

## LINEE GUIDA

# Definizione universale di infarto miocardico

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Harvey D. White, a nome della Task Force Congiunta ESC/ACCF/AHA/WHF per la Nuova Definizione di Infarto Miocardico

### *Membri della Task Force*

PRESIDENTI: Kristian Thygesen (Danimarca), Joseph S. Alpert (USA), Harvey D. White (Nuova Zelanda)

GRUPPO PER I MARCATORI BIOCIMICI: Allan S. Jaffe (Coordinatore) (USA), Fred S. Apple (USA), Marcello Galvani (Italia), Hugo A. Katus (Germania), L. Kristin Newby (USA), Jan Ravkilde (Danimarca)

GRUPPO PER L'ELETTROCARDIOGRAFIA: Bernard Chaitman (Coordinatore) (USA), Peter M. Clemmensen (Danimarca), Mikael Dellborg (Svezia), Hanoch Hod (Israele), Pekka Porela (Finlandia)

GRUPPO PER LE TECNICHE DI IMAGING: Richard Underwood (Coordinatore) (UK), Jeroen J. Bax (Olanda), George A. Beller (USA), Robert Bonow (USA), Ernst E. Van Der Wall (Olanda)

GRUPPO PER L'INTERVENTISTICA: Jean-Pierre Bassand (Coordinatore) (Francia), William Wijns (Coordinatore) (Belgio), T. Bruce Ferguson (USA), Philippe G. Steg (Francia), Barry F. Uretsky (USA), David O. Williams (USA)

GRUPPO PER LA RICERCA CLINICA: Paul W. Armstrong (Coordinatore) (Canada), Elliott M. Antman (USA), Keith A. Fox (UK), Christian W. Hamm (Germania), E. Magnus Ohman (USA), Maarten L. Simoons (Olanda)

GRUPPO PER LE PROSPETTIVE GLOBALI: Philip A. Poole-Wilson (Coordinatore) (UK), Enrique P. Gurfinkel (Argentina), José-Luis Lopez-Sendon (Spagna), Prem Pais (India), Shanti Mendis (Svizzera), Jun-Ren Zhu (Cina)

GRUPPO PER L'IMPLEMENTAZIONE: Lars C. Wallentin (Coordinatore) (Svezia), Francisco Fernández-Avilés (Spagna), Kim M. Fox (UK), Alexander N. Parkhomenko (Ucraina), Silvia G. Priori (Italia), Michal Tendera (Polonia), Liisa-Maria Voipio-Pulkki (Finlandia)

© 2008 ESC

Tradotto da:  
Thygesen K, Alpert JS,  
White HD, on behalf of  
the Joint ESC/ACCF/  
AHA/WHF Task Force  
for the Redefinition of  
Myocardial Infarction.  
Universal definition of  
myocardial infarction.  
Eur Heart J 2007; 28:  
2525-2538.

### *Per la corrispondenza:*

Dr. Leonardo De Luca

U.O. di Cardiologia  
Interventistica  
Dipartimento di Scienze  
Cardiovascolari  
European Hospital  
Via Portuense, 700  
00149 Roma  
E-mail:  
leo.deluca@libero.it

Dr. Giovanni Falsini

Dipartimento  
Cardiovascolare  
Azienda Ospedaliera Arezzo  
Via Pietro Nenni, 22  
52100 Arezzo  
E-mail: giovannifalsini@  
gmail.com

Dr.ssa Nunzia Petix

Via della Piazzola, 5  
50133 Firenze  
E-mail:  
npetix@hotmail.com

### *Comitato per le Linee Guida Pratiche della Società Europea di Cardiologia*

Alec Vahanian (Chair) (Francia), A. John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca), José Luis Zamorano (Spagna)

### *Revisori del Documento*

Joao Morais (Coordinatore) (Portogallo), Sorin Brener (USA), Robert Harrington (USA), David Morrow (USA), Udo Sechtem (Germania), Michael Lim (Singapore), Marco A. Martinez-Rios (Messico), Steve Steinhubl (USA), Glen N. Levine (USA), W. Brian Gibler (USA), David Goff (USA), Marco Tubaro (Italia), Darek Dudek (Polonia), Nawwar Al-Attar (Francia)

*Revisione italiana a cura di Leonardo De Luca, Giovanni Falsini e Nunzia Petix.*

---

(G Ital Cardiol 2008; 9 (3): 209-224)

## Definizione di infarto miocardico

### *Criteria diagnostici per infarto miocardico acuto*

Il termine "infarto miocardico" deve essere utilizzato quando vi sia evidenza di necrosi miocardica nell'ambito di un contesto clinico di ischemia miocardica. Su queste basi, ciascun criterio fra i seguenti soddisfa la diagnosi di infarto miocardico:

- riscontro di un aumento e/o di una diminuzione dei marcatori biochimici cardiaci (preferibilmente delle troponine) con almeno un valore al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento unitamente ad evidenza di ischemia miocardica associata ad almeno uno dei seguenti:
  - sintomi di ischemia;
  - variazioni elettrocardiografiche suggestive di nuova ischemia (nuove anomalie ST-T o nuovo blocco di branca sinistra);
  - comparsa di onde Q patologiche all'ECG;
  - riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale;
- morte cardiaca improvvisa e inattesa, con arresto cardiaco, spesso accompagnata da sintomi suggestivi di ischemia miocardica, associata a verosimile nuovo soprasslivellamento del tratto ST o nuovo blocco di branca sinistra e/o riscontro angiografico e/o autoptico di recente trombosi coronarica. In ogni caso, morte verificatasi prima del prelievo di sangue o quando i livelli dei marcatori biochimici cardiaci non erano ancora rilevabili;
- nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo che mostrano livelli basali di troponina nel range di normalità, un'elevazione dei marcatori biochimici al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento è indicativa di necrosi miocardica periprocedurale. Un infarto miocardico correlato ad intervento coronarico percutaneo viene per convenzione definito sulla base di un aumento >3 volte il 99° percentile del limite superiore di riferimento. È stato evidenziato un sottotipo di infarto miocardico correlato a documentata trombosi dello stent;
- nei pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico che mostrano livelli basali di troponina nel range di normalità, un'elevazione dei marcatori biochimici al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento è indicativa di necrosi miocardica periprocedurale. Per convenzione, un aumento >5 volte il 99° percentile del limite superiore di riferimento associato alla comparsa di nuove onde Q patologiche o nuovo blocco di branca sinistra, alla documentazione angiografica di nuova occlusione del graft o dell'arteria coronaria nativa o al riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale, deve essere ritenuto diagnostico per infarto miocardico correlato a procedura di bypass aortocoronarico;
- riscontro patologico di infarto miocardico acuto.

### *Criteria diagnostici per pregresso infarto miocardico*

Ognuno dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di pregresso infarto miocardico:

- comparsa di nuove onde Q patologiche in presenza o assenza di sintomatologia;
- evidenza all'imaging di un'area assottigliata e disfunzionante di miocardio non vitale in assenza di cause di origine non ischemica;
- riscontro patologico di infarto miocardico in via di cicatrizzazione o stabilizzato.

## Introduzione

L'infarto miocardico è una delle principali cause di mortalità e disabilità nel mondo intero. L'aterosclerosi coronarica è una patologia cronica che presenta fasi di stabilità e instabilità. Durante la fase di instabilità, con attivazione infiammatoria della parete vascolare, i pazienti possono andare incontro ad un infarto miocardico. Se da un lato l'infarto miocardico può costituire un evento minore nell'ambito di una patologia cronica persistente oppure può persino sfuggire alla diagnosi, dall'altro può rivelarsi uno degli eventi più catastrofici che conducono alla morte improv-

visa ed a grave deterioramento emodinamico. L'infarto miocardico può essere la prima manifestazione di una coronaropatia o può colpire, più volte, pazienti con malattia coronarica nota. I dati sull'incidenza dell'infarto miocardico possono fornire informazioni utili sull'onere imposto dalle malattie coronariche alle diverse popolazioni, specie quando la raccolta dei dati standardizzati viene eseguita secondo modalità atte a discriminare i primi eventi dalle recidive. Dal punto di vista epidemiologico, l'incidenza di infarto miocardico in una data popolazione può essere considerata come un indicatore indiretto della prevalenza di coronaropatia in quella stessa popolazione. Inoltre, il

termine “infarto miocardico” comporta delle importanti implicazioni psicologiche e legali tanto per l’individuo quanto per la società, essendo un indicatore di uno dei maggiori problemi di salute pubblica al mondo e una misura di outcome impiegata nei trial clinici e negli studi osservazionali. Su queste basi, l’infarto miocardico può essere definito da una serie di differenti caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche, biochimiche, di imaging e patologiche.

In passato, esisteva un consenso generale sulla sindrome clinica definita come infarto miocardico. Negli studi di prevalenza condotti dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, l’infarto miocardico veniva definito sulla base dei sintomi e delle alterazioni elettrocardiografiche ed enzimatiche. Tuttavia, lo sviluppo di marcatori biochimici sierici dotati di maggiore specificità e sensibilità e l’avvento di tecniche di diagnostica per immagini più avanzate hanno consentito di poter identificare aree di necrosi miocardica sempre più piccole. Nell’ambito dell’attuale pratica clinica, dell’organizzazione dei sistemi di assistenza sanitaria oltre che dei trial clinici ed epidemiologici, ciò ha comportato la necessità di una definizione più circostanziata di infarto miocardico ed una nuova valutazione delle precedenti definizioni.

Occorre sottolineare che nel corso degli anni, se da un lato si sono resi disponibili marcatori biochimici di necrosi miocardica più specifici, dall’altro l’accuratezza nell’identificazione dell’infarto miocardico ha subito delle variazioni, in particolare allorché la transaminasi glutammico-ossalacetica è stata sostituita dalla latticodeidrogenasi e successivamente dalla creatin chinasi (CK) e dal suo isoenzima MB, cioè dalla CK-MB attività e CK-MB massa. I marcatori biochimici e le metodiche di imaging sempre più specifici e sensibili utilizzati attualmente per l’identificazione dell’infarto miocardico rappresentano un ulteriore avanzamento di questo processo evolutivo.

Per rispondere alle problematiche derivanti dal cambiamento della nostra capacità di identificare un infarto miocardico, nel 1999 la Società Europea di Cardiologia (ESC) e l’American College of Cardiology (ACC) hanno promosso una consensus conference al fine di riesaminare congiuntamente la definizione di infarto miocardico (pubblicata nel 2000 sullo *European Heart Journal* e sul *Journal of the American College of Cardiology*<sup>1</sup>). Le implicazioni scientifiche e sociali di una diversa definizione di infarto miocardico sono state analizzate prendendo in considerazione sette differenti punti di vista: anatomico-patologico, biochimico, elettrocardiografico, di diagnostica per immagini, dei trial clinici, epidemiologico e di politica sanitaria. Dalle deliberazioni del comitato della consensus è emerso chiaramente che il termine “infarto miocardico” non poteva più essere utilizzato senza ulteriori requisiti, sia nella pratica clinica che nella descrizione di coorti di pazienti o in studi di popolazione. Tali requisiti devono comprendere la quantificazione della perdita di tessuto miocardico (dimensioni dell’area infartuale), le circostanze che hanno condotto all’infarto (spontaneo o correlato ad una procedura) e il tempo trascorso tra l’e-

vento necrotico e il momento dell’osservazione (infarto in evoluzione, in risoluzione o stabilizzato)<sup>1</sup>.

Successivamente alla consensus conference ESC/ACC del 1999, si è riunito un gruppo di esperti di epidemiologia cardiovascolare per discutere delle peculiari necessità relative all’attività di sorveglianza sulla popolazione. Le raccomandazioni scaturite da questo meeting internazionale, che ha visto la partecipazione di rappresentanti di diverse organizzazioni nazionali e internazionali, sono state pubblicate su *Circulation* nel 2003<sup>2</sup>; esse prendevano in esame le esigenze dei ricercatori coinvolti nelle analisi di tendenza a lungo termine nella popolazione nel contesto dei nuovi strumenti diagnostici, mediante rilevazione retrospettiva basata sulle cartelle cliniche. Queste raccomandazioni contemplavano inoltre l’attività di sorveglianza nei paesi in via di sviluppo e la mortalità extraospedaliera, due situazioni entrambe caratterizzate dall’assenza e/o limitatezza dei dati disponibili.

In virtù dei notevoli progressi compiuti nella diagnosi e nel trattamento dell’infarto miocardico dopo la pubblicazione del documento originario, la direzione dell’ESC, l’ACC e l’American Heart Association (AHA) hanno promosso, congiuntamente alla World Heart Federation (WHF), una Task Force Globale per l’aggiornamento del documento di consenso del 2000<sup>1</sup>. Alla stregua di quanto avvenuto per il precedente comitato della consensus, la Task Force Globale era costituita da una serie di gruppi di lavoro per la ridefinizione sotto vari punti di vista dei criteri ESC/ACC per la diagnosi di infarto miocardico. A tal fine, i gruppi di lavoro erano composti da esperti nel settore dei marcatori biochimici, dell’ECG, della diagnostica per immagini, dell’interventistica, dell’indagine clinica, delle prospettive globali e delle implicazioni pratiche. Durante lo svolgimento dei convegni della Task Force, sono state coordinate le raccomandazioni dei gruppi di lavoro, dando origine all’attuale documento di consenso aggiornato.

La Task Force è consapevole del fatto che, a seguito dei progressi nel campo scientifico, la definizione di infarto miocardico subirà in futuro numerosi cambiamenti. Pertanto, questo documento non rappresenta in assoluto l’ultima parola sull’argomento e si renderà certamente necessaria un’ulteriore revisione dell’attuale definizione.

### **Caratteristiche cliniche dell’ischemia**

Il termine “infarto miocardico” indica la necrosi dei miociti causata da ischemia prolungata come risultato di inadeguata perfusione per squilibrio tra richiesta ed offerta di ossigeno. In ambito clinico, l’ischemia può essere identificata il più delle volte sulla base dell’anamnesi e dell’ECG. Trai i sintomi riferibili ad un evento ischemico si annoverano diverse combinazioni di dolore toracico, agli arti superiori, alla mandibola o epigastrico, che possono insorgere sotto sforzo o a riposo. Generalmente, il dolore associato ad un infarto miocardico acuto persiste per almeno 20 min; spesso è diffuso, non localizzato, non si modifica con variazioni di posizione o con il movimento e può associarsi a dispnea, sudorazione profusa, nausea o sincope.

Questi sintomi, non essendo specifici di ischemia miocardica, possono essere interpretati non correttamente e quindi venire attribuiti ad altre condizioni patologiche di natura gastrointestinale, neurologica, polmonare oppure muscolo-scheletrica. Un infarto miocardico può manifestarsi con sintomi atipici o persino in assenza di sintomi ed essere rilevato solo mediante l'ECG, l'elevazione dei marcatori biochimici o con tecniche di imaging cardiaco.

## Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomico-patologico, l'infarto miocardico si identifica con la necrosi miocardica causata da un periodo di ischemia prolungata. La necrosi delle cellule miocardiche viene classificata, sul piano anatomico-patologico, come necrosi coagulativa e/o necrosi a bande di contrazione, la cui evoluzione è comunemente determinata da un processo oncotico e, in minor misura, da meccanismi apoptotici. Per distinguere queste due entità, è fondamentale un'accurata analisi delle sezioni istologiche da parte di un osservatore esperto<sup>1</sup>.

Dopo l'insorgenza di ischemia miocardica, la necrosi non è immediatamente evidente ma richiede un determinato periodo di tempo per svilupparsi (almeno 20 min in alcuni modelli animali). Sono necessarie alcune ore prima che la necrosi miocardica possa essere rilevata all'esame macroscopico o microscopico *post-mortem*. La necrosi completa di tutte le cellule miocardiche a rischio richiede almeno 2-4 h, se non oltre, in funzione della presenza di circolo collaterale nella zona ischemica, dell'occlusione coronarica persistente o intermittente, della sensibilità dei miociti all'ischemia, del fenomeno del preconditionamento e, infine, del fabbisogno individuale di ossigeno e nutrienti. L'infarto miocardico è abitualmente classificato in base alla localizzazione e alle dimensioni: microscopiche (necrosi focale), piccole (<10% della massa ventricolare sinistra), medie (10-30% della massa ventricolare sinistra) e grandi (>30% della massa ventricolare sinistra). Sul piano anatomico-patologico, l'identificazione della necrosi miocardica prescinde dalle alterazioni morfologiche dell'albero coronarico e dall'anamnesi<sup>1</sup>.

Dal punto di vista anatomico-patologico, l'infarto miocardico può essere definito acuto, in via di cicatrizzazione o stabilizzato. L'infarto miocardico acuto è caratterizzato dalla presenza di leucociti polimorfonucleati. Se il tempo tra l'insorgenza dell'infarto e lo sviluppo di necrosi è relativamente breve, ad esempio 6 h, il riscontro di leucociti polimorfonucleati è minimo o assente. L'infarto in via di cicatrizzazione è caratterizzato dalla presenza di cellule mononucleate e fibroblasti e dall'assenza di leucociti polimorfonucleati. L'infarto stabilizzato si manifesta con una cicatrice priva di infiltrato cellulare. L'intero processo che porta all'infarto stabilizzato richiede generalmente 5-6 settimane. La riperfusione può determinare un'alterazione dell'aspetto macroscopico e microscopico dell'area necrotica, provocando la formazione di miociti con bande di contrazione e un'estesa quota di eritrociti extravascolari.

Sulla base di caratteristiche non solo cliniche e dell'aspetto anatomico-patologico, l'infarto miocardico può essere classificato da un punto di vista temporale come in evoluzione (<6 h), acuto (6 h-7 giorni), in via di cicatrizzazione (7-28 giorni) o stabilizzato (dai 29 giorni in poi). Occorre sottolineare che, in termini temporali, il riscontro clinico ed elettrocardiografico di infarto miocardico acuto può non coincidere esattamente con il rilievo anatomico-patologico. Ad esempio, se dal punto di vista anatomico-patologico l'infarto è già nella fase di cicatrizzazione, possono tuttavia persistere sia alterazioni ST-T evolutive all'ECG sia elevati valori dei marcatori biochimici<sup>1</sup>.

I pazienti colpiti da morte cardiaca improvvisa con o senza evidenza di alterazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia comportano maggiori difficoltà diagnostiche. In questa categoria di pazienti il decesso precede lo sviluppo di alterazioni anatomico-patologiche nel miocardio e diventa problematico stabilire con certezza se sia stato determinato da un infarto miocardico piuttosto che da un'aritmia fatale provocata da un evento ischemico. Nel caso in cui il paziente non presenti sintomatologia pregressa di cardiopatia ischemica antecedente all'arresto cardiaco, la modalità del decesso è improvvisa e l'eziologia rimane sconosciuta, eccetto in quei pazienti con sintomatologia pregressa di cardiopatia ischemica antecedente all'arresto cardiaco. Alcuni pazienti con o senza anamnesi positiva per coronaropatia possono presentare evidenza clinica di ischemia, manifestando dolore toracico intenso e prolungato, sudorazione profusa e/o dispnea e collasso improvviso. In questi soggetti l'evento fatale può verificarsi prima dell'esecuzione del prelievo dei campioni ematici per la determinazione dei marcatori biochimici oppure prima che questi siano rilevabili nel sangue ed è probabile che siano stati colpiti da un infarto miocardico acuto, fatale ed in evoluzione. Se si osservano nuove alterazioni elettrocardiografiche, come ad esempio un sopraslivellamento del tratto ST, e una sintomatologia spesso suggestiva di ischemia miocardica, questi pazienti devono essere classificati fra quelli colpiti da infarto miocardico fatale anche in assenza di evidenza di infarto alla determinazione dei marcatori biochimici. Inoltre, i pazienti con riscontro angiografico (se disponibile) e/o autoptico di recente trombosi coronarica devono essere classificati come colpiti da morte improvvisa causata da un infarto miocardico.

### Classificazione clinica dell'infarto miocardico

La classificazione clinica dei diversi tipi di infarto miocardico è riportata nella Tabella 1.

Talvolta, nello stesso paziente possono coesistere o succedersi più tipi di infarto miocardico. Occorre inoltre sottolineare che il termine "infarto miocardico" non comprende né la morte cellulare associata a danno meccanico dovuto ad intervento di bypass aortocoronarico (CABG), come nel caso della ventilazione e manipolazione chirurgica del cuore, né la necrosi miocardica imputabile ad altri fattori, ad esempio insufficienza renale, scompenso cardiaco, procedure di ablazione, sepsi, miocardite, tossine e malattie infiltrative.



**Tabella 1.** Classificazione clinica dei differenti tipi di infarto miocardico.

Tipo 1	Infarto miocardico spontaneo correlato all'ischemia dovuta ad un evento coronarico primario, come nel caso di erosione e/o rottura, fissurazione o dissezione della placca
Tipo 2	Infarto miocardico secondario ad ischemia dovuta ad uno squilibrio tra richiesta ed offerta di ossigeno, come nel caso di spasmo coronarico, embolizzazione coronarica, anemia, aritmie, ipertensione o ipotensione
Tipo 3	Morte cardiaca improvvisa e inattesa, con arresto cardiaco, spesso accompagnata da sintomi suggestivi di ischemia miocardica, verosimilmente associata a nuovo soprasslivellamento del tratto ST, o nuovo blocco di branca sinistra o riscontro angiografico e/o autoptico di recente trombosi coronarica. In ogni caso, morte verificatasi prima del prelievo di sangue o quando i livelli dei marcatori biochimici cardiaci non erano ancora rilevabili
Tipo 4a	Infarto miocardico correlato ad intervento coronarico percutaneo
Tipo 4b	Infarto miocardico associato a riscontro angiografico o autoptico di trombosi dello stent
Tipo 5	Infarto miocardico correlato ad intervento di bypass aortocoronarico

## Valutazione dei marcatori biochimici

Il riscontro di necrosi miocardica viene avvalorato dalla presenza nel sangue di svariate proteine rilasciate dai miociti danneggiati, fra le quali la mioglobina, la troponina cardiaca T e I, la CK e la latticodeidrogenasi<sup>3</sup>. La diagnosi di infarto miocardico viene posta quando, nel contesto clinico di un'ischemia miocardica acuta, i livelli ematici dei marcatori biochimici specifici e sensibili, come le troponine cardiache o la CK-MB, risultano elevati<sup>1</sup>. Questi marcatori biochimici riflettono la presenza di necrosi miocardica senza però indicarne il meccanismo responsabile<sup>3,4</sup>. Pertanto, un aumento delle troponine cardiache che si manifesti in assenza di evidenza clinica di ischemia deve portare a ricercare altre cause di danno miocardico, quali miocardite, dissezione aortica, embolia polmonare, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale o altre ancora riportate nella Tabella 2.

Il marcatore biochimico di danno miocardico da preferire è la troponina cardiaca (I o T), che mostra una specificità pressoché assoluta per il tessuto miocardico e un'elevata sensibilità, potendo così identificare anche aree microscopiche di necrosi miocardica<sup>3</sup>. Per valore elevato della troponina si intende un'elevazione del marcatore al di sopra del 99° percentile dei valori ottenuti nella popolazione di riferimento (limite superiore di riferimento, URL). Il riscontro di un aumento e/o di una diminuzione nella misurazione è fondamentale per porre diagnosi di infarto miocardico acuto<sup>6</sup>. Il valore soglia del 99° percentile denota il limite decisionale per porre diagnosi di infarto miocardico

**Tabella 2.** Cause di elevazione delle troponine cardiache diverse dalla cardiopatia ischemica conclamata.

Contusione miocardica o altro trauma cardiaco (chirurgia cardiaca, ablazione, pacing, ecc.)
Scompenso cardiaco congestizio sia acuto che cronico
Dissezione aortica
Valvulopatia
Cardiomiopatia ipertrofica
Tachiaritmie, bradicardia o arresto cardiaco
Sindrome "apical ballooning"
Rabdomiolisi associata a danno cardiaco
Embolia polmonare, ipertensione polmonare grave
Insufficienza renale
Malattia neurologica acuta, incluso l'ictus e l'emorragia sub-aracnoidea
Malattie infiltrative come l'amiloidosi, l'emocromatosi, la sarcoidosi e la sclerodermia
Malattie infiammatorie come la miocardite e l'endocardite/pericardite con coinvolgimento miocardico
Tossicità da farmaci o tossine
Pazienti critici, specie se affetti da insufficienza respiratoria o sepsi
Ustioni, specie se interessanti oltre il 30% della superficie corporea
Sforzo estremo

Da Jaffe et al.<sup>4</sup> e da French e White<sup>5</sup>, modificata.

e devono essere definiti i valori di riferimento per ciascun metodo adottato di misurazione della troponina mediante appropriati controlli di qualità<sup>7-9</sup>. Per ogni sistema di determinazione della troponina, il livello di imprecisione (espresso come coefficiente di variazione, CV) considerato ottimale a concentrazioni pari al 99° percentile URL non deve superare il 10%. Un miglior livello di imprecisione (CV ≤10%) consente di avvalersi di sistemi di analisi più sensibili<sup>10,11</sup>. Non è pertanto raccomandato l'utilizzo di metodi che non possano garantire un livello di imprecisione ottimale (CV ≤10%). I valori di concentrazione di troponina corrispondenti al 99° percentile sono disponibili sul sito web dell'International Federation of Clinical Chemistry ([http://www.ifcc.org/index.php?option=com\\_remository&Itemid=120&func=fileinfo&id=7](http://www.ifcc.org/index.php?option=com_remository&Itemid=120&func=fileinfo&id=7)).

I campioni di sangue sui quali eseguire le determinazioni della troponina devono essere prelevati al momento della prima valutazione (generalmente alcune ore dopo l'esordio dei sintomi) e dopo 6-9 h<sup>12</sup>. In alcuni pazienti può essere necessario eseguire un ulteriore prelievo tra le 12 e le 24 h se le precedenti determinazioni sono risultate negative e le condizioni cliniche sono fortemente suggestive di infarto miocardico in atto<sup>12</sup>. Per porre diagnosi di infarto miocardico deve essere documentata un'elevazione del marcatore al di sopra del limite decisionale. Deve essere verificata la coerenza delle variazioni temporali delle concentrazioni in relazione all'esordio dei sintomi al fine di differenziare un'elevazione dei livelli di troponina riconducibile ad altre cause di danno cardiaco, come ad esempio nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (Tabella 2), da quella indicativa di infarto miocardico in atto<sup>6</sup>. Tuttavia, qualora il paziente si presenti 24 h dopo l'e-

sordio dei sintomi, non è assolutamente richiesta l'analisi dell'andamento temporale per porre diagnosi di infarto miocardico, poiché l'aumento delle troponine cardiache può persistere anche per 7-14 giorni dopo l'insorgenza dell'infarto<sup>4</sup>.

Se il dosaggio delle troponine cardiache non è disponibile, la migliore alternativa è rappresentata dalla CK-MB (misurata come concentrazione di massa). Come per le troponine, un aumento del valore di CK-MB è definito come una concentrazione al di sopra del 99° percentile URL e costituisce il limite decisionale per porre diagnosi di infarto miocardico<sup>9</sup>. Devono essere utilizzati valori soglia sesso-specifici<sup>9</sup>. La determinazione delle concentrazioni di CK-MB devono essere effettuate al momento della prima valutazione del paziente e 6-9 h dopo al fine di documentare le variazioni temporali al di sopra del 99° percentile URL per la diagnosi di infarto miocardico. In alcuni pazienti può essere necessario eseguire un ulteriore prelievo tra le 12 e le 24 h se le precedenti determinazioni sono risultate negative e le condizioni cliniche sono fortemente suggestive di infarto miocardico in atto.

La misurazione della CK totale non è consigliata per la diagnosi routinaria di infarto miocardico, a causa dell'estesa distribuzione muscolo-scheletrica e della mancanza di miocardio-specificità di questo enzima.

### **Reinfarto**

Per il riconoscimento del reinfarto viene solitamente impiegata la CK-MB, sebbene recenti evidenze abbiamo dimostrato la capacità delle troponine cardiache di svolgere un ruolo analogo<sup>13</sup>. Nei pazienti con segni e sintomi clinici che fanno supporre una recidiva infartuale è necessario eseguire immediatamente la determinazione del marcatore cardiaco utilizzato, da ripetersi successivamente dopo 3-6 h. La diagnosi di reinfarto viene posta a fronte del riscontro di un aumento dei valori  $\geq 20\%$  alla seconda misurazione. Eventuali differenze nella sensibilità analitica sono sancite da valori delle misurazioni che mostrano uno scostamento di oltre 3 DS<sup>14</sup>. Per le troponine, questo valore si attesta al 5-7% per la maggior parte dei metodi impiegati nel contesto clinico di sospetto reinfarto. Pertanto, una variazione del 20% al di sopra del 99° percentile URL, cioè superiore a quella della stessa variabilità analitica, deve essere considerata significativa.

## **Evidenza elettrocardiografica di infarto miocardico**

L'ECG costituisce parte integrante del processo diagnostico dei pazienti con sospetto infarto miocardico<sup>1,2,15,16</sup>. Il riscontro di alterazioni improvvise o evolutive del tratto ST-T e di onde Q patologiche consentono in teoria al clinico di stabilire il periodo temporale dell'evento, di suggerire l'arteria coronaria coinvolta e di determinare la quantità di miocardio a rischio. Il quadro elettrocardiografico di ischemia miocardica può essere altresì influenzato dalla dominanza del circolo coronarico, dalle dimensioni e di-

stribuzione dei vasi arteriosi, dal circolo collaterale e dalla sede, estensione e severità delle stenosi coronariche<sup>17</sup>. Spesso, i rilievi elettrocardiografici non sono di per sé sufficienti per porre diagnosi di ischemia miocardica acuta o di infarto, poiché le modificazioni del tratto ST possono essere osservate anche in altre condizioni cliniche, quali la pericardite acuta, l'ipertrofia ventricolare sinistra, il blocco di branca sinistra (BBS), la sindrome di Brugada e quadri di ripolarizzazione precoce<sup>18</sup>. Onde Q patologiche possono anche verificarsi in seguito a fibrosi miocardica in assenza di coronaropatia, come avviene ad esempio per la cardiomiopatia.

### **Alterazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia miocardica che può evolvere verso un infarto miocardico**

Le alterazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia miocardica o di infarto possono essere rilevate nell'intervallo PR, nel complesso QRS, nel tratto ST oppure nell'onda T. Le manifestazioni precoci di ischemia miocardica sono rappresentate dalle tipiche alterazioni del tratto ST e dell'onda T<sup>19,20</sup>. Un aumento dell'ampiezza dell'onda T iperacuta, con aspetto simmetrico dominante in almeno due derivazioni contigue, rappresenta un segno precoce che può precedere il soprasslivellamento del tratto ST. Nelle derivazioni con evidenza di soprasslivellamento del tratto ST e onde T alte, si riscontra frequentemente un aumento dell'ampiezza dell'onda R (onda R gigante con diminuzione dell'onda S)<sup>21</sup>, indice di un ritardo di conduzione nel miocardio ischemico. Onde Q transitorie possono comparire durante un episodio ischemico acuto o, più raramente, in corso di infarto miocardico acuto dopo ri-perfusione efficace<sup>22</sup>.

Nella Tabella 3 sono elencati i criteri elettrocardiografici per la diagnosi di ischemia miocardica acuta che può evolvere verso un infarto. L'entità del soprasslivellamento del tratto ST, che viene misurata al punto J, si riduce negli uomini con l'avanzare dell'età, mentre nelle donne è minore rispetto agli uomini, senza mostrare variazioni età-correlate<sup>23</sup>.

Per derivazioni contigue si intendono gruppi di derivazioni, quali le derivazioni anteriori (V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>), quelle inferiori (II, III e aVF) o laterali/apicali (I e aVL). La configurazione delle derivazioni in formato Cabrera consente una

**Tabella 3.** Manifestazioni elettrocardiografiche di ischemia miocardica acuta (in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e blocco di branca sinistra).

#### **Soprasslivellamento del tratto ST**

Nuovo soprasslivellamento del tratto ST al punto J in due derivazioni contigue con i seguenti valori di cut-off:  $\geq 0.2$  mV per gli uomini e  $\geq 0.15$  mV per le donne in V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub> e/o  $\geq 0.1$  mV nelle altre derivazioni

#### **Sottoslivellamento del tratto ST e variazioni dell'onda T**

Nuovo sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST  $\geq 0.05$  mV in due derivazioni contigue e/o inversione dell'onda T  $\geq 0.1$  mV in due derivazioni contigue con onda R predominante o rapporto R/S >1

contiguità spaziale più accurata sul piano frontale: aVL, I, aVR, II, aVF e III<sup>24</sup>. Le derivazioni aggiuntive, quali V<sub>3R</sub> e V<sub>4R</sub>, riflettono la parete libera del ventricolo destro.

Per quanto, secondo i criteri elettrocardiografici riportati nella Tabella 3, le modificazioni del tratto ST debbano essere rilevabili in due o più derivazioni contigue, in alcuni casi l'ischemia miocardica acuta determina su una sola derivazione un'alterazione sufficiente a soddisfare tali criteri, anche se nella derivazione contigua e adiacente la deviazione del tratto ST risulta di entità inferiore a quanto stabilito per porre la diagnosi. Alterazioni del tratto ST di entità inferiore o un'inversione dell'onda T nelle derivazioni senza onda R predominante non devono far escludere la diagnosi di ischemia miocardica acuta o di infarto miocardico in evoluzione.

Un sopraslivellamento del tratto ST oppure onde Q diagnostiche all'interno dei gruppi di derivazioni presentano, rispetto al sottoslivellamento del tratto ST, una specificità maggiore nella localizzazione della sede dell'ischemia o della necrosi miocardica<sup>25,26</sup>. Ciononostante, il riscontro di sottoslivellamento del tratto ST in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> è indicativo di ischemia miocardica, soprattutto in presenza di onde T con positività terminale (sopraslivellamento del tratto ST-equivalente), che può essere confermata dall'associazione con sopraslivellamento del tratto ST  $\geq 0.1$  mV in V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub><sup>27,28</sup>. È preferibile fare riferimento al termine "inferobasale" anziché "posteriore" per indicare la porzione basale della parete ventricolare sinistra<sup>29</sup>. Nei pazienti con infarto miocardico inferiore è opportuno ricercare l'evenienza di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (V<sub>3R</sub> e V<sub>4R</sub>) al fine di individuare la coesistenza di infarto ventricolare destro<sup>30</sup>.

Durante un episodio acuto di dolore toracico, la pseudonormalizzazione di onde T invertite può deporre per una diagnosi di ischemia miocardica acuta. Anche l'embolia polmonare, i processi intracranici, la pericardite o la miocardite possono determinare alterazioni ST-T e devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale (falsi positivi).

La diagnosi di infarto miocardico è complessa allorché sussista un BBS, persino in presenza di evidenti alterazioni ST-T o di sopraslivellamento del tratto ST che superino i criteri standard<sup>31,32</sup>. In questo contesto, allo scopo di accertare la presenza di infarto miocardico acuto, può rivelarsi utile un confronto con un precedente ECG. Nei pazienti con blocco di branca destra è frequente il riscontro di modificazioni ST-T in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> e, di conseguenza, risulta problematico valutare la presenza di ischemia in queste derivazioni; tuttavia, se si osservano sopraslivellamento del tratto ST od onde Q patologiche deve essere presa in considerazione la diagnosi di ischemia miocardica o di infarto miocardico. Alcuni pazienti che presentano sopraslivellamento del tratto ST o nuovo BBS sono colpiti da morte cardiaca improvvisa prima che si verifichi l'aumento del marcatore biochimico o che si sviluppino segni patologici di necrosi miocardica evidenti all'esame autoptico. In questi casi, i pazienti devono essere classificati fra quelli colpiti da infarto miocardico fatale.

### Progresso infarto miocardico

Come riportato nella Tabella 4, il riscontro di onde Q o di complessi QS in assenza di fattori confondenti a carico del QRS è generalmente considerato patognomonico di un pregresso infarto miocardico<sup>33-35</sup>. La massima specificità della diagnosi elettrocardiografica di infarto miocardico è data dalla comparsa di onde Q in più derivazioni o gruppi di derivazioni. Le alterazioni ST-T di per sé sono un indice aspecifico di necrosi miocardica. Tuttavia, quando queste modificazioni si osservano congiuntamente alle onde Q nelle medesime derivazioni, la probabilità di infarto miocardico risulta elevata. Ad esempio, piccole onde Q ( $\geq 0.02$  e  $< 0.03$  s) profonde  $\geq 0.1$  mV sono suggestive di pregresso infarto quando associate ad inversione dell'onda T nello stesso gruppo di derivazioni.

Altri algoritmi validati di codifica dell'infarto miocardico, quali Minnesota code, Novacode e WHO MONICA, definiscono la profondità dell'onda Q sulla base della profondità, lunghezza e rapporto dell'ampiezza dell'onda R, ad esempio pari a un terzo o un quinto dell'ampiezza dell'onda R, e sono stati largamente impiegati in studi epidemiologici e trial clinici<sup>36,37</sup>.

### Elementi confondenti nella diagnosi elettrocardiografica di infarto miocardico

Un complesso QS nella derivazione V<sub>1</sub> rientra nella normalità. Un'onda Q  $< 0.03$  s e minore di un quarto dell'ampiezza dell'onda R nella derivazione III è considerata normale se l'asse frontale del QRS è compreso tra 30° e 0°. Un'onda Q può anche essere ritenuta normale in aVL se l'asse frontale del QRS è compreso tra 60° e 90°. Onde Q settali sono definite come piccole onde Q non patologiche  $< 0.03$  s e minori di un quarto dell'ampiezza dell'onda R nelle derivazioni I, aVL, aVF e V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>. La preccitazione, la cardiomiopatia dilatativa od ostruttiva, i blocchi di branca sinistra e destra, l'emiblocco anteriore sinistro, l'ipertrofia ventricolare sinistra e destra, la miocardite, il cuore polmonare acuto o l'iperkaliemia possono associarsi ad onde Q o complessi QS in assenza di infarto miocardico. Le alterazioni elettrocardiografiche che simulano un'ischemia o un infarto miocardico sono riportate nella Tabella 5.

**Tabella 4.** Alterazioni elettrocardiografiche associate a pregresso infarto miocardico.

Qualsiasi onda Q nelle derivazioni V <sub>2</sub> -V <sub>3</sub> $\geq 0.02$ s oppure complessi QS nelle derivazioni V <sub>2</sub> -V <sub>3</sub>
Onde Q $\geq 0.03$ s di durata e $\geq 0.1$ mV di profondità o complessi QS nelle derivazioni I, II, aVL, aVF o V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> in due derivazioni di un gruppo di derivazioni (I, aVL, V <sub>6</sub> ; V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> ; II, III e aVF)*
Onda R $\geq 0.04$ s nelle derivazioni V <sub>1</sub> -V <sub>2</sub> e rapporto R/S $\geq 1$ con una concordante onda T positiva in assenza di difetti di conduzione

\* gli stessi criteri vengono applicati per le derivazioni V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub> e per il gruppo di derivazioni Cabrera sul piano frontale.

**Tabella 5.** I tranelli più comuni nella diagnosi elettrocardiografica di infarto miocardico.

Falsi positivi
Ripolarizzazione precoce benigna
Blocco di branca sinistra
Preeccitazione
Sindrome di Brugada
Pericardite/miocardite
Embolia polmonare
Emorragia subaracnoidea
Alterazioni metaboliche come l'iperkaliemia
Mancato riconoscimento dei limiti di normalità per lo spostamento del punto J
Inversione degli elettrodi oppure utilizzo della configurazione di Mason-Likar modificata <sup>24</sup>
Colecistiti
Falsi negativi
Pregresso infarto miocardico con onde Q e/o soprasslivellamento persistente del tratto ST
Ritmo da pacemaker
Blocco di branca sinistra

### **Reinfarto**

La diagnosi elettrocardiografica di reinfarto può essere complicata dalla presenza di alterazioni evolutive all'ECG dovute al primo evento. La probabilità di reinfarto si basa sul riscontro di un nuovo soprasslivellamento del tratto ST  $\geq 0.01$  mV in un paziente che presenti soprasslivellamento di entità minore o nuove onde Q patologiche in almeno due derivazioni contigue, specialmente se associato a sintomi ischemici ricorrenti che persistono per almeno 20 min. Tuttavia, l'evenienza di nuovo soprasslivellamento del tratto ST può essere osservata anche nei casi potenzialmente fatali di rottura del miocardio, richiedendo pertanto l'esecuzione di indagini diagnostiche aggiuntive. Un sottoslivellamento del tratto ST oppure un BBS non costituiscono di per sé criteri validi per porre diagnosi di infarto miocardico.

### **Rivascolarizzazione coronarica**

Le modificazioni elettrocardiografiche che si verificano durante o dopo un intervento coronarico percutaneo (PCI) sono simili a quelle che si osservano durante un infarto miocardico spontaneo. Nei pazienti sottoposti a CABG è frequente il riscontro di nuove alterazioni ST-T, anche se queste non sono necessariamente indicative di ischemia miocardica<sup>38</sup>. Tuttavia, qualora si sviluppino nuove onde Q patologiche (Tabella 4) in territori diversi da quelli identificati nella fase pre-intervento, deve essere presa in considerazione la possibilità di infarto miocardico, in particolare se associate ad elevazione dei marcatori biochimici, a nuove anomalie della cinesi parietale e ad instabilità emodinamica.

### **Tecniche di imaging**

Sebbene le tecniche di imaging non invasive abbiano molteplici ruoli nel contesto di pazienti con infarto miocardico sospetto o accertato, qui ci limiteremo unicamente al loro impiego nella diagnosi e caratterizzazione dell'infar-

to. Il razionale dell'utilizzo delle tecniche di imaging risiede nel fatto che l'ipoperfusione regionale del tessuto miocardico e l'ischemia determinano una cascata di eventi che possono comprendere la disfunzione miocardica, la morte cellulare e la cicatrizzazione innescata da un processo fibrotico. I parametri di imaging più rilevanti sono rappresentati dalla perfusione, dalla vitalità miocardica, dallo spessore, ispessimento e motilità del miocardio e dagli effetti della fibrosi sulla cinetica dei mezzi di contrasto paramagnetici e dei traccianti radioisotopici.

Le tecniche di imaging comunemente impiegate nell'infarto acuto e cronico sono l'ecocardiografia, la ventricolografia radionuclidica, la scintigrafia miocardica perfusionale e la risonanza magnetica (RM), mentre la tomografia ad emissione di positroni e la tomografia computerizzata sono utilizzate meno frequentemente. Per quanto tutte presentino capacità piuttosto sovrapponibili, solamente le metodiche radionuclidiche sono in grado di fornire una valutazione diretta della vitalità miocardica, grazie alle proprietà dei traccianti utilizzati. Diversamente, altre metodiche consentono una valutazione indiretta della vitalità miocardica, come avviene per la funzione miocardica mediante ecocardiografia o per la fibrosi miocardica mediante RM.

### **Ecocardiografia**

L'ecocardiografia è un'eccellente metodica di imaging che permette di ottenere informazioni in tempo reale con una discreta risoluzione spaziale e temporale. Il suo punto di forza è dato dalla possibilità di valutare lo spessore, l'ispessimento e la motilità del miocardio a riposo, ancor meglio evidenziabili con l'ausilio del Doppler tessutale. L'ecocardiografia con mezzo di contrasto fornisce una migliore visualizzazione dell'endocardio; tuttavia, anche se le prime esperienze sembrano promettenti<sup>39</sup>, gli studi che hanno impiegato questa tecnica per identificare la necrosi miocardica non sono ancora pienamente validati.

### **Imaging con radionuclidi**

Alcuni traccianti radioattivi, tra cui il tallio-201, il tecnezio-99m sestamibi, la tetrofosmina e il <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio, consentono di ottenere una visualizzazione diretta del miocardio vitale<sup>40-42</sup>. Il punto di forza di queste metodiche deriva dal fatto di essere le sole disponibili capaci di valutare in maniera diretta la vitalità miocardica, anche se la risoluzione relativamente bassa delle immagini le rende poco adatte ad identificare infarti di piccole dimensioni<sup>43</sup>. Gli usuali radiofarmaci ad emissione di fotone singolo rappresentano anche dei traccianti di perfusione miocardica e, pertanto, queste tecniche permettono di rilevare rapidamente le zone infartuali e difetti di perfusione inducibili. Le immagini sincronizzate sull'ECG ("ECG-gated") forniscono una valutazione attendibile della motilità, dell'ispessimento e della funzionalità globale del miocardio<sup>44,45</sup>.

### **Risonanza magnetica**

La RM cardiovascolare è dotata di un'elevata risoluzione spaziale e di una discreta risoluzione temporale ed è ormai



riconosciuta quale valida metodica per la valutazione della funzionalità miocardica, con proprietà potenzialmente simili a quelle dell'ecocardiografia in caso di sospetto infarto miocardico. Ciononostante, nel contesto di un quadro clinico acuto, risulta poco adeguata e, quindi, raramente utilizzata. I mezzi di contrasto paramagnetici possono essere impiegati per valutare sia la perfusione miocardica, anche se non sono ancora disponibili evidenze sufficienti nella pratica clinica, sia l'aumento dello spazio extracellulare associato alle aree di fibrosi in sede di infarto cronico, dove al contrario hanno dimostrato di avere un ruolo rilevante nell'identificazione dell'infarto<sup>46,47</sup>.

### **Tomografia computerizzata**

Nella fase iniziale, un infarto miocardico appare alla tomografia computerizzata come un'area focale ipodensa in sede ventricolare sinistra, mentre successivamente si osservano aree di iperintensità, come avviene mediante RM dopo somministrazione di gadolinio<sup>48,49</sup>. Questo aspetto è estremamente rilevante dal punto di vista clinico, in quanto la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto può essere eseguita in caso di sospetta embolia o dissezione aortica, due condizioni che presentano caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle di un infarto miocardico acuto.

### **Applicazioni nell'infarto miocardico in fase acuta**

Le tecniche di imaging possono rivelarsi utili nella diagnosi di infarto miocardico, grazie alla loro capacità di individuare anomalie della cinesia parietale in presenza di elevate concentrazioni dei marcatori biochimici. Qualora non sia stato possibile effettuare la determinazione dei biomarcatori o se questi risultino normalizzati, la documentazione di una riduzione della vitalità miocardica non attribuibile a cause di origine non ischemica soddisfa di per sé i criteri per infarto miocardico. Al contrario, qualora le misurazioni dei marcatori biochimici siano state eseguite in modo appropriato e risultino nella norma, queste hanno la precedenza sui criteri di imaging.

L'ecocardiografia fornisce informazioni su molteplici cause di dolore toracico acuto ad eziologia non ischemica, come nel caso di pericardite/miocardite, valvulopatia, cardiomiopatia, embolia polmonare e dissezione aortica, e rappresenta la metodica d'elezione nell'identificazione delle complicanze correlate all'infarto acuto, quali la rottura della parete libera, difetti acuti del setto interventricolare, insufficienza mitralica da rottura dei muscoli papillari o secondaria ad ischemia. Tuttavia, l'ecocardiografia non è in grado di distinguere le anomalie della contrattilità segmentaria dovute ad ischemia miocardica o ad infarto.

Al momento del ricovero del paziente, l'analisi della perfusione miocardica può essere seguita procedendo dapprima con l'iniezione immediata del tracciante radioattivo e poi con l'imaging che può essere differito di alcune ore. La tecnica soffre dei limiti legati all'interpretazione soggettiva ma è possibile avvalersi dell'analisi quantitativa. L'"ECG gating" fornisce contemporaneamente informazioni sulla funzione ventricolare sinistra.

Nel contesto di un quadro clinico acuto, l'ecocardiografia e le metodiche radionuclidiche rivestono un ruolo importante nella valutazione dei pazienti con sospetto infarto miocardico ed ECG non diagnostico. Riscontri ecocardiografici o scintigrafici "ECG-gated" a riposo nei limiti della norma hanno un valore predittivo negativo del 95-98% nell'escludere un infarto miocardico acuto<sup>50-54</sup>. Ne deriva che le tecniche di diagnostica per immagini sono utili per il "triage" e la dimissione precoci dei pazienti con sospetto infarto miocardico<sup>55,56</sup>.

Le anomalie della contrattilità segmentaria e dello spessore parietale possono essere causate da un infarto miocardico acuto o da molteplici quadri di ischemia miocardica, quali un vecchio infarto, un'ischemia acuta, una condizione di "stunning" o di ibernazione miocardica. Alcune condizioni ad eziologia non ischemica, come le cardiomiopatie o le malattie infiltrative e infiammatorie, possono anch'esse determinare una perdita regionale di miocardio vitale o alterazioni funzionali; pertanto il valore predittivo positivo delle tecniche di imaging rimane limitato a meno che non vengano escluse possibili diagnosi alternative o che non si riscontri una nuova anomalia, presumibilmente correlata all'infarto miocardico acuto.

### **Applicazioni nell'infarto miocardico in via di cicatrizzazione o stabilizzato**

Nel contesto di un infarto miocardico, le tecniche di imaging si rivelano utili per analizzare la funzione ventricolare sinistra, sia a riposo che durante stress fisico o farmacologico, e per documentare la presenza di ischemia inducibile in un territorio remoto. L'ecocardiografia e le metodiche radionuclidiche, impiegate in associazione a stress fisico o farmacologico, sono in grado di fornire dati sull'ischemia residua e sulla vitalità miocardica. Una volta che siano state escluse diagnosi alternative, le tecniche di imaging non invasive permettono di diagnosticare un infarto in via di cicatrizzazione o stabilizzazione, evidenziando la cinesia regionale, l'entità dell'assottigliamento parietale e l'estensione della lesione.

L'elevata risoluzione della RM con mezzo di contrasto sta ad indicare l'esistenza di una buona correlazione tra aree di captazione tardiva ed aree fibrotiche, che consente di differenziare le lesioni transmurali da quelle subendocardiche<sup>57</sup>. Pertanto, questa tecnica risulta verosimilmente utile per valutare la funzione ventricolare sinistra, nonché le aree di miocardio vitale e, quindi, potenzialmente ibernato.

### **Infarto miocardico associato a procedure di rivascularizzazione**

L'infarto miocardico periprocedurale, a differenza dell'infarto spontaneo, è associato all'impiego della strumentazione specifica necessaria per le procedure di rivascularizzazione meccanica mediante PCI o CABG. Durante entrambi i tipi di intervento, si verificano molteplici eventi, spesso combinati fra loro, che possono determinare ne-

croci miocardica<sup>58-61</sup>. Se da un lato una certa perdita di tessuto miocardico è inevitabile durante la procedura, dall'altro un suo contenimento si traduce in un beneficio per il paziente anche in termini prognostici<sup>62</sup>.

Durante PCI, la necrosi miocardica può essere causata da ben noti eventi periprocedurali, singoli o combinati fra loro, come l'occlusione di un ramo laterale, la compromissione del flusso collaterale, l'embolia distale, la dissezione coronarica, fenomeni di flusso lento o di "no-reflow" e l'occlusione microvascolare. Nonostante l'utilizzo delle attuali terapie antitrombotica e antiplastrinica o di dispositivi di protezione, non è possibile prevenire completamente l'evenienza di embolizzazione intracoronarica (trombotica o da microparticelle della placca aterosclerotica), con conseguente infiammazione diffusa del miocardio non lesionato che circonda piccole aree di necrosi miocardica<sup>63-67</sup>. In seguito a PCI, è stata documentata mediante RM la formazione di nuove aree di necrosi miocardica<sup>68</sup>. Sulla base di riscontri angiografici e/o autoptici è stata evidenziata un'altra categoria a sé stante di infarto miocardico correlata a trombosi dello stent.

Durante intervento di CABG, la necrosi di origine iatrogena può essere provocata da diversi meccanismi che comprendono il trauma diretto causato dal processo di sutura o dalla manipolazione chirurgica del cuore, la dissezione coronarica, l'ischemia globale o regionale dovuta ad inadeguata protezione cardiaca, eventi microvascolari correlati alla riperfusione, il danno da radicali liberi dell'ossigeno e la mancata riperfusione di aree di miocardio sottese da vasi non idonei al confezionamento di graft<sup>69-71</sup>. Studi condotti con RM hanno dimostrato che, in questo contesto, la maggior parte delle necrosi non è di tipo focale ma bensì di tipo diffuso a localizzazione subendocardica<sup>72</sup>. Alcuni clinici e ricercatori clinici hanno preferito utilizzare la CK-MB per la diagnosi di infarto periprocedurale, in virtù di un'ampia messe di dati che evidenzia una correlazione tra il grado di aumento della CK-MB e la prognosi<sup>73,74</sup>. Di contro, sono sempre più numerosi gli studi condotti con l'impiego delle troponine<sup>59,75</sup>.

#### ***Criteri diagnostici per infarto miocardico post-intervento coronarico percutaneo***

Il gonfiaggio del palloncino in corso di PCI provoca sempre un'ischemia, che può associarsi o meno ad alterazioni del tratto ST-T. L'evenienza di necrosi cellulare correlata alla procedura può essere documentata con la determinazione dei marcatori biochimici mediante prelievi eseguiti prima o immediatamente dopo l'intervento, e nuovamente dopo 6-12 e 18-24 h<sup>76,77</sup>. A fronte di concentrazioni basali di troponina nella norma, un aumento dei marcatori biochimici al di sopra del 99° percentile URL dopo procedura di rivascolarizzazione percutanea è indicativo di necrosi miocardica postprocedurale. Non esiste allo stato attuale solide evidenze scientifiche che documentino un valore soglia dei marcatori di danno miocardico oltre il quale si possa porre diagnosi di infarto miocardico periprocedurale. In attesa di studi conclusivi a riguardo, un infarto miocardico correlato a procedura di PCI (tipo 4a)

viene per convenzione definito sulla base di un aumento >3 volte il 99° percentile URL.

Nel caso di un'elevazione delle troponine pre-procedura e della mancata stabilizzazione in almeno due successivi campioni ematici prelevati a distanza di 6 h, non esistono dati sufficienti a supporto dei criteri biochimici per la diagnosi di infarto miocardico periprocedurale<sup>77</sup>. Se i valori si stabilizzano o si riducono, possono essere applicati i criteri per reinfarto a condizione che vengano effettuate delle ulteriori determinazioni e vengano valutati il quadro elettrocardiografico ed i risultati dei test di imaging.

Riscontri angiografici e/o autoptici hanno evidenziato un'altra categoria a sé stante di infarto miocardico correlata a trombosi dello stent (tipo 4b). Sebbene di origine iatrogena, un infarto miocardico di tipo 4b secondario a trombosi dello stent accertata soddisfa ugualmente i criteri per infarto miocardico spontaneo.

#### ***Criteri diagnostici per infarto miocardico post-bypass aortocoronarico***

Un aumento dei marcatori biochimici dopo procedura di CABG indica la presenza di necrosi dei miociti, il che implica che il grado di elevazione dei biomarcatori è verosimilmente correlato con un outcome sfavorevole. Alcuni studi clinici hanno infatti dimostrato che un aumento dei valori di CK-MB >5, >10 e >20 volte il limite superiore di riferimento dopo CABG è associato ad una prognosi peggiore<sup>73,78,79</sup>. Un'elevazione delle troponine dopo CABG indica anch'essa la presenza di necrosi cellulare e costituisce un predittore di outcome sfavorevole, soprattutto quando l'aumento ricade nel quartile o quintile più alto<sup>59,75</sup>.

Diversamente, esistono solo pochi dati sull'utilizzo dei marcatori biochimici per la definizione di infarto miocardico nel contesto di interventi di CABG e, pertanto, questi da soli non sono sufficienti per porre diagnosi di infarto miocardico (tipo 5). In considerazione degli effetti avversi sulla sopravvivenza osservati nei pazienti con elevazione della troponina, questa Task Force suggerisce per convenzione che un aumento >5 volte il 99° percentile URL nelle prime 72 h post-CABG, associato alla comparsa di nuove onde Q patologiche o nuovo BBS, alla documentazione angiografica di nuova occlusione del graft o dell'arteria coronaria nativa o al riscontro all'imaging di una nuova perdita di miocardio vitale, deve essere ritenuto diagnostico per infarto miocardico correlato a CABG (tipo 5).

#### **Definizione di infarto miocardico negli studi clinici**

Una definizione universale di infarto miocardico sarebbe di grande beneficio per gli studi clinici in questo ambito, in quanto consentirebbe di paragonare i risultati dei trial e di realizzare accurate metanalisi basate su molteplici ricerche. Nei trial clinici, l'infarto miocardico può rappresentare ora un criterio di arruolamento ora un endpoint. La definizione di infarto miocardico utilizzata in questi trial

determinerà quindi le caratteristiche dei pazienti che saranno arruolati, nonché il numero degli eventi che costituiscono l'outcome. Negli studi recenti sono state adottate differenti definizioni di infarto, rendendo arduo il raffronto e l'uniformità dei risultati.

È fondamentale che i ricercatori e le autorità regolatorie utilizzino nelle ricerche cliniche una definizione univoca di infarto miocardico. Per la conduzione dei trial, la Task Force incoraggia vivamente di fare riferimento alla definizione riportata in questo documento. Inoltre, i ricercatori devono assicurarsi che ciascun trial fornisca dati esaustivi sui vari tipi di infarto miocardico (ad esempio, spontaneo o periprocedurale) e riporti i limiti decisionali di infarto miocardico per i marcatori biochimici adottati. Tutti i dati devono essere direttamente reperibili dagli interessati sotto forma di pubblicazione o su un sito web.

La presentazione dei dati inerenti all'infarto deve essere in linea con l'attuale ridefinizione di infarto miocardico. Questo non implica necessariamente che i ricercatori debbano attenersi ad una descrizione limitativa degli endpoint ma piuttosto garantisce la possibilità per il futuro di accedere ad un insieme di dati comparabili, facilitando così le analisi di confronto fra i vari studi. Le raccomandazioni avanzate in questa sezione non sono dettagliate; qualsiasi trial clinico deve pertanto prevedere un'accurata pianificazione ed applicazione dei protocolli.

La Task Force ritiene fermamente che, per l'infarto miocardico di tipo 1 e 2, debba essere considerato lo stesso livello decisionale per ciascun marcatore biochimico utilizzato e che, per l'infarto miocardico di tipo 4a e 5, debba essere considerata un'elevazione, rispettivamente, di >3 e >5 volte il limite superiore di riferimento<sup>78-80</sup> (Tabelle 6 e 7). Per la diagnosi di infarto miocardico, nei trial clinici così come nella pratica clinica, è preferibile la misurazione dei livelli di troponina T o I piuttosto che di CK-MB o di altri marcatori biochimici. La valutazione dell'estensione del danno miocardico (area infartuale) costituisce anch'essa un importante endpoint nei trial clinici. Sebbene ciascuna determinazione dipenda dal metodo di mi-

**Tabella 7.** Modello sinottico di un trial clinico con randomizzazione dei pazienti in base al tipo di infarto miocardico.

Tipo di infarto miocardico	Trattamento A n. pazienti	Trattamento B n. pazienti
Tipo 1		
Tipo 2		
Tipo 3		
Tipo 4a		
Tipo 4b		
Tipo 5		
Totale		

surazione utilizzato e dal tipo di troponina (T o I), nella maggior parte degli studi i valori di troponina hanno mostrato una migliore correlazione con l'area infartuale valutata mediante tecniche radionuclidiche e RM rispetto alla CK o alla CK-MB<sup>81-83</sup>.

L'utilizzo delle troponine cardiache comporterà necessariamente un aumento del numero dei casi diagnosticati, in virtù della loro maggiore sensibilità nel riconoscere un infarto<sup>84-87</sup>. In teoria, i dati dovrebbero essere presentati in modo tale che gli studi clinici ed i registri successivi possano trasferire l'endpoint di infarto miocardico di un determinato studio nell'endpoint di un altro studio. Di conseguenza, le misurazioni devono essere riportate in maniera uniforme al fine di consentirne una valutazione indipendente e di permettere il confronto degli endpoint clinici. Inoltre, questa Task Force suggerisce di riportare i risultati ottenuti con ciascun marcatore biochimico utilizzato in multipli del 99° percentile URL, così da rendere possibile il confronto tra le varie classi ed i diversi gradi di severità dei differenti tipi di infarto miocardico, come indicato nelle Tabelle 6 e 7.

Nell'ambito di un medesimo trial clinico, si raccomanda ai ricercatori di utilizzare possibilmente lo stesso metodo di determinazione allo scopo di ridurre la variabilità "inter-assay"; ancor meglio se quest'ultima possa es-

**Tabella 6.** Classificazione dei differenti tipi di infarto miocardico in base ai multipli del limite superiore di riferimento (99° percentile) del marcatore biochimico applicato.

Multipli × 99%	Tipo 1 (spontaneo)	Tipo 2 (secondario)	Tipo 3* (morte improvvisa)	Tipo 4a** (PCI)	Tipo 4b (trombosi dello stent)	Tipo 5** (CABG)	Totale
1-2 ×							
2-3 ×							
3-5 ×							
5-10 ×							
>10 ×							
Totale							

CABG = bypass aortocoronarico; PCI = intervento coronarico percutaneo. \* i marcatori biochimici non sono disponibili per questo tipo di infarto miocardico in quanto i pazienti sono deceduti prima della relativa determinazione; \*\* per completezza deve essere riportata la distribuzione totale dei valori dei marcatori biochimici. Le aree grigie rappresentano le elevazioni dei marcatori biochimici al di sotto dei limiti decisionali utilizzati per questi tipi di infarto miocardico. Indipendentemente dalla definizione degli endpoint specifici del trial clinico, devono essere indicati tutti i dati. Devono essere completati tutti i riquadri della tabella, comprese le aree grigie.

sere prossima allo zero ricorrendo ad un laboratorio centrale che utilizzi lo stesso sistema di analisi per tutte le determinazioni.

Fra gli scopi dello studio, i ricercatori devono specificare l'effetto atteso del nuovo trattamento in esame, prendendo in considerazione i seguenti fattori:

- valutazione dell'incidenza di infarto miocardico spontaneo (tipo 1) e di infarto miocardico correlato ad uno squilibrio tra richiesta ed offerta di ossigeno (tipo 2) nei pazienti trattati vs soggetti di controllo;
- valutazione dell'incidenza di morte improvvisa correlata ad infarto miocardico sulla base dei criteri suggeriti (tipo 3);
- valutazione dell'incidenza di infarto miocardico periprocedurale e dell'elevazione dei marcatori biochimici (PCI: tipi 4a e 4b; CABG: tipo 5).

### **Implicazioni di politica sanitaria della nuova definizione di infarto miocardico**

Le variazioni nella definizione di una specifica diagnosi, quale è quella di infarto miocardico, comporta numerose implicazioni per ciascun cittadino così come per la società. Il processo di assegnazione di una determinata diagnosi non può prescindere da un valore intrinseco per il paziente, così come le risorse investite per l'indicazione e l'elaborazione di una diagnosi non possono prescindere da un valore intrinseco per la società che ne giustifichi gli sforzi compiuti. La formulazione di una diagnosi possibile o definitiva costituisce il punto di partenza per gli ulteriori accertamenti diagnostici, per il trattamento, per gli interventi sullo stile di vita, nonché per la prognosi di un paziente. Il raggruppamento dei pazienti con una specifica diagnosi è propedeutico alla pianificazione dei programmi di politica sanitaria e di distribuzione delle risorse.

Uno degli obiettivi di una buona pratica clinica consiste nel pervenire ad una diagnosi specifica e definitiva supportata dalle attuali conoscenze in campo scientifico. L'approccio alla definizione di infarto miocardico descritto in questo documento collima con tale obiettivo. Complessivamente, il significato concettuale del termine "infarto miocardico" non è variato, anche se sono stati sviluppati nuovi metodi diagnostici più sensibili per porre la diagnosi. Pertanto, l'attuale diagnosi di infarto miocardico si identifica con una diagnosi clinica basata sulla sintomatologia del paziente, sulle alterazioni elettrocardiografiche e sui marcatori biochimici dotati di elevata sensibilità, nonché sull'informazione raccolta mediante le diverse tecniche di imaging. Tuttavia, è importante caratterizzare sia le dimensioni dell'infarto sia lo stato della funzione ventricolare sinistra residua e la severità della malattia coronarica, piuttosto che limitarsi semplicemente a porre diagnosi di infarto miocardico. Le informazioni trasmesse al paziente riguardanti la prognosi e la sua capacità lavorativa richiedono molto più di una semplice dichiarazione che attesti di essere stato colpito da infarto. I molteplici

fattori sopramenzionati sono altrettanto necessari affinché possano essere prese decisioni appropriate dal punto di vista sociale, familiare e lavorativo. Sono stati elaborati diversi sistemi per il calcolo del punteggio di rischio in grado di stimare la prognosi post-infarto. La classificazione degli altri innumerevoli fattori prognostici associati alla necrosi miocardica dovrebbe portare a riconsiderare le entità cliniche codificate attualmente utilizzate in quei pazienti affetti da una moltitudine di condizioni che possono determinare necrosi miocardica e conseguente elevazione dei marcatori biochimici.

Molti pazienti con infarto miocardico sono colpiti da morte improvvisa. Le difficoltà nella definizione di morte improvvisa e di morte extraospedaliera fanno sì che l'attribuzione della causa del decesso vari a seconda del medico, del luogo e del paese. Per esempio, la morte in sede extraospedaliera è generalmente ritenuta secondaria ad una cardiopatia ischemica negli Stati Uniti ma ad un ictus in Giappone. Questi criteri arbitrari e dipendenti dalla cultura necessitano di essere riesaminati.

È importante che qualsiasi rivisitazione dei criteri per la definizione di infarto miocardico preveda la comparabilità dei dati nel corso del tempo al fine di ottenere informazioni appropriate sull'andamento. Inoltre, è fondamentale garantire un'ampia reperibilità e un'applicazione standardizzata di tali criteri affinché i dati possano essere confrontati tra regioni diverse. Ogni variazione apportata ai criteri predefiniti che determini un aumento o una riduzione sostanziale del numero dei casi diagnosticati comporterà rilevanti implicazioni in termini sia di risorse sanitarie che di costi<sup>86,87</sup>. In aggiunta, un aumento della sensibilità dei criteri per la definizione di infarto miocardico potrebbe ripercuotersi negativamente su quei pazienti che non sono effettivamente classificati fra coloro che hanno sofferto un infarto. D'altro canto, è pur vero che un aumento della sensibilità nella diagnosi di infarto miocardico può avere un impatto positivo sulla società:

- un aumento della sensibilità dei criteri diagnostici di infarto miocardico comporterà l'identificazione di un maggior numero di casi all'interno della società, consentendo di attuare appropriati interventi di prevenzione secondaria;
- un aumento della specificità dei criteri diagnostici di infarto miocardico comporterà una diagnosi più accurata ma non escluderà la presenza di coronaropatia, condizione questa che trarrebbe beneficio da interventi di prevenzione secondaria.

Deve essere sottolineato che le modifiche concordate sulla definizione di infarto miocardico possono determinare delle conseguenze per il paziente e per i suoi familiari, relative alla sua condizione psicologica, a possibili assicurazioni sulla vita, alla sua carriera professionale e al rilascio della patente di guida o di volo. Parimenti, anche il modo di porre diagnosi può comportare delle implicazioni sociali, che riguardano i "diagnosis-related groups", il sistema dei rimborsi ospedalieri, le statistiche di mortalità, il congedo per malattia e la concessione dell'invalidità.

Al fine di fronteggiare queste problematiche, i medici devono essere adeguatamente informati dei cambiamenti



relativi ai criteri diagnostici. Dovrà essere quindi realizzato del materiale educativo e dovranno essere concordemente adeguate le linee guida per il trattamento. Le organizzazioni professionali devono intraprendere una serie di iniziative volte a diffondere la nuova definizione tra i medici, gli operatori sanitari, gli amministratori e il pubblico generale.

### Prospettive globali della nuova definizione di infarto miocardico

La malattia cardiovascolare rappresenta un problema sanitario globale. Circa un terzo della popolazione mondiale muore per cause correlate alla patologia cardiovascolare, in larga misura per coronaropatia o ictus, e l'80% della mortalità cardiovascolare si riscontra nei paesi in via di sviluppo. La maggior parte dei decessi è dovuta a cardiopatia, più propriamente a cardiopatia ischemica, della quale l'infarto miocardico ne rappresenta la principale manifestazione. In considerazione della difficoltà di stimare la prevalenza della malattia coronarica in una determinata popolazione, come indicatore indiretto può essere utilizzata l'incidenza di infarto miocardico a condizione che, quando si confrontino diverse popolazioni, paesi o continenti, venga applicata una definizione univoca.

Le modifiche apportate alla definizione di infarto miocardico hanno rilevanti conseguenze per i paesi meno sviluppati o in via di sviluppo. In molti paesi, non tutti gli ospedali sono dotati delle risorse necessarie per applicare la nuova definizione, anche se in numerosi paesi in via di sviluppo esistono strutture sanitarie in grado di applicare o che già applicano la definizione proposta di infarto miocardico. In riferimento al costo complessivo di un paziente con infarto miocardico, la spesa relativa ai sistemi di determinazione della troponina non è eccessiva e, in termini economici, dovrebbe essere sostenibile per buona parte degli ospedali nei paesi in via di sviluppo, soprattutto laddove è frequente il riscontro di eventi infartuali. Alcune regioni, certamente non tutte, potrebbero essere carenti dal punto di vista delle apparecchiature necessarie, dell'addestramento dello staff e dei costi correnti. Negli ospedali meno attrezzati, la diagnosi di infarto miocardico può essere basata sui sintomi e segni clinici congiuntamente alla determinazione dei marcatori biochimici eseguita con metodi meno sofisticati. Ad oggi, alcune di queste strutture sanitarie possono avvalersi solo della misurazione della CK e dei suoi isoenzimi. La nuova definizione scaturisce dalle più recenti evidenze scientifiche e riflette i progressi dello sviluppo tecnologico, con particolare riguardo all'impiego dei marcatori biochimici, dell'ECG ad alta qualità e delle tecniche di imaging. Questa definizione può e deve essere utilizzata con effetto immediato da tutti i paesi industrializzati, nonché dai paesi in via di sviluppo non appena saranno disponibili le risorse.

I cambiamenti nella definizione di infarto miocardico influenzeranno l'identificazione, la prevenzione e il tratta-

mento delle malattie cardiovascolari in maniera sostanziale a livello mondiale. Nei paesi in via di sviluppo, la nuova definizione influirà sui dati epidemiologici relativi alla prevalenza e all'incidenza. L'impiego simultaneo per alcuni anni della precedente definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità consentirà di confrontare i dati ottenuti in passato con quelli che saranno acquisiti utilizzando il nuovo metodo basato sui marcatori biochimici. Dovranno essere analizzate le difficoltà di ordine culturale, finanziario, strutturale e organizzativo dei vari paesi del mondo nella diagnosi e trattamento dell'infarto miocardico acuto. È fondamentale che venga affrontato il divario esistente tra il progresso in campo terapeutico e diagnostico nell'ambito di questa area in espansione delle malattie cardiovascolari.

### Bibliografia

1. 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: 1502-13; *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
2. 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 S, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett R, 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: 2543-9.
3. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Näslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
4. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1-11.
5. French JK, White HD. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 99-106.
6. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1763-4.
7. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 175-9.
8. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e352-e355.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356-e375.
10. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin moni-

- toring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51: 2198-200.
11. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Ravkilde J, Wu AHB, on behalf of the Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 327-32.
  12. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna MJ, Jaffe AS. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem* 2006; 52: 812-8.
  13. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005; 51: 460-3.
  14. Westgard JO, Klee GG. Quality management. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2006: 498-9.
  15. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LE, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719; *Circulation* 2004; 110: 588-636.
  16. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levinet TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EA III, Steward DE, Theroux P. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74; *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
  17. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 933-40.
  18. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-35.
  19. Holland RP, Brooks H. Precordial and epicardial surface potentials during myocardial ischemia in the pig. A theoretical and experimental analysis of the TQ and ST segments. *Circ Res* 1975; 37: 471-80.
  20. Richeson JF, Akiyama T, Schenk E. A solid angle analysis of the epicardial ischemic TQ-ST deflection in the pig. A theoretical and experimental study. *Circ Res* 1978; 43: 879-88.
  21. Ekmekci A, Toyoshima H, Kwoczynski JK, Nagaya T, Prinzmetal M. Angina pectoris V. Giant R wave and receding S wave in myocardial ischemia and certain non-ischemic conditions. *Am J Cardiol* 1961; 7: 521-32.
  22. Matetzky S, Barbash GI, Rabinowitz B, Rath S, Zahav YH, Agranat O, Kaplinsky E, Hod H. Q-wave and non Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1445-51.
  23. Macfarlane PW. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol* 2001; 34 (Suppl): 235-41.
  24. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, van Herpen G, Kors JA, Macfarlane P, Mirvis DSc, Pahlm O, Rautaharju P, Wagner GS. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part I: the electrocardiogram and its technology. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007; 115: 1306-24; *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1109-27; *Heart Rhythm* 2007; 4: 394-412.
  25. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP II, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 918-9.
  26. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, De Muinck ED, Ophuis AJO, Dassen WR, Vainer J, van Ommen VG, Wellens HJ. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 389-95.
  27. Matetzky 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-V9. Hidden ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 748-53.
  28. Agarwal JB, Khaw K, Aurignac F, LoCurto A. Importance of posterior chest leads in patients with suspected myocardial infarction, but nondiagnostic 12-lead electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1999; 83: 323-6.
  29. Baye's de Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, Nikus K, Fiol M, Gorgels A, Cinca J, Clemmensen PM, Pahlm O, Sclarowsky S, Stern S, Wellens H. A new terminology for the left ventricular walls and for the location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. A statement for healthcare professionals from a Committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. *Circulation* 2006; 114: 1755-60.
  30. 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: 1273-9.
  31. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996; 334: 481-7.
  32. Wong C-K, French JK, Aylward PEG, Stewart RAH, Gao W, Armstrong PW, Van De Werf FJJ, Simes RJ, Raffel OC, Granger CB, Califf RM, White HD. Patients with prolonged ischemic chest pain and presumed-new left bundle branch block have heterogeneous outcomes depending on the presence of ST-segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 29-38.
  33. 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: 279-85.
  34. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation* 1971; 43: 428-36.
  35. Pahlm US, Chaitman BR, Rautaharju PM, Selvester RH, Wagner GS. Comparison of the various electrocardiographic scoring codes for estimating anatomically documented sizes of single and multiple infarcts of the left ventricle. *Am J Cardiol* 1998; 81: 809-15.
  36. Rautaharju PM, Park LP, Chaitman BR, Rautaharju F, Zhang ZM. The Novacode criteria for classification of ECG abnormalities and their clinically significant progression and regression. *J Electrocardiol* 1998; 31: 157-87.
  37. Porela P, Helenius H, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM. Epidemio-

- logical classification of acute myocardial infarction: time for a change? *Eur Heart J* 1999; 20: 1459-64.
38. Yokoyama Y, Chaitman BR, Hardison RM, Guo P, Krone R, Stocke K, Gussak I, Attubato MJ, Rautaharju PM, Sopko G, Detre KM. Association between new ECG abnormalities after coronary revascularization and five year cardiac mortality in BARI randomized and registry patients. *Am J Cardiol* 2000; 86: 819-24.
  39. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1225-31.
  40. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, Espada R, Weilbaecher DG, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery: correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997; 96: 2892-8.
  41. Medrano R, Lowry RW, Young JB, Weilbaecher DG, Michael LH, Afridi I, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation: a scintigraphic/pathological study. *Circulation* 1996; 94: 1010-7.
  42. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 162-7.
  43. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374-9.
  44. Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA, Gottschalk A, Zaret BL. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1159-66.
  45. Mahmarian JJ, Moyer L, Verani MS, Eaton T, Francis M, Pratt CM. Criteria for the accurate interpretation of changes in left ventricular ejection fraction and cardiac volumes as assessed by rest and exercise gated radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 112-9.
  46. Lima JAC. Myocardial viability assessment by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 902-4.
  47. Isbell DC, Kramer CM. Cardiovascular magnetic resonance: structure, function, perfusion, and viability. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 324-36.
  48. Gosalia A, Haramati LB, Sheth MP, Spindola-Franco H. CT detection of acute myocardial infarction. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 1563-6.
  49. Mahnken AH, Koos R, Katoh M, Wildberger JE, Spuentrup E, Buecker A, Günther RW, Kühl HP. Assessment of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2042-7.
  50. Buda AJ. The role of echocardiography in the evaluation of mechanical complications of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 84 (Suppl I): I109-I121.
  51. Peels C, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol* 1990; 65: 687-91.
  52. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, Keller MW, Touchstone DA, Kaul S. Importance to two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991; 84: 1615-24.
  53. Saeian K, Rhyne TL, Sagar KB. Ultrasonic tissue characterization for diagnosis of acute myocardial infarction in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1211-5.
  54. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, Nicholson CS, Schmidt KL, Roberts CS, Ornato JP. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patients. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 116-25.
  55. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2693-700.
  56. Stowers SA, Eisenstein EL, Wackers FJT, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD Jr, Szymanski TJ Jr, Lam LC, Simons TA, Natale D, Paige KA, Wagner GS. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but non-diagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 17-25.
  57. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible necrosis, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100: 1992-2002.
  58. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 764-9.
  59. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1518-23.
  60. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 121: 103-11.
  61. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004; 25: 275-80.
  62. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann F-J, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ III, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2059-65.
  63. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, Simoons ML. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002; 105: 554-6.
  64. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Minor myocardial injury after elective uncomplicated successful PTCA with or without stenting: detection by cardiac troponins. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 188-92.
  65. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780-3.
  66. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, Bonow RO. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 522-8.



67. Herrman J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493-519.
68. 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: 1027-32.
69. Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 1880-6.
70. Kovacevic R, Majkic-Singh N, Ignjatovic S, Otasevic P, Obrenovic R, Paris M, Vilotijevic B, Guernonprez JL. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin Lab* 2004; 50: 437-45.
71. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hills S, Cybulsky I. Determination of troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 2005; 20: 129-35.
72. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 629-31.
73. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernández-Aviléz F, González JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 2001; 104: 2689-93.
74. Ioannidis JPA, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1406-11.
75. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468-75.
76. Gustavsson CG, Hansen O, Frennby B. Troponin must be measured before and after PCI to diagnose procedure-related myocardial injury. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 75-9.
77. Miller WL, Garratt KN, Burrit MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006; 27: 1061-9.
78. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1070-7.
79. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1961-7.
80. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Wolski K, Topol EJ. Clinical end point definitions after percutaneous coronary intervention and their relationship to late mortality: an assessment by attributable risk. *Heart* 2006; 92: 945-50.
81. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem* 2002; 48: 1432-6.
82. Licka M, Zimmermann R, Zehlein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 h after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; 87: 520-4.
83. Gallegos RP, Swingen C, Xu XJ, Wang XM, Bianco R, Jerosch-Herold M, Bolman RM III. Infarct extent by MRI correlates with peak serum troponin level in the canine model. *J Surg Res* 2004; 120: 266-71.
84. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, Kline-Rogers EM, Smith DE, Eagle KA, Mehta RH. The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1585-9.
85. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146: 446-52.
86. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, Mustonen J, Lehto S, Torppa J, Lehtonen A, Tuomilehto J, Kesäniemi YA, Pyörälä K. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J* 2005; 27: 1719-25.
87. Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, Tunstall-Pedoe H, Jacobsen SJ. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006; 114: 790-7.