

L'infarto miocardico ridefinito a proposito del documento di consenso dell'ESC/ACC

Antonio Di Chiara, Cesare Greco, Stefano Savonitto, Stefano De Servi, Leonardo Bolognese, Francesco Chiarella

Board dell'Area Emergenza-Urgenza ANMCO

Key words:
Acute myocardial infarction;
Cardiac enzymes.

An expert committee of the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology has recently proposed new and more precise criteria for the diagnosis of myocardial infarction, entailing both relevant implications in clinical practice and scientific, epidemiological and organizational aspects. The Board of the Emergency Area of the National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) will review the document and analyze the issues of major concern.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (2): 208-214)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 15 novembre 2001; accettato il 18 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Di Chiara

U.O. di Cardiologia
A.O. S. Maria
della Misericordia
Piazzale S. Maria
della Misericordia, 15
33100 Udine
E-mail:
dichiara.antonio@
aoud.sanita.fvg.it

La ridefinizione dell'infarto miocardico

In passato, secondo le indicazioni dettate a più riprese dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'infarto miocardico veniva definito dalla combinazione di almeno due dei seguenti criteri: sintomi tipici, aumento e successiva normalizzazione di almeno due dei tre enzimi considerati (creatinfosfochinasi-CPK, aspartato transaminasi e latticodeidrogenasi), quadro elettrocardiografico con evoluzione tipica della ripolarizzazione e con sviluppo di onde Q^{1,2}. Più recentemente, nell'ambito dello studio MONICA-OMS, è stato considerato diagnostico di infarto miocardico acuto anche il solo incremento > 2 volte il limite superiore di normalità di CPK o del CPK-MB associato a sintomi o modificazioni ECG meno certe^{3,4}. Oltre all'impiego diagnostico, l'entità del rilascio enzimatico, ed in particolare il valore del picco, viene ritenuto un indicatore dell'estensione dell'area infartuale miocardica.

I dati provenienti dai recenti trial sulle sindromi coronariche acute hanno dimostrato per tutti i marcatori una relazione continua tra i loro livelli ematici e il rischio di morte e recidive infartuali, già a partire dai minimi valori determinabili⁵⁻⁸. La disponibilità delle troponine, marcatori sensibili e con specificità quasi assoluta nei confronti della necrosi miocardica⁹⁻¹⁴, ed il loro valore prognostico nell'intero spettro delle sindromi coronariche acute, hanno portato il Comitato Congiunto ESC/ACC a formulare l'assunto che qualsiasi quantità

di necrosi miocardica di origine ischemica debba essere considerata espressione di infarto miocardico¹⁵.

Secondo il documento del Comitato Congiunto la diagnosi di infarto miocardico *acuto* (da 6 ore a 7 giorni) o in *evoluzione* (da 7 a 28 giorni), può essere posta in presenza di uno dei seguenti criteri:

- positività di marcatori biochimici specifici per danno miocardico (Tab. I) con un andamento temporale caratteristico (salita tipica e graduale discesa della troponina o rapida salita e discesa del CK-MB), purché associata ad almeno uno dei seguenti elementi clinico-strumentali: a) sintomi tipici di ischemia miocardica; b) segni ECG di necrosi miocardica: sviluppo di onde Q patologiche (Tab. II); c) segni ECG indicativi di ischemia (sottoslivellamento o sopraslivellamento del tratto ST) (Tab. III); d) procedure di rivascolarizzazione miocardica (angioplastica percutanea);
- quadro anatomico-patologico di infarto miocardico acuto.

Il Comitato Congiunto ESC/ACC definisce *stabilizzato* l'infarto miocardico che data oltre 28 giorni, in presenza di uno dei seguenti criteri:

- sviluppo di nuove onde Q patologiche in ECG seriati: il paziente può riferire o non riferire sintomi in anamnesi, i marcatori biochimici di necrosi miocardica potrebbero essere in fase di normalizzazione o essere ritornati ai valori basali, in relazione al tempo trascorso dall'esordio;
- quadro anatomico-patologico di infarto miocardico in fase di guarigione o cicatriziale.

Tabella I. Criteri di positività dei marcatori biochimici per la diagnosi di infarto miocardico.

Viene considerato indicativo di necrosi miocardica:

- un valore massimo di troponina I o T > 99° percentile di un gruppo di controllo di riferimento in almeno una rilevazione durante le prime 24 ore dopo un evento clinico
oppure
- un valore massimo di CK-MB (preferibilmente CK-MB mass) superiore al 99° percentile di un gruppo di controllo di riferimento, in almeno due campioni successivi o > 2 volte il limite massimo in un campione, rilevati durante le prime ore dopo un evento clinico. I valori di CK-MB dovrebbero presentare una curva tipica con salita e successiva discesa, poiché valori che rimangono elevati senza variazioni significative non sono quasi mai dovuti a necrosi miocardica
oppure
- un valore di CK totale > 2 volte il limite massimo di riferimento (da utilizzare, poiché gravato da minore precisione diagnostica, solo nei casi in cui non sia possibile dosare le troponine o il CK-MB)

Tabella II. Modificazioni elettrocardiografiche nella necrosi miocardica o infarto miocardico stabilizzato.

In assenza di fattori confondenti (blocco di branca, ipertrofia ventricolare sinistra e sindrome di Wolff-Parkinson-White):

- Presenza di onde Q:
in $V_1, V_2, V_3 \rightarrow$ qualsiasi onda Q
in I, aVL, II, aVF, $V_4, V_5, V_6 \rightarrow$ onda Q ≥ 30 ms
- Le onde Q devono essere presenti in almeno 2 derivazioni contigue e devono avere una profondità ≥ 0.1 mV. La contiguità sul piano frontale è definita dalla sequenza: aVL, I, aVR invertita, II, aVF, III.

Tabella III. Modificazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia miocardica che possono progredire in infarto miocardico.

In pazienti con soprasslivellamento del tratto ST:

- Soprasslivellamento ST al punto J con un valore soglia di: ≥ 0.2 mV in V_1, V_2, V_3 e ≥ 0.1 mV nelle altre derivazioni.

In pazienti senza soprasslivellamento del tratto ST:

- sottoslivellamento del tratto ST
- anomalie isolate dell'onda T, compresa l'inversione simmetrica dell'onda T ≥ 0.1 mV

Tutte le anomalie descritte devono essere nuove o presunte tali e presenti in almeno 2 derivazioni contigue. La contiguità sul piano frontale è definita dalla sequenza: aVL, I, aVR invertita, II, aVF, III.

Mentre, come si vede, permane la sottolineatura sul fatto che la diagnosi di infarto debba essere essenzialmente clinica, coinvolgendo la valutazione dei sintomi, dell'ECG oltre che degli enzimi cardiaci, è diverso il risalto che viene dato a questi ultimi, in quanto ogni innalzamento al di sopra del limite superiore di normalità viene considerato probativo di infarto miocardico.

Problemi nell'uso della troponina quale marcatore biochimico di infarto miocardico

La promozione della troponina a marcatore biochimico di infarto miocardico pone alcune problematiche che il cardiologo deve conoscere per interpretare il dato di laboratorio con spirito critico e pervenire ad una corretta interpretazione diagnostica.

Problemi analitici. Benché le troponine (I o T) siano marcatori ideali per l'alta specificità e sensibilità nel rilevare un danno miocardico, la loro determinazione pone problemi sia di tipo qualitativo che quantitativo.

Sono stati riscontrati incrementi spurii e occasionali di troponina, non sostenuti nel tempo, indicati con il termine "troponinosi" (Tab. IV). Tali aumenti possono essere dovuti a cross-reazione con altri componenti del plasma quali la bilirubina o ad altri fattori, tra cui l'emolisi, le possibili interferenze con autoanticorpi, con anticorpi eterofili, con il fattore reumatoide^{16,17}.

È noto inoltre che, per la determinazione quantitativa delle troponine, sono disponibili sul mercato sistemi diversi che forniscono risultati quantitativi diversi (fino a 20 volte nello stesso paziente), dovuti al tipo di anticorpo utilizzato¹⁸ ed alle diverse modalità di degradazione della troponina nel siero, variabile da epitopo ad epitopo¹⁹. La mancanza di una standardizzazione dei metodi di laboratorio, soprattutto per la troponina I, ha reso difficile la determinazione dei valori di normalità, che quindi devono essere determinati per ogni metodo analitico su un'ampia popolazione di riferimento. Viene raccomandato che per le troponine il limite superiore di normalità sia il 99° percentile che, per una distribuzione gaussiana, corrisponde alla media + 3 DS²⁰.

Cause non coronariche di aumento della troponina.

I marcatori biochimici riflettono un danno miocardico ma non indicano il meccanismo che lo ha determinato. L'elenco delle patologie associate ad un rialzo di troponine in assenza di evidenza clinica di ischemia miocardica viene continuamente aggiornato (Tab. V). Quando si impieghi la troponina come test di screening in pazienti con bassa probabilità clinica di sindrome coronarica acuta, l'erronea valutazione del suo aumento, non sempre rappresentativo di danno di natura ischemica, può pericolosamente modificare l'iter diagnostico e terapeutico di un significativo numero di pazienti.

Tabella IV. Cause di elevazione spuria della troponina ("troponinosi").

Reattività crociata verso altri componenti ematici
Emolisi
Bilirubina
Interferenze analitiche per la presenza di anticorpi
Anticorpi eterofili (murini)
Autoanticorpi (fattore reumatoide)

Tabella V. Cause non ischemiche-coronariche di elevazione della troponina.

Danno sottoendocardico da aumentato stress parietale in pazienti con:

- scompenso cardiaco
- ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra
- shock
- embolia polmonare (endocardio destro)
- insufficienza renale cronica

Danno da trauma diretto

Danno tossico (chemioterapici o shock settico)

Danno iatrogeno da:

- ablazione con radiofrequenza
- cardioversione elettrica esterna
- scarica di defibrillatore

Danno da infezioni virali cardiotrope (da non considerare sinonimo di miocardite)

- pericardite

Scompenso cardiaco. Una minima elevazione dei livelli di troponina può verificarsi in un'elevatissima percentuale di pazienti con scompenso acuto o cronico grave²¹⁻²⁴, indipendentemente dall'eziologia; il livello correla con la gravità del quadro clinico (classe funzionale NYHA, frazione di eiezione e prognosi)^{21,23,25-27}. L'incremento della troponina è di piccola entità e spesso rilevabile solo con i test di seconda-terza generazione. È di grande importanza sottolineare che frequentemente in questi pazienti la troponina rimane elevata senza andamento curvilineo, mancando una fase di rialzo e successivo calo. I meccanismi di rilascio non sembrano essere di tipo ischemico^{22,24} e sono ancora oggetto di studio²⁸.

Embolia polmonare. Studi recenti hanno riscontrato un innalzamento dei livelli plasmatici della troponina I o T nel 30-40% dei casi, con percentuali maggiori nei pazienti con embolie polmonari massive o di entità medio-severa. La positività della troponina I o T nelle prime 24 ore correla con l'incidenza di eventi maggiori intraospedalieri e con la mortalità a 30 giorni^{29,30}. L'incremento delle troponine nell'embolia polmonare è da tenere in considerazione alla luce del fatto che il quadro clinico può talora essere confuso con quello dell'infarto miocardico acuto con interessamento del ventricolo destro³¹.

Miocardite. Può determinare un incremento dei livelli di troponina; in una recente casistica, la troponina I risultava elevata nel 34% dei pazienti, a fronte di un aumento del CK solo nel 6% dei casi³². Poiché quadri di miocardite possono simulare aspetti clinici ed elettrocardiografici di infarto miocardico acuto, nei casi sospetti il rialzo della troponina, piuttosto che orientare alla presenza di infarto, dovrà essere attentamente valutato considerando la complessità del contesto clinico³³.

Ipertrofia miocardica. È stato recentemente segnalato che oltre la metà dei pazienti con ipertrofia miocardica

secondaria a ipertensione può presentare valori patologici di troponina I³⁴ in assenza di storia clinica e rilievo ECG di ischemia miocardica. Anche in corso di gravità sono stati riscontrati valori di troponina I significativamente più elevati nelle donne ipertese rispetto alle normotese³⁵. Considerata la prevalenza della cardiopatia ipertensiva, si ritiene importante tenere presente tale segnalazione, in attesa di più ampi studi e di successive conferme.

Altre cause. Altre cause di aumento di troponina sono la pericardite³⁶, i traumi cardiaci, la tossicità miocardica da chemioterapici³⁷ e da agenti tossici³⁸ (come avviene nello shock settico), la cirrosi epatica³⁹ e l'insufficienza renale⁴⁰⁻⁴².

Specificità diagnostica delle troponine per danno miocardico irreversibile. La relazione tra valori patologici di CK o CK-MB e la presenza di necrosi miocardica è stata dimostrata in numerosi studi sperimentali su animali e sull'uomo. Tali studi avrebbero escluso che il rilascio degli enzimi possa avvenire solo per alterata funzione della membrana cellulare^{43,44}. Per quanto riguarda minimi aumenti di troponine, è stato ipotizzato che un'alterata funzione del sarcolemma comporti il rilascio della sola componente citosolica (3% per la troponina I e 5% per la troponina T). Secondo questa ipotesi, un'ischemia miocardica grave e prolungata potrebbe causare il rilascio di piccole quantità di troponina, non riconducibili a irreversibili fenomeni di necrosi cellulare⁴⁵.

Questa ipotesi non è stata però supportata da studi autotici o sperimentali, che hanno al contrario riscontrato la presenza istologica di necrosi in presenza di aumento delle troponine pur con valori di CK-MB nei limiti della norma, ad indicare una maggiore sensibilità delle troponine nei confronti della necrosi miocardica^{46,47}.

La diagnosi di reinfarto. Le troponine sono state proposte nella diagnosi di reinfarto⁴⁸ pur non essendo marcatori ideali per individuare una recidiva, in quanto la persistenza di elevate concentrazioni ematiche per diversi giorni rende difficile la temporizzazione dell'evento causale e può mascherare nuove dismissioni. Il Comitato congiunto non ha dato indicazioni riguardo all'utilizzo dei marcatori nella diagnosi di reinfarto. Il criterio corrente per la diagnosi di reinfarto dal punto di vista enzimatico è basato su un incremento > 50% dei valori di CK-MB rispetto a concentrazioni preesistenti durante la fase di ascesa enzimatica (almeno due campioni seriati, a distanza ≥ 4 ore) e su un incremento > 25% se la concentrazione di CK-MB è in fase decrescente⁴⁹.

Diagnosi di infarto nel contesto delle procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea e cardiocirurgia. Le procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea (angioplastica e/o impianto di stent) so-

no seguite da elevazioni enzimatiche di CK e CK-MB in circa il 15-20% dei casi^{50,51}. La maggior parte delle analisi dimostra una relazione tra incrementi anche modesti di CK e CK-MB ed eventi nel follow-up⁵⁰. In due recenti ed ampie casistiche^{52,53} la comparsa di onde Q all'ECG è risultata il più potente determinante prognostico sfavorevole; il rilascio del CK-MB ha indicato una peggior prognosi solo se superiore, rispettivamente, a 5 e 8 volte il limite di normalità. Evidenze analoghe, in linea con il concetto che piccole quantità di necrosi miocardica rivestono un significato prognostico, derivano dagli studi sulle troponine quali marcatori di danno postprocedurale⁵⁴. La retrospettività e la scarsa numerosità di tutti questi studi non permette di chiarire se la peggior prognosi sia secondaria al danno necrotico in sé o alla maggior estensione della malattia coronarica, in presenza della quale le procedure di rivascolarizzazione sono più frequentemente complesse. Il primo studio prospettico di grandi dimensioni è in corso in Italia e si concluderà nel novembre 2002 con i risultati di follow-up di 4000 pazienti arruolati.

Per i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, nessun marker è in grado di distinguere il danno dovuto ad un infarto perioperatorio dal danno associato alla procedura (trauma diretto da sutura, manipolazione, ischemia globale da perfusione o cardioprotezione insufficiente o anossia, embolizzazione dal graft arterioso o venoso, ecc.). Si ritiene che i marcatori di necrosi molto sensibili, come le troponine, non possano essere usati per formulare una diagnosi di infarto perioperatorio in assenza di altri dati strumentali.

Implicazioni della ridefinizione: problemi aperti e perplessità

L'adozione dei criteri indicati dal documento ESC/ACC per la diagnosi di infarto miocardico acuto, ed in particolare l'introduzione delle troponine quali marcatori biochimici di necrosi, impongono alcune riflessioni di carattere culturale ed organizzativo.

Problemi epidemiologici e socio-economici. Il concetto che si debba considerare come infarto qualsiasi necrosi miocardica di origine ischemica determinerà un aumento quantitativo delle diagnosi ed una minore mortalità per l'inclusione di pazienti con infarti di minima entità. L'esatto peso epidemiologico della nuova definizione dovrà essere determinato da studi *ad hoc*.

Dati preliminari da indagini internazionali o da singoli Centri indicano che l'utilizzo delle troponine in sostituzione del CK totale o del CK-MB porta ad un incremento, rispettivamente, del 26%⁵⁵ e del 16%⁵⁶ delle diagnosi di infarto miocardico. D'altro canto, superata la fase di transizione, la migliore accuratezza dei nuovi criteri diagnostici potrebbe migliorare la qualità degli studi epidemiologici e clinici.

Dal punto di vista psicologico non va sottovalutato il fatto che il singolo paziente avverte l'infarto come una malattia spesso invalidante e talora fatale, nonostante negli ultimi decenni la prognosi sia notevolmente migliorata. Inoltre l'etichetta di "infartuato" provoca riflessi negativi sulla vita dei pazienti in termini di rapporti sociali, nella carriera lavorativa, nell'ottenimento di varie idoneità (sportiva o lavorativa o per la concessione della patente di guida o della licenza di volo, ecc.). Le implicazioni per la società riguarderanno le scelte di politica sanitaria, di allocazione di risorse, nonché i costi per sovvenzionare le cure e le indagini per la prevenzione primaria e secondaria. Vi saranno ripercussioni sulla compilazione dei DRG, sui rimborsi ospedalieri o assicurativi, sulle polizze di assicurazione e sulla concessione di invalidità o di esenzione per prestazioni sanitarie.

Aspetti clinici. Problemi analitici. L'assenza di uno standard analitico per le troponine, specie per la troponina I, la molteplicità dei metodi di dosaggio e la necessità di basare le decisioni cliniche su valori dotati di accuratezza diagnostica, con coefficiente di variazione analitica $\leq 10\%$, secondo i National Academy of Clinical Biochemistry Standards¹⁴, costituiscono i principali problemi aperti che necessitano di soluzione prima di impiegare la troponina quale unico marcatore di danno miocardico.

Troponina e falsi positivi. Esistono situazioni cliniche nelle quali valori elevati di troponina non riflettono necrosi miocardica ischemica. È importante porre attenzione a questo problema in quanto i dati disponibili non sono univoci: in alcuni studi su pazienti con dolore toracico senza alterazioni elettrocardiografiche e con incremento della troponina, è stata documentata un'elevata presenza di coronaropatia (90%) con maggioranza di impegno multivasale (63%)⁵⁷. In altri studi compiuti nello stesso contesto clinico-organizzativo, ma senza la verifica coronarografica, la frequenza delle alterazioni della troponina I valutate come spurie in base a criteri clinico-strumentali, era apparsa $> 50\%$ ⁵⁸. La ripetizione ravvicinata del dosaggio enzimatico ed il confronto con altri marcatori (mioglobina e CK-MB massa) possono aiutare ad identificare i casi di "troponinosi", ma soprattutto è necessario un preciso contesto clinico (dolore tipico per angore, alterazioni ECG caratteristiche) per poter attribuire il significato di danno necrotico di origine ischemica ad un incremento dei marcatori.

Quantificazione del danno infartuale e terminologia. L'impiego della nuova definizione, centrata sui marker biochimici di danno, rende insufficiente l'impiego della sola etichetta diagnostica di "infarto miocardico" per l'ampio spettro di pazienti compresi (infarti di diverse dimensioni, con o senza sopraslivellamento ST, secondari a procedure di rivascolarizzazione, ecc.). Lo stesso

documento dell'ESC/ACC raccomanda che "... nella pratica clinica, i pazienti non vengano etichettati primariamente come "infarto miocardico", ma come affetti da cardiopatia ischemica con infarto miocardico; inoltre, è necessario che vengano aggiunti altri descrittori del quadro clinico, in particolare l'importanza della disfunzione ventricolare sinistra, la gravità e l'estensione della malattia coronarica, e la prognosi a medio termine (stabilità o instabilità del quadro clinico)". A nostro avviso, inoltre, la diagnosi dovrebbe includere una terminologia descrittiva sia delle caratteristiche elettrocardiografiche che riflettono diversi meccanismi patogenetici e quindi diverse esigenze terapeutiche, sia della quantificazione del danno infartuale enzimaticamente determinato e l'attribuzione di un termine di valutazione della sua importanza. Su quest'ultimo punto il documento dell'ESC/ACC non appare esauriente: mentre da una parte viene ribadito il concetto del *continuum* prognostico a partire dai minimi livelli misurabili del marcatore più sensibile, dall'altro, per le implicazioni socio-economiche sopradescritte, sembrerebbe preferibile discriminare tra infarti con quadro ECG e bioumorale "classico" e piccoli infarti da micronecrosi. Non vi è tuttavia alcun cut-off utilizzabile a questo scopo anche se, in seno allo stesso Comitato per il Consenso, il Gruppo di Studio sull'Elettrocardiografia aveva suggerito come determinare i valori di cut-off dei marcatori in base alla comparsa delle alterazioni ECG tipiche di infarto⁵⁹.

Altri gruppi di studio¹⁴ avevano in precedenza suggerito l'adozione di due differenti valori di cut-off per le troponine: uno minimo indicativo di "micronecrosi", ed uno più alto il cui significato clinico fosse paragonabile al classico infarto definito dall'OMS.

Necrosi miocardica secondaria a rivascolarizzazione percutanea. Secondo la nuova definizione, nel paziente sottoposto a procedure di rivascolarizzazione miocardica, qualunque aumento postprocedurale della troponina dovrebbe essere definito come infarto miocardico. Tale orientamento non appare sufficientemente supportato dalle evidenze fino ad oggi disponibili, considerando l'assenza di cut-off da utilizzare, nonché l'assenza di dati prospettici sul significato da attribuire al fenomeno. Va inoltre considerato che la valutazione di ordine clinico deve mettere a confronto il modesto danno miocardico procedurale con il beneficio derivato dalla procedura di rivascolarizzazione.

Considerazioni conclusive

Ci sembra importante ribadire che, anche dopo la Consensus Conference ESC/ACC, la definizione di infarto rimane essenzialmente clinica. Nelle sindromi coronariche acute l'impiego di marcatori più sensibili individua minime entità di danno miocardico, il cui significato appare rilevante in chiave prospettica, pur non

configurando il quadro "classico" di infarto miocardico. È importante aver compreso che, fin dai minimi livelli di danno, esiste un *continuum* di rischio.

Alla luce dei limiti analitici citati, l'individuazione di un livello di cut-off per le troponine sembra arbitrario dal punto di vista clinico e prematuro dal punto di vista metodologico. Va inoltre riconosciuto che esistono aree di confusione e di incertezza quando vengono rilevati incrementi dei marcatori al di fuori dal contesto dell'ischemia miocardica acuta. Sembra auspicabile che questi importanti aspetti vengano precisati in un'ulteriore versione del documento congiunto.

Riassunto

Un documento di consenso dell'ESC/ACC ha recentemente proposto una nuova e più precisa definizione di infarto miocardico acuto, destinata ad avere notevoli ripercussioni sul piano scientifico, assistenziale e organizzativo. Alla luce delle perplessità sollevate dal documento e dalle conseguenze nella realtà ospedaliera, il Board dell'Area Emergenza-Urgenza dell'ANMCO ha ritenuto opportuno rivedere il documento e riprendere criticamente i punti principali.

Parole chiave: Enzimi cardiaci; Infarto miocardico acuto.

Bibliografia

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607-9.
2. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease. Report of the Fifth Working Group. Geneva: World Health Organization. Eur 8201(5), 1971.
3. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
4. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; 108: 150-8.
5. Armstrong PW, Chiong MA, Parker JO. The spectrum of unstable angina: prognostic role of serum creatine kinase determination. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1849-52.
6. White RD, Grande P, Califf L, Palmeri ST, Califf RM, Wagner GS. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1478-84.
7. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *JAMA* 2000; 283: 347-53.

8. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of the acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 22-9.
9. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997; 133: 596-8.
10. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43: 2047-51.
11. Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999; 45: 18-20.
12. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* 1999; 284: 151-9.
13. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-7.
14. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
15. 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.
16. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45: 942-56.
17. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 417-21.
18. Wu AH, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem* 1998; 44: 1198-208.
19. Shi Q, Ling M, Zhang X, et al. Degradation of cardiac troponin I in serum complicates comparisons of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 1999; 45: 1018-25.
20. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
21. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-11.
22. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001; 141: 247-53.
23. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 644-52.
24. Chen YN, Wei JR, Zeng LJ, Wu MY. Monitoring of cardiac troponin I in patients with acute heart failure. *Ann Clin Biochem* 1999; 36 (Part 4): 433-7.
25. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.
26. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999; 138: 95-9.
27. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
28. Solaro RJ. Troponin I, stunning, hypertrophy, and failure of the heart. *Circ Res* 1999; 84: 122-4.
29. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-6.
30. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
31. Wong CB, Tang IT, Tiu A. Pulmonary embolism mimicking acute myocardial infarction. *Tex Med* 1999; 95: 67-8.
32. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-8.
33. Narula J, Khaw BA, Dec GW Jr, et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 100-4.
34. Siciliano M, Mettimano M, Dondolini-Poli A, et al. Troponin I serum concentration: a new marker of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Ital Heart J* 2000; 1: 532-5.
35. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, Grimes H, Daly K, Morrison JJ. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2000; 107: 1417-20.
36. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000; 21: 832-6.
37. Fink FM, Genser N, Fink C, et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 185-9.
38. Spies C, Haude V, Fitzner R, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113: 1055-63.
39. Pateron D, Beyne P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 640-3.
40. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; 47: 412-7.
41. Ooi DS, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem* 1999; 32: 647-52.
42. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998; 44: 1410-6.
43. Adams JE III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-63.
44. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TL, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem* 1997; 43: 467-75.
45. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284: 161-74.
46. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, Kelly KL, Titus JL, Apple FS. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1749-55.
47. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000; 46: 338-44.
48. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 332-7.
49. Roberts R. Enzymatic diagnosis of acute myocardial infarction. *Chest* 1988; 93: 3S-6S.

50. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241-51.
51. Ohman EM, Tardiff BE. Periprocedural cardiac marker elevation after percutaneous coronary artery revascularization. Importance and implications. *JAMA* 1997; 277: 495-7.
52. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G et al. Long-term clinical events following creatine kinase - myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1134-41.
53. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 642-7.
54. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH. Prognostic significance of elevated troponin-I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, in press.
55. Goodman S, Johnson J, Sullivan C, et al. What is an MI? Prospective analysis of the diagnostic and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial infarction. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 358A.
56. Meier MA, Al Badr WH, Cooper JV, Kline-Rogers EM, Eagle K, Mehta RH. The new definition of myocardial infarction: what does it mean clinically? (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 310A.
57. deFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1827-34.
58. Ng SM, Krishnaswamy P, Morrisey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Mitigation of the clinical significance of spurious elevations of cardiac troponin I in settings of coronary ischemia using serial testing of multiple cardiac markers. *Am J Cardiol* 2001; 87: 994-9.
59. Wagner GS, Bahit MC, Criger D, et al. Moving toward a new definition of acute myocardial infarction for the 21st century: status of the ESC/ACC consensus conference. European Society of Cardiology and American College of Cardiology. *J Electrocardiol* 2000; 33 (Suppl): 57-9.