³ Între aceste tehnici există o suprapunere considerabilă și fiecare tehnică

poate evalua într-o măsură mai mică sau mai mare viabilitatea, perfuzia și funcția miocardului. Evaluarea directă a viabilității miocitare este posibilă doar prin tehnici radionucleare, datorită proprietăților specifice ale radiotrasorilor utilizați. Alte tehnici oferă evaluări indirecte ale viabilității miocardice, cum ar fi ecocardiografia pentru evaluarea răspunsului contractil la dobutamină sau RMN cardiac sau CT pentru creșterea spațiului extracelular, secundar pierderii miocitare.

34.1 Ecocardiografia

Importanța ecocardiografiei este reprezentată de evaluarea combinată a structurii și funcției cardiace, în special a grosimii miocardului, îngroșarea/subțierea acestuia și cinetica ventriculară. Anomaliile segmentare de cinetică ale peretelui miocardic induse de ischemie pot fi detectate ecocardiografic aproape imediat după debut, când peste 20% din grosimea peretelui miocardic este afectată.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Aceste anomalii, atunci când sunt noi și fără altă etiologie posibilă, susțin diagnosticul de IM atunci când valorile troponinei cardiace sunt în creștere și/sau scădere. Ecocardiografia permite, de asemenea, identificare patologiilor cardiace non-coronariene cunoscute ca putând produce durere toracică, de ex. pericardita acută, stenoza aortică severă sau cardiomiopatia hipertrofică. Tehnica este utilă în diagnosticul complicațiilor mecanice la pacienții cu IM și compromitere hemodinamică (șoc) sau alte patologii potențial fatale, cum ar fi disecția acută de aortă sau embolia pulmonară masivă, când simptomatologia clinică poate fi similară cu cea observată în cazul IM.

Utilizarea materialelor de contrast administrate intravenos poate ameliora vizualizarea limitei endocardului și poate fi utilizată pentru evaluarea perfuziei miocardice și obstrucției microvasculare. Doppler-ul tisular și strain imaging permit cuantificarea funcției globale și regionale.^{177,178} Au fost dezvoltate agenți de contrast intravasculari care vizează procese moleculare specifice, dar aceste tehnici nu au fost încă aplicate în stabilirea diagnosticului de IM.¹⁷⁹

34.2 Imagistica radionucleară

Mai mulți markeri radioactivi (radioizotopi) permit studierea imagistică directă a miocitelor viabile, incluzând cei specifici SPECT (Tallium 201 chloride, Tehnețiu-99m sestamibi, Tehnețiu-99m tetrofosmin) și cei specifici PET (deoxiglucosa fluor-18 și Rubidiu-82).¹⁷³ Avantajul tehnicilor radioizotopice este aceea că reprezintă singurele metode disponibile de evaluare directă a viabilității miocardice, deși rezoluția relativ scăzută a imaginilor îi limitează în detectarea zonelor

mici de IM. Studiile model sugerează că pot fi detectate pierderi miocitare de cel puțin 4% din miocard, ceea ce corespund la 5-10 grame de mușchi miocardic.¹⁸⁰ Imagistica dirijată ECG oferă o evaluare fiabilă a cineticii miocardice, a îngroșării și a funcției globale cardiace. Tehnicile radioizotopice în dezvoltare, relevante pentru evaluarea IM includ imagistica de inervație simpatică utilizând I231-meta-iodobenzylguanidina marcată,¹⁸¹ imagistica activării matricei metaloprote-

inazei în remodelarea ventriculară,^{182,183} și evaluarea metabolismului miocardic.¹⁸⁴

34.3 Rezonanța magnetică cardiacă

Contrastul tisular ridicat și rezoluția rezonanței magnetice cardiace oferă o evaluare exactă a structurii și funcției miocardice. Deși este mai puțin utilizată în faza acută, rezonanța magnetică cardiacă are capacități similare cu ecocardiografia în suspiciunea de IM. Agenții de contrast paramagnetici pot fi utilizați

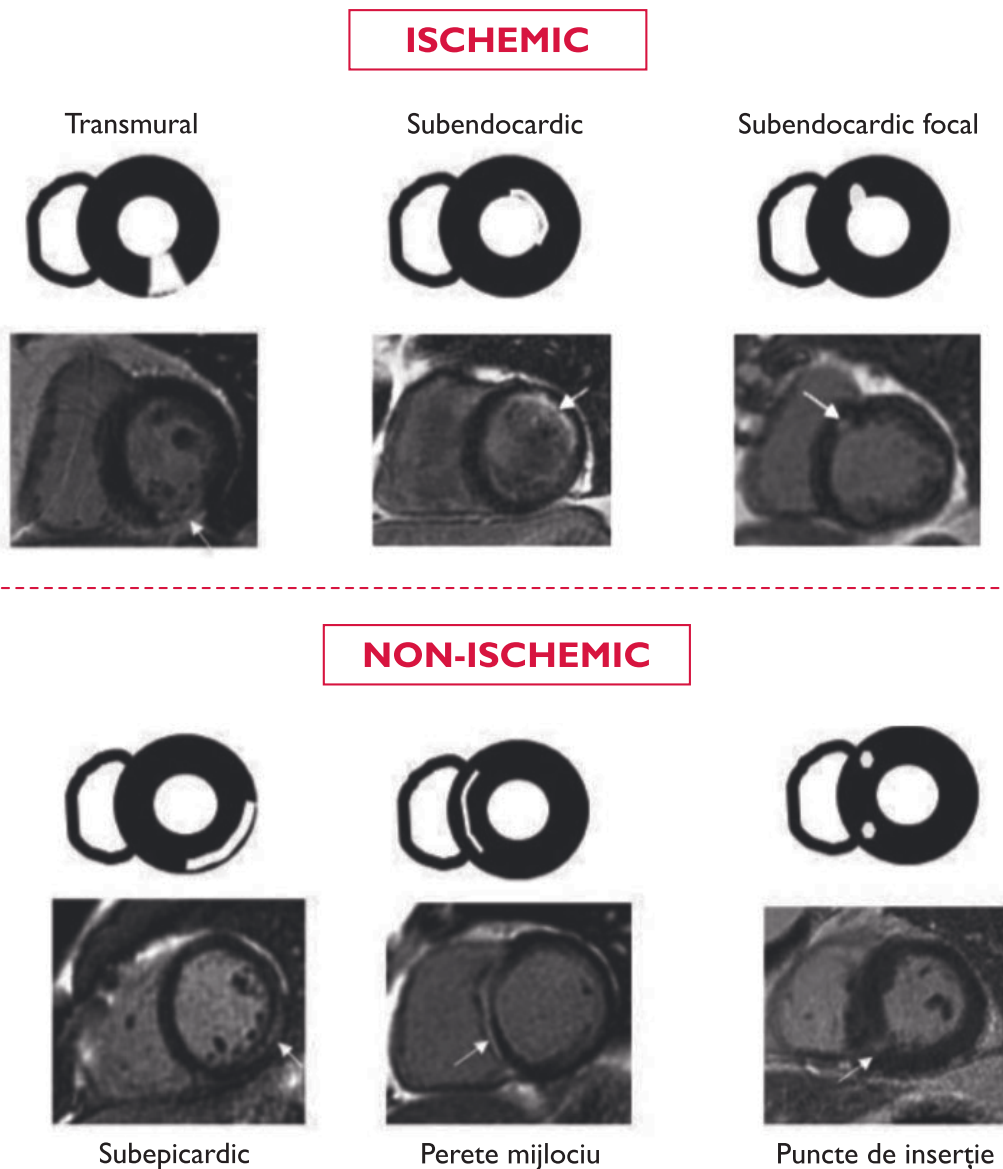


Figura 9. Aspectele fixării tardive de Gadolinium în injuria ischemică și non-ischemică a miocardului.

pentru evaluarea perfuziei miocardice și a creșterii spațiului extracelular care asociat cu fibroza din IM vechi (detectată prin rezonanța magnetică nucleare cu captare tardivă de Gadolinium). Aceste tehnici au fost utilizate în managementul fazei acute a IM^{185,186} iar întârzierea captării localizate a substanței de contrast este capabilă să detecteze chiar și zone mici de IM subendocardic cu implicarea a minimum 1 g de miocard.¹⁸⁷ RMN-ul cardiac are capacitatea de a identifica prezența și extinderea edemului/inflamației miocardice, permițând distincția dintre injuria miocardică acută și cronică. Aspectele fixării tardive de Gadolinium în injuria ischemică și non-ischemică a miocardului sunt prezentate în Figura 9.

Agenții de contrast bazați pe Gadolinium persistă mai mult în miocardul cu spațiu extracelular crescut, cum ar fi fibroza, punând în evidență zonele de cicatrizare (săgeți albe). Diferitele tipuri de cicatrizare sunt împărțite în ischemice și non-ischemice. De obicei, o cicatrice/fibroză ischemică (panoul superior) se extinde de la subendocard până la epicard (cicatrice subendocardică, non-transmurală vs. cicatrice transmurală). În schimb, o cicatrice/fibroză non-ischemică poate fi întâlnită în epicard, în peretele mijlociu sau la nivelul punctelor de inserție ale ventriculului drept (panoul inferior).

34.4 Angiogramul computer tomografic

Infarctul miocardic este vizibil inițial ca o zonă focală de scădere a intensității captării miocardice a ventriculului stâng, dar mai târziu imagistica arată hipercaptare la fel ca și în cazul rezonanței magnetice cu captare tardivă de Gadolinium.¹⁸⁸ Această constatare este relevantă din punct de vedere clinic deoarece examinarea CT cu substanță de contrast poate fi efectuată pentru suspiciunea de embolie pulmonară și disecție aortică, caracteristici care se suprapun cu cele ale IM acut, dar tehnica nu este utilizată în mod obișnuit. În mod similar, evaluarea CT a perfuziei miocardice este fezabilă din punct de vedere tehnic, dar nu este aplicată pe scară largă.¹⁸⁹ Angiografia CT coronariană (CTCA) poate fi utilizată pentru diagnosticul bolii coronariene la pacienții cu SCA în unitatea de primiri urgențe, în special la pacienții cu risc scăzut sau intermediar cu troponină cardiacă normală la prezentare.¹⁸⁹⁻¹⁹³ Singurul studiu randomizat la acești pacienți, care a inclus atât hs-cTn, cât și CTCA, a constatat că imagistica nu reduce durata de spitalizare, dar a scăzut evaluarea ulterioară a pacienților în ambulatoriu și costurile.¹⁸⁹ Diagnosticul de infarct miocardic nu poate fi stabilit doar pe baza unei examinări CTCA.

35. UTILIZAREA IMAGISTICII ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Tehnicile de imagistică pot fi utile în diagnosticul IM acut datorită posibilităților de detectare a anomaliilor cineticii parietale sau pierderii de miocard viabil în prezența valorilor crescute ale biomarkerilor cardiaci. Demonstrarea unei noi pierderi de viabilitate miocardică în absența unor cauze non-ischemice susține diagnosticul IM. Funcționalitatea normală exclude un IM semnificativ, dar un IM mic nu poate fi exclus.¹⁹⁴ Astfel, tehnicile de imagistică sunt utile pentru triajul precoce și externarea pacienților cu suspiciune de IM. Cu toate acestea, dacă biomarkerii au fost efectuați la intervale de timp corect indicate și sunt în limite normale, aceștia exclud IM acut și au prioritate față de criteriile imagistice.

Contractilitatea miocardică segmentară anormală și îngroșarea pot fi cauzate de IM acut sau de alte afecțiuni, inclusiv infarctul anterior, ischemia acută, stunning-ul sau miocardul hibernant. Afecțiunile non-ischemice, cum ar fi cardiomiopatia și bolile inflamatorii sau infiltrative, pot conduce, de asemenea, la pierderea segmentară/regională a miocardului viabil sau la anomaliile funcționale. Prin urmare, valoarea predictivă pozitivă a imagisticii în IM acut nu este mare până când aceste condiții nu sunt excluse și până când nu se identifică sau se suspicionează o nouă anomalie în contextul unor alte aspecte ale infarctului miocardic acut.

La stabilirea diagnosticului de infarct miocardic, examinarea RMN cardiacă poate fi de asemenea utilizată pentru evaluarea prezenței și extinderii miocardului la risc (edem miocardic), a miocardului recuperabil, obstrucției microvasculare, hemoragiei intramiocardice și mărimii infarctului, toți markerii de leziuni miocardice cu valoare prognostică.¹⁹⁰ În cazul pacienților cu IM acut posibil dar fără stenoze arteriale coronariene, examinarea RMN cardiacă poate ajuta la diagnosticul diferențial al unor afecțiuni cum ar fi miocardita, sindromul Takotsubo, infarctul embolic sau IM cu recanalizare spontană.¹⁸⁹

36. UTILITATEA IMAGISTICII ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ÎN EVOLUȚIE

În cazul prezentării tardive după un infarct miocardic suspectat, prezența unei anomalii de cinetică regională miocardică, îngroșarea, subțierea sau cicatricea, în absența unei cauze non-ischemice, oferă dovezi în susținerea existenței unui IM vechi. Rezoluția și specificitatea examenului RMN cardiac în detectarea ci-

catricelor miocardice au făcut această tehnică valoroasă. În special, capacitatea de a face distincția între cicatricea subendocardică și alte modele de cicatrici ajută la diferențierea bolii cardiace ischemice de alte patologii miocardice. Tehnicile imagistice sunt, de asemenea, utile pentru stratificarea riscului după diagnosticul definitiv al infarctului miocardic.

37. REGLEMENTAREA PERSPECTIVEI ASUPRA INFARCTULUI MIOCARDIC ÎN TRIALURILE CLINICE

În programele de dezvoltare a medicamentelor și dispozitivelor medicale, infarctul poate fi un criteriu de admitere sau poate fi folosit ca un obiectiv final de eficacitate, de obicei ca o componentă a obiectivului primar, precum și un obiectiv final de siguranță în programele de dezvoltare a medicamentelor.^{195,196} O definiție universală a IM este de mare ajutor pentru studiile clinice, deoarece va permite o abordare standardizată pentru interpretarea și comparația dintre diferite studii sau pentru punerea în comun a rezultatelor pentru detectarea semnalelor de siguranță. Pentru armonizarea definiției IM, este important să se standardizeze raportarea evenimentelor IM de către comitetele de evenimente clinice. Acest lucru ar permite o comparație mai optimă a ratelor de infarct miocardic în studiile privind medicamentele și dispozitivele medicale utilizate.

Nu se poate presupune că valorile unui anumit test de determinare a troponinei cardiace sunt echivalente cu cele ale unui alt test. Aceste diferențe se amplifică atunci când sunt utilizate mai multe valori. Acest lucru ar putea afecta rezultatele, în special în trialurile care compară strategii de revascularizare miocardică precum PCI și CABG. Utilizarea unui singur test și/sau a unui laborator central de referință în cadrul unui studiu ar putea contribui la scăderea acestei variabilități și ar putea fi deosebit de relevant în scăderea variabilității în trialurile cu medicamente sau intervenționale în care concentrația troponinei cardiace este un obiectiv principal de siguranță. Cu toate acestea, utilizarea uniformă a unui singur test nu este, în general, fezabilă în studiile cu urmărire post externare, deoarece evenimentele ischemice recurente pot să apară în spitale diferite care utilizează teste diferite de dozare a troponinei cardiace. În trialurile clinice trebuie să se stabilească o abordare standardizată pentru stabilirea LS a percentilei 99 pentru un anumit test. O abordare prezentă în studiile multicentrice mari este folosirea LS a percentilei 99 recomandată de produ-

cător pentru o analiză specială, pentru a reduce variabilitatea dintre centre diferite în selecția limitei de cut-off în diagnosticul infarctului miocardic.

Determinări multiple ale hs-cTn față de cTn convențională ar putea avea implicații prognostice semnificativ diferite. Tipurile de analize trebuie raportate atunci când este posibil. Trebuie să fie indicată și raportată, LS a percentilei 99 pentru la pacienții cu leziuni miocardice procedurale cardiace, cât și la cei diagnosticați cu tipurile 4a și 5 de IM. În evaluarea end-point a infarctului miocardic în funcție de tipurile de tratament trebuie inclusă distribuția cumulativă a frecvenței vârfurilor troponinei cardiace. Acest lucru va facilita compararea trialurilor și a meta-analizelor.

38. INFARCTUL MIOCARDIC SILENȚIOS/NERECUNOSCUT ÎN STUDIILE EPIDEMIOLOGICE ȘI ÎN PROGRAMELE DE CALITATE

Monitorizarea ECG pentru IM nerecunoscut sau silențios cu unde Q este obținută de obicei anual în studii epidemiologice și trialuri clinice care evaluează end-point-urile cardiovasculare. Aceste evenimente sunt asociate cu efecte adverse.¹⁹⁷ Nu există un consens ferm cu privire la frecvența monitorizării ECG pentru IM silențios cu unde Q sau dacă supravegherea evenimentelor pentru IM silențios ar trebui implementată în mod obișnuit. Monitorizarea seriată a pacienților care au prezentat simptomele unui infarct miocardic cu undă Q a evidențiat o regresie a undelor Q la un număr substanțial de pacienți.¹⁹⁸ În studiile clinice, este rezonabilă efectuarea unui ECG anual pentru evaluarea IM silențios cu unde Q dacă populația din studiu este de așteptat să aibă o rată accelerată de evenimente aterosclerotice. Evaluarea ar trebui să ia în considerare traseele de bază, traseele ECG pentru evenimente intermediare și traseele anuale stabilite de protocol, împreună cu evaluarea imagistică, dacă este posibilă.

39. IMPLICAȚIILE INDIVIDUALE ȘI PUBLICE ALE INFARCTULUI MIOCARDIC

Revizuirea definiției IM are o serie de implicații asupra pacienților, personalului din domeniul sănătății și a societății în general. Un diagnostic prezumtiv sau final reprezintă baza pentru efectuarea ulterioară a testelor diagnostice, modificarea stilului de viață, tratament, dar și a prognosticului pentru pacient. Totalitatea pacienților cu un anumit diagnostic reprezintă

baza pentru planificarea asistenței medicale și alocarea de resurse și politici de sănătate.

Unul dintre obiectivele bunei practici clinice este stabilirea unui diagnostic cert și definitiv, care este susținut de cunoștințele științifice actuale. Abordarea definirii injuriei miocardice și a IM descrisă în acest document îndeplinește acest obiectiv. În general, sensul conceptual al termenului de infarct miocardic nu s-a schimbat, deși au fost dezvoltate noi metode sensibile pentru diagnosticul acestei entități. Astfel, diagnosticul unui infarct miocardic acut este un diagnostic clinic bazat pe simptomele pacientului, modificările ECG și markeri biochimici foarte sensibili, precum și informațiile obținute prin diferite tehnici imagistice.

Trebuie apreciat faptul că definiția universală a IM poate fi asociată cu anumite consecințe asupra pacienților și familiilor acestora în ceea ce privește starea psihologică, asigurarea de viață și sănătate, cariera profesională, a posibilității de a deține permis de conducere sau de a pilota. Diagnosticul este asociat, de asemenea, cu implicații sociale în ceea ce privește codificarea diagnostică, finanțarea spitalelor, statisticile de sănătate publică, concedii medicale și atestarea handicapului. Pentru a răspunde acestor provocări, medicii trebuie informați corespunzător cu privire la criteriile de diagnostic. Prin urmare, vor trebui create materiale educaționale iar ghidurile de tratament trebuie adaptate corespunzător.

40. PERSPECTIVE GLOBALE ALE DEFINIȚIEI INFARCTULUI MIOCARDIC

Boala cardiovasculară este o problemă globală de sănătate și prevalența sa este în creștere în țările în curs de dezvoltare. Înțelegerea gravității și efectelor bolii coronariene în populație este de importanță critică. Schimbarea definițiilor clinice, a criteriilor și a biomarkerilor adaugă provocări pentru înțelegerea și capacitatea noastră de a îmbunătăți sănătatea publică. Pentru clinicieni, definiția IM are implicații terapeutice importante și imediate. Pentru epidemiologi, datele sunt adesea retrospective, deci definițiile de caz coerente sunt esențiale pentru comparații și analiza tendințelor. Standardele descrise în acest raport sunt fezabile pentru studii epidemiologice și pentru clasificarea internațională a bolilor.¹⁹⁹ Cu toate acestea, pentru a analiza tendințele temporale, este important să existe definiții coerente și de a cuantifica schimbările la modificarea biomarkerilor sau a altor metode de diagnostic²⁰⁰, luând în considerare faptul că, pentru epidemiologi, introducerea determinării troponinei

cardiace a crescut dramatic numărul de pacienți diagnosticați cu IM.^{11,201}

În țările cu resurse economice limitate, biomarkerii cardiaci și tehnicile imagistice pot fi indisponibili, cu excepția câtorva centre; în anumite situații chiar și opțiunea înregistrării ECG poate să fie indisponibilă. OMS recomandă utilizarea definiției universale a IM din ESC / ACC/AHA/WHF în țările fără constrângeri de resurse, dar recomandă standarde mai flexibile în țările cu resurse limitate. Astfel, când singura informație disponibilă este istoricul clinic și ECG și când datele despre biomarkerii cardiaci nu sunt disponibile sau incomplete, diagnosticul de IM poate fi confirmat prin dezvoltarea undelor Q patologice.¹¹

41. UTILIZAREA DEFINIȚIEI UNIVERSALE A INFARCTULUI MIOCARDIC ÎN SISTEMUL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Stabilirea unui diagnostic de infarct miocardic utilizând criteriile prezentate în acest document necesită integrarea rezultatelor clinice, modificărilor ECG, datele de laborator, rezultatele procedurilor imagistice și, ocazional, constatările patologice, toate privite contextul orizontului de timp în care a apărut evenimentul suspectat. Sistemele actuale de sănătate utilizează din ce în ce mai mult înregistrări medicale electronice în care informațiile medicale sunt introduse, stocate și disponibile pentru vizualizare ulterioară. Această evoluție oferă avantajele unei baze de date electronice moderne, utilă pentru o varietate de scopuri, inclusiv descoperiri științifice și îmbunătățirea calității îngrijirii clinice, dar care este grevată de provocările legate de alegerea dintre locațiile și variabilele unde se introduc elementele cheie pentru confirmarea unui diagnostic de infarct miocardic. De asemenea, utilizarea înregistrării medicale electronice, ca instrument epidemiologic și de cercetare pentru viitor, va necesita eforturi pentru a verifica acuratețea unui diagnostic de IM acut, în loc să accepte diagnosticările codificate utilizate în scopuri administrative și de plată. Un astfel de efort de a crea un fenotip de infarct miocardic (mai mult clasificat ca tip I-5 de IM) va necesita o contribuție din partea informaticienilor și a experților în implementării științei pentru a transpune recomandările din această definiție universală a IM în practica de rutină a furnizării de servicii medicale și documentării medicale.

Având în vedere evoluția metodelor de testare utilizând biomarkeri pentru a diagnosticul de infarct

miocardic, este importantă o abordare consecventă în construirea fenotipului calculabil al infarctului miocardic, făcând astfel posibile comparații credibile între instituții și urmărirea tendințelor epidemiologice. În mod ideal, informațiile furnizate ar trebui să includă metoda utilizată în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic, a limitei superioare a percentilei 99 și secvența completă a valorilor obținute pentru a discerne o creștere și descreștere a valorilor biomarkerilor.¹⁹⁶

42. SUPLIMENT

43. MULȚUMIRI

44. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. *Wien Med Wschr* 1878;28:97–102.
2. Obratzow VP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med* 1910;71:116–132.
3. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015–2022.
4. Friedberg CK, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA* 1939;112:1675–1679.
5. World Health Organization. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. In: Report No. Eur 8201 (5). Geneva: World Health Organization; 1971.
6. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607–609.
7. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583–612.
8. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543–2549.
9. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513; *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–969.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–2538; *Circulation* 2007;116:2634–2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173–2195.
11. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, McEhonen M, Ngu Blackett K, Lisheng L; Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139–146.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567; *Circulation* 2012;126:2020–2035; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
13. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446e.5–446e.21.
14. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med* 2016;129:506–514.
15. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000;46:338–344.
16. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;35:156–172.
17. Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation* 1990;81:IV57–IV68.
18. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: Metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol* 1983;52:72A–81A.
19. Ibañez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1454–1471.
20. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J* 2016;37:1268–1283.
21. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller CH, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; The Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197–2204.
22. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252–2257.
23. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2411–2420.
24. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1819–1824.
25. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, Kruijshaar ME, van Gestel TJM, In 't Groen S, Pijnenburg J, Dekkers DHW, Demmers JAA, Verdijk LB, Brusse E, van Schaik RHN, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Pijnappel WWMP. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:6–13.
26. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Møckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617708973. Published online ahead of print 1 May 2017.
27. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Møckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS; European Society of Cardiology (ESC) Study Group on Biomarkers in Cardiology

- of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617748553. Published ahead of print 1 December 2017.
28. Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadóttir A, Soletormos G, Schou M, Steffensen R, Goetze JP, Kjoller E, Iversen KK. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int J Cardiol* 2016;222:819–825.
 29. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP. Elevated cardiac troponin T in skeletal myopathies. *J Am Cardiol Coll* 2018;71:1540–1549.
 30. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, Hollander J, Plebani M, Than M, Chan MH; on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* 2015;48:201–203.
 31. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, Lopez-Sendon J, Montalescot G, Budaj A, Kannel BM, Gore JM, Allegro J, Granger CB, Gurfinkel EP; GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006;151:654–660.
 32. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload: Stress-induced myocardial stunning. *J Am Cardiol Coll* 2018;71:2906–2916.
 33. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: Insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2398–2405.
 34. Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 2012;58:1492–1494.
 35. White HD. Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2406–2408.
 36. Jaffe AS, Wu AH. Troponin release—reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin Chem* 2012;58:148–150.
 37. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2017;63:223–235.
 38. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:623–634.
 39. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32:404–411.
 40. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009;55:2098–2112.
 41. Jeremias A, Gibson CM. Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786–791.
 42. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, Canty JM Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci* 2017;2:105–114.
 43. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: Is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452–2457.
 44. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852–1866.
 45. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
 46. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
 47. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, de Meilliere J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
 48. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789–797.
 49. Cediel G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boque C, Bardaji A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischemic myocardial injury. *Heart* 2017;103:616–622.
 50. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; TOTALAMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2015;101:102–106.
 51. Shah AS, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AM, Fleming KM, Layden E, Anand A, Fersia O, Joshi NV, Walker S, Jaffe AS, Fox KA, Newby DE, Mills NL. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med* 2015;128:493–501.
 52. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: A comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:348–358.
 53. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem* 2017;63:101–107.
 54. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, Gerke O, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014;127:295–302.
 55. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2 and myocardial injury. *Am J Med* 2018;131:548–554.
 56. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan F, Newby DE, Mills NL. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;137:1236–1245.
 57. Neumann JT, Sørensens NA, Rußsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; 38:3514–3520.
 58. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297–312.
 59. Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Cardiol Coll* 2017;70:1569–1572.
 60. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, Thomsen JL, Diederichsen A, Thygesen K, Mickley H. Incidence, frequency and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice. *Am J Med* 2017;130:862.e9–862.e14.
 61. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: A randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004;109:345–350.
 62. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027–1032.

63. Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM, Darby S, Taggart DP, Neubauer S, Selvanayagam JB. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: A cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;95:1937–1943.
64. Tricoci P. Consensus or controversy?: Evolution of criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Chem* 2017;63:82–90.
65. Ndrepepa G, Collieran R, Braun S, Cassese S, Hieber J, Fusaro M, Kufner S, Ott I, Byrne RA, Husser O, Hengstenberg C, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. High-sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2259–2268.
66. Zeitouni M, Silvain J, Guedeny P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, Barthelemy O, Hauguel-Moreau M, Choussat R, Helft G, Le Feuvre C, Collet JP, Montalescot G; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018;39:1100–1109.
67. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. *Eur Heart J* 2018;39:1110–1112.
68. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J* 2018;39:2192–2207; *Circulation* 2018;137:2635–2650.
69. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, Taggart DP, White H, Neubauer S, Selvanayagam JB. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: Insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011;97:810–816.
70. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Mickley H. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:544–550.
71. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: Relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:323–333.
72. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH, Czerny M, Ferdinandy P, Frey UH, Heusch G, Holfeld J, Kleinbongard P, Kunst G, Lang I, Lentini S, Madonna R, Meybohm P, Muneretto C, Obadia JF, Perrino C, Prunier F, Sluijter JPG, Van Laake LW, Sousa-Uva M, Hausenloy DJ. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2392–2411.
73. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, Reilly JP, Zoghbi G, Holper E, Stone GW. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: An expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1563–1570.
74. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005;51:460–463.
75. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2016;11:1522–1529.
76. Wang TKM, Stewart RAH, Ramanathan T, Choi D, Gamble G, Ruygrok PN, White HD. Diagnosis of myocardial infarction and prognostic utility of high-sensitivity troponin T after isolated aortic valve replacement. *Clin Trials Regul Sci Cardiol* 2016;16:1–5.
77. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523–528.
78. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–2304.
79. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS, Apple FS, Scott MG. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J* 2013;166:325–332.
80. Weber M, Luchner A, Manfred S, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, Apostolovic S, Jankovic R, Bankovic D, Jovic M, Mitrovic V, Nef H, Mollmann H, Hamm CW. Incremental value of high-sensitivity troponin T in addition to the revised cardiac index for perioperative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853–862.
81. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, Pettit S, McQueen MJ, Hill SA, Thomas S, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Berwanger O, Biccard BM, Cembrowski G, Chan MT, Chow CK, de Miguel A, Garcia M, Graham MM, Jacka MJ, Kueh JH, Li SC, Lit LC, Martinez-Bru C, Naidoo P, Nagele P, Pearse RM, Rodseth RN, Sessler DI, Sigamani A, Szczeklik W, Tiboni M, Villar JC, Wang CY, Xavier D, Devereaux PJ. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Clin Biochem* 2011;44:1021–1024.
82. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, Walsh M, Abraham V, Pearse R, Wang CY, Sessler DI, Kurz A, Szczeklik W, Berwanger O, Villar JC, Malaga G, Garg AX, Chow CK, Ackland G, Patel A, Borges FK, Belley-Cote EP, Duceppe E, Spence J, Tandon V, Williams C, Sapsford RJ, Polanczyk CA, Tiboni M, Alonso-Coello P, Faruqui A, Heels-Ansdell D, Lamy A, Whitlock R, LeManach Y, Roshanov PS, McGillion M, Kavsak P, McQueen MJ, Thabane L, Rodseth RN, Buse GAL, Bhandari M, Garutti I, Jacka MJ, Schunemann HJ, Cortes OL, Coriat P, Dvirnik N, Botto F, Pettit S, Jaffe AS, Guyatt GH. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017;317:1642–1651.
83. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szargary L, Marbot S, Lampart A, Espinola J, Kindler C, Hammerer A, Seeberger E, Strelbel I, Wildi K, Twerenbold R, du Fay de Lavallaz J, Steiner L, Gurke L, Breidhardt T, Rentsch K, Buser A, Gualandro DM, Osswald S, Mueller C. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: Incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018;137:1221–1232.
84. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:768–776.
85. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936–2944.
86. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:622–628.
87. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, Lemos PA, Caramelli B. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012;222:191–195.
88. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071–1078.
89. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third

- Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012;33:2265–2271.
90. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27.
 91. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jajuszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschope C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lušcher TF. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929–938.
 92. Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, Fitzgibbons TP, Shaw P, Tighe DA, Zile MR, Aurigemma GP. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation* 2014;129:1659–1667.
 93. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472–479.
 94. Redfors B, Raundal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: A common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2014;11:171–173.
 95. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143–153.
 96. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld AM, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;135:1481–1489.
 97. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861–870.
 98. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003443.
 99. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, Kooman JP, van Diejen-Visser MP. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009;46:283–290.
 100. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, Beussink L, Freed BH, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:103–112.
 101. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honnegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041–2050.
 102. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, Wolf M, Gaggin H, Januzzi J. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58:1342–1351.
 103. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, Bass EB. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2014;161:491–501.
 104. Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2015;48:247–253.
 105. Friden V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N, Wickman A, Hammarsten O. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* 2017;50:468–474.
 106. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:502–512.
 107. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication. *JAMA* 1995;273:1945–1949.
 108. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;36:759–765.
 109. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005;33:1281–1287.
 110. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:543–548.
 111. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. The effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978;61:1048–1056.
 112. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem* 2014;60:1098–1104.
 113. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Mueller C, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B. In search for the Holy Grail: Suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: A position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:313–316.
 114. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136–145.
 115. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58:209–218.
 116. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Mockel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684–2693.
 117. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: A statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/

- World Heart Federation Task force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010;56:941–943.
118. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem* 2013;60:455–462.
 119. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017;63:73–81.
 120. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254–261.
 121. Frankenstein L, Wu AHB, Hallermayer K, Wians FH, Giannitsis E, Katus HA. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011;57:1068–1071.
 122. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012;58:1574–1581.
 123. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, Apple FS. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: Expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645–655.
 124. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:219–225.
 125. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem* 2013;59:1099–1107.
 126. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, Testa R, Abbatecola AM, Ceka A, Tamburrini P, Busco F, Lazzarini R, Monti D, Franceschi C, Procopio AD, Antonicelli R. Aged-related increase of high sensitive troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev* 2012;133:300–305.
 127. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Bredthardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32:1379–1389.
 128. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, Cruikshank A, Reid A, Stoddart M, Strachan F, Walker S, Collinson PO, Apple FS, Gray AJ, Fox KA, Newby DE, Mills NL. High sensitivity cardiac troponin and the underdiagnosis of myocardial infarction in women: Prospective cohort study. *BMJ* 2015;350:g7873.
 129. Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome—the importance of gender. *Am Heart J* 2014;168:317.e1–324.e1.
 130. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alaffy AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J* 2013;166:30–37.
 131. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu ML, Hammarsten O. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1231–1238.
 132. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Larsen TB, Diederichsen ACP, Jangaard N, Diederichsen SZ, Hosbond S, Hove J, Thygesen K, Mickley H. Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med* 2015;128:852–860.
 133. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: Impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125:1205–1213.
 134. Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:120–128.
 135. Morrow DA. Clinician's guide to early rule-out strategies with high-sensitivity cardiac troponin. *Circulation* 2017;135:1612–1616.
 136. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, Mueller C. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:996–1012.
 137. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, Aldous S, Meller B, Tate JR, Reichlin T, Hammett CJ, Zellweger C, Ungerer JPJ, Rubini Gimenez M, Troughton R, Murray K, Brown AFT, Mueller M, George P, Mosimann T, Flaws DF, Reiter M, Lamanna A, Haaf P, Pemberton CJ, Richards AM, Chu K, Reid CM, Peacock WF, Jaffe AS, Florkowski C, Deely JM, Than M. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1242–1249.
 138. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid ruleout of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:715–724.
 139. Mueller C, Giannitsis E, Mo'ckel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B; Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: Novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:218–222.
 140. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaefer N, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez Barbeito B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kawecki D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Muller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017;135:1597–1611.
 141. Mo'ckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:212–217.
 142. Jaffe AS, White H. Ruling-in myocardial injury and ruling-out myocardial infarction with the European Society of Cardiology (ESC) 1-hour algorithm. *Circulation* 2016;134:1542–1545.
 143. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AHB, Gilbertson D, Brunelli SM, Young A, Ler R, Apple FS. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2016;62:631–638.
 144. DeFilippi CF, Herzog CA. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease. *Clin Chem* 2017;63:59–65.

145. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD, Ayers CR, deFilippi C, Seliger SL, Nambi V, McGuire DK, Omland T, de Lemos JA. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:187–195.
146. Biner M, Mueller M, Vafaie M, Jaffe AS, Widera C, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:314–322.
147. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139–e228.
148. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER, French WJ, Granger CB, Roe MT. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram. *Circulation* 2013;128:352–359.
149. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
150. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128–2135.
151. de Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359:2071–2073.
152. de Winter RW, Adams R, Verouden NJW, de Winter RJ. Preordial junctional ST-segment depression with tall symmetric T-waves signifying proximal LAD occlusion, case reports of STEMI equivalence. *J Electrocardiol* 2016;49:76–80.
153. de Zwaan C, Bear FWHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;103:730–736.
154. Wong CK, Gao W, Stewart RA, Benatar J, French JK, Aylward PE, White HD; HERO-2 Investigators. aVR ST elevation: An important but neglected sign in ST elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31:1845–1853.
155. Mateszky S, Freimark D, Feinberg MS, Novikov I, Rath S, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: “Hidden” ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:748–753.
156. Wong CK, White HD. Patients with circumflex occlusions miss out on reperfusion: How to recognize and manage them. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:327–330.
157. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: Sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273–1279.
158. Deluigi CC, Ong P, Hill S, Wagner A, Kispert E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *Int J Cardiol* 2013;165:100–106.
159. Biagini E, Pazzi C, Olivetto I, Musumeci B, Limongelli G, Boriani G, Pacileo G, Mastromarino V, Reggiani MLB, Lorenzini M, Lai F, Bernardini A, Mingardi F, Rosmini S, Resciniti E, Borghi C, Autore C, Cecchi F, Rapezzi C. Usefulness of electrocardiographic patterns at presentation to predict long-term risk of cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:432–439.
160. Guerra F, Rrapaj E, Pongetti G, Fabbrizioli A, Pelizzoni V, Giannini I, Aschieri D, Costantini C, Capucci A. Differences and similarities of repolarization patterns during hospitalization for takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013;112:1720–1724.
161. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, Podolsky SA, Hackel DB. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: Retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation* 1977;55:279–285.
162. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation* 1971;43:428–436.
163. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2009;120:2529–2540.
164. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesaniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: An analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92–99.
165. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:1011–1020.
166. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS; GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481–487.
167. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa EB, Pinsky SL, Wagner GS, Califf RM, Barbagelata A. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: From falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *Am Heart J* 2013;166:409–413.
168. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlavek J, Kral A, Mrazek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bilkova D, Fischerova M, Vondrak K, Maly M, Lorencova A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: Should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33:86–95.
169. Brandt RR, Hammill SC, Higano ST. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction during ventricular pacing. *Circulation* 1998;97:2274–2275.
170. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;30:1042–1047.
171. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misouvolos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909–1911.
172. Vakil K, Gandhi S, Abidi KS, Tholakanahalli V, Sharma A, Zaharova M, Madlon-Kay R. Deep T-wave inversions: Cardiac ischemia or memory? *J Cardiovasc Dis* 2014;2:116–119.
173. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, Gutberlet M, Hundley WG, Jerosch-Herold M, Kuijpers D, Kwong RK, Nagel E, Lerakis S, Oshinski J, Paul JF, Underwood R, Wintersperger BJ, Rees MR. Assessment of acute myocardial infarction: Current status and recommendations from the North American Society for Cardiovascular Imaging and the European

- Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:7–24.
174. Scirica BM. Acute coronary syndrome: Emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1403–1415.
 175. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc* 2010;85:284–299.
 176. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin* 2005;23:531–539.
 177. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, de Maria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:272–283.
 178. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. *Eur Heart J* 1997;18:330–339.
 179. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR, Houle HC, Klein AL, Knoll P, Lang RM, Lindner JR, McCulloch ML, Metz S, Mor-Avi V, Pearlman AS, Pellikka PA, DeMars Plambeck N, Prater D, Porter TR, Sahn DJ, Thomas JD, Thomenius KE, Weissman NJ. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:455–464.
 180. O'Connor MK, Hammell T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990;17:69–76.
 181. Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Uderson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:92–100.
 182. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, Lindner JR, Wu JC, Kraitchman DL, Fayad ZA, Sinusas AJ. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:56–70.
 183. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, Bengel FM. Multimodality imaging of myocardial injury and remodelling. *J Nucl Med* 2010;51:1075–1215.
 184. Taegtmeyer H. Tracing cardiac metabolism in vivo: One substrate at a time. *J Nucl Med* 2010;51:805–875.
 185. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:1–16.
 186. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:237–243.
 187. Locca D, Bucciarelli-Ducci C, Ferrante G, La Manna A, Keenan NG, Grasso A, Barlis P, del Furia F, Prasad SK, Kaski JC, Pennell DJ, di Mario C. New universal definition of myocardial infarction applicable after complex percutaneous coronary interventions? *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:950–958.
 188. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol* 2010;17:582–590.
 189. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: Randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:16–26.
 190. Eitel I, de Waha S, Wo" hrl J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1217–1226.
 191. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Uderson JE; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;367:299–308.
 192. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, Nagurney JT, Uderson JE, Hoffmann U, Ferencik M. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: Results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:684–692.
 193. Ferencik M, Liu T, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Pope JH, Truong QA, Uderson JE, Peacock WF, White CS, Woodard PK, Fleg JL, Nagurney JT, Januzzi JL, Hoffmann U. hs-Troponin I followed by CT angiography improves acute coronary syndrome risk stratification accuracy and workup in acute chest pain patients: Results from ROMICAT II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1272–1281.
 194. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–1776.
 195. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medical products. EMA/CHMP/50549/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203804.pdf (25 Feb 2016).
 196. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, Solomon SD, Marler JR, Teerlink JR, Farb A, Morrow DA, Targum SL, Sila CA, Hai MTT, Jaff MR, Joffe HV, Cutlip DE, Desai AS, Lewis EF, Gibson CM, Landray MJ, Lincoff AM, White CJ, Brooks SS, Rosenfield K, Domanski MJ, Lansky AJ, McMurray JJV, Tcheng JE, Steinhilb SR, Burton P, Mauri L, O'Connor CM, Pfeffer MA, Hung HMJ, Stockbridge NL, Chaitman BR, Temple RJ; Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI). 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2018;137:961–972; *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1021–1034.
 197. Leening MJ, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Wittteman JC. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: The Rotterdam Study. *Heart* 2010;96:1458–1462.
 198. Karnegis JN, Matts J, Tuna N. Development and evolution of electrocardiographic Minnesota Q-QS codes in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;110:452–459.
 199. Goyal A, Gluckman TJ, Tcheng JE. What's in a Name? The New ICD-10 (10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) codes and type 2 myocardial infarction. *Circulation* 2017;136:1180–1182.
 200. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsel E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom A. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation* 2012;125:1848–1857.
 201. Luepker R, Duval S, Jacobs D, Smith L, Berger A. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiol* 2011;21:824–829.