

Artículo especial

Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio



Kristian Thygesen* (Dinamarca), Joseph S. Alpert* (Estados Unidos), Allan S. Jaffe (Estados Unidos), Bernard R. Chaitman (Estados Unidos), Jeroen J. Bax (Países Bajos), David A. Morrow (Estados Unidos), Harvey D. White* (Nueva Zelanda); Grupo Ejecutivo en representación del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/*American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA)/*World Heart Federation* (WHF) para la Definición Universal del Infarto de Miocardio

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo/Moderadores: Kristian Thygesen* (Dinamarca), Joseph S. Alpert* (Estados Unidos), Allan S. Jaffe (Estados Unidos), Bernard R. Chaitman (Estados Unidos), Jeroen J. Bax (Países Bajos), David A. Morrow (Estados Unidos), Harvey D. White* (Nueva Zelanda), Hans Mickley (Dinamarca), Filippo Crea (Italia), Frans Van de Werf (Bélgica), Chiara Bucciarelli-Ducci (Reino Unido), Hugo A. Katus (Alemania), Fausto J. Pinto (Portugal), Elliott M. Antman (Estados Unidos), Christian W. Hamm (Alemania), Raffaele de Caterina (Italia), James L. Januzzi Jr. (Estados Unidos), Fred S. Apple (Estados Unidos), María Ángeles Alonso García (España), S. Richard Underwood (Reino Unido), John M. Canty Jr. (Estados Unidos), Alexander R. Lyon (Reino Unido), P.J. Devereaux (Canadá), José Luis Zamorano (España), Bertil Lindahl (Suecia), William S. Weintraub (Estados Unidos), L. Kristin Newby (Estados Unidos), Renu Virmani (Estados Unidos), Pascal Vranckx (Bélgica), Don Cutlip (Estados Unidos), Raymond J. Gibbons (Estados Unidos), Sidney C. Smith (Estados Unidos), Dan Atar (Noruega), Russell V. Luepker (Estados Unidos), Rose Marie Robertson (Estados Unidos), Robert O. Bonow (Estados Unidos), P. Gabriel Steg (Francia), Patrick T. O'Gara (Estados Unidos) y Keith A.A. Fox (Reino Unido)

Revisores del documento: David Hasdai (Coordinador) (Israel), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Thomas Alexander (India), Alvaro Avezum (Brasil), Emanuele Barbato (Italia), Jean-Pierre Bassand (Francia), Eric Bates (Estados Unidos), John A. Bittl (Estados Unidos), Günter Breithardt (Alemania), Héctor Bueno (España), Raffaele Bugiardini (Italia), Mauricio G. Cohen (Estados Unidos), George Dangas (Estados Unidos), James A. de Lemos (Estados Unidos), Victoria Delgado (Países Bajos), Gerasimos Filippatos (Grecia), Edward Fry (Estados Unidos), Christopher B. Granger (Estados Unidos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Mark A. Hlatky (Estados Unidos), Borja Ibáñez (España), Stefan James (Suecia), Adnan Kastrati (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Kenneth W. Mahaffey (Estados Unidos), Laxmi Mehta (Estados Unidos), Christian Müller (Suiza), Carlo Patrono (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Daniel Piñeiro (Argentina), Marco Roffi (Suiza), Andrea Rubboli (Italia), Samin Sharma (Estados Unidos), Iain A. Simpson (Reino Unido), Michael Tendera (Polonia), Marco Valgimigli (Suiza), Allard C. van der Wal (Países Bajos) y Stephan Windecker (Suiza)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.009>

*Autores para correspondencia:

Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, DK-8200 Aarhus N, Dinamarca. Tel.: +45 78452262, Fax: +45 78452260.

Correo electrónico: kthygesen@oncable.dk; kristhyg@rm.dk (K. Thygesen).

Joseph S. Alpert, Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724-5037, Estados Unidos.

Tel.: +1 5206262763.

Correo electrónico: jalpert@email.arizona.edu (J.S. Alpert).

Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, Nueva Zelanda. Tel.: +64 96309992, Fax: 00 64 9 6309915.

Correo electrónico: harveyw@adhb.govt.nz (H.D. White).

El contenido de este documento de consenso de expertos de la ESC/ACC/AHA/WHF se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento del documento de consenso de la ESC/ACC/AHA/WHF sin la autorización escrita de la ESC, ACC, AHA o WHF. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC, ACC, AHA y WHF (permissions@oxfordjournals.org).

Las declaraciones de conflicto de intereses de todos los expertos que han participado en el desarrollo de este documento de consenso están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

Descargo de responsabilidad. Este documento de consenso de la ESC/ACC/AHA/WHF recoge la opinión de la ESC, ACC, AHA y WHF y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia médica y científica disponibles en el momento de su publicación. ESC, ACC, AHA y WHF no son responsables en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre el documento de consenso de la ESC/ACC/AHA/WHF y cualquier otra recomendación oficial o documento de consenso de expertos publicados por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración este documento de consenso de la ESC/ACC/AHA/WHF a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, este documento de consenso de la ESC/ACC/AHA/WHF no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, este documento de consenso de la ESC/ACC/AHA/WHF no exime al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones actualizadas o los Documentos de Consenso de Expertos emitidos por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Este artículo ha sido copublicado en *European Heart Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation* y *Nature Reviews Cardiology*. Reservados todos los derechos.

© 2018 European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association and World Heart Foundation.

Los artículos son idénticos excepto en detalles mínimos de estilo y redacción que se han mantenido para respetar el estilo de cada revista. Se puede usar cualquiera de las referencias cuando se cite este artículo.

Palabras clave:

Documento de consenso ESC • Infarto de miocardio • IM tipo 1 • IM tipo 2 • IM tipo 3 • IM tipo 4a • IM tipo 4b • IM tipo 4c • IM tipo 5 • Troponina cardiaca • Troponina cardiaca de alta sensibilidad • Daño miocárdico • Infarto de miocardio previo • Infarto de miocardio silente • Infarto de miocardio recurrente • Reinfarto • Daño miocárdico en procedimientos cardíacos • Síndrome de *tako-tsubo* • Infarto de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva (MINOCA)

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.011>

0300-8932/\$ - see front matter © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas	2
1. Qué hay de nuevo en la definición universal del infarto de miocardio	3
2. Definiciones universales de daño miocárdico e infarto de miocardio: resumen	3
3. Introducción	4
4. Características patológicas de la isquemia miocárdica y el infarto de miocardio	5
5. Detección por biomarcadores del daño miocárdico y el infarto de miocardio	5
6. Presentaciones clínicas del infarto de miocardio	6
7. Clasificación clínica del infarto de miocardio	6
7.1. Infarto de miocardio tipo 1	6
7.2. Infarto de miocardio tipo 2	7
7.3. Infarto de miocardio tipo 2 y daño miocárdico	8
7.4. Infarto de miocardio tipo 3	10
8. Daño miocárdico relacionado con procedimientos coronarios	10
9. Infarto de miocardio relacionado con intervención coronaria percutánea (infarto de miocardio tipo 4a)	10
10. Trombosis del <i>stent/stent</i> bioabsorbible relacionada con intervención coronaria percutánea (infarto de miocardio tipo 4b)	11
11. Reestenosis relacionada con intervención coronaria percutánea (infarto de miocardio tipo 4c)	11
12. Infarto de miocardio relacionado con cirugía de revascularización coronaria (infarto de miocardio tipo 5)	11
13. Otras definiciones del infarto de miocardio relacionado con intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria	12
14. Infarto de miocardio recurrente	12
15. Reinfarto	12
16. Daño miocárdico e infarto relacionados con otros procedimientos cardíacos	12
17. Daño miocárdico e infarto relacionados con procedimientos no cardíacos	12
18. Daño miocárdico o infarto relacionados con insuficiencia cardíaca	13
19. Síndrome de <i>tako-tsubo</i>	13
20. Infarto de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva	13
21. Daño miocárdico o infarto relacionados con enfermedad renal	14
22. Daño miocárdico o infarto en pacientes críticos	14
23. Enfoque bioquímico para el diagnóstico de daño miocárdico e infarto	14
24. Aspectos analíticos de las troponinas cardíacas	15
25. Límite superior de referencia del percentil 99	16
26. Establecimiento de criterios de daño miocárdico e infarto de miocardio	16
27. Detección electrocardiográfica del infarto de miocardio	17
28. Aplicación de derivaciones electrocardiográficas suplementarias	18
29. Detección electrocardiográfica del daño miocárdico	18
30. Infarto de miocardio previo o silente/no diagnosticado	18
31. Afecciones que confunden el diagnóstico electrocardiográfico de infarto de miocardio	18
32. Alteraciones de la conducción y marcapasos	19
33. Fibrilación auricular	19
34. Técnicas de imagen	19

34.1. Ecocardiografía	19
34.2. Imagen con radioisótopos	19
34.3. Imagen cardíaca por resonancia magnética	20
34.4. Angiografía coronaria por tomografía computarizada	21
35. El uso de la imagen en el infarto agudo de miocardio	21
36. El uso de la imagen en la presentación tardía del infarto de miocardio	21
37. Perspectiva regulatoria sobre infarto de miocardio en los ensayos clínicos	21
38. Infarto de miocardio silente/no diagnosticado en los estudios epidemiológicos y los programas de calidad	21
39. Implicaciones individuales y poblacionales de la definición del infarto de miocardio	22
40. Perspectiva general de la definición del infarto de miocardio	22
41. El uso de la definición universal del infarto de miocardio en el sistema de salud	22
42. Apéndice	23
43. Agradecimientos	23
44. Bibliografía	23

Abreviaturas

Angio-TC: angiografía coronaria por tomografía computarizada
ARC-2: <i>Academic Research Consortium-2</i>
AUC: área bajo la curva
BRI: bloqueo de rama izquierda
CABG: cirugía de revascularización coronaria
CK-MB: fracción MB de la creatinina
cTn: troponina cardíaca
cTnI: troponina cardíaca I
cTnT: troponina cardíaca T
EC: enfermedad coronaria
ECG: electrocardiograma
ERC: enfermedad renal crónica
FE: fracción de eyección
hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad
IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST
IC: insuficiencia cardíaca
ICP: intervención coronaria percutánea
IM: infarto de miocardio
LSR: límite superior de referencia
MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva
OMS: Organización Mundial de la Salud
PET: tomografía por emisión de positrones
RMC: resonancia magnética cardíaca
RTG: realce tardío de gadolinio
RTG-RMC: realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca
SCA: síndrome coronario agudo
SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica
ST-T: segmento ST-onda T
STT: síndrome de <i>tako-tsubo</i>
TC: tomografía computarizada
TIMI: <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
VI: ventrículo izquierdo
WHF: <i>World Heart Federation</i>

1. QUÉ HAY DE NUEVO EN LA DEFINICIÓN UNIVERSAL DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Qué hay de nuevo en la definición universal de infarto de miocardio
<p>Conceptos nuevos</p> <ul style="list-style-type: none"> Diferenciación entre infarto de miocardio y daño miocárdico Importancia del concepto de daño miocárdico periprocedimiento tras intervenciones cardíacas y no cardíacas como una entidad diferente del infarto de miocardio Consideración del remodelado eléctrico (memoria cardíaca) en la evaluación de los trastornos de la repolarización con taquiarritmia, estimulación y trastornos de la conducción relacionados con la frecuencia Uso de la resonancia magnética cardiovascular para establecer la etiología del daño miocárdico Uso de la angiografía coronaria por tomografía computarizada por sospecha de infarto de miocardio
<p>Conceptos actualizados</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto de miocardio tipo 1: énfasis en la relación causal entre la rotura de placa y la aterotrombosis coronaria; figura 3 nueva Infarto de miocardio tipo 2: contextos en que se produce un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno no relacionados con la aterotrombosis coronaria aguda; figuras 4 y 5 nuevas Infarto de miocardio tipo 2: relevancia de la presencia o ausencia de enfermedad coronaria en el pronóstico y el tratamiento Diferenciación entre daño miocárdico e infarto de miocardio tipo 2; figura 6 nueva Infarto de miocardio tipo 3: aclarar por qué el infarto de miocardio tipo 3 es una categoría útil para diferenciarlo de la muerte súbita cardíaca Infarto de miocardio tipos 4-5: énfasis en la diferenciación entre daño miocárdico relacionado con el procedimiento e infarto de miocardio relacionado con el procedimiento Troponina cardíaca: aspectos analíticos de las troponinas cardíacas; figura 7 nueva Énfasis en los beneficios de los análisis de troponinas cardíacas de alta sensibilidad Consideraciones relevantes sobre el uso de protocolos de exclusión e inclusión rápidos para el daño miocárdico y el infarto de miocardio Aspectos relacionados con criterios diagnósticos específicos de cambio («delta») en el uso de las troponinas cardíacas para detectar o excluir daño miocárdico agudo Consideración de un nuevo bloqueo de rama no relacionado con la frecuencia con patrones específicos de repolarización Elevación del segmento ST en una derivación aVR con patrones específicos de repolarización como equivalente del IAMCEST Detección electrocardiográfica de isquemia miocárdica en pacientes con desfibrilador implantable o marcapasos Mayor reconocimiento de la utilidad de la imagen, resonancia magnética incluida, en el diagnóstico del infarto de miocardio; figura 8 nueva
<p>Apartados nuevos</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de <i>tako-tsubo</i> MINOCA Enfermedad renal crónica Fibrilación auricular Perspectiva regulatoria sobre infarto de miocardio Infarto de miocardio silente o no diagnosticado

ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva.

2. DEFINICIONES UNIVERSALES DE DAÑO MIOCARDICO E INFARTO DE MIOCARDIO: RESUMEN

Definiciones universales de daño miocárdico e infarto de miocardio
<p>Criterios de daño miocárdico</p> <p>Se debe usar el término daño miocárdico cuando haya evidencia de valores de cTn elevados con al menos 1 valor por encima del LSR del percentil 99. El daño miocárdico se considera agudo cuando hay un aumento o caída de los valores de cTn</p>
<p>Criterios de infarto agudo de miocardio (IM tipos 1, 2 y 3)</p> <p>El término infarto agudo de miocardio se debe usar cuando haya daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o caída de los valores de cTn con al menos 1 valor por encima del LSR del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Síntomas de isquemia miocárdica Cambios isquémicos nuevos en el ECG Aparición de ondas Q patológicas Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica Identificación de un trombo coronario por angiografía o autopsia (no en los IM tipos 2 o 3) <p>La demostración <i>post mortem</i> de aterotrombosis aguda en la arteria culpable del miocardio infartado cumple los criterios de IM tipo 1</p> <p>La evidencia de un desequilibrio miocárdico entre el aporte y la demanda de oxígeno no relacionado con la aterotrombosis aguda cumple los criterios de IM tipo 2</p> <p>La muerte cardíaca de pacientes con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y cambios isquémicos presuntamente nuevos en el ECG antes de disponer de valores de cTn o de que estos estén alterados cumple los criterios de IM tipo 3</p>
<p>Criterios de infarto de miocardio relacionado con procedimientos coronarios (IM tipos 4 y 5)</p> <p>El IM relacionado con la ICP se denomina IM tipo 4a El IM relacionado con la CABG se denomina IM tipo 5 El IM relacionado con un procedimiento coronario hasta 48 h tras el procedimiento índice se define arbitrariamente por la elevación de los valores de cTn > 5 veces el LSR del percentil 99 en el IM tipo 4a y > 10 veces en el IM tipo 5 en pacientes con valores basales normales. Los pacientes con valores de cTn antes de la intervención elevados pero estables (variación ≤ 20%) o en descenso, deben cumplir los criterios de un aumento > 5 o > 10 veces y mostrar cambios > 20% del valor basal. Además, deben cumplir al menos 1 de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios isquémicos nuevos en el ECG (este criterio solo se aplica al IM tipo 4a) Aparición de ondas Q patológicas nuevas Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable presuntamente nueva siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica Hallazgos angiográficos compatibles con una complicación del procedimiento que limita el flujo, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor o del injerto, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral o embolización distal <p>La sola aparición de ondas Q patológicas nuevas cumple los criterios de IM tipo 4a o IM tipo 5 en cualquier procedimiento de revascularización si los valores de cTn están elevados y en aumento pero no alcanzan los umbrales preespecificados para la ICP y la CABG</p> <p>Otros tipos de IM tipo 4 son el IM tipo 4b por trombosis del <i>stent</i> y el IM tipo 4c por reestenosis; ambos cumplen los criterios de IM tipo 1</p> <p>La demostración <i>post mortem</i> de un trombo relacionado con un procedimiento cumple los criterios de IM tipo 4a o IM tipo 4b si se asocia con un <i>stent</i></p>
<p>Criterios de infarto de miocardio previo o silente/no diagnosticado</p> <p>Cualquiera de los siguientes criterios cumple el diagnóstico de IM previo o silente/no diagnosticado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ondas Q patológicas con o sin síntomas en ausencia de causas no isquémicas Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica Hallazgos anatomopatológicos de IM previo

CABG: cirugía de revascularización coronaria; cTn: troponina cardíaca; ECG: electrocardiograma; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; LSR: límite superior de referencia.

3. INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX, las evaluaciones *post mortem* demostraron una posible relación entre la oclusión trombótica de una arteria coronaria y el infarto de miocardio (IM)¹. No fue hasta principios del siglo XX cuando aparecieron las primeras descripciones clínicas que indicaban la conexión entre la formación de un trombo en una arteria coronaria y el cuadro clínico^{2,3}. A pesar de estas observaciones históricas, transcurrió un tiempo considerable hasta que se logró una aceptación clínica general de esta entidad, en parte debido a que un estudio de autopsias demostraba la ausencia de trombos en las arterias coronarias en el 31% de los pacientes fallecidos con IM⁴. La entidad clínica se denominó trombosis coronaria, aunque finalmente prevaleció el uso del término IM. A lo largo de los años, se han usado diversas definiciones de IM, lo que ha dado lugar a bastante controversia y confusión. Como consecuencia de ello, surgió la necesidad de encontrar una definición general y universal de IM. Esto empezó a ocurrir de los años cincuenta a los setenta, cuando los grupos de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron una definición de IM, basada principalmente en los hallazgos en el electrocardiograma (ECG) y dirigida a un uso epidemiológico⁵. La descripción original todavía se utiliza, con pequeñas modificaciones, en encuestas epidemiológicas (figura 1)⁶⁻⁸.

Con la aparición de biomarcadores cardíacos más sensibles, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y el *American College of Cardiology* (ACC) colaboraron para redefinir el IM utilizando un enfoque bioquímico y clínico, y elaboraron un documento de consenso según el cual el daño miocárdico detectado por elevación de los biomarcadores en el contexto de la isquemia miocárdica aguda debe calificarse como IM⁹. Este concepto fue perfeccionado posteriormente por el Grupo de Trabajo Global sobre Infarto de Miocardio, lo que dio lugar al desarrollo de un documento de consenso sobre la definición universal del infarto de miocardio en 2007, que introdujo un sistema nuevo de clasificación de IM con 5 subcategorías¹⁰. Este documento, aprobado por la ESC, el ACC, la *American Heart Association* (AHA) y la *World Heart Federation* (WHF), fue adoptado por la OMS¹¹. El desarrollo de pruebas de laboratorio cada vez más sensibles para la detección

de marcadores de daño miocárdico hizo necesaria una nueva revisión del documento, especialmente cuando la necrosis se produce en pacientes que se someten a procedimientos coronarios o cirugía cardíaca. Como consecuencia de ello, los grupos de trabajo de la ESC/ACC/AHA/OMS trabajaron conjuntamente para elaborar un nuevo documento de consenso sobre la tercera definición universal del infarto de miocardio en 2012¹².

Los estudios han demostrado que el daño miocárdico, definido por elevación del valor de las troponinas cardíacas (cTn), es un hallazgo clínico frecuente que se asocia con un pronóstico adverso^{13,14}. Aunque la existencia de daño miocárdico es un requisito indispensable para el diagnóstico de IM, constituye en sí mismo una entidad. Para establecer un diagnóstico de IM, se requieren otros criterios además de la elevación de los biomarcadores. El daño miocárdico no isquémico puede aparecer como consecuencia de muchas condiciones cardíacas, como la miocarditis, o puede estar relacionado con condiciones no cardíacas, como la insuficiencia renal¹⁵. Por lo tanto, en pacientes con valores de cTn aumentados, los clínicos deben diferenciar entre los que han sufrido un daño miocárdico no isquémico y los que tienen uno de los subtipos de IM. Si no hay evidencia de isquemia miocárdica, se debe realizar un diagnóstico de daño miocárdico. Este diagnóstico puede cambiar si las evaluaciones posteriores indican la existencia de criterios de IM. El presente documento de consenso sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio refleja estas consideraciones al adherirse al enfoque clínico de la definición de IM.

Criterios clínicos de infarto de miocardio

La definición clínica de IM se basa en la presencia de daño miocárdico agudo detectado por la elevación de biomarcadores cardíacos en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda

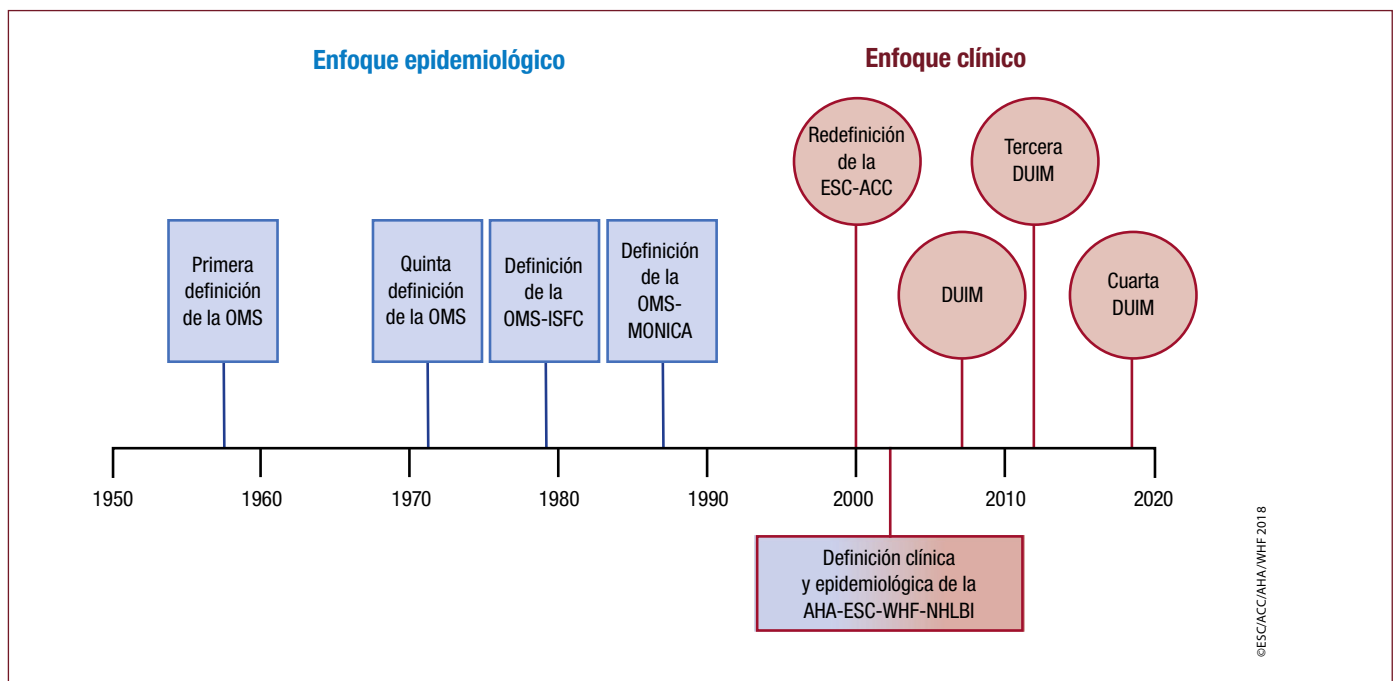


Figura 1. Historia de los documentos sobre la definición del infarto de miocardio. ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*; DUIM: definición universal del infarto de miocardio; ESC: *Sociedad Europea de Cardiología*; ISFC: *International Society and Federation of Cardiology*; MONICA: *MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*; NHLBI: *National Heart, Lung, and Blood Institute*; OMS: *Organización Mundial de la Salud*; WHF: *World Heart Federation*.

4. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y EL INFARTO DE MIOCARDIO

Desde un punto de vista patológico, el IM se define por la aparición de muerte celular miocárdica secundaria a una isquemia prolongada. Los primeros cambios ultraestructurales que ocurren en los cardiomiocitos son la disminución de los depósitos de glucógeno, la aparición de miofibrillas relajadas y la rotura del sarcolema, que pueden detectarse en los primeros 10-15 min de isquemia¹⁶. Al microscopio electrónico pueden observarse anomalías mitocondriales a los 10 min de iniciarse la oclusión coronaria y son progresivas¹⁷. En el ser humano pueden transcurrir varias horas hasta que se pueda identificar necrosis de los cardiomiocitos mediante evaluación *post mortem*; esto no es así en los modelos animales, en los que la evidencia bioquímica de la muerte celular puede detectarse en los primeros 10 min de inducida la isquemia miocárdica¹⁵. En los modelos experimentales, la necrosis progresa desde el subendocardio hasta el subepicardio durante varias horas. El curso temporal puede variar dependiendo de la circulación colateral (a mayor circulación colateral, más tiempo), la tasa de consumo de oxígeno miocárdico y las oclusiones/reperfusiones intermitentes que pueden precondicionar el corazón¹⁸. La instauración precoz del tratamiento de reperfusión, cuando sea adecuado, disminuye el daño isquémico del miocardio^{19,20}.

5. DETECCIÓN POR BIOMARCADORES DEL DAÑO MIOCÁRDICO Y EL INFARTO DE MIOCARDIO

Las troponinas cardíacas I (cTnI) y T (cTnT) son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón^{21,22}. No se ha descrito que se produzca una elevación de cTnI como respuesta al daño en tejidos no cardíacos. Esta situación es más compleja en el caso de la cTnT. Los datos bioquímicos indican que el músculo esquelético lesionado expresa proteínas que la prueba de la cTnT puede detectar, de forma que, en algunos casos, la elevación de la cTnT procede del músculo esquelético²³⁻²⁷. Algunos datos recientes indican que la frecuencia de este tipo de elevaciones en ausencia de cardiopatía isquémica puede ser más alta de lo que se pensaba originalmente^{28,29}. Las cTnI y cTnT son los biomarcadores de elección para la evaluación del daño miocárdico^{12,21,22,30}; se recomienda el uso de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) en la práctica clínica habitual²². Otros biomarcadores, como la fracción MB de la creatininasasa (CK-MB), son menos sensibles y específicos³¹. Se define la existencia de daño miocárdico cuando los valores sanguíneos de cTn son superiores al percentil 99 del límite superior de referencia (LSR)^{12,21,22,30}. El daño puede ser agudo (cuando se produce un aumento dinámico o un patrón de descenso de los valores de cTn por encima del percentil 99 del LSR en determinaciones consecutivas) o crónico (cuando los valores de cTn están persistentemente elevados).

Criterios de daño miocárdico

La detección de un valor de cTn por encima del LSR del percentil 99 se define como daño miocárdico. Se considera que el daño es agudo si hay aumento o reducción de los valores de cTn

Aunque los valores elevados de cTn reflejan la existencia de daño en las células miocárdicas, no aportan información sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, y la elevación de cTn puede ser consecuencia de un estiramiento mecánico inducido por la precarga o algún tipo de estrés fisiológico en un corazón que, por lo demás, es normal³²⁻³⁴. Se han propuesto diversas causas de la liberación de proteínas estructurales desde el miocardio, como recambio normal de las células miocárdicas, apoptosis, liberación celular de productos de

degradación de la cTn, aumento de la permeabilidad de la membrana celular, formación y liberación de vesículas membranosas y necrosis de los miocitos^{27,35}. Sin embargo, no es posible diferenciar clínicamente cuál es el mecanismo de la elevación de cTn en cada caso particular³⁶. No obstante, independientemente del mecanismo, el daño miocárdico agudo relacionado con un patrón ascendente o descendente de los valores de cTn, con al menos un valor por encima del percentil 99 del LSR, que está causado por una isquemia miocárdica se designa como infarto agudo de miocardio^{12,21,22,30}. Puede haber evidencia histológica de daño miocárdico con muerte miocitaria en ciertas condiciones clínicas relacionadas con mecanismos no isquémicos de daño miocárdico^{37,38} (figura 2).

En la tabla 1 se enumeran las condiciones miocárdicas isquémicas y no isquémicas asociadas con un aumento de los valores de cTn. En algunos casos, la complejidad de las circunstancias clínicas puede dificultar la discriminación de los mecanismos individuales específicos de daño miocárdico. Cuando se produce esta situación, debe hacerse constar en la historia clínica del paciente la contribución de los diversos factores potencialmente involucrados en el daño miocárdico.

Tabla 1

Causas de la elevación de los valores de troponina cardíaca como consecuencia del daño miocárdico

Daño miocárdico relacionado con la isquemia miocárdica aguda

Rotura de una placa aterosclerótica con trombosis

Daño miocárdico relacionado con la isquemia miocárdica aguda producida por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno

Disminución de la perfusión miocárdica, p. ej.:

- Espasmo coronario, disfunción microvascular
- Embolia coronaria
- Disección coronaria
- Bradiarritmia sostenida
- Hipotensión o *shock*
- Insuficiencia respiratoria
- Anemia grave

Aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, p. ej.:

- Taquiarritmia sostenida
- Hipertensión grave con o sin hipertrofia ventricular izquierda

Otras causas de daño miocárdico

Condiciones cardíacas, p. ej.:

- Insuficiencia cardíaca
- Miocarditis
- Miocardiopatía (cualquier tipo)
- Síndrome de *tako-tsubo*
- Procedimiento de revascularización coronaria
- Otros procedimientos cardíacos
- Ablación por catéter
- Descargas con desfibrilador
- Contusión cardíaca

Condiciones sistémicas, p. ej.:

- Sepsis, enfermedad infecciosa
- Enfermedad renal crónica
- Accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea
- Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar
- Enfermedades infiltrativas como amiloidosis o sarcoidosis
- Fármacos quimioterápicos
- Pacientes críticos
- Esfuerzo extenuante

Se puede consultar listas más exhaustivas³⁹⁻⁴¹.

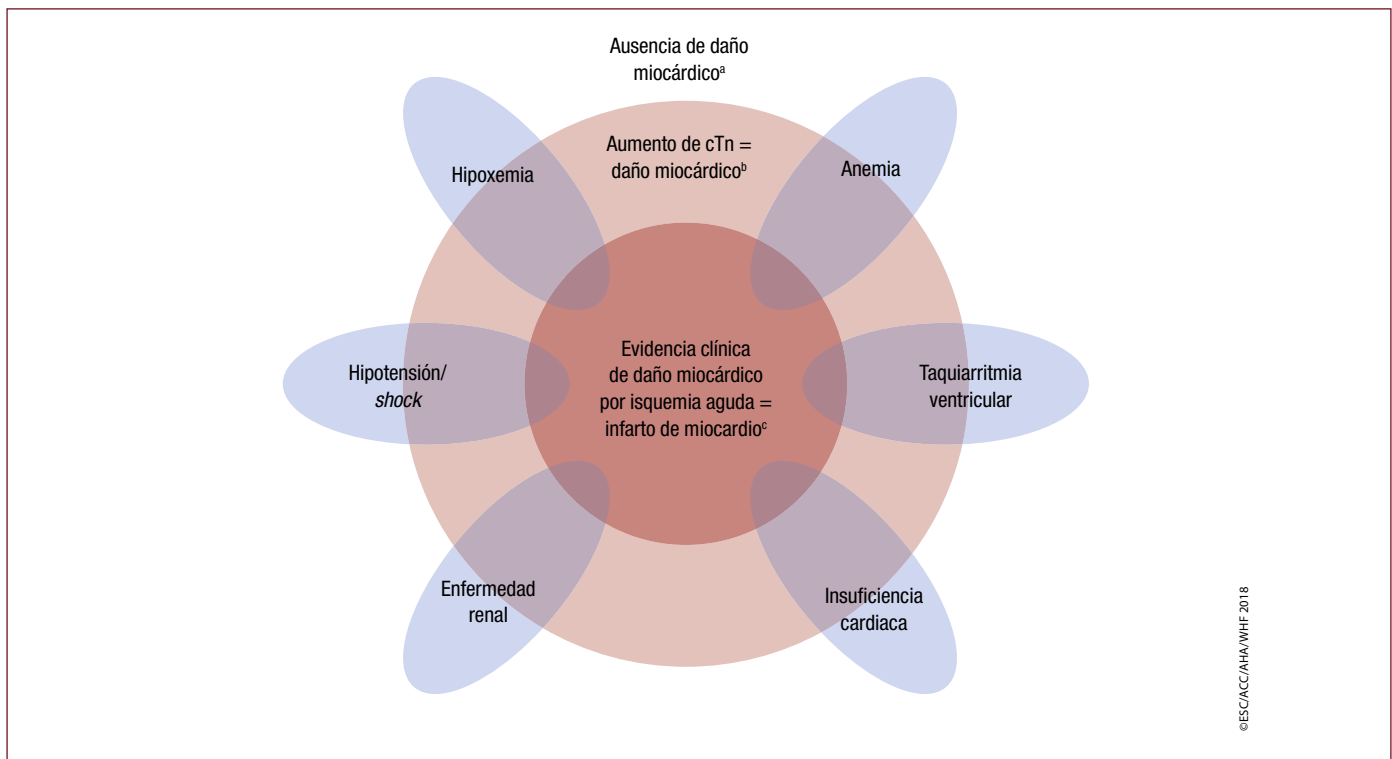


Figura 2. Espectro del daño miocárdico, desde la ausencia de daño hasta el infarto de miocardio. Estas categorías incluyen diversas entidades clínicas como taquiarritmia ventricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal, hipotensión/shock, hipoxemia y anemia. cTn: troponina cardiaca; LSR: límite superior de referencia.

^aAusencia de daño miocárdico: valores de cTn \leq LSR del percentil 99 o no detectables.

^bDaño miocárdico: valores de cTn $>$ LSR del percentil 99.

^cInfarto de miocardio: evidencia clínica de isquemia miocárdica y aumento o reducción de los valores de cTn $>$ LSR del percentil 99.

6. PRESENTACIONES CLÍNICAS DEL INFARTO DE MIOCARDIO

La aparición de isquemia miocárdica es el paso inicial en el desarrollo del IM y da lugar a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno. En el ámbito clínico, la isquemia miocárdica generalmente puede identificarse a partir de la historia del paciente y el ECG. Los posibles síntomas isquémicos incluyen varias combinaciones de molestias torácicas, de las extremidades superiores, mandibulares o epigástricas (al hacer esfuerzos o en reposo) o un equivalente isquémico como, por ejemplo, disnea o fatiga. A menudo, la molestia es difusa, no localizada ni posicional, ni está afectada por el movimiento de la región, y puede estar acompañada de diaforesis, náuseas o síncope. No obstante, estos síntomas no son específicos de la isquemia miocárdica y pueden aparecer también en trastornos gastrointestinales, neurológicos, pulmonares u osteomusculares. El IM puede ocurrir con síntomas atípicos (p. ej., palpitaciones o parada cardiaca) o incluso sin síntomas¹². Episodios muy breves de isquemia demasiado corta para causar necrosis también pueden causar liberación y elevación de cTn. Los miocitos afectados pueden morir posteriormente por apoptosis⁴².

Si hay clínica de isquemia miocárdica o se puede detectar por cambios en el ECG junto con daño miocárdico, determinado por un patrón ascendente o descendente de los valores de cTn, el diagnóstico de IM es adecuado. Sin clínica de isquemia miocárdica, los valores elevados de cTn pueden indicar daño miocárdico agudo, cuando su patrón es ascendente o descendente, o estar relacionados con un daño crónico si permanecen invariables¹⁴. Estas consideraciones también son relevantes cuando se evalúan episodios relacionados con procedimientos que pueden causar daño miocárdico o IM. A medida que se realizan nuevas evaluaciones puede ser necesario revisar el diagnóstico.

Los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) en los que se ha descartado el IM por tener valores normales de biomarcadores cardiacos iguales o inferiores al percentil 99 del LSR pueden tener angina inestable u otro diagnóstico. Estos pacientes deben ser examinados y tratados de manera acorde con su diagnóstico^{11,43}.

7. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

En aras de las estrategias de tratamiento inmediato, como el tratamiento de reperfusión, es una práctica habitual atribuir IM a pacientes con molestias torácicas u otros síntomas isquémicos que presentan elevación del segmento ST en 2 derivaciones contiguas o bloqueos de rama con patrones isquémicos de repolarización similares al IM con elevación del ST (IAMCEST) (véase la sección 27). En cambio, a los pacientes que se presentan sin elevación del ST se les suele diagnosticar IM sin elevación del ST (IAMSEST). Las categorías de pacientes con IAMCEST, IAMSEST o angina inestable se incluyen habitualmente dentro del concepto de SCA. Además de estas categorías, el IM se clasifica en varios tipos, basados en diferencias patológicas, clínicas y pronósticas, que requieren distintas estrategias de tratamiento.

7.1. Infarto de miocardio tipo 1

Se clasifica como IM tipo 1 el IM causado por una enfermedad coronaria aterotrombótica (EC) que suele precipitarse por la rotura o erosión de una placa aterosclerótica. La carga relativa de aterosclerosis y trombosis en la lesión culpable es muy variable, y el componente trombótico dinámico puede producir una embolización coronaria distal que cause la necrosis miocitaria^{44,45}. Además de la trombosis intraluminal, la aparición de hemorragia a través de la superficie rota también puede complicar la rotura de la placa (figura 3)^{44,45}.

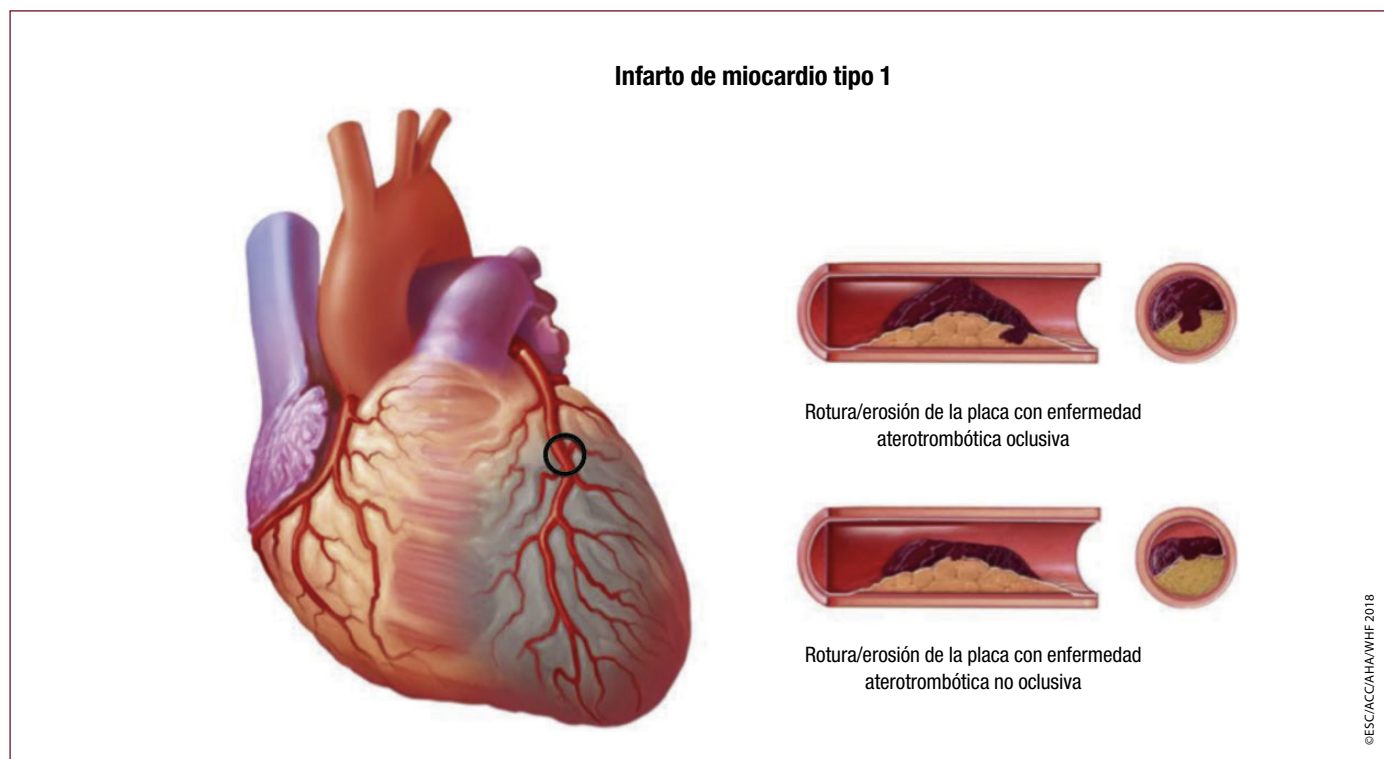


Figura 3. Infarto de miocardio tipo 1.

Crterios de IM tipo 1

Detección de un aumento o descenso de los valores de cTn con al menos 1 de los valores por encima del LSR del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda
- Nuevos cambios isquémicos en el ECG
- Aparición de ondas Q patológicas
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales en la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con etiología isquémica
- Identificación de un trombo coronario por angiografía con imagen intracoronaria o por autopsia*

cTn: troponina cardiaca; ECG: electrocardiograma; LSR: límite superior de referencia.

*La demostración *post mortem* de aterotrombosis en la arteria causante del infarto de miocardio o la existencia de un área circunscrita de necrosis macroscópicamente visible con o sin hemorragia intramiocárdica cumplen los criterios de IM tipo 1 independientemente de los valores de cTn.

Es fundamental integrar los hallazgos del ECG para clasificar el IM tipo 1 en IAMCEST o IAMSEST y establecer el tratamiento apropiado según las guías vigentes^{46,47}.

7.2. Infarto de miocardio tipo 2

El mecanismo fisiopatológico que conduce al daño miocárdico isquémico por el desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno se

clasifica como IM tipo 2^{10,12}. Por definición, la rotura aguda de una placa aterotrombótica no es una característica del IM tipo 2. En pacientes con EC conocida o posible, la presencia de un factor estresante agudo como, por ejemplo, una hemorragia gastrointestinal aguda con disminución brusca de la hemoglobina o una taquiarritmia sostenida con manifestaciones clínicas de isquemia miocárdica, puede producir un daño miocárdico y un IM tipo 2. Esto se debe a que el aporte de flujo sanguíneo en el miocardio isquémico es insuficiente para satisfacer el aumento de la demanda de oxígeno que se produce en condiciones de estrés. El umbral isquémico puede variar notablemente en cada caso individual dependiendo de la magnitud del factor estresante, la presencia de comorbilidades no cardíacas y el grado de EC subyacente y anomalías estructurales cardíacas.

Los estudios muestran una incidencia variable de IM tipo 2 dependiendo de los criterios usados para su diagnóstico. Algunos estudios se han basado en criterios específicos predeterminados de desajuste de oxígeno^{48,49}, mientras que otros han aplicado criterios más libres. La mayoría de los estudios muestran mayor frecuencia de IM tipo 2 en las mujeres. La mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes con IM tipo 2 es en general mayor que la de los pacientes con IM tipo 1 en la mayoría de los estudios, aunque no en todos, debido a una mayor prevalencia de comorbilidades⁴⁹⁻⁵⁷. La aterosclerosis coronaria es un hallazgo frecuente en los pacientes con IM tipo 2 seleccionados para angiografía coronaria. En general, estos pacientes tienen peor pronóstico que los que no sufren EC⁵⁴⁻⁵⁷. Es necesario llevar a cabo evaluaciones prospectivas sobre la importancia de la EC en el IM tipo 2 usando definiciones y enfoques consistentes.

Se ha demostrado que la frecuencia de elevación del segmento ST en los pacientes con IM tipo 2 oscila entre el 3 y el 24%⁵³. En algunos casos, la embolia coronaria causada por los trombos, calcio o vegetación desde las aurículas o los ventrículos o la disección aórtica aguda pueden producir un IM tipo 2. Otra condición no aterosclerótica que también puede ocurrir es la disección coronaria espontánea con o sin hematoma intramural, sobre todo en mujeres jóvenes. Se define como una disección espontánea de la pared coronaria con acumulación de

sangre dentro de la falsa luz, que puede comprimir la luz verdadera en grado variable (figura 4)⁵⁸.

Se debe considerar toda la información clínica disponible para diferenciar el IM tipo 1 del IM tipo 2. Se debe tener en cuenta el contexto y los mecanismos del IM tipo 2 para establecer el diagnóstico (figura 5). El desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno atribuible a la isquemia miocárdica aguda puede ser multifactorial y estar relacionado con una perfusión miocárdica reducida debida a aterosclerosis coronaria sin rotura de placa, espasmo coronario, disfunción coronaria microvascular (incluida la disfunción endotelial, disfunción de las células musculares lisas y desregulación de la inervación simpática), embolia coronaria, disección coronaria con o sin hematoma intramural u otros mecanismos que reducen el aporte de oxígeno, tales como la bradiarritmia grave, la insuficiencia respiratoria con hipoxemia grave, la anemia grave e hipotensión/*shock*, o puede deberse a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno debido a taquiarritmia sostenida o hipertensión grave con o sin hipertrofia ventricular izquierda. En pacientes que se someten a angiografía coronaria precoz, la descripción de una placa rota con un trombo en la arteria relacionada con la zona del infarto puede ser útil para diferenciar entre IM tipo 2 e IM tipo 1. Sin embargo, la angiografía no siempre es definitiva, puede no estar clínicamente indicada o no ser necesaria para el diagnóstico del IM tipo 2.

Es aconsejable tratar el desequilibrio subyacente entre aporte y demanda de oxígeno en el contexto agudo. Este tratamiento puede incluir un ajuste de volumen, ajuste de la presión arterial, administración de derivados sanguíneos, control de la frecuencia cardíaca y asistencia respiratoria^{47,48}. Dependiendo de la situación clínica, puede estar indicado realizar exploraciones complementarias para establecer la probabilidad de EC. Si se confirma la EC, se puede seguir las recomendaciones de las guías de IM acordes con los hallazgos de IAMCEST o IAMSEST en el ECG^{46,47}. No obstante, se desconoce cuál es el beneficio de las estrategias de reducción de riesgo cardiovascular en el IM tipo 2 cuando no hay EC.

Criterios de IM tipo 2

Detección de un aumento o disminución de los valores de cTn con al menos 1 de los valores por encima del LSR del percentil 99, y evidencia de desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno miocárdico no relacionado con trombosis coronaria, en presencia de al menos 1 de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda
- Cambios isquémicos nuevos en el ECG
- Aparición de ondas Q patológicas
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared con un patrón compatible con una etiología isquémica

7.3. Infarto de miocardio tipo 2 y daño miocárdico

El IM tipo 2 y el daño miocárdico se encuentran con frecuencia en la práctica clínica y ambas entidades se relacionan con mal pronóstico^{13,14,49,51,56}. En la figura 6 se muestra un modelo conceptual para facilitar la diferenciación clínica entre daño miocárdico isquémico agudo con o sin episodio aterotrombótico agudo (IM tipo 1 o IM tipo 2) y las condiciones que no producen daño miocárdico isquémico agudo. El infarto agudo de miocardio requiere que haya un patrón ascendente o descendente de los valores de cTn. El daño miocárdico agudo también puede mostrar este tipo de patrón, pero si está relacionado con cardiopatía estructural, los valores de cTn pueden permanecer estables. El IM tipo 2 y el daño miocárdico no isquémico pueden coexistir. Hay que tener en cuenta que algunas enfermedades se pueden localizar a ambos lados del diagrama; por ejemplo, la insuficiencia cardíaca aguda que ocurre en el contexto de una isquemia

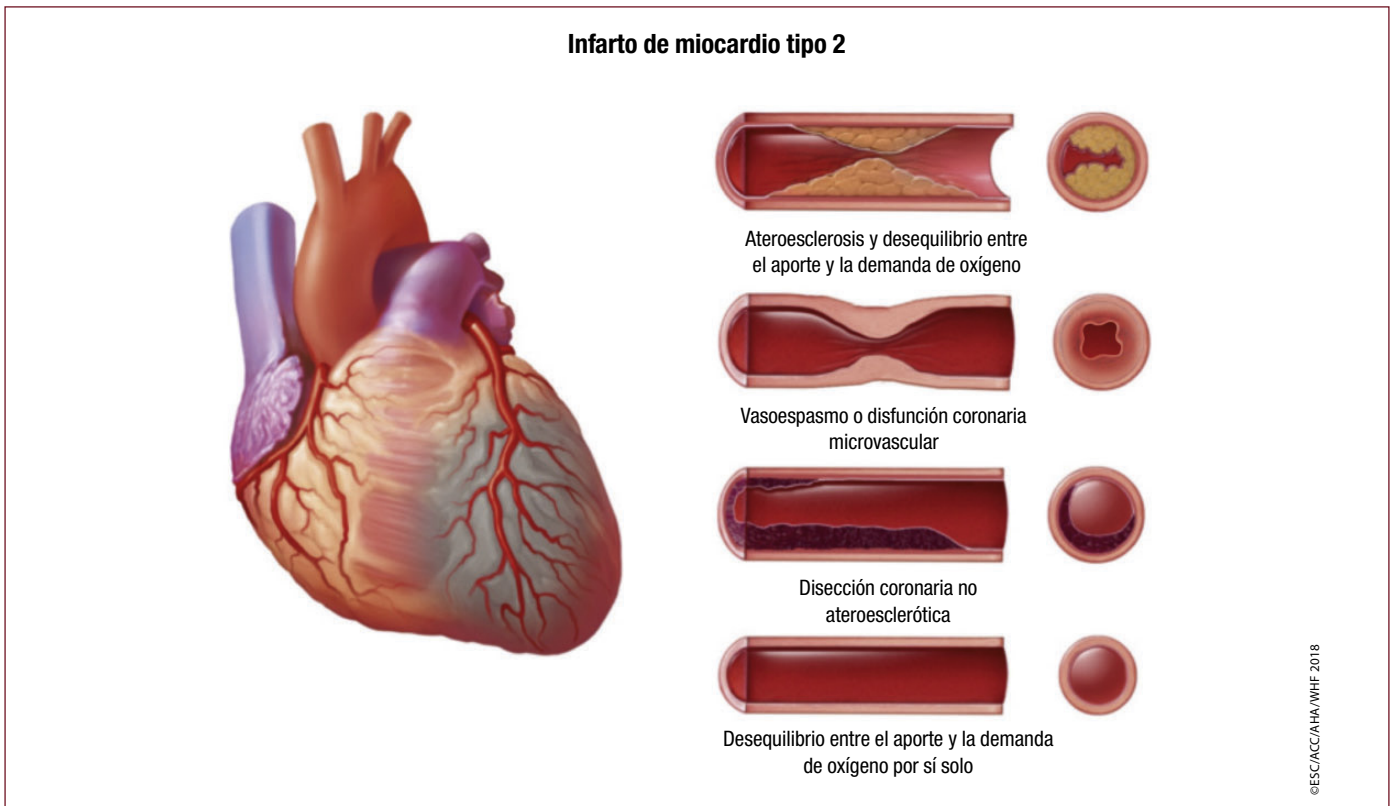
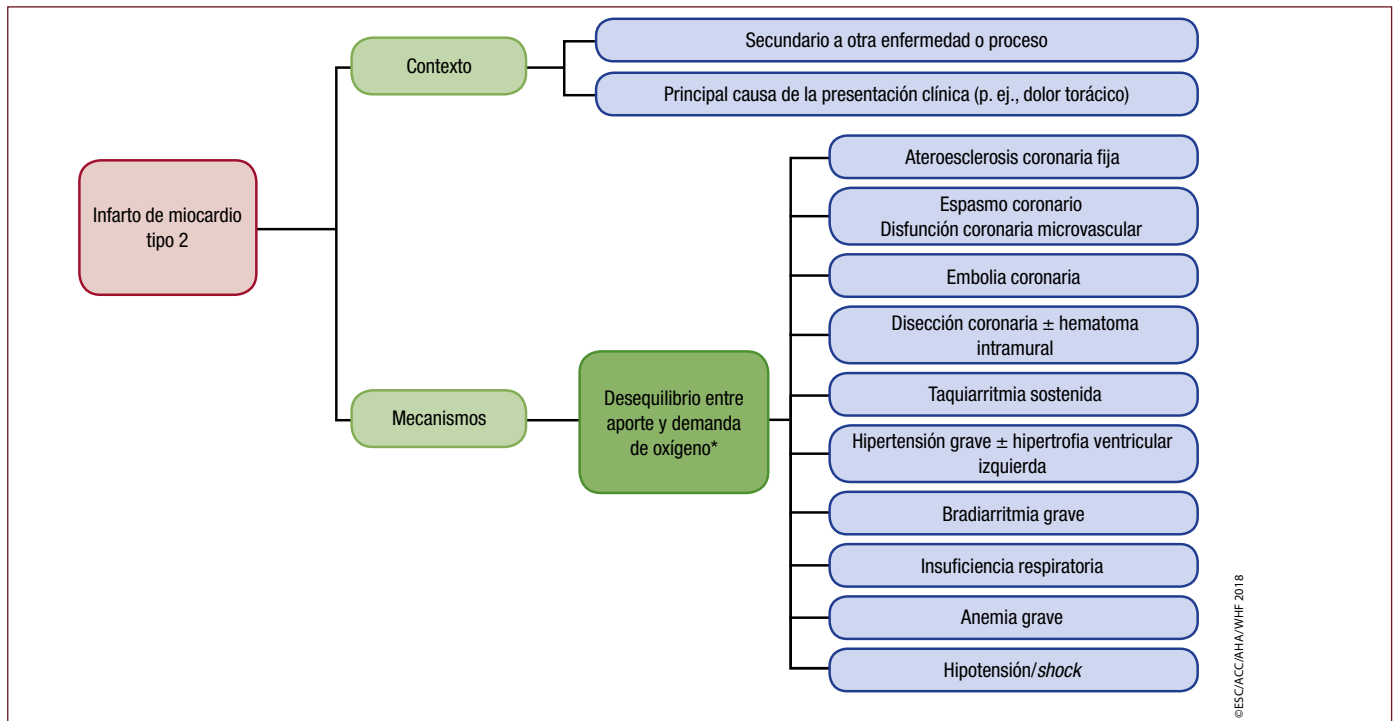


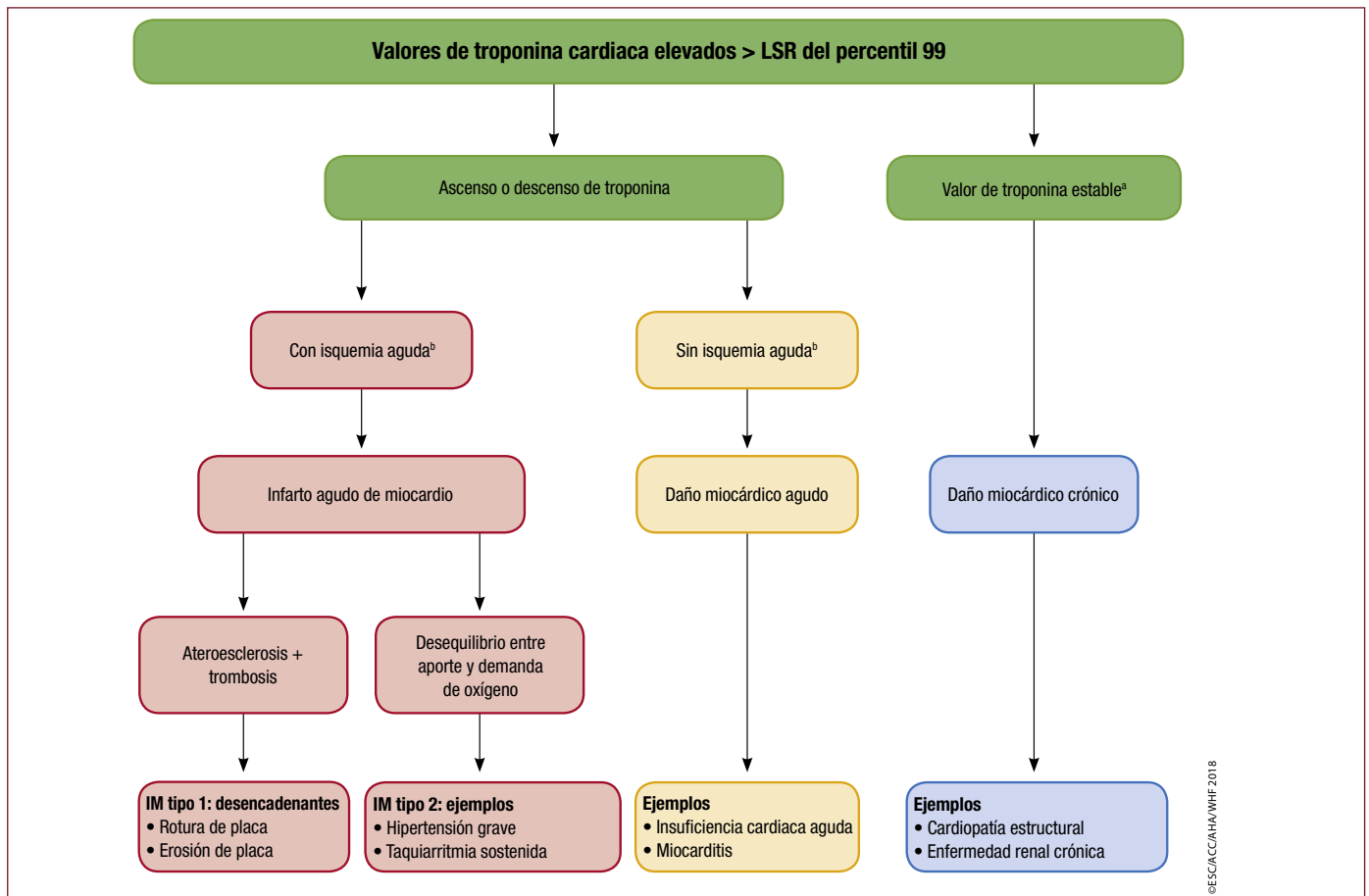
Figura 4. Infarto de miocardio tipo 2.



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 5. Marco de referencia del infarto de miocardio tipo 2 teniendo en cuenta el contexto clínico y los mecanismos fisiopatológicos atribuibles a la isquemia miocárdica aguda. Las ilustraciones se han modificado de Januzzi et al.³⁹.

*El umbral isquémico varía considerablemente en relación con la magnitud del factor de estrés y el grado de enfermedad cardíaca subyacente.



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 6. Modelo para interpretar el daño miocárdico. El umbral isquémico varía considerablemente en relación con la magnitud del factor de estrés y el grado de enfermedad cardíaca subyacente. IM: infarto de miocardio; LSR: límite superior de referencia.

¹Por estable se acepta una variación $\leq 20\%$ de los valores de troponina en el contexto clínico adecuado.

²Por isquemia se entiende signos o síntomas de isquemia miocárdica clínica.

miocárdica aguda. No obstante, la existencia de valores anormales de cTn en el contexto de la insuficiencia cardiaca aguda o crónica se suele clasificar como daño miocárdico. Pocos estudios han comparado la incidencia y las características clínicas del IM tipo 2 frente al daño miocárdico sin isquemia miocárdica aguda.

7.4. Infarto de miocardio tipo 3

La detección de los biomarcadores sanguíneos es fundamental para establecer el diagnóstico de IM^{10,12}. Sin embargo, algunos pacientes pueden mostrar síntomas típicos que indican isquemia miocárdica/infarto, acompañados de supuestas alteraciones nuevas en el ECG o fibrilación ventricular, y morir antes de que se pueda obtener sangre para la determinación de los biomarcadores cardiacos. También puede ocurrir que el paciente fallezca precozmente tras el inicio de los síntomas y antes de que se haya producido la elevación de los biomarcadores. Estos pacientes se clasifican en el grupo de IM tipo 3 si hay la sospecha firme de episodio isquémico miocárdico agudo aun sin evidencia de biomarcadores cardiacos de IM^{10,12}. Esta categoría permite separar los episodios de IM fatales del grupo mucho más numeroso de episodios de muerte súbita de origen cardiaco (no isquémico) o no cardiaco. Cuando se diagnostica un IM tipo 3 y la autopsia revela evidencia de IM reciente, con un trombo fresco o reciente en la arteria relacionada con la zona infartada, el IM tipo 3 debe reclasificarse como IM tipo 1. Muy pocos estudios originales han investigado la incidencia de IM tipo 3. Un estudio ha descrito una incidencia anual < 10/100.000 personas-año y una frecuencia de un 3-4% del conjunto de tipos de IM⁶⁰.

Crterios de IM tipo 3

Pacientes que sufren muerte cardiaca con síntomas compatibles con isquemia miocárdica acompañados de alteraciones presuntamente nuevas en el ECG o fibrilación ventricular, que mueren antes de obtenerse muestras sanguíneas para la determinación de biomarcadores o antes de que se haya producido un aumento detectable o cuando el IM se detecta por autopsia

8. DAÑO MIOCÁRDICO RELACIONADO CON PROCEDIMIENTOS CORONARIOS

El daño miocárdico relacionado con procedimientos de revascularización coronaria, ya sea intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización coronaria (CABG), puede estar relacionado temporalmente con el propio procedimiento, lo que indica que depende de aspectos periprocedimiento, o aparecer más tarde como consecuencia de complicaciones derivadas del dispositivo, tales como trombosis precoz o tardía del *stent* o reestenosis en el *stent* en el caso de ICP, o estenosis u oclusión del injerto en la CABG. La resonancia magnética (RM) con realce tardío de gadolinio (RTG) permite la evaluación del daño miocárdico relacionado con procedimientos coronarios⁶¹⁻⁶³. Al cuantificar el daño relacionado con un procedimiento mediante RM-RTG antes y poco después de la ICP o CABG, se halló que el 32% de los pacientes mostraba daño miocárdico relacionado con un procedimiento coronario⁶³. Además, se ha demostrado que los pacientes con valores de cTnI elevados tras la ICP o CABG muestran en la RM daño miocárdico relacionado con el procedimiento^{61,62}. Por esta razón, los valores de cTn aumentados después de un procedimiento de revascularización coronaria pueden indicar daño miocárdico relacionado con el procedimiento. Es importante tener en cuenta que, si los valores basales de cTn antes del procedimiento están por encima del percentil 99 del LSR, es fundamental que sean estables para determinar de manera fiable la presencia de daño

miocárdico agudo relacionado con el procedimiento. Cuando la intervención se realiza en un paciente que ha sufrido un episodio de infarto agudo de miocardio con aumento de cTnI, no es posible establecer qué proporción del aumento se debe al IM y cuál al propio procedimiento.

Crterios de daño miocárdico relacionado con procedimientos cardiacos

El daño miocárdico relacionado con procedimientos cardiacos se define arbitrariamente por un aumento de los valores de cTn (por encima del LSR del percentil 99) en pacientes con valores basales normales (\leq LSR del percentil 99) o un aumento > 20% de los valores basales de cTn cuando estos sean > LSR del percentil 99 pero estén estables o en descenso

Una gran proporción de pacientes presentan valores anormales de cTn tras la ICP (un ~20-40% en la EC estable y un 40-50% en el IM)⁶⁴. La aparición de daño miocárdico relacionado con el procedimiento puede detectarse a partir de la cuantificación de cTn antes de la intervención y 3-6 h después. Si el segundo valor ha aumentado, se debe tomar más muestras para documentar el pico de cTn. El aumento de los valores después de la intervención solo puede atribuirse con seguridad a un daño miocárdico relacionado con el procedimiento cuando los valores de cTn previos sean normales (\leq percentil 99 del LSR) o cuando estén estables o en descenso. En el caso de los pacientes con SCA que se someten a un procedimiento precoz de revascularización coronaria, con un único valor basal previo al procedimiento normal o ligeramente elevado, seguido por valores ascendentes después de la intervención, el aumento debe atribuirse al episodio índice. Los datos recientes corroboran la importancia de los valores de cTn elevados previos al procedimiento como marcadores pronósticos en pacientes que muestran valores ascendentes tras la intervención⁶⁵. Para diagnosticar un daño miocárdico relacionado con el procedimiento en un contexto clínico en el que se dispone de un único valor de cTn previo, los valores de cTn deberán ser estables o descender tras el procedimiento y posteriormente aumentar hasta valores que excedan el percentil 99 del LSR; si no se ha normalizado hasta el valor basal, el aumento debe ser > 20%, con un valor absoluto superior al percentil 99 del LSR.

9. INFARTO DE MIOCARDIO RELACIONADO CON ICP (INFARTO DE MIOCARDIO TIPO 4a)

Los aumentos independientes de los valores de cTn después de un procedimiento bastan para establecer el diagnóstico de daño miocárdico relacionado con el procedimiento, pero no para diagnosticar un IM tipo 4a. El IM tipo 4a requiere que se produzca una elevación de los valores de cTn más de 5 veces superior al percentil 99 del LSR en pacientes con valores basales normales; en pacientes con valores de cTn elevados antes de la intervención y estables (variación \leq 20%) o descendentes, el valor de cTn posterior al procedimiento debe aumentar más del 20% hasta alcanzar un valor absoluto que sea 5 veces superior al percentil 99 del LSR. Además, debe haber evidencia de isquemia miocárdica nueva, ya sea a partir de cambios en el ECG, evidencia por imagen o complicaciones relacionadas con la intervención asociadas con una disminución de flujo coronario, como por ejemplo disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral, flujo lento o ausencia de reflujo o embolización distal. El uso de las pruebas de hs-cTn para diagnosticar el IM tipo 4a (y el IM tipo 5) es un área de investigación activa. Hay disponibles muchos tests de hscTn que muestran rangos dinámicos amplios. Puede ser necesario

aplicar distintos criterios para los diferentes análisis. Estudios recientes han demostrado que los umbrales de hscTnT óptimos para predecir los eventos cardiovasculares a 30 días y a 1 año están muy próximos al aumento de 5 veces señalado por el documento de consenso sobre la tercera definición universal del infarto de miocardio^{12,66,67}. Estos criterios siguen siendo válidos debido a que no hay evidencia científica nueva que identifique otros criterios mejores para definir este subtipo de IM. El desarrollo de ondas Q patológicas nuevas o la evidencia *post mortem* de trombo reciente relacionado con el procedimiento en la arteria culpable también son criterios que cumplen la definición de IM tipo 4a, independientemente de los valores de hs-cTn o cTn.

Criterios de IM relacionado con ICP hasta 48 h después del procedimiento índice (IM tipo 4a)

El IM relacionado con intervención coronaria se define arbitrariamente por una elevación de los valores de cTn > 5 veces el LSR del percentil 99 en pacientes con valores basales normales. En pacientes con valores de cTn elevados antes del procedimiento y estables (variación $\leq 20\%$) o descendentes, el valor de cTn posterior al procedimiento debe aumentar más del 20%. No obstante, el valor absoluto después del procedimiento debe seguir siendo como mínimo 5 veces el LSR del percentil 99. Además, se debe cumplir una de las siguientes condiciones:

- Cambios isquémicos nuevos en el ECG
- Aparición de ondas Q patológicas^a
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared con un patrón compatible con una etiología isquémica
- Hallazgos angiográficos compatibles con una complicación relacionada con el procedimiento que limita el flujo, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral o embolización distal^b

^aLa aparición aislada de ondas Q patológicas nuevas cumple los criterios de IM tipo 4 si los valores de cTn están elevados y en aumento y son 5 veces > LSR del percentil 99.

^bLa demostración *post mortem* de un trombo relacionado con el procedimiento en la arteria culpable o la presencia de un área circunscrita de necrosis macroscópicamente visible con o sin hemorragia intramiocárdica cumplen los criterios de IM tipo 4a.

10. TROMBOSIS DEL STENT/STENT BIOABSORBIBLE RELACIONADA CON ICP (INFARTO DE MIOCARDIO TIPO 4b)

La trombosis del *stent/stent* (o plataforma coronaria) bioabsorbible constituye una subcategoría del IM relacionado con ICP, el IM tipo 4b, documentado mediante angiografía o autopsia usando los mismos criterios utilizados para el IM tipo 1. Es importante indicar el momento de la aparición de la trombosis del *stent/stent* bioabsorbible en relación con el momento de la ICP. Se proponen las siguientes categorías temporales: aguda, 0-24 h; subaguda, > 24 h-30 días; tardía, > 30 días-1 año; muy tardía, > 1 año tras el implante del *stent/stent* bioabsorbible⁶⁸.

11. REESTENOSIS RELACIONADA CON ICP (INFARTO DE MIOCARDIO TIPO 4c)

Ocasionalmente se produce IM y, en la angiografía, la reestenosis del *stent* o la reestenosis después de la angioplastia con balón en el territorio del infarto son la única explicación angiográfica, ya que no

se puede identificar ninguna otra lesión o trombo culpable. El IM relacionado con la ICP se designa como IM tipo 4c y se define como reestenosis focal o difusa o lesión compleja asociada con aumento o descenso de los valores de cTn por encima del percentil 99 del LSR, aplicando los mismos criterios utilizados para el IM tipo 1.

12. INFARTO DE MIOCARDIO RELACIONADO CON CABG (INFARTO DE MIOCARDIO TIPO 5)

Numerosos factores pueden producir daño miocárdico relacionado con la instrumentación del corazón en el curso de la CABG. Muchos de ellos están relacionados con aspectos de la preservación cardiaca, el grado de daño traumático directo al miocardio, así como cualquier tipo de daño isquémico. Por este motivo, es esperable que tras todo procedimiento de CABG se produzca una elevación de los valores de cTn^{69,70} que debe tenerse en cuenta cuando se compara el grado de daño miocárdico relacionado con la cirugía cardiaca con el que se produce en intervenciones menos invasivas. Dependiendo de si la cirugía se realiza con o sin circulación extracorpórea, se observa daño miocárdico relacionado con la CABG cuantificado por RM-RTG^{61,63} en un 32-44% de los pacientes. Se ha demostrado que el área bajo la curva (AUC) y la cuantificación sistemática de las cTn tienen una relación lineal excelente con la masa de daño miocárdico nuevo, tal como se define por RM-RTG. El AUC de la CK-MB también es un buen marcador, aunque claramente inferior a la cTn⁶⁹. No obstante, estas relaciones varían dependiendo de la naturaleza del procedimiento, el tipo de cardioplejía y el test específico utilizado para medir la cTn. Los valores de cTn muy elevados suelen asociarse con eventos coronarios^{61,63,69}. Por lo tanto, aunque los biomarcadores cardíacos y, sobre todo, la cTn parecen ser robustos en la detección de daño miocárdico relacionado con el procedimiento y en la detección de IM tipo 5 cuando hay isquemia nueva, es difícil definir un valor de corte específico que sea válido para todos los procedimientos y todos los análisis de cTn. Con el fin de asegurar la coherencia con los estándares análogos de la definición previa de IM tipo 5¹², y debido a la ausencia de evidencia científica nueva que identifique criterios mejores, se ha propuesto aplicar un valor de corte de cTn para el diagnóstico de IM tipo 5 que sea 10 veces superior al percentil 99 del LSR durante las primeras 48 h tras la CABG, y que ocurra a partir de un valor basal de cTn normal (\leq percentil 99 del LSR). Es importante que la elevación de los valores de cTn tras el procedimiento se acompañe de

Criterios de IM relacionado con la CABG hasta 48 h después del procedimiento índice (IM tipo 5)

El IM relacionado con la CABG se define arbitrariamente por la elevación de los valores de cTn 10 veces > LSR del percentil 99 en pacientes con valores basales de cTn normales. En pacientes con valores prequirúrgicos de cTn elevados pero estables (variación $\leq 20\%$) o en descenso, la cTn después del procedimiento debe subir más del 20%. No obstante, el valor absoluto después de la intervención tiene que seguir siendo > 10 veces el LSR del percentil 99. Además, se debe cumplir una de las siguientes condiciones:

- Aparición de ondas Q patológicas nuevas*
- Oclusión nueva del injerto o de la coronaria nativa angiográficamente documentada
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared en patrón compatible con una etiología isquémica

*La aparición independiente de nuevas ondas Q patológicas cumple los criterios de IM tipo 5 si los valores de cTn son altos y ascendentes pero < 10 veces el LSR del percentil 99.

evidencia de ECG, angiográficas o por imagen de isquemia miocárdica/pérdida de viabilidad miocárdica nuevas⁷¹. El valor de corte del IM después de la CABG es más alto que después de la ICP (10 frente a 5 veces el percentil 99 del LSR); este valor se ha seleccionado arbitrariamente debido a que el daño miocárdico es más inevitable durante la cirugía que durante la ICP.

Se debe tener presente que la desviación del segmento ST y los cambios en la onda T son frecuentes después de la CABG debido a daño epicárdico, y no son indicadores fiables de isquemia miocárdica en este contexto. No obstante, la elevación del segmento ST con depresión recíproca del segmento ST u otros patrones ECG específicos pueden ser hallazgos más fiables de un potencial evento isquémico.

Un aumento importante solo de los valores de cTn en las primeras 48 h de posoperatorio, incluso en ausencia de cambios en el ECG o angiográficos u otra evidencia de IM por imagen, indica con gran valor pronóstico daño miocárdico relacionado con el procedimiento⁷². La presencia de un significativo daño miocárdico relacionado con el procedimiento en pacientes con problemas quirúrgicos (p. ej., dificultad para salir de la circulación extracorpórea, anastomosis técnicamente difíciles en una aorta muy calcificada o evidencia perioperatoria de isquemia miocárdica) debe alentar la revisión clínica del procedimiento o considerar pruebas diagnósticas adicionales de un posible IM tipo 5.

13. OTRAS DEFINICIONES DEL INFARTO DE MIOCARDIO RELACIONADO CON ICP O CABG

No hay un consenso universal sobre los puntos de corte de la cTn o hs-cTn que permitan distinguir claramente el daño miocárdico del IM relacionados con el procedimiento. Esta distinción se realiza sobre la base de un daño debido a una complicación que limita el flujo durante el procedimiento y que genera una isquemia miocárdica suficiente para un IM. El tamaño de la lesión determina la magnitud de la liberación de cTn. Diversos grupos han utilizado múltiples del percentil 99 del LSR y han establecido umbrales diagnósticos del IM periprocedimiento para estudios clínicos^{68,73}. A menos que se utilice una prueba estándar para todos los análisis, este enfoque puede dar lugar a valores muy diferentes dependiendo del tipo de test utilizado, ya que las pruebas de cTn son muy heterogéneas. El *Academic Research Consortium-2* (ARC-2) propone usar un valor de cTn posterior al procedimiento ≥ 35 veces el percentil 99 del LSR para ICP y CABG en pacientes con valores basales de cTn normales o que tengan valores de cTn elevados pero estables o en descenso. El ARC-2 propone que se exija un criterio auxiliar además del aumento de cTn ≥ 35 veces para que se cumpla el criterio de definición de IM periprocedimiento. Los criterios auxiliares son uno o varios de los siguientes: nuevas ondas Q significativas (o equivalente), complicaciones angiográficas que limitan el flujo en un vaso epicárdico mayor o una rama de diámetro $> 1,5$ mm o pérdida significativa de miocardio viable en la ecocardiografía⁶⁸. Además, el ARC-2 ha definido criterios independientes de daño miocárdico significativo relacionado con el procedimiento si el aumento de cTn es ≥ 70 veces el percentil 99 del LSR (con un valor basal inferior al LSR o elevado pero estable o en descenso)⁶⁸.

14. INFARTO DE MIOCARDIO RECURRENTE

El «IM incidente» se define como el primer IM del sujeto. Cuando las características del IM ocurren en los primeros 28 días tras un evento incidente, no se cuenta como evento nuevo a efectos epidemiológicos. Si las características del IM ocurren en los 28 días siguientes al IM incidente, se considera IM recurrente¹¹.

15. REINFARTO

El término reinfarto se utiliza para el que ocurre a los 28 días de un IM incidente o recurrente¹¹. El diagnóstico por ECG de un reinfarto

sospechado tras un primer IM podría confundirse por los cambios evolutivos iniciales en el ECG. Se debe considerar reinfarto cuando vuelve a ocurrir una elevación del ST $\geq 0,1$ mV o aparecen nuevas ondas Q patognomónicas en al menos 2 derivaciones contiguas, especialmente cuando se asocia con síntomas isquémicos. La reelevación del segmento ST, no obstante, se puede observar también ante amenaza de rotura miocárdica o en casos de pericarditis, y debe alentar un examen diagnóstico adicional.

Para los pacientes en quienes se sospecha reinfarto a partir de síntomas o signos clínicos tras un IM inicial, se recomienda determinar inmediatamente la cTn. Debe obtenerse una segunda muestra a las 3-6 h o antes si se utiliza una prueba más sensible. Si la concentración de cTn está alta pero estable o en descenso en el momento de la sospecha de reinfarto, el diagnóstico requiere un aumento $> 20\%$ del valor de cTn en la segunda muestra⁷⁴. Si la concentración inicial de cTn es normal, se aplican los criterios de infarto agudo de miocardio nuevo¹².

16. DAÑO MIOCARDICO E INFARTO RELACIONADOS CON OTROS PROCEDIMIENTOS CARDIACOS

Algunos procedimientos cardiacos, como las intervenciones valvulares transcáteter, pueden causar daño miocárdico, ya sea por traumatismo directo del miocardio o isquemia regional secundaria a obstrucción o embolización coronaria. La ablación de arritmias se realiza con procedimientos de control del daño miocárdico que enfrían o calientan el tejido. El grado de daño miocárdico relacionado con el procedimiento se puede evaluar a partir de determinaciones de cTn seriadas. Los valores ascendentes de cTn en este contexto deben considerarse marcadores de daño miocárdico relacionado con el procedimiento. El daño miocárdico debe clasificarse como IM tipo 5 solo si se cumplen los criterios de los biomarcadores y 1 de los criterios auxiliares de isquemia miocárdica aguda^{75,76}.

17. DAÑO MIOCARDICO E INFARTO RELACIONADOS CON PROCEDIMIENTOS NO CARDIACOS

El IM perioperatorio es una de las complicaciones más importantes de la cirugía mayor no cardiaca y conlleva mal pronóstico^{77,78}. La mayoría de los pacientes con IM perioperatorio no muestran síntomas isquémicos debido a la anestesia, la sedación o la analgesia. No obstante, el IM perioperatorio asintomático tiene la misma asociación con la mortalidad a 30 días que el IM sintomático^{77,78}. Conocer el valor basal de hs-cTn puede ayudar a identificar a los pacientes con elevación crónica de cTn antes de la cirugía o con riesgo aumentado durante y después de la intervención^{79,80}. La determinación de hs-cTn en muestras posoperatorias indica que el 35% de los pacientes tienen valores $>$ percentil 99 del LSR, y el 17% muestran valores altos y en aumento que indican daño miocárdico en evolución⁸¹. Los pacientes con un patrón de hs-cTn ascendente son los que tienen más riesgo. En general, cuanto mayor sea el aumento, mayor es el riesgo^{82,83}.

El mecanismo fisiopatológico del IM perioperatorio es controvertido. Se sabe que el periodo perioperatorio se caracteriza por un aumento de la demanda metabólica cardiaca que puede causar IM en pacientes con EC estable^{84,85}. En este sentido, un estudio angiográfico ha identificado la demanda durante la isquemia miocárdica como la etiología predominante del IM perioperatorio^{84,85} que, junto con el aumento o la reducción de los valores de cTn, indica IM tipo 2. Sin embargo, otros estudios angiográficos han detectado rotura de placa coronaria en un ~ 50 - 60% de los pacientes con IM perioperatorio^{86,87}, lo que se clasifica como IM tipo 1. Por otra parte, el daño miocárdico perioperatorio sin ningún criterio auxiliar de evidencia isquémica que indique IM es una complicación frecuente después de la cirugía no cardiaca que se asocia con una mortalidad a corto y largo plazo similar a la del IM perioperatorio⁸³.

Se recomienda la vigilancia posoperatoria de las cifras de cTn de los pacientes con riesgo alto. Para interpretar correctamente la etiología de los valores posoperatorios elevados, es necesario disponer de un valor preoperatorio que permita determinar si el aumento es agudo o más crónico. No obstante, un diagnóstico de IM requiere, además del aumento de los valores de cTn, alguna evidencia de isquemia miocárdica que esté presente desde el perioperatorio y el posoperatorio, como cambios en el segmento ST determinados por telemetría o ECG, episodios repetidos de hipoxia, hipotensión o taquicardia o evidencia por imagen de IM. Cuando no hay evidencia de isquemia miocárdica aguda, es más adecuado el diagnóstico de daño miocárdico agudo. Los estudios en curso indican que las intervenciones pueden ser útiles en esta situación clínica.

18. DAÑO MIOCÁRDICO O INFARTO RELACIONADOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC), ya sea con fracción de eyección (FE) reducida o conservada, y dependiendo de la sensibilidad de la prueba utilizada, pueden presentar valores de cTn entre detectables y manifiestamente altos que indican daño miocárdico⁸⁸. Si se usan pruebas de hs-cTn, puede haber concentraciones de cTn detectables en casi todos los pacientes con IC, con una significativa proporción que supera el percentil 99 del LRS, especialmente en casos de IC más grave, como la IC descompensada en fase aguda⁸⁷.

Más allá del IM tipo 1, se han propuesto múltiples mecanismos para explicar las concentraciones de cTn entre detectables y patológicamente elevadas en pacientes con IC^{88,89}. Por ejemplo, el IM tipo 2 puede deberse a aumento de la presión transmural, obstrucción de pequeños vasos coronarios, disfunción endotelial, anemia o hipotensión. Además de los IM de tipos 1 o 2, los estudios experimentales han demostrado la existencia de apoptosis y autofagia en los cardiomiocitos secundarias al estiramiento de la pared. Como consecuencia de la inflamación, las neurohormonas circulantes y los procesos infiltrativos, en la IC puede haber toxicidad celular directa acompañada de valores alterados de cTn que indiquen daño miocárdico. Por último, también se ha propuesto como causa de aumento de los valores de cTn la exocitosis de la troponina citosólica liberada precozmente al torrente sanguíneo desde los cardiomiocitos estresados⁸⁹.

En el contexto de una IC que se presenta en descompensación aguda, la cTn debe cuantificarse inmediatamente y se debe registrar el ECG con el objetivo de identificar o excluir una isquemia miocárdica como factor precipitante. En esta situación, los valores de cTn elevados se interpretan como alto grado de sospecha de IM tipo 1 cuando haya aumento o descenso significativo del marcador, sobre todo si se acompañan de molestias torácicas u otros síntomas de isquemia miocárdica o si se observan nuevos cambios isquémicos en el ECG o pérdida de la función miocárdica en las pruebas no invasivas. La dificultad para respirar, el síntoma cardinal de la descompensación aguda en la IC, puede ser un equivalente isquémico, pero en ausencia de evidencia que corrobore un mecanismo coronario, se recomienda precaución al interpretar este síntoma. La anatomía de la arteria coronaria puede ser bien conocida; tal conocimiento se puede utilizar para interpretar los resultados anómalos de la cTn. No obstante, suele ser necesario disponer de información adicional (como estudios de función renal, estudios de perfusión miocárdica, angiografía coronaria o RM) para entender mejor la causa de la alteración en los valores de cTn.

19. SÍNDROME DE TAKO-TSUBO

El síndrome de *tako-tsubo* (STT) puede semejarse a un IM y se encuentra en alrededor de un 1-2% de los pacientes con sospecha de IAMCEST⁹⁰. El inicio del STT suele desencadenarse por un estrés emocional o físico intenso, como un duelo. En más del 90% de los casos se trata de mujeres posmenopáusicas. Se producen complicaciones cardiovasculares en el 50% de los pacientes con STT; la mortalidad hospi-

talaria es similar a la del IAMCEST (4-5%) y se produce por *shock* cardiogénico, rotura ventricular o arritmias malignas⁹⁰. El STT suele tener una presentación similar a la del SCA. La elevación del segmento ST es frecuente (44%), pero el grado de elevación suele estar muy extendido en las derivaciones lateral y precordial, más allá de la distribución de una única arteria coronaria. La depresión del segmento ST ocurre en menos del 10% de los pacientes, y después de 12-24 h se observa típicamente una inversión profunda y simétrica de la onda T y prolongación de QTc^{91,92}.

Suele producir elevaciones transitorias de las cTn (más del 95% de los casos), aunque el pico de cTn alcanzado es discreto y contrasta con el gran territorio de cambios en el ECG o disfunción del ventrículo izquierdo (VI). El aumento y el descenso de los valores de cTn indican daño miocárdico agudo secundario a grandes descargas catecolaminérgicas que precipitan la liberación de cTn desde los cardiomiocitos. La aparición de vasospasmo coronario, gran hipercontractilidad segmentaria o aumento de la poscarga ventricular también puede contribuir a la isquemia miocárdica. Se debe sospechar STT cuando las manifestaciones clínicas y las alteraciones del ECG sean desproporcionadas respecto a la elevación de los valores de cTn y cuando la distribución de las anomalías en la motilidad del VI no se correlacione con la distribución de una única arteria coronaria. No obstante, suele ser necesario realizar angiografía coronaria y ventriculografía para asegurar el diagnóstico.

En la mayoría de los casos, las arterias coronarias son angiográficamente normales, y cuando hay EC (aproximadamente el 15% de los casos) esta no basta para explicar el patrón de discinesia regional observado. La ventriculografía izquierda durante la cateterización o ecocardiografía puede mostrar una gran variedad de trastornos de la motilidad regional del VI, como la acinesia o la hipocinesia apical (el 82% de los pacientes), medioventricular (14,6%), basal (2,2%) o focal (1,5%) siguiendo un patrón circunferencial que incluye más de un territorio coronario. Es frecuente que haya evidencia de edema miocárdico en la imagen de RM durante la fase aguda, pero el RTG suele estar ausente. El tiempo de recuperación de la función del VI varía desde unas horas hasta varias semanas⁹³. La función cardiaca puede no volver a la normalidad y mostrar anomalías persistentes de disfunción diastólica, reserva miocárdica durante el ejercicio o alteraciones del ritmo en el seguimiento a largo plazo en un 10-15% de los pacientes. En ausencia de recuperación de la motilidad regional, se recomienda realizar RMRTG para excluir IM con recanalización espontánea.

La diferenciación entre IM y STT puede ser muy difícil, sobre todo en caso de EC concomitante (el 15% en el *International Takotsubo Registry*)⁹¹. Otras 2 características que pueden ser útiles para diferenciar el STT del infarto agudo de miocardio son la prolongación del QTc > 500 ms en la fase aguda y la recuperación de la función del VI en 2-4 semanas. Se han descrito casos raros en los que concomitan IM y STT (p. ej., en el STT inducido por IM o el STT con rotura secundaria de placa), pero en estos casos los trastornos regionales de la motilidad son más extensos que el territorio de la coronaria culpable, de modo que se cumplen los criterios que definen el STT⁹⁴.

20. INFARTO DE MIOCARDIO SIN ENFERMEDAD CORONARIA ATEROESCLERÓTICA OBSTRUCTIVA

Cada vez está más aceptado que hay un grupo de pacientes con IM que no tienen EC obstructiva angiográfica (estenosis \geq 50% del diámetro en un vaso epicárdico mayor), y se ha acuñado el término «IM sin EC aterosclerótica obstructiva» (MINOCA) para referirse a esta entidad^{95,96}. El diagnóstico de MINOCA, al igual que el diagnóstico de IM, indica que hay un mecanismo isquémico del daño miocitario (es decir, están excluidas las causas no isquémicas, como la miocarditis). Además, el diagnóstico de MINOCA implica que la EC obstructiva no se ha pasado por alto (p. ej., disección coronaria espontánea). La prevalencia de MINOCA es de un 6-8% de los pacientes con diagnóstico de IM y es más frecuente en las mujeres que en los varones; también

es más frecuente en pacientes con IAMSEST que con IAMCEST⁹⁶⁻⁹⁸. La rotura de una placa aterosclerótica y la trombosis coronaria pueden ser causa de MINOCA, es decir, de IM tipo 1. No obstante, el espasmo coronario y la disección coronaria espontánea también pueden estar involucrados, es decir, IM tipo 2, junto con otras causas posibles. Puede ser útil realizar otras pruebas funcionales y de imagen coronaria para aclarar los mecanismos de la isquemia en el diagnóstico de MINOCA⁴⁶.

21. DAÑO MIOCÁRDICO O INFARTO RELACIONADOS CON ENFERMEDAD RENAL

Muchos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan aumento de los valores de cTn^{99,100}. Con las pruebas de hs-cTn, la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal tienen un aumento de la hs-cTn por encima del percentil 99 del LSR^{99,101}. Esto ocurre sobre todo con la hs-cTnT, que está elevada con mucha más frecuencia que la hs-cTnI^{99,102}. El uso de pruebas de hs-cTn ha permitido demostrar que la disfunción renal se asocia habitualmente con trastornos cardiovasculares¹⁰²⁻¹⁰⁴. En estudios *post mortem*, la elevación de los valores de cTn se ha asociado invariablemente con la evidencia de daño miocárdico¹⁵. Recientemente se ha demostrado un pequeño efecto en el aclaramiento renal de cTn cuando los valores son bajos, pero no en respuesta a eventos agudos de daño miocárdico¹⁰⁵. Los mecanismos de este efecto pueden ser el aumento de la presión ventricular, la obstrucción de arterias coronarias pequeñas, la anemia, la hipotensión y posiblemente los efectos tóxicos directos en el miocardio relacionados con el estado urémico⁸⁹. Los estudios experimentales han demostrado el desarrollo de apoptosis y autofagia en los cardiomiocitos como consecuencia de un estiramiento mecánico agudo¹⁸. Por lo tanto, la elevación de los valores basales de cTn es un hallazgo frecuente; debido a que indica daño miocárdico, con el tiempo tal aumento tiene un valor pronóstico importante⁹⁹.

El diagnóstico de IM en pacientes con ERC y aumento de cTn puede ser difícil en ausencia de síntomas o cambios que indiquen isquemia miocárdica en el ECG. No obstante, los estudios indican que los cambios seriados en las cTn son efectivos en el diagnóstico de IM de los pacientes tanto con ERC como con función renal normal¹⁰⁶. Si los valores de cTn elevados permanecen invariables y el momento en que se ha producido el episodio hace improbable un patrón ascendente o descendente, la elevación de cTn, incluso si es muy significativa, probablemente refleje un daño miocárdico crónico. Ello no implica que estos pacientes no tengan EC, ya que la disfunción renal y la EC están correlacionadas. No obstante, cuando se da un patrón ascendente o descendente, la etiología de la alteración de los valores de cTn puede ser la sobrecarga aguda de volumen, una IC congestiva o un IM. Cuando se observa un patrón ascendente y descendente que se acompaña de síntomas isquémicos, nuevos cambios isquémicos en el ECG o pérdida de miocardio viable por imagen, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio es probable. No hay datos que indiquen la necesidad de establecer criterios diferentes para los valores de cTn de estos pacientes. En algunos casos puede ser necesario realizar otros estudios de imagen para establecer el diagnóstico. Es importante tener en cuenta que, si los pacientes con ERC se presentan tardíamente después del inicio del dolor torácico, puede ser difícil observar un ascenso o descenso de los valores de cTn a corto plazo, especialmente cuando el valor basal está elevado. Esta situación no debe impedir el diagnóstico de IM si la evidencia clínica es firme.

22. DAÑO MIOCÁRDICO O INFARTO EN PACIENTES CRÍTICOS

La elevación de los valores de cTn es frecuente en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y se asocia con un pronóstico adverso independientemente de la enfermedad subyacente^{107,108}. Cierta grado de aumento de las cTn puede reflejar un IM tipo 2 debido

a EC subyacente y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno¹⁰⁹. En otros pacientes, puede ocurrir un IM tipo 1 como consecuencia de la rotura de una placa aterosclerótica con trombosis coronaria. No obstante, algunos pacientes pueden tener aumentados los valores de cTn y una disminución importante de la FE debido a sepsis por endotoxinas; en estos casos, se puede producir una recuperación completa de la función miocárdica y de la FE una vez que se ha tratado la sepsis. Para el clínico que tiene a su cargo a un paciente crítico con enfermedad orgánica o multiorgánica grave, es un importante reto decidir un plan de acción cuando los valores de cTn están elevados. Dependiendo del momento y el grado en que el paciente se recupera de la enfermedad crítica, se debe utilizar el juicio clínico para decidir si está indicado —y en su caso hasta qué punto— realizar una evaluación de la EC o la cardiopatía estructural¹¹⁰.

23. ENFOQUE BIOQUÍMICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE DAÑO MIOCÁRDICO E INFARTO

La cTnI y la cTnT son los biomarcadores de elección recomendados para descartar o confirmar el daño miocárdico y, por lo tanto, definir el IM y cada subtipo específico^{12,22,23,31}. Es fundamental la detección del aumento o la reducción de los valores de cTn y los componentes esenciales que aparecen precozmente junto con otros elementos del examen clínico para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Los criterios para determinar el aumento patológico entre 2 series de valores de cTn dependen del tipo de prueba utilizada y se encuentran en continua evolución. En la figura 7 se muestra una visión idealizada de la cinética de las troponinas en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Es importante tener presente que, debido a que la liberación de los biomarcadores depende mucho del flujo sanguíneo^{111,112}, el tiempo necesario para alcanzar el valor pico (velocidad), el tiempo necesario para que un valor normal pase a superar el percentil 99 del LSR o el momento en que un patrón cambiante se hace apreciable son significativamente variables. La capacidad para definir un patrón cambiante también depende del momento. Por ejemplo, alrededor de los valores pico, puede ser difícil observar un cambio en el patrón de estos. De forma parecida, la pendiente de descenso de la curva tiempo-concentración es mucho más lenta que la de subida. Se debe tener en cuenta estos aspectos cuando se defina la existencia de un patrón cambiante. Además, es importante tener la seguridad de que un cambio determinado sea mayor de lo que pueda anticiparse considerando solamente su variabilidad. Esto se define en los análisis convencionales de cTn como un cambio ≥ 3 veces la desviación estándar de la medición del análisis individual a valores relevantes^{12,22}. En los tests de hs-cTn, se debe considerar también la variación biológica. En la mayoría de los estudios, la variación analítica y biológica conjunta es de un 50-60%.

Por este motivo, se ha propuesto usar este porcentaje cuando los valores basales iniciales sean \leq percentil 99 del LSR^{23,31,113}. No obstante, en el caso de pacientes con un valor basal $>$ percentil 99 del LSR, es necesario considerar un menor grado de cambio entre determinaciones seriadas para mejorar la sensibilidad clínica (en comparación con los sujetos que tienen valores basales \leq percentil 99 del LSR). Un grupo de consenso de expertos ha recomendado usar cambios seriados $> 20\%$ en esta situación²². Los cambios absolutos dependen del tipo de test, aunque parecen ser una medida más sólida que los cambios relativos en porcentaje de los análisis de hs-cTn¹¹⁴; en algunos estudios, esto se cumple más claramente cuando el valor basal está aumentado¹¹⁵. El uso de un criterio de cambio de valor absoluto fijo se traduce en un menor porcentaje o cambio relativo a medida que aumentan los valores absolutos, por lo que proporciona mayor sensibilidad. El uso de patrones cambiantes ayuda a los clínicos a distinguir entre aumentos agudo y crónico de la cTn por encima del percentil 99 del LSR¹¹³⁻¹¹⁵. Utilizar menos criterios que la variación analítica y biológica conjunta reduce la especificidad clínica de los análisis de hs-cTn^{113,116}. Una imprecisión $\leq 10\%$ del coeficiente de variación (CV)

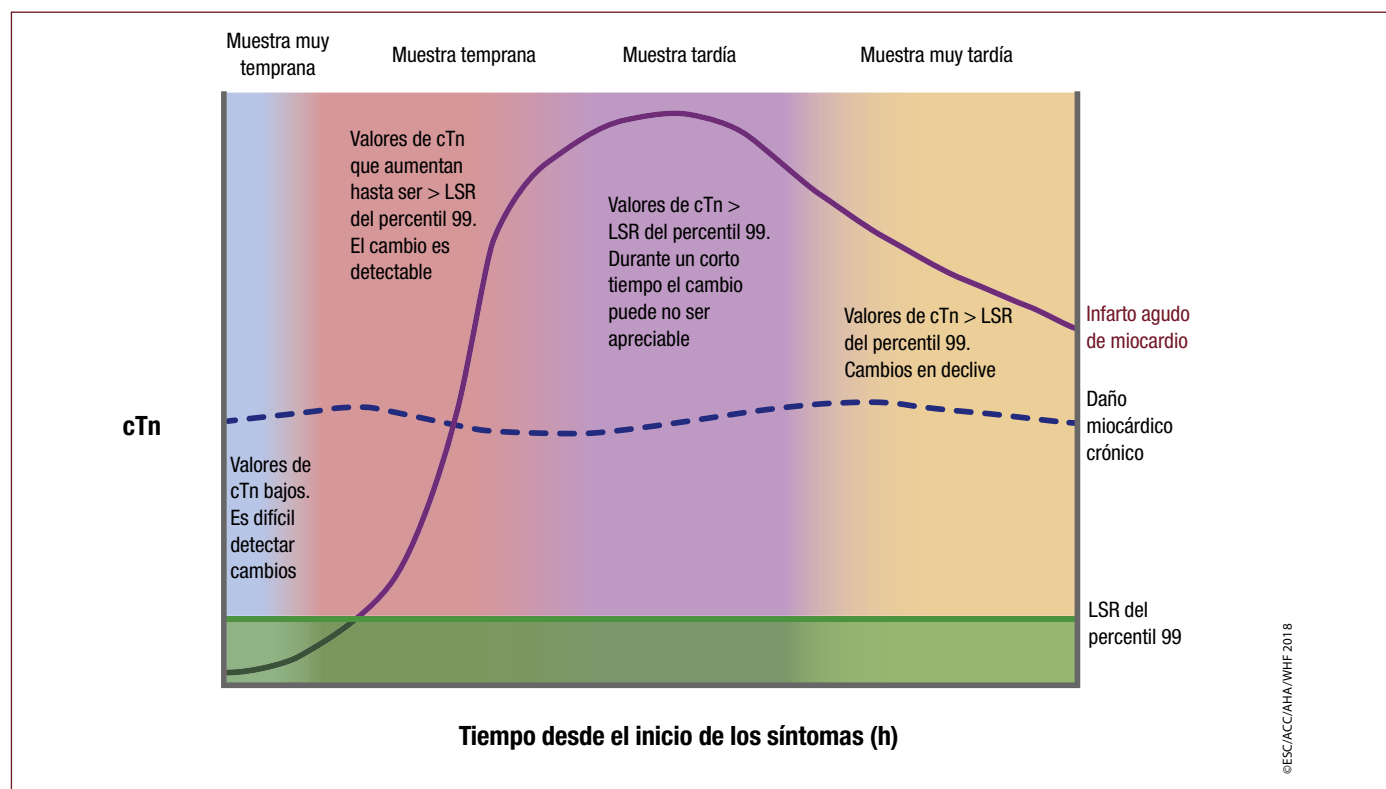


Figura 7. Ilustración de la cinética temprana de las troponinas cardíacas en pacientes con daño miocárdico agudo, incluido el infarto agudo de miocardio. La cinética de liberación del biomarcador a la circulación depende del flujo sanguíneo y la rapidez con que se hayan obtenido las muestras desde el inicio de los síntomas. Por lo tanto, considerar diagnósticos los cambios pequeños puede ser problemático. Además, diversas comorbilidades aumentan los valores de cTn, especialmente los de alta sensibilidad, por lo que puede haber elevaciones basales incluso en pacientes con infarto de miocardio que se presentan precozmente tras el inicio de los síntomas. Se puede usar los cambios o deltas en los valores de cTn para definir si un evento es agudo o crónico. En esta figura se muestra la capacidad para detectar estos cambios. El aumento de los valores de cTn se suele detectar durante días desde el evento agudo. cTn: troponina cardíaca; LSR: límite superior de referencia.

en el percentil 99 del LSR también es obligatoria en los análisis de hscTn³¹. El uso de pruebas convencionales (no de alta sensibilidad) de cTn que no tengan este grado de imprecisión ($\leq 10\%$ del CV en el percentil 99 del LSR) hace que la determinación de los cambios serios significativos sea más difícil, pero no produce falsos positivos. Los análisis con CV entre el 10 y el 20% son aceptables para uso clínico. No se debe usar pruebas con CV $> 20\%$ ¹¹⁷.

Cuando no se disponga de un análisis de cTn, la mejor alternativa es la determinación de CK-MB a partir de un análisis de masas. Al igual que la cTn, un valor de CK-MB aumentado se define como una determinación por encima del percentil 99 del LSR, señalado como umbral para decidir el diagnóstico de IM. Se debe usar los valores de CK-MB específicos del sexo¹¹⁸.

24. ASPECTOS ANALÍTICOS DE LAS TROPONINAS CARDIACAS

La sensibilidad analítica (límite de detección) de los análisis de cTnI y cTnT varía hasta en 10 veces^{31,119}. Como los análisis no están estandarizados, los valores de uno no pueden compararse directamente con los de otro. Además, los valores pueden variar entre las distintas generaciones de tests¹²⁰ y los cambios pueden ocurrir incluso cuando se cuantifican los mismos reactivos usando instrumentos diferentes¹²¹. Por lo tanto, los clínicos deben aprender los aspectos relacionados con el análisis de uso local y deben buscar información fiable, como la que se ofrece en la página web de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) (<http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-tf-cb/>), cuando tengan dudas sobre aspectos analíticos. La presente guía está adaptada a todos los tests, ya sean hscTn, cTn contemporánea o convencional o

cTn en el punto de atención. Mientras que los análisis de hscTn son capaces de detectar valores relativamente bajos y documentar aumentos pequeños por encima del percentil 99 del LSR, muchos análisis convencionales o en el punto de atención no pueden detectar pequeños incrementos dentro del intervalo de referencia o ligeramente por encima del percentil 99 del LSR, lo que produce diferencias importantes en la frecuencia de episodios con base solo en el tipo de análisis utilizado. Estas diferencias se magnifican cuando se usan múltiplos del percentil 99 del LSR. La vigente guía de la IFCC respalda el concepto de que los análisis de hscTn se diferencian de los convencionales o los tests en el punto de atención por su capacidad para medir valores de cTn por encima del límite de detección en más del 50% de los sujetos sanos^{31,118,119,122}. Esto proporciona un cálculo aproximado de la sensibilidad del análisis. Se recomienda presentar los valores de cTn como números enteros en nanogramos por litro, para evitar los problemas de interpretación que conllevan los múltiples ceros y puntos decimales, que suelen producir confusión³¹. Los clínicos deben evitar la mezcla de unidades de los análisis convencionales con las de las pruebas de hscTn. Todos los tests, incluidos los de hscTn, tienen algunos problemas analíticos que producen resultados falsos positivos y falsos negativos, aunque sea poco habitual ($< 0,5\%$)²². Estos problemas son menos frecuentes con los análisis de hscTn²³.

La variación analítica y biológica conjunta de los análisis de hscTn es de un 50-60%¹²³. Cuando los valores están elevados, la variación analítica es menor y se puede usar un índice del 20% para determinar que los valores son estables en el contexto clínico adecuado. Por ejemplo, los cambios pueden ser difíciles de observar en periodos cortos en pacientes que los sufren pronto tras el inicio de los síntomas de infarto agudo de miocardio, los que los sufren tardíamente y se encuentran en la pendiente de descenso de la curva

tiempo-concentración y los que tienen valores próximos al pico y que podrían estar cambiando de un patrón ascendente a otro descendente^{113,123}.

25. LÍMITE SUPERIOR DE REFERENCIA DEL PERCENTIL 99

El LSR del percentil 99 es el umbral para decidir que hay daño miocárdico y se debe determinar el específico de cada test usando productos de control de calidad que permitan validar adecuadamente la imprecisión de la prueba. Los valores de LSR del percentil 99 de los análisis de cTn que se usan en la práctica clínica y la investigación pueden encontrarse en los prospectos de los fabricantes, las publicaciones revisadas por pares y la página *web* de la IFCC¹¹⁸⁻¹²⁰. Los médicos deben tener en cuenta que todavía no hay consenso ni opinión de expertos sobre los criterios específicos que aplicar para definir el LSR del percentil 99 de ningún análisis de cTn, tampoco los de hscTn¹²⁴. En el presente documento se adoptan las directrices de la IFCC sobre aspectos técnicos relacionados con los análisis de hscTn y sobre cómo deben configurarse los estudios para determinar el LSR del percentil 99¹²⁰. Las directrices incluyen el cribado de biomarcadores clínicos o indirectos necesarios para definir mejor el LSR del percentil 99 y los métodos estadísticos que pueden aplicarse, pero no incluyen ningún requisito para las imágenes cardiacas¹²⁰. Se ha demostrado que el cribado de sujetos aparentemente sanos con técnicas de imagen reduce el valor observado del LSR del percentil 99, pero no es una práctica estándar en el diagnóstico *in vitro*^{124,125}. Por lo tanto, es posible obtener falsos negativos cuando se usan los valores de LSR del percentil 99 descritos por el fabricante. Los análisis de hscTn muestran una tendencia a valores más altos en el LSR del percentil 99 cuando el paciente tiene comorbilidades y más de 60 años^{101,125-127}. A pesar de ello, no se recomienda el uso en la práctica clínica de puntos de corte dependientes de la edad. Los médicos deben basarse en los valores cambiantes de cTn entre determinaciones seriadas para establecer el diagnóstico de daño miocárdico agudo, incluido el IM. Las mujeres muestran valores significativamente más bajos que los varones; por este motivo, se recomienda usar valores de LSR del percentil 99 que sean específicos del sexo en los análisis de hscTn^{31,118-120}. De algunos análisis de hscTn, se han publicado valores de corte específicos del sexo en pacientes con posible infarto agudo de miocardio con el fin de mejorar la información diagnóstica y pronóstica^{128,129}. No obstante, sigue en controversia si este enfoque aporta más información de valor para todos los análisis de hscTn¹³⁰.

26. ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS DE DAÑO MIOCÁRDICO E INFARTO DE MIOCARDIO

Se debe extraer muestras de sangre en la primera evaluación (designada como 0 h) para medir la cTn y repetirlo a las 3-6 h o antes con análisis de hscTn. El intervalo de muestreo afectará al valor de corte clínico basal y lo que se considera como aumento o descenso patológico del biomarcador. Se necesitan muestras posteriores a las 6 h si ocurren más episodios isquémicos o en pacientes con riesgo alto. Para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, se necesita un aumento o una reducción de los valores de cTn con al menos un valor por encima del umbral de decisión, combinado con una alta probabilidad clínica o por ECG de isquemia miocárdica. Los análisis de hscTn acortan el tiempo de diagnóstico a 3 h desde el inicio de los síntomas en muchos pacientes, aunque algunos casos pueden requerir más tiempo (6 h)¹³¹. Algunos pacientes con daño miocárdico agudo que se presentan tardíamente después del inicio del infarto agudo de miocardio (más de 12-18 h) y se hallan en la pendiente de descenso de la curva tiempo-concentración pueden requerir más tiempo para que se detecte un patrón de cambio¹³¹. Debe tenerse en cuenta que, con el uso de análisis de cTn y hscTn, la frecuencia de angina inestable va a disminuir y el diagnóstico de IAMSEST va a aumentar^{132,133}. Se ha descrito que la magnitud

de estos cambios es de un 18-30% con los análisis de hscTn¹³⁴. Suponiendo una adecuada cronología de los síntomas, la isquemia aguda debe producir un cambio en la hscTn; sin embargo, puede haber pacientes en los que es difícil determinar el momento de inicio de los síntomas. Por lo tanto, a pesar de las molestias torácicas típicas, estos pacientes pueden presentar valores de hscTn no elevados. Otros pacientes con síntomas compatibles con angina inestable pueden tener valores de hscTn elevados como consecuencia de una cardiopatía estructural con o sin isquemia miocárdica aguda. Este grupo es particularmente difícil de distinguir de los pacientes con IAMSEST tardío, que muestran un lento declive de los valores de troponina¹³¹. Por último, algunos pacientes pueden presentar un patrón de cambio de los valores de troponina con una magnitud que no excede el valor delta propuesto para el diagnóstico o pueden no tener ningún valor por encima del LSR del percentil 99. Este grupo de pacientes merece un minucioso examen, ya que pueden estar en riesgo alto. La clasificación de estos pacientes se debe basar en la evaluación clínica.

Se ha postulado que las estrategias basadas en cifras de hscTn muy bajas en el momento de la presentación, ausencia de cambios o valores de hscTn persistentemente normales durante 1-2 h sirven para excluir el daño miocárdico agudo y el IM. Una estrategia de exclusión de muestra única usando un valor muy bajo (en muchos casos en el límite de detección del test) tiene una sensibilidad alta para el daño miocárdico y, en consecuencia, un alto valor predictivo negativo para excluir un IM¹³⁵. Este tipo de estrategia no debe usarse en pacientes que se presentan precozmente, es decir, antes de 2 h tras el inicio de las molestias torácicas. Algunos estudios indican que la estrategia de muestra única proporciona una sensibilidad y una precisión predictiva negativa óptimas en pacientes con riesgo bajo y en los que tienen un ECG normal¹³⁶⁻¹³⁸. No obstante, un aspecto preocupante cuando se usan tiempos de exclusión muy cortos es que la precisión de los análisis no permita distinguir diferencias pequeñas¹³⁹⁻¹⁴². Estos criterios no deben aplicarse a pacientes con elevación de los valores de hscTn.

La especificidad clínica y el valor predictivo positivo de los enfoques basados en un muestreo a las 1-2 h para descartar el IM se encuentran limitados por el gran número de sujetos que cumplen los criterios propuestos para los biomarcadores y tienen diagnósticos distintos del IM^{136,141}. Por consiguiente, el uso de un protocolo de exclusión/confirmación de IM no dispensa al médico de considerar otras causas de daño miocárdico agudo¹⁴². Además, si se considera una población de pacientes más amplia (que incluya a aquellos con presentación atípica, los que tienen enfermedad renal terminal y los enfermos críticos), es probable que se deba modificar los valores de corte¹³⁹. La mayoría de los estudios de evaluación de los servicios de urgencias han excluido a este tipo de pacientes^{108,136,142}.

Es necesario demostrar un patrón ascendente o descendente para distinguir entre el daño agudo y las afecciones crónicas asociadas con cardiopatía estructural que pueden producir aumentos crónicos de cTn. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal crónica^{99,143,144} o hipertrofia del VI¹⁴⁵ pueden mostrar aumentos crónicos significativos de los valores de cTn. Estos aumentos pueden ser pronunciados, pero no cambian repentinamente durante el muestreo seriado. Sin embargo, un patrón descendente puede tardar en ser observable en pacientes con alto riesgo de IM que se presentan tardíamente tras el inicio de los síntomas¹⁴⁶. Los pacientes con valores de cTn en la pendiente de descenso de la curva tiempo-concentración muestran un declive lento (figura 7). Por lo tanto, puede ser difícil detectar un patrón de cambio en periodos cortos¹¹⁷. Dependiendo del grado de daño miocárdico, los valores de cTn pueden permanecer por encima del LSR del percentil 99 durante periodos largos^{22,23}. Un aumento del valor de cTn por encima del LSR del percentil 99, con o sin cambios dinámicos o en ausencia de evidencia clínica de isquemia, debe alentar la búsqueda de otros diagnósticos relacionados con el daño miocárdico, tal como se muestra en la tabla 1.

27. DETECCIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

El ECG es una parte integral del trabajo diagnóstico de los pacientes con sospecha de IM y debe realizarse e interpretarse inmediatamente (es decir, lograr este objetivo en 10 min) tras la presentación clínica^{47,147}. Los ECG previos al ingreso hospitalario reducen el tiempo de diagnóstico y aceleran el inicio del tratamiento, y pueden facilitar la derivación de los pacientes con IAMCEST hacia hospitales con capacidad de ICP en los plazos recomendados (120 min desde el diagnóstico de IAMCEST)^{46,148}. La isquemia miocárdica suele asociarse con cambios dinámicos en las formas de onda del ECG, y la realización de múltiples ECG puede aportar información crítica, sobre todo cuando el ECG inicial no es diagnóstico. Para los pacientes con síntomas persistentes o recurrentes o un ECG inicial no diagnóstico, es adecuado registrar ECG en serie con los electrodos en posiciones fijas a intervalos de 15-30 min en las primeras 1-2 h, o una grabación continua con ECG computarizado de 12 derivaciones (si está disponible) para detectar cambios dinámicos en el ECG¹⁴⁹. La grabación de ECG seriada o continua puede ser útil para determinar el estado de reperfusión o reoclusión. La reperfusión suele conllevar una reducción importante y rápida de la elevación del segmento ST.

Un cambio más pronunciado del segmento ST o una inversión de la onda T que afecta a muchas derivaciones/territorios se asocia con mayor isquemia miocárdica y peor pronóstico. Por ejemplo, una depresión del segmento ST ≥ 1 mV en 6 derivaciones, que puede acompañarse de elevación del segmento ST en las derivaciones aVR o V₁ y deterioro hemodinámico, es evidencia de enfermedad multivaso o de la descendente anterior. Las ondas Q patológicas aumentan el riesgo pronóstico. Otros signos del ECG asociados con la isquemia miocárdica aguda son las arritmias cardíacas, los bloqueos de rama intraventriculares, los retrasos en la conducción auriculoventricular y la pérdida de amplitud precordial de la onda R, un hallazgo menos específico. El ECG por sí solo suele bastar para el diagnóstico de isquemia miocárdica aguda o infarto, puesto que la desviación del ST puede observarse en otras afecciones, como la pericarditis aguda, la hipertrofia del VI, el bloqueo de rama izquierda (BRI), el síndrome de Brugada, el STT y los patrones de repolarización precoz¹⁵⁰. Disponer de un ECG previo es útil para distinguir un hallazgo nuevo de otro crónico, pero no debe retrasar la decisión del tratamiento.

Una nueva y prolongada elevación convexa del segmento ST, especialmente cuando se asocia con depresión recíproca, generalmente refleja una oclusión coronaria aguda y resulta en lesión miocárdica con necrosis. Los cambios recíprocos pueden ayudar a diferenciar el IAMCEST de la pericarditis o los patrones de repolarización precoz. Al igual que en la cardiomiopatía, las ondas Q también pueden ocurrir debido a una fibrosis miocárdica en ausencia de EC. Las primeras manifestaciones de la isquemia miocárdica suelen ser cambios típicos en la onda T y el segmento ST. Una mayor amplitud hiperaguda de la onda T, con prominentes ondas T simétricas en al menos 2 derivaciones contiguas, es una señal precoz que puede preceder a la elevación del segmento ST. En general, la aparición de ondas Q nuevas indica necrosis miocárdica, que se inicia después de minutos u horas de la lesión miocárdica. Se puede observar ondas Q transitorias durante un episodio de isquemia aguda o, raramente, durante el infarto agudo de miocardio reperfundido con éxito. La tabla 2 muestra los criterios sobre las ondas ST-T para el diagnóstico de isquemia miocárdica aguda que puede o no resultar en IM. El punto J (unión entre la terminación del QRS y el inicio del segmento ST) se utiliza para determinar la magnitud del cambio del segmento ST, con el inicio del QRS como punto de referencia. En pacientes con señal basal estable, el segmento TP (intervalo isoeléctrico) es un método más preciso para evaluar la magnitud del cambio del segmento ST y distinguir la pericarditis (depresión PTa) de la isquemia miocárdica aguda. La taquicardia y los cambios basales son frecuentes en el contexto agudo y pueden dificultar esta determinación. Por lo tanto, se recomienda el inicio del QRS como punto de referencia para la determinación del

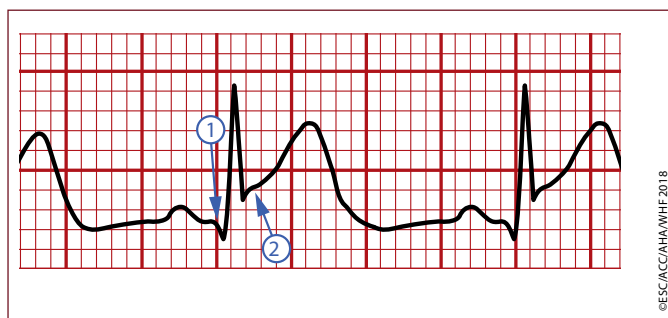


Figura 8. Ejemplo de un electrocardiograma con elevación del segmento ST. El inicio de la onda Q que señala la flecha 1 sirve como punto de referencia; la flecha 2 muestra el inicio del segmento ST o punto J. La diferencia entre ellas marca la magnitud de la desviación. Las mediciones de ambas flechas deben realizarse desde la parte superior de la línea del registro electrocardiográfico.

punto J (figura 8). Se requiere una nueva, o supuestamente nueva, elevación del punto J $\geq 0,1$ mV en todas las derivaciones menos en V₂ y V₃ como una señal de respuesta isquémica. En los varones sanos de menos de 40 años, la elevación del punto J puede ser de hasta 0,25 mV en las derivaciones V₂ o V₃, pero se reduce con la edad. Las diferencias de sexo requieren puntos de corte distintos para las mujeres, puesto que la elevación del punto J en las derivaciones V₂ y V₃ en mujeres sanas es menor que la de los varones⁵. Los criterios de la tabla 2 requieren que el cambio del segmento ST esté presente en 2 o más derivaciones contiguas. Por ejemplo, elevaciones del ST $\geq 0,2$ mV en V₂ y $\geq 0,1$ mV en V₁ cumplirían los criterios de 2 derivaciones contiguas anómalas en un varón de más de 40 años. No obstante, elevaciones del ST $\geq 0,1$ y $< 0,2$ mV observadas únicamente en las derivaciones V₂-V₃ de varones ($< 0,15$ mV en mujeres) podrían ser un hallazgo normal. Hay que tener en cuenta que grados de desplazamiento del ST o inversión de la onda T menores que los descritos en la tabla 2 no excluyen una isquemia miocárdica aguda. En pacientes con EC conocida o probable, la presentación clínica es fundamental para aumentar la especificidad de estos hallazgos.

La ausencia de elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales, las ondas T altas, prominentes y simétricas en las derivaciones precordiales, la depresión ascendente del segmento ST > 1 mV en el punto J en las derivaciones precordiales y, en la mayoría de casos, la elevación del segmento ST (> 1 mV) en la derivación aVR o las inversiones de la onda T simétricas y a menudo profundas (> 2 mV) en las precordiales anteriores se asocian con oclusión coronaria significativa de la descendente anterior¹⁵¹⁻¹⁵³. Puede aparecer una elevación del segmento ST en la derivación aVR > 1 mV en el IAMCEST anterior o inferior, que se asocia con aumento de la mortalidad a 30 días en

Tabla 2

Manifestaciones electrocardiográficas que indican isquemia miocárdica aguda (en ausencia de hipertrofia VI y bloqueo de rama)

Elevación del segmento ST

Nueva elevación del ST en el punto J en 2 derivaciones contiguas con un punto de corte ≥ 1 mm en todas las derivaciones excepto V₂-V₃, a las que se aplican los siguientes puntos de corte: ≥ 2 mm para varones de edad ≥ 40 años; $\geq 2,5$ mm para varones menores de 40 años y $\geq 1,5$ mm para las mujeres independientemente de la edad*

Depresión del segmento ST y cambios en la onda T

Una nueva depresión del ST horizontal o descendente $\geq 0,5$ mm en 2 derivaciones contiguas o inversión de la onda T > 1 mm en 2 derivaciones contiguas con onda R prominente o cociente R/S > 1

VI: ventrículo izquierdo.

*Cuando la magnitud de la elevación del punto J en las derivaciones V₂ y V₃ se ha registrado en un ECG previo, una nueva elevación del punto J ≥ 1 mm (respecto al ECG previo) se debe considerar como una respuesta isquémica. Para el bloqueo de rama, véase el apartado siguiente.

pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁵⁴. La presencia de embolia pulmonar, procesos intracraneales, trastornos electrolíticos, hipotermia o perimiocarditis también puede producir anomalías del ST-T y se debe tenerlo en cuenta para el diagnóstico diferencial.

Se debe sospechar el diagnóstico electrocardiográfico de infarto auricular en el contexto del infarto ventricular (especialmente si está implicado el ventrículo derecho) cuando se producen elevaciones pequeñas y transitorias y depresiones recíprocas del segmento PR (PTa) asociadas con cambios en la configuración de la onda P.

28. APLICACIÓN DE DERIVACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS SUPLEMENTARIAS

Las derivaciones suplementarias, así como los registros de ECG seriados deben utilizarse con un umbral muy bajo en pacientes con dolor torácico isquémico y un ECG inicial no diagnóstico^{155,156}. La evidencia electrocardiográfica de isquemia miocárdica en el territorio de una circunfleja izquierda se suele pasar por alto. Una depresión aislada del segmento ST $\geq 0,5$ mV en las derivaciones V_1-V_3 puede indicar oclusión de la circunfleja izquierda y se puede identificar mejor usando derivaciones posteriores en el quinto espacio intercostal (V_7 en la línea axilar posterior izquierda, V_8 en la línea media escapular izquierda y V_9 en el borde paraespinal izquierdo). Se recomienda encarecidamente el registro de estas derivaciones en los pacientes con alto grado de sospecha clínica de oclusión aguda de la circunfleja (p. ej., en casos de ECG inicial no diagnóstico o depresión del segmento ST en V_1-V_3)¹⁵⁶. Se recomienda un valor de corte en 0,5 mV para la elevación del segmento ST en V_7-V_9 ; la especificidad aumenta cuando el valor de corte en la elevación del segmento ST es ≥ 1 mm y se recomienda usar este valor para varones menores de 40 años. La depresión del segmento ST en las derivaciones V_1-V_3 puede indicar isquemia miocárdica inferobasal (antes denominada infarto posterior), especialmente cuando la onda T terminal es positiva (equivalente a la elevación del ST), aunque esto no es específico.

En pacientes con sospecha de infarto inferior del ventrículo derecho, las derivaciones aVR o V_1 pueden mostrar elevación del segmento ST ≥ 1 mV. Se debe realizar un registro precoz de las derivaciones precordiales derechas V_3R y V_4R , ya que la elevación del ST $\geq 0,5$ mV (≥ 1 mV en varones de menos de 30 años) es un criterio que respalda el diagnóstico¹⁵⁷. Los cambios en las derivaciones precordiales derechas pueden ser transitorios, y la ausencia de cambios electrocardiográficos en las derivaciones V_3R y V_4R no excluye el infarto ventricular derecho. La imagen miocárdica puede ser útil en este contexto clínico.

29. DETECCIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA DEL DAÑO MIOCÁRDICO

No es posible distinguir inicialmente las manifestaciones electrocardiográficas asociadas con el daño miocárdico agudo o crónico por isquemia miocárdica aguda. La rápida evolución de cambios dinámicos en el ECG concomitantes con la presentación clínica puede ser útil para diagnosticar isquemia miocárdica aguda que produce IM a un paciente sintomático con valores de cTn elevados. No obstante, las anomalías del ECG también son frecuentes en pacientes con daño miocárdico como miocarditis o STT¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

30. INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO O SILENTE/NO DIAGNOSTICADO

En la tabla 3 se ilustran los criterios de la onda Q relacionada con el IM y el riesgo relativo de muerte aumentado; estos criterios se encuentran en los algoritmos codificados de la onda Q, como el Código de Minnesota y el WHO MONICA (*Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*)^{11,161,162}.

La especificidad del diagnóstico electrocardiográfico en el IM es mayor cuando las ondas Q ocurren en varias derivaciones o grupos de

Tabla 3

Cambios electrocardiográficos asociados con un infarto de miocardio previo (en ausencia de hipertrofia VI y BRI)

Cualquier onda Q en las derivaciones $V_2-V_3 > 0,02$ s o complejo QS en las derivaciones V_2-V_3
Onda Q $> 0,03$ s y ≥ 1 mm de profundidad o complejo QS en las derivaciones I, II, aVL, aVF o V_4-V_6 en cualquier par de derivaciones de un grupo contiguo (I, aVL; V_1-V_6 ; II, III, aVF)*
Onda R $> 0,04$ s en V_1-V_2 y cociente R/S > 1 con una onda T positiva concordante en ausencia de defectos de conducción

BRI: bloqueo de rama izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

*Los mismos criterios se aplican a las derivaciones suplementarias V_7-V_9 .

derivaciones o cuando son $> 0,04$ s. Si las ondas Q ocurren con desviaciones del ST o cambios en la onda T en las mismas derivaciones, la probabilidad de IM está aumentada; por ejemplo, ondas Q pequeñas $\geq 0,02$ y $< 0,03$ s con al menos 1 mm de profundidad indican IM previo si se acompañan de ondas T invertidas en el mismo grupo de derivaciones. Las técnicas de imagen no invasivas también proporcionan evidencia importante que respalda el diagnóstico de IM previo. En ausencia de causas no isquémicas, el adelgazamiento del miocardio regional, la cicatriz o la disminución de la motilidad de la pared en la ecocardiografía, la escintigrafía de perfusión miocárdica con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET) o la RM aportan evidencia sólida de IM previo, sobre todo cuando los criterios electrocardiográficos son ambiguos.

Los pacientes asintomáticos que muestran nuevos criterios de onda Q para el IM detectados durante un seguimiento electrocardiográfico habitual o evidencia de IM por RM que no puede atribuirse directamente a un procedimiento de revascularización coronaria o ingreso por SCA deben clasificarse como pacientes con «IM silente o no diagnosticado». En los estudios con análisis electrocardiográfico seriado, el IM silente o no diagnosticado con onda Q representa un 9-37% de todos los episodios de IM no mortales y se asocia con un riesgo de muerte significativamente mayor^{163,164}. Derivaciones mal colocadas, anomalías del QRS o errores técnicos (inversión de las derivaciones) pueden resultar en lo que parecen ser nuevas ondas Q o complejos QRS al comparar con una exploración previa. Por lo tanto, el diagnóstico de un nuevo IM silente con onda Q debe confirmarse repitiendo el ECG con la derivación colocada correctamente o mediante un estudio por imagen y centrándolo en las preguntas en los potenciales síntomas isquémicos provisionales. Las técnicas de imagen son útiles cuando hay anomalías de la motilidad miocárdica y engrosamiento o adelgazamiento de la región de interés. No obstante, la ausencia de estos signos no excluye el IM¹⁶⁵.

Criterios de IM previo o silente/no diagnosticado

Cualquiera de los siguientes criterios cumple el diagnóstico de IM previo o silente/no diagnosticado:

- Ondas Q patológicas como se describe en la tabla 3, con o sin síntomas, en ausencia de causas no isquémicas
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica
- Hallazgos patológicos de IM previo

31. AFECCIONES QUE CONFUNDEN EL DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO DE INFARTO DE MIOCARDIO

Un complejo QS en la derivación V_1 es normal. Una onda Q $< 0,03$ s y menor que un cuarto de la amplitud de la onda R en la derivación III es normal si el eje QRS frontal se encuentra entre -30° y 0° . Una onda

Q también puede ser normal en aVL si el eje QRS frontal se encuentra entre 60° y 90°. Las ondas Q septales son ondas pequeñas y no patológicas < 0,03 s y < 0,25% de la amplitud de la onda R en las derivaciones I, aVL, aVF y V₄-V₆. La preexcitación, la miocardiopatía por STT, la amiloidosis cardiaca, el BRI, el hemibloqueo anterior izquierdo, la hipertrofia del VI, la hipertrofia del ventrículo derecho, la miocarditis, el *cor pulmonale* agudo o la hiperpotasemia pueden tener relación con ondas Q o complejos QS en ausencia de IM. Los médicos deben tener en cuenta las alteraciones que pueden confundir el diagnóstico electrocardiográfico de isquemia miocárdica, ya que las anomalías de la onda ST-T se observan frecuentemente en distintas cardiopatías como la preexcitación, la pericarditis y la miocardiopatía.

32. ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN Y MARCAPASOS

El diagnóstico de IM es más difícil cuando hay alteraciones de la conducción, debido en parte a los cambios en la onda ST-T secundaria a la propia alteración de la conducción y a que esta, a su vez, puede ser dependiente de la frecuencia cardiaca^{166,167}. La comparación con el ECG previo al ingreso puede ser útil para determinar si el defecto de la conducción o los cambios en la onda ST-T son nuevos, siempre que no retrase el inicio del tratamiento. Los síntomas isquémicos y la presencia de BRI o bloqueo de rama derecha (BRD) presuntamente nuevo que no depende de la frecuencia se asocian con un pronóstico adverso. En pacientes con BRI, la elevación del segmento ST ≥ 1 mm en coincidencia con el complejo QRS en cualquier derivación puede estar indicando isquemia miocárdica aguda. Este tipo de hallazgo también puede ser útil para obtener evidencia electrocardiográfica de isquemia miocárdica aguda en pacientes con estimulación ventricular derecha¹⁶⁷. El registro de un trazado de ECG con el marcapasos temporalmente apagado puede ser útil en pacientes que no dependan del marcapasos, aunque en estos casos es importante interpretar cuidadosamente la repolarización debido a la posible presencia de cambios inducidos por la estimulación (memoria eléctrica). El diagnóstico electrocardiográfico de isquemia miocárdica aguda en pacientes con estimulación biventricular es más difícil. En pacientes que tienen BRD, una elevación nueva o supuestamente nueva del segmento ST ≥ 1 mm o las anomalías del segmento ST o la onda T (excluidas las derivaciones V₁-V₄) (tabla 2) puede indicar isquemia miocárdica aguda. Un BRD nuevo o supuestamente nuevo sin cambios concomitantes en el segmento ST o la onda T está relacionado con un flujo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) de grados 0-2 hasta en un 66% de los pacientes (frente a más del 90% de los pacientes con cambios en el segmento ST o la onda T)¹⁶⁸.

33. FIBRILACIÓN AURICULAR

En pacientes con fibrilación auricular y frecuencia ventricular rápida o taquicardia supraventricular paroxística, puede haber depresión del segmento ST o inversión de la onda T en ausencia de EC^{169,170}. Las causas no se conocen con exactitud. La memoria cardiaca, un fenómeno de remodelado eléctrico caracterizado por inversiones pronunciadas y difusas de la onda T después de periodos de activación ventricular anormal que, a su vez, pueden estar causados por trastornos transitorios de la conducción relacionados con la frecuencia o la estimulación, podría explicar estos hallazgos. En algunos pacientes, la taquicardia puede producir un desajuste entre el flujo coronario y la demanda miocárdica de oxígeno que favorece la aparición de hipoxia celular y repolarización anormal^{171,172}. Por este motivo, un paciente con fibrilación auricular nueva, concentración basal de cTn aumentada y depresión del segmento ST nueva no debe clasificarse automáticamente como IM tipo 2 sin más información. En este contexto clínico, unos síntomas de isquemia manifiestos, el momento en que se presentan respecto al inicio de la FA, la presencia de un patrón de cambio de cTn y la evidencia por imagen o angiografía pueden ser

útiles para el diagnóstico. No obstante, en ausencia de evidencia de isquemia miocárdica, la etiología de los valores de cTn elevados debe atribuirse al daño miocárdico.

34. TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen no invasivas tienen muchos usos para los pacientes con IM conocido o sospechado, pero esta sección se centra únicamente en el diagnóstico y la caracterización del IM. El mecanismo subyacente es que la isquemia y la hipoperfusión miocárdica regional producen una cascada de eventos que incluyen disfunción miocárdica, muerte celular y cicatrización fibrótica. Por lo tanto, algunos parámetros de imagen importantes son la perfusión miocárdica, la viabilidad de los miocitos, el engrosamiento, la motilidad y el grosor miocárdicos y los efectos de la pérdida miocitaria en la cinética de agentes de contraste paramagnéticos o radiopacos que indiquen fibrosis o cicatrización.

Las técnicas de imagen comúnmente utilizadas en el IM agudo y crónico son la ecocardiografía, la escintigrafía de perfusión miocárdica con SPECT o PET, la RM y posiblemente la TC¹⁷³. Hay un solapamiento considerable en sus posibilidades, y en mayor o menor medida cada una de las técnicas puede evaluar la viabilidad, la perfusión y la función miocárdica. Solo las técnicas con radionucleótidos ofrecen una valoración directa de la viabilidad de los miocitos, debido a las propiedades inherentes de los trazadores utilizados. Otras técnicas permiten valoraciones indirectas de la viabilidad miocárdica, como la respuesta contráctil a la dobutamina por ecocardiografía o el aumento del espacio extracelular secundario a la pérdida celular por RM o TC.

34.1. Ecocardiografía

El punto fuerte de la ecocardiografía es que permite una valoración combinada de la función y la estructura cardiacas, especialmente el grosor, el engrosamiento/adelgazamiento y la motilidad miocárdicos. Las anomalías regionales de la motilidad inducidas por la isquemia pueden detectarse mediante ecocardiografía casi inmediatamente después del inicio de los síntomas si está afectado más del 20% del grosor miocárdico transmural¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Estas anomalías, cuando son nuevas y no hay una etiología alternativa, respaldan el diagnóstico de IM si los valores de cTn muestran un patrón creciente o decreciente. La ecocardiografía también permite la detección de cardiopatías no coronarias que producen dolor torácico, como la pericarditis aguda, la estenosis aórtica grave y la miocardiopatía hipertrófica, entre otras. La técnica es útil para diagnosticar complicaciones mecánicas en pacientes con IM y deterioro hemodinámico (*shock*) u otras afecciones potencialmente mortales, como la disección aórtica aguda o la embolia pulmonar extensa, cuya presentación clínica puede parecerse a la del infarto agudo de miocardio.

Los agentes de contraste ecocardiográficos intravenosos pueden mejorar la visualización del borde endocárdico y se pueden usar para evaluar la perfusión miocárdica y la obstrucción microvascular. El Doppler tisular y el análisis de la deformación (*strain*) permiten la cuantificación de la función general y regional^{177,178}. Se han desarrollado agentes intravenosos de contraste ecocardiográfico dirigidos a procesos moleculares específicos, aunque estas técnicas no se han aplicado todavía en el contexto del IM¹⁷⁹.

34.2. Imagen con radioisótopos

Varios radioisótopos permiten la visualización directa de los miocitos viables¹⁷³, como los trazadores utilizados en SPECT con ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc sestamibi y tetrofosmina y los utilizados en PET ¹⁸F-2-fluorodesoxiglucosa (FDG) y ⁸²Rb. El punto fuerte de las técnicas de imagen con radioisótopos es que son el único método directo habitualmente disponible para evaluar la viabilidad, aunque la resolución relativamente

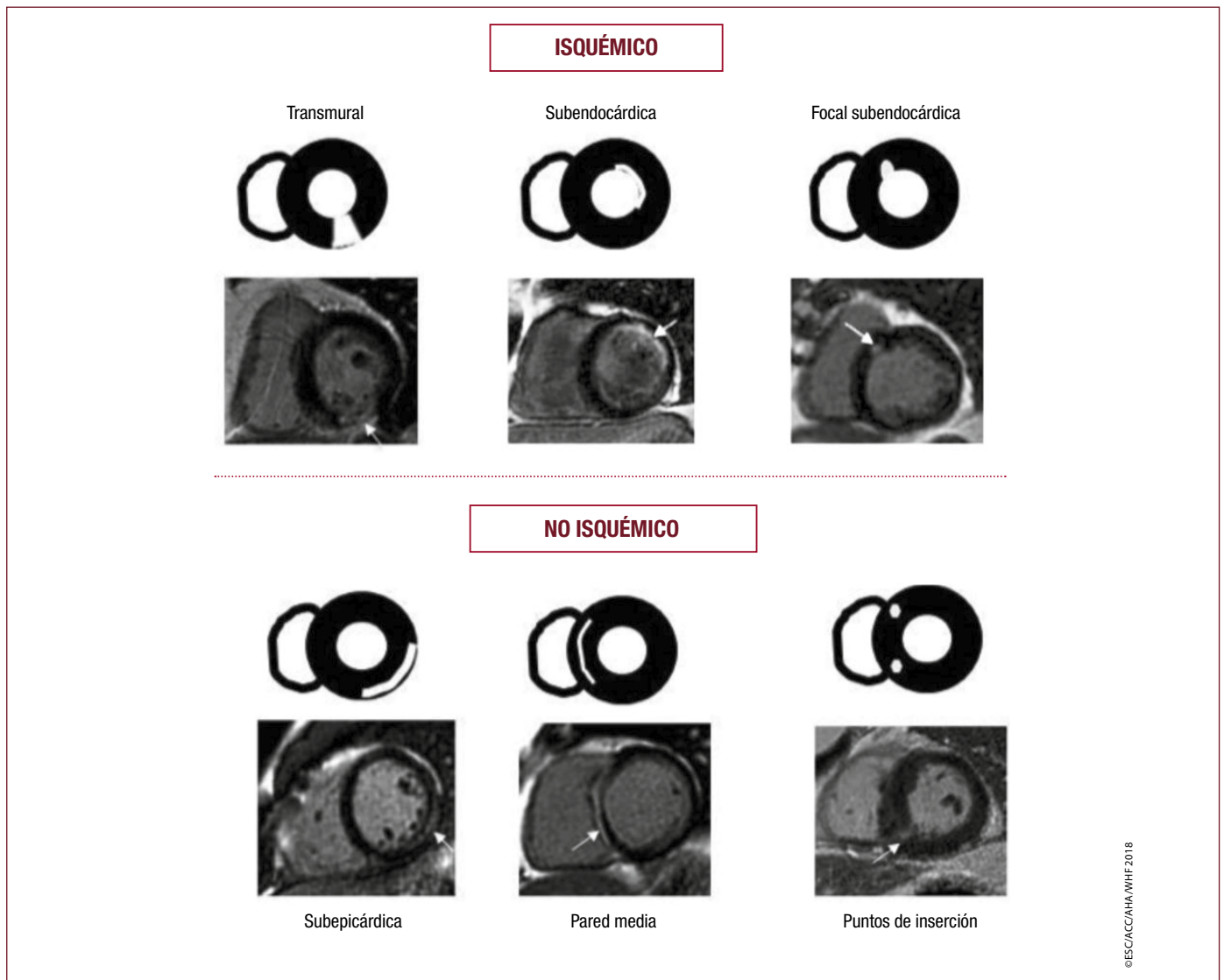


Figura 9. Imágenes de resonancia magnética cardíaca después de la administración de contraste. El contraste a base de gadolinio se aclara lentamente en el miocardio que tiene aumentado el espacio extracelular, como en la fibrosis, lo cual produce un realce de las áreas de cicatriz (flechas blancas). Los patrones de cicatrización se dividen en isquémicos y no isquémicos. Típicamente, una cicatriz isquémica/fibrosis (arriba) se extiende desde el subendocardio hasta el epicardio (cicatriz subendocárdica no transmural frente a cicatriz transmural). Por el contrario, una cicatriz/fibrosis no isquémica puede encontrarse en el epicardio, la pared media o los puntos de inserción del ventrículo derecho (abajo).

baja de las imágenes las sitúa en desventaja para detectar pequeñas áreas de IM. Algunos estudios de cuantificación mediante el método de Phantom indican que pueden detectarse pérdidas miocitarias del 4% en el miocardio, lo que corresponde a 5-10 g de músculo¹⁸⁰. Las imágenes mediante *gated*-ECG ofrecen una evaluación fiable de la motilidad, el engrosamiento y la función general del miocardio. Entre las técnicas con radionucleótidos que se están desarrollando para la valoración del IM, están las imágenes de inervación simpática con metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con ¹²³I¹⁸¹, de activación de la metaloproteasa de la matriz en el remodelado ventricular^{182,183} y de evaluación del metabolismo miocárdico¹⁸⁴.

34.3. Imagen cardíaca por resonancia magnética

El alto contraste del tejido y la gran resolución espacial de la RM cardíaca permiten una evaluación precisa de la función y la estructura miocárdicas. Aunque menos usada en el contexto agudo, cuenta con similar capacidad que la ecocardiografía en casos de sospecha de infarto agudo de miocardio. Se puede utilizar agentes de contraste

paramagnéticos para evaluar la perfusión miocárdica y el aumento del espacio extracelular asociado con la fibrosis por un IM previo (detectado por RMRTG). Estas técnicas se han utilizado en el contexto del infarto agudo de miocardio^{185,186}, y el retraso localizado en el realce tardío es capaz de detectar incluso pequeñas áreas de IM subendocárdico (hasta 1 g)¹⁸⁷. La RM cardíaca también facilita identificar la presencia y el grado de edema/inflamación, lo que permite distinguir el daño miocárdico agudo del crónico. En la figura 9 se muestran los patrones de RTG asociados con daño miocárdico isquémico y no isquémico.

El aclaramiento miocárdico de los contrastes basados en gadolinio es más lento cuando aumenta el espacio extracelular, como en la fibrosis, lo que realza las áreas de cicatriz (flechas blancas). Los distintos patrones de cicatrización se dividen en isquémicos y no isquémicos. Típicamente, la cicatriz/fibrosis isquémica (panel superior) se extiende desde el subendocardio hasta el epicardio (cicatriz subendocárdica no transmural frente a cicatriz transmural). Por el contrario, se puede encontrar una cicatriz/fibrosis no isquémica en el epicardio, la pared media o los puntos de inserción del ventrículo derecho (panel inferior).

34.4. Angiografía coronaria por tomografía computarizada

El miocardio infartado se ve inicialmente como un área focal con menor contraste miocárdico en el VI, pero las imágenes posteriores muestran un contraste aumentado igual que en la RMRTG¹⁸⁸. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que la TC con contraste se puede utilizar en casos de sospecha de embolia pulmonar y disección aórtica o cuando haya trastornos con características clínicas similares a las del infarto agudo de miocardio, aunque la técnica no se utiliza habitualmente. La evaluación por TC de la perfusión miocárdica también es técnicamente factible, pero no se usa a menudo¹⁸⁹. La angiografía coronaria por TC se puede usar para diagnosticar un SCA en el servicio de urgencias o la unidad de dolor torácico, sobre todo en pacientes con riesgo bajo a intermedio y valores basales de cTn normales¹⁸⁹⁻¹⁹³. El único estudio aleatorizado en estos pacientes que incluyó hscTn y angiografía coronaria por TC ha demostrado que esta técnica de imagen no disminuye la duración del ingreso, pero reduce las pruebas ambulatorias tras el alta y el coste que conllevan¹⁸⁹. No se puede establecer un diagnóstico de IM basado solo en una angiografía coronaria por TC.

35. EL USO DE LA IMAGEN EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Las técnicas de imagen pueden ser útiles en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio gracias a su capacidad para detectar anomalías en la motilidad de la pared o pérdida de miocardio viable en presencia de valores de biomarcadores cardíacos elevados. La demostración de pérdida de viabilidad miocárdica nueva en ausencia de causas no isquémicas cumple los criterios de IM. Una función normal prácticamente excluye un IM significativo, pero no puede descartar que haya un IM pequeño¹⁹⁴. Por consiguiente, las técnicas de imagen son útiles para la rápida clasificación de los pacientes con sospecha de IM. No obstante, si los biomarcadores se han medido en los momentos adecuados y son normales, excluyen el infarto agudo de miocardio y prevalecen sobre los criterios de imagen.

Los trastornos en la motilidad miocárdica regional y el engrosamiento de la pared pueden producirse por infarto agudo de miocardio u otras afecciones como IM previo, isquemia aguda, aturdimiento o hibernación. Algunas enfermedades no isquémicas, como la miocardiopatía y las enfermedades inflamatorias o infiltrativas, también pueden producir pérdida regional de miocardio viable o trastornos funcionales. Por lo tanto, el valor predictivo positivo de las técnicas de imagen en el infarto agudo de miocardio solo es alto cuando se excluyen esas afecciones y siempre que se detecte una anomalía nueva o con gran sospecha de haber aparecido en presencia de otras características de infarto agudo de miocardio.

En el contexto del infarto agudo de miocardio, la RM cardíaca también puede usarse para evaluar y cuantificar miocardio en riesgo (edema miocárdico), miocardio salvado, obstrucción microvascular, hemorragia intramiocárdica y tamaño del infarto, todos ellos marcadores de daño miocárdico con valor pronóstico¹⁹⁰. En pacientes con posible infarto agudo de miocardio pero coronarias no obstruidas, la RM cardíaca puede ayudar en el diagnóstico de otras afecciones, como miocarditis, STT, infarto embólico o IM con recanalización espontánea¹⁸⁹.

36. EL USO DE LA IMAGEN EN LA PRESENTACIÓN TARDÍA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

En caso de presentación tardía tras sospecha de IM, la presencia de una anomalía regional de la motilidad miocárdica, engrosamiento, adelgazamiento o cicatriz en ausencia de causas no isquémicas respalda el diagnóstico de un IM previo. La gran resolución y la especificidad de la RM cardíaca para detectar la cicatrización miocárdica hacen una técnica muy valiosa. En concreto, su capacidad para distinguir la fibrosis subendocárdica de otros patrones de cicatrización pre-

mite diferenciar la cardiopatía isquémica de otras enfermedades miocárdicas. Las técnicas de imagen también son útiles en la estratificación del riesgo tras un diagnóstico definitivo de IM.

37. PERSPECTIVA REGULATORIA SOBRE INFARTO DE MIOCARDIO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En los programas de desarrollo farmacológico o técnico (dispositivos), el IM puede ser un criterio de entrada o se puede usar como variable de eficacia, normalmente como componente de la variable principal; también puede ser una variable de seguridad en los estudios de desarrollo de fármacos^{195,196}. Una definición universal de IM es muy útil para los estudios clínicos, puesto que permite un enfoque estandarizado para interpretar y comparar los resultados de los distintos estudios clínicos, o agruparlos para detectar señales de seguridad. Para armonizar la definición de IM, es importante que los comités de eventos clínicos normalicen el registro de eventos de IM. Esto permitiría optimizar la comparación de las tasas de IM entre los estudios de fármacos y de dispositivos.

No se puede suponer que los valores obtenidos de un análisis de cTn son equivalentes a los de otro. Estas diferencias pueden magnificarse cuando se usan múltiplos de los valores. Esto puede afectar a los resultados, sobre todo en estudios clínicos que comparan diferentes estrategias como la ICP y la CABG. En un estudio clínico, el uso de un único test o un laboratorio central puede ayudar a reducir esta variabilidad, lo que es particularmente relevante cuando la concentración de cTn es la principal variable de seguridad del estudio. No obstante, el uso uniforme de un único test no suele ser factible en los estudios de seguimiento, ya que la recurrencia de los episodios isquémicos puede suceder en distintos hospitales que usan diferentes análisis de cTn. En los estudios clínicos, es aconsejable aplicar un enfoque estándar que permita establecer el LRS del percentil 99 de una prueba concreta. Cuando se trata de grandes estudios multicéntricos, una posibilidad es utilizar el valor del LSR del percentil 99 recomendado por el fabricante para determinados análisis con el objeto de reducir la variabilidad entre los centros a la hora de seleccionar el valor de corte diagnóstico de IM.

Los múltiplos de hs-cTn frente a cTn convencional pueden tener implicaciones pronósticas muy diferentes. Se debe describir el tipo de análisis siempre que sea posible. El uso de múltiplos del LSR del percentil 99 debe indicarse y describirse, tanto en pacientes con daño miocárdico relacionado con el procedimiento cardíaco como en pacientes con IM tipos 4a y 5. También se debe proporcionar la distribución de frecuencia acumulada de las mediciones pico de cTn en la evaluación de la variable IM para cada grupo de tratamiento. Esto facilita la comparación de los ensayos clínicos y los metanálisis.

38. INFARTO DE MIOCARDIO SILENTE/NO DIAGNOSTICADO EN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y LOS PROGRAMAS DE CALIDAD

Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos que evalúan variables cardiovasculares suelen monitorizar por ECG anualmente para detectar IM silente o no diagnosticado. Esta entidad se asocia con un pronóstico adverso¹⁹⁷. No hay un consenso general sobre la frecuencia con que se debe registrar el ECG para encontrar evidencia de IM silente o sobre la necesidad de buscar sistemáticamente episodios de IM silente. Con la monitorización seriada de pacientes que han tenido un IM sintomático con onda Q, se ha demostrado una regresión de esta en un importante número de casos¹⁹⁸. En los estudios clínicos es razonable realizar un ECG anual para detectar episodios de IM con onda Q silente cuando se prevé una tasa acelerada de eventos ateroscleróticos en la población de estudio. La revisión debe tener en cuenta el trazado basal de referencia, los trazados de ECG de episodios intermedios y los trazados anuales obligatorios por protocolo, además de la revisión de las exploraciones por imagen si están disponibles.

39. IMPLICACIONES INDIVIDUALES Y POBLACIONALES DE LA DEFINICIÓN DEL INFARTO DE MIOCARDIO

La revisión de la definición de IM tiene diversas repercusiones para los individuos, los profesionales de la salud y la sociedad en su conjunto. Un diagnóstico provisional o final es la base para aconsejar al paciente sobre la necesidad de realizar pruebas adicionales y cambios en el estilo de vida, el tratamiento y el pronóstico. La agregación de pacientes con cierto diagnóstico permite establecer y planificar programas de asistencia sanitaria y asignar recursos.

Uno de los objetivos de la buena práctica clínica es lograr un diagnóstico definitivo y específico, respaldado por conocimientos científicos actualizados. El enfoque de la definición del IM resumida en este documento cumple ese objetivo. En general, el significado conceptual del término IM no ha cambiado, pero se han desarrollado métodos nuevos y más sensibles para diagnosticarlo. El diagnóstico de infarto agudo de miocardio es clínico y se basa en los síntomas del paciente, los cambios en el ECG y los marcadores bioquímicos de alta sensibilidad, así como la información obtenida de distintas técnicas de imagen.

Debe tenerse en cuenta que la definición universal de IM puede conllevar consecuencias para los pacientes y sus familiares en cuanto al estado psicológico, el seguro de vida, la carrera profesional, los permisos de conducir y las licencias de piloto. El diagnóstico también conlleva implicaciones sociales relacionadas con la codificación diagnóstica, reembolsos hospitalarios, estadísticas de salud pública, bajas por enfermedad y certificados de discapacidad. Para superar este reto, los médicos deben estar bien informados sobre los criterios de diagnóstico. Por lo tanto, es necesario crear materiales formativos y adaptar adecuadamente las guías de tratamiento.

40. PERSPECTIVA GENERAL DE LA DEFINICIÓN DEL INFARTO DE MIOCARDIO

La enfermedad cardiovascular es un problema sanitario mundial y su prevalencia está aumentando en los países en desarrollo. Comprender la carga y los efectos poblacionales de la EC es de suma importancia. Cambiar los biomarcadores, los criterios y las definiciones clínicas añade retos a nuestra comprensión y nuestra capacidad para mejorar la salud de la población. Para los facultativos, la definición de IM tiene implicaciones terapéuticas inmediatas e importantes. Para los epidemiólogos, los datos suelen ser retrospectivos, por lo que una definición de casos homogénea es esencial para las comparaciones y los análisis de tendencias. Los estándares descritos en este documento son adecuados para los estudios de epidemiología y la clasificación internacional de las enfermedades¹⁹⁹. No obstante, para analizar las tendencias evolutivas, es importante contar con definiciones coincidentes y cuantificar los ajustes cuando los biomarcadores u otros criterios diagnósticos cambien²⁰⁰. Por ejemplo, la determinación de cTn ha aumentado drásticamente para los epidemiólogos el número de IM diagnosticables^{11,201}.

En países con escasos recursos económicos, los biomarcadores cardiacos y las técnicas de imagen pueden no estar disponibles excepto en unos pocos centros, e incluso puede faltar la opción de registro electrocardiográfico. La OMS recomienda usar la Definición Universal de IM de la ESC/ACCF/AHA/WHF en ámbitos donde no falten recursos y utilizar estándares más flexibles donde sean más escasos. Por lo tanto, cuando la única información disponible sea la historia clínica y el ECG y no se disponga de datos de biomarcadores cardiacos (o sean incompletos), el diagnóstico de IM se puede confirmar por la aparición de ondas Q patológicas¹¹.

41. EL USO DE LA DEFINICIÓN UNIVERSAL DEL INFARTO DE MIOCARDIO EN EL SISTEMA DE SALUD

El diagnóstico de IM a partir de los criterios establecidos en este documento requiere la integración de hallazgos clínicos, patrones elec-

trocardiográficos, datos de laboratorio, observaciones obtenidas en procedimientos de imagen y, a veces, hallazgos patológicos, todo visto en el contexto temporal en que se desarrolla el evento sospechoso. Los sistemas de salud contemporáneos utilizan cada vez más registros electrónicos en los que la información médica se introduce, se almacena y se mantiene disponible para recuperarla después. Esta evolución en el manejo de la información ofrece las ventajas de las bases de datos electrónicas modernas, que son útiles para distintos propósitos, como la investigación científica y la mejora de la calidad en la atención clínica, pero conlleva la dificultad de tener que examinar datos en localizaciones y formatos variados para encontrar la información específica que permita confirmar un diagnóstico de IM. Además, es probable que el futuro uso de registros médicos electrónicos como herramienta epidemiológica y de investigación requiera un esfuerzo adicional para verificar la precisión del diagnóstico de infarto agudo de miocardio, en lugar de aceptar los diagnósticos codificados tal como se utilizan para fines administrativos y de facturación. Tal esfuerzo por crear un fenotipo de IM computable (categorizado como IM tipos 1-5) va a exigir la colaboración con informáticos y expertos en implementación que permita traducir las recomendaciones de esta Definición Universal de IM a la práctica habitual dentro del sistema de salud.

Dada la evolución de los tests de biomarcadores en el diagnóstico de IM, es importante utilizar un enfoque homogéneo para construir un fenotipo de IM computable que permita comparaciones fiables entre las distintas instituciones y rastrear las tendencias epidemiológicas. Idealmente, la información debe incluir el tipo de prueba utilizada para el diagnóstico de IM, el LSR del percentil 99 y la secuencia completa de los valores obtenidos para discernir el aumento y la disminución del biomarcador¹⁹⁶.

42. APÉNDICE

Aprobado por el Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica en representación de la Junta de la ESC 2016-2018.

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión del consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio

Alemania: *German Cardiac Society*, Stefan Blankenberg; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Slobodan Antov; **Argelia:** *Algerian Society of Cardiology*, Mohamed Chettibi; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Franz Xaver Roithinger; **Azerbaiyán:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Farid Aliyev; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Marc J. Claeys; **Bielorussia:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Volha Sujayeva; **Bosnia y Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Elnur Smajić; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Kasper Karmak Iversen; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Ehab El Hefny; **Eslovenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Peter Radsel; **España:** *Sociedad Española de Cardiología*, Alessandro Sionis; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Toomas Marandi; **Federación Rusa:** *Russian Society of Cardiology*, Alexey Yakovlev; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Pekka Porela; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Martine Gilard; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, Periklis Davlouros; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Thorarinn Gudnason; **Israel:** *Israel Heart Society*, Ronny Alcalai; **Italia:** *Italian Federation of Cardiology*, Furio Colivicchi; **Kosovo:** *Kosovo Society of Cardiology*, Shpend Elezi; **Kirguistán:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Gulmira Baitova; **Letonia:** *Latvian Society of Cardiology*, Ilja Zakke; **Lituania:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Olivija Gustiene; **Luxemburgo:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Jean Beissel; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Philip Dingli; **Moldavia:** *Moldavian Society of Cardiology*, Aurel Grosu; **Noruega:** *Norwegian Society of Cardiology*, Vibeke Juliebø; **Países Bajos:** *Netherlands Society of Cardiology*, Peter Damman; **Polonia:** *Polish Cardiac Society*, Jacek Legutko; **Portugal:**

Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Simon Corbett; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Gabriel Tatu-Chitoiu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Nedeljkovic; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Tomas Jemberg; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Christian Müller; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Adnan Abaci; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexandr Parkhomenko.

Avalado por el *Clinical Policy Approval Committee* del ACC.

Avalado por el *Science Advisory and Coordinating Committee* de la AHA.

Avalado por la Junta de la WHF.

43. AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a Karen A. Hicks por sus valiosos consejos.

44. BIBLIOGRAFÍA

1. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. *Wien Med Wschr.* 1878;28:97–102.
2. Obratzow VP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med.* 1910;71:116–132.
3. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA.* 1912;59:2015–2022.
4. Friedberg CK, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA.* 1939;112:1675–1679.
5. World Health Organization. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. In: *Report No. Eur 8201 (5)*. Geneva: World Health Organization; 1971.
6. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation.* 1979;59:607–609.
7. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* 1994;90:583–612.
8. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2003;108:2543–2549.
9. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502–1513; *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959–969.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525–2538; *Circulation.* 2007;116:2634–2653; *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173–2195.
11. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, Lisheng L; Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011;40:139–146.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551–2567; *Circulation.* 2012;126:2020–2035; *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581–1598.
13. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med.* 2016;129:446e.5–446e.21.
14. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med.* 2016;129:506–514.
15. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem.* 2000;46:338–344.
16. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974;35:156–172.
17. Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation.* 1990;81:IV57–IV68.
18. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: Metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol.* 1983;52:72A–81A.
19. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1454–1471.
20. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 2016;37:1268–1283.
21. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller CH, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; The Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31:2197–2204.
22. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33:2252–2257.
23. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2411–2420.
24. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1819–1824.
25. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, Kruijshaar ME, van Gestel T, In 't Groen S, Pijnenburg J, Dekkers DHW, Demmers JAA, Verdijk LB, Brusse E, van Schaik RHN, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Pijnappel WWMP. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:6–13.
26. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617708973. Published online ahead of print 1 May 2017.
27. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS; European Society of Cardiology (ESC) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617748553. Published ahead of print 1 December 2017.
28. Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadottir A, Soletormos G, Schou M, Steffensen R, Goetze JP, Kjoller E, Iversen KK. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int J Cardiol.* 2016;222:819–825.
29. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP. Elevated cardiac troponin T in skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1540–1549.
30. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Moeckel M, Ordóñez-Llanos J, Lindahl B, Hollander J, Plebani M, Than M, Chan MH; on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2015;48:201–203.
31. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, López-Sendón J, Montalescot G, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, Allogrè J, Granger CB, Gurfinkel EP; GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2006;151:654–660.
32. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Cauty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload: Stress-induced myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2906–2916.
33. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: Insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2398–2405.
34. Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Clin Chem.* 2012;58:1492–1494.
35. White HD. Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2406–2408.
36. Jaffe AS, Wu AH. Troponin release—reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin Chem.* 2012;58:148–150.
37. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2017;63:223–235.
38. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:623–634.
39. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32:404–411.
40. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem.* 2009;55:2098–2112.

41. Jeremias A, Gibson CM. Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142:786–791.
42. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, Canty JM Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2:105–114.
43. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: Is it time for a requiem? *Circulation.* 2013;127:2452–2457.
44. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114:1852–1866.
45. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34:719–728.
46. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
47. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, de Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.
48. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126:789–797.
49. Cediël G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boque C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischemic myocardial injury. *Heart.* 2017;103:616–622.
50. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; TOTALAMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101:101–106.
51. Shah AS, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AM, Fleming KM, Layden E, Anand A, Fersia O, Joshi NV, Walker S, Jaffe AS, Fox KA, Newby DE, Mills NL. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med.* 2015;128:493–501.
52. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: A comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:348–358.
53. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem.* 2017;63:101–107.
54. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, Gerke O, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med.* 2014;127:295–302.
55. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2 and myocardial injury. *Am J Med.* 2018;131:548–554.
56. Chapman AR, Shah ASV, Lee KS, Anand A, Francis O, Adamson P, McAllister DA, Strachan F, Newby DE, Mills NL. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018;137:1236–1245.
57. Neumann JT, Sörensen NA, Rübtsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2017;38:3514–3520.
58. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:297–312.
59. Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1569–1572.
60. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, Thomsen JL, Diederichsen A, Thygesen K, Mickley H. Incidence, frequency and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice. *Am J Med.* 2017;130:862.e9–862.e14.
61. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: A randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation.* 2004;109:345–350.
62. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2005;111:1027–1032.
63. Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM, Darby S, Taggart DP, Neubauer S, Selvanayagam JB. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: A cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009;95:1937–1943.
64. Tricoci P. Consensus or controversy?: Evolution of criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Chem.* 2017;63:82–90.
65. Ndrepepa G, Colletan R, Braun S, Cassese S, Hieber J, Fusaro M, Kufner S, Ott I, Byrne RA, Husser O, Hengstenberg C, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. High-sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2259–2268.
66. Zeitouni M, Silvain J, Guedeny P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, Barthelemy O, Hauguel-Moreau M, Choussat R, Helft G, Le Feuvre C, Collet JP, Montalescot G; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J.* 2018;39:1100–1109.
67. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. *Eur Heart J.* 2018;39:1110–1112.
68. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman S, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J.* 2018;39:2192–2207; *Circulation.* 2018;137:2635–2650.
69. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, Taggart DP, White H, Neubauer S, Selvanayagam JB. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: Insights from serial cardiac MRI. *Heart.* 2011;97:810–816.
70. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Mickley H. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:544–550.
71. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: Relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2:323–333.
72. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JH, Czerny M, Ferdinandy P, Frey UH, Heusch G, Holfeld J, Kleinbongard P, Kunst G, Lang I, Lentini S, Madonna R, Meybohm P, Muneretto C, Obadia JF, Perrino C, Prunier F, Sluijter JPG, Van Laake LW, Sousa-Uva M, Hausenloy DJ. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2017;38:2392–2411.
73. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, Reilly JP, Zoghbi G, Holper E, Stone GW. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: An expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1563–1570.
74. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem.* 2005;51:460–463.
75. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2016;11:1522–1529.
76. Wang TKM, Stewart RAH, Ramanathan T, Choi D, Gamble G, Ruygrok PN, White HD. Diagnosis of myocardial infarction and prognostic utility of high-sensitivity troponin T after isolated aortic valve replacement. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016;16:1–5.
77. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:523–528.
78. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012;307:2295–2304.
79. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS, Apple FS, Scott MG. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J.* 2013;166:325–332.
80. Weber M, Luchner A, Manfred S, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, Apostolovic S, Jankovic R, Bankovic D, Jovic M, Mitrovic V, Nef H, Mollmann H, Hamm CW. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for perioperative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013;34:853–862.
81. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, Pettit S, McQueen MJ, Hill SA, Thomas S, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Berwanger O, Biccard BM, Cembrowski G, Chan MT, Chow CK, de Miguel A, Garcia M, Graham MM, Jacka MJ, Kueh JH, Li SC, Lit LC, Martínez-Brú C, Naidoo P, Nagele P, Pearce RM, Rodseth RN, Sessler DI, Sigamani A, Szczeklik W, Tiboni M, Villar JC, Wang CY, Xavier D, Devereaux PJ. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Clin Biochem.* 2011;44:1021–1024.
82. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan S, Walsh M, Abraham V, Pearce R, Wang CY, Sessler DI, Kurz A, Szczeklik W, Berwanger O, Villar JC, Malaga G, Garg AX, Chow CK, Ackland G, Patel A, Borges FK, Belley-Cote EP, Duceppe E, Spence J, Tandon V, Williams C, Sapsford RJ, Polanczyk CA, Tiboni M, Alonso-Coello P, Faruqi A, Heels-Andsell D, Lamy A, Whitlock R, LeManach Y, Roshanov PS, McGillion M, Kavsak P, McQueen MJ, Thabane L, Rodseth RN, Buse GL, Bhandari M, Garutti I, Jacka MJ, Schünemann HJ, Cortes OL, Coriat P, Divrnik N, Botto F, Pettit S, Jaffe AS, Guyatt GH. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017;317:1642–1651.
83. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, Espinola J, Kindler C, Hammerer A, Seeberger E, Strebel I, Wildi K, Twerenbold R, du Fay de Lavallaz J, Steiner L, Gurke L, Breidhardt T, Rentsch K, Buser A, Gualandro DM, Osswald S, Mueller C. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: Incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018;137:1221–1232.
84. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:768–776.

85. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:2936–2944.
86. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:622–628.
87. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, Lemos PA, Caramelli B. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222:191–195.
88. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1071–1078.
89. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33:2265–2271.
90. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8–27.
91. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jagszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929–938.
92. Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, Fitzgibbons TP, Shaw P, Tighe DA, Zile MR, Aurigemma GP. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;129:1659–1667.
93. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111:472–479.
94. Redfors B, Ra*munddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: A common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:171–173.
95. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143–153.
96. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld AM, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2017;135:1481–1489.
97. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861–870.
98. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003443.
99. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, Kooman JP, van Dieijen-Visser MP. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem*. 2009;46:283–290.
100. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, Beussink L, Freed BH, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:103–112.
101. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honnegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041–2050.
102. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, Wolf M, Gaggin H, Januzzi J. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58:1342–1351.
103. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, Bass EB. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:491–501.
104. Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2015;48:247–253.
105. Friden V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N, Wickman A, Hammarsten O. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem*. 2017;50:468–474.
106. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161:502–512.
107. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication. *JAMA*. 1995;273:1945–1949.
108. Babuin L, Vassile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008;36:759–765.
109. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2005;33:1281–1287.
110. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:543–548.
111. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. The effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest*. 1978;61:1048–1056.
112. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem*. 2014;60:1098–1104.
113. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Mueller C, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B. In search for the Holy Grail: Suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: A position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:313–316.
114. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136–145.
115. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58:209–218.
116. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpop L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Moeckel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306:2684–2693.
117. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im) precision: A statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56:941–943.
118. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem*. 2013;60:455–462.
119. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem*. 2017;63:73–81.
120. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254–261.
121. Frankenstein L, Wu AHB, Hallermayer K, Wians FH, Giannitsis E, Katus HA. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem*. 2011;57:1068–1071.
122. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574–1581.
123. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, Apple FS. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: Expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2018;64:645–655.
124. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58:219–225.
125. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem*. 2013;59:1099–1107.
126. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, Testa R, Abbatecola AM, Ceka A, Tamburrini P, Busco F, Lazzarini R, Monti D, Franceschi C, Procopio AD, Antonicelli R. Age-related increase of high sensitivity troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev*. 2012;133:300–305.
127. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32:1379–1389.
128. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, Cruikshank A, Reid A, Stoddart M, Strachan F, Walker S, Collinson PO, Apple FS, Gray AJ, Fox KA, Newby DE, Mills NL. High sensitivity cardiac troponin and the underdiagnosis of myocardial infarction in women: Prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:g7873.

129. Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome—the importance of gender. *Am Heart J*. 2014;168:317.e1–324.e1.
130. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013;166:30–37.
131. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu ML, Hammarsten O. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1231–1238.
132. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Larsen TB, Diederichsen ACP, Jangaard N, Diederichsen SZ, Hosbond S, Hove J, Thygesen K, Mickley H. Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med*. 2015;128:852–860.
133. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: Impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125:1205–1213.
134. Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:120–128.
135. Morrow DA. Clinician's guide to early rule-out strategies with high-sensitivity cardiac troponin. *Circulation*. 2017;135:1612–1616.
136. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, Mueller C. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:996–1012.
137. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, Aldous S, Meller B, Tate JR, Reichlin T, Hammett CJ, Zellweger C, Ungerer JPP, Rubini Gimenez M, Troughton R, Murray K, Brown AFT, Mueller M, George P, Mosimann T, Flaws DF, Reiter M, Lamanna A, Haaf P, Pemberton CJ, Richards AM, Chu K, Reid CM, Peacock WF, Jaffe AS, Florkowski C, Deely JM, Than M. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1242–1249.
138. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, Carlton EW, Collinson P, Dupuy AM, Ekelund U, Eggers KM, Florkowski CM, Freund Y, George P, Goodacre S, Greenslade JH, Jaffe AS, Lord SJ, Mokhtari A, Mueller C, Munro A, Mustapha S, Parsonage W, Peacock WF, Pemberton C, Richards AM, Sanchis J, Staub LP, Troughton R, Twerenbold R, Wildi K, Young J. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166:715–724.
139. Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B; Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule-out of acute myocardial infarction: Novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:218–222.
140. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Burge T, Machler P, Corbiere S, Grimm K, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Shrestha S, Flores Widmer D, Fuhrmann J, Hillinger P, Sabti Z, Honegger U, Schaefer L, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Lopez Barbeito B, Martin-Sanchez FJ, Rodriguez-Adrada E, Morawiec B, Kaweckí D, Ganovska E, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Muller C. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017;135:1597–1611.
141. Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:212–217.
142. Jaffe AS, White H. Ruling-in myocardial injury and ruling-out myocardial infarction with the European Society of Cardiology (ESC) 1-hour algorithm. *Circulation*. 2016;134:1542–1545.
143. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AHB, Gilbertson D, Brunelli SM, Young A, Ler R, Apple FS. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem*. 2016;62:631–638.
144. DeFilippi CF, Herzog CA. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2017;63:59–65.
145. Neeland JJ, Drazner MH, Berry JD, Ayers CR, DeFilippi C, Seliger SL, Nambi V, McGuire DK, Omland T, de Lemos JA. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:187–195.
146. Biner M, Mueller M, Vafaie M, Jaffe AS, Widera C, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:314–322.
147. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Samtani RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139–e228.
148. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER, French WJ, Granger CB, Roe MT. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram. *Circulation*. 2013;128:352–359.
149. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1411–1421.
150. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:2128–2135.
151. de Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med*. 2008;359:2071–2073.
152. de Winter RW, Adams R, Verouden NJW, de Winter RJ. Precordial junctional ST-segment depression with tall symmetric T-waves signifying proximal LAD occlusion, case reports of STEMI equivalence. *J Electrocardiol*. 2016;49:76–80.
153. de Zwaan C, Bèar FWHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J*. 1982;103:730–736.
154. Wong CK, Gao W, Stewart RA, Benatar J, French JK, Aylward PE, White HD; HERO-2 Investigators. aVR ST elevation: An important but neglected sign in ST elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:1845–1853.
155. 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 V7-9: "Hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:748–753.
156. Wong CK, White HD. Patients with circumflex occlusions miss out on reperfusion: How to recognize and manage them. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:327–330.
157. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: Sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1273–1279.
158. Deluigi CC, Ong P, Hill S, Wagner A, Kispert E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *Int J Cardiol*. 2013;165:100–106.
159. Biagini E, Pazzi C, Olivetto I, Musumeci B, Limongelli G, Boriani G, Pacileo G, Mastromarino V, Reggiani MLB, Lorenzini M, Lai F, Bernardini A, Mingardi F, Rosmini S, Resciniti E, Borghi C, Autore C, Cecchi F, Rapezzi C. Usefulness of electrocardiographic patterns at presentation to predict long-term risk of cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118:432–439.
160. Guerra F, Rrapaj E, Pongetti G, Fabbrizioli A, Pelizzoni V, Giannini I, Aschieri D, Costantini C, Capucci A. Differences and similarities of repolarization patterns during hospitalization for takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;112:1720–1724.
161. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, Podolsky SA, Hackel DB. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: Retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation*. 1977;55:279–285.
162. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation*. 1971;43:428–436.
163. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2009;120:2529–2540.
164. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesaniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: An analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J*. 2010;31:92–99.
165. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:1011–1020.
166. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS; GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med*. 1996;334:481–487.
167. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa EB, Pinsky SL, Wagner GS, Califf RM, Barbagelata A. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: From falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *Am Heart J*. 2013;166:409–413.
168. Widimsky P, Roháč F, Stásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlávek J, Král A, Mrázek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bílková D, Fischerová M, Vondrák K, Maly M, Lorencová A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: Should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J*. 2012;33:86–95.
169. Brandt RR, Hammill SC, Higano ST. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction during ventricular pacing. *Circulation*. 1998;97:2274–2275.
170. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1042–1047.

171. Androulakis A, Azaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stogiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1909–1911.
172. Vakili K, Gandhi S, Abidi KS, Tholakanahalli V, Sharma A, Zaharova M, Madlon-Kay R. Deep T-wave inversions: Cardiac ischemia or memory? *J Cardiovasc Dis*. 2014;2:116–119.
173. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, Gutberlet M, Hundley WG, Jerosch-Herold M, Kuijpers D, Kwong RK, Nagel E, Lerakis S, Oshinski J, Paul JF, Underwood R, Wintersperger BJ, Rees MR. Assessment of acute myocardial infarction: Current status and recommendations from the North American Society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:7–24.
174. Scirica BM. Acute coronary syndrome: Emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1403–1415.
175. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:284–299.
176. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*. 2005;23:531–539.
177. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, de Maria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32:272–283.
178. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. *Eur Heart J*. 1997;18:330–339.
179. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR, Houle HC, Klein AL, Knoll P, Lang RM, Lindner JR, McCulloch ML, Metz S, Mor-Avi V, Pearlman AS, Pellikka PA, DeMars Plambeck N, Prater D, Porter TR, Sahn DJ, Thomas JD, Thomenius KE, Weissman NJ. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:455–464.
180. O'Connor MK, Hammell T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med*. 1990;17:69–76.
181. Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:92–100.
182. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, Lindner JR, Wu JC, Kraitchman DL, Fayad ZA, Sinusas AJ. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:56–70.
183. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, Bengel FM. Multimodality imaging of myocardial injury and remodeling. *J Nucl Med*. 2010;51:107S–121S.
184. Taegtmeyer H. Tracing cardiac metabolism in vivo: One substrate at a time. *J Nucl Med*. 2010;51:80S–87S.
185. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:1–16.
186. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:237–243.
187. Locca D, Bucciarelli-Ducci C, Ferrante G, La Manna A, Keenan NG, Grasso A, Barlis P, del Furia F, Prasad SK, Kaski JC, Pennell DJ, di Mario C. New universal definition of myocardial infarction applicable after complex percutaneous coronary interventions? *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:950–958.
188. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:582–590.
189. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: Randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:16–26.
190. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1217–1226.
191. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjian S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrotsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299–308.
192. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, Nagurney JT, Udelson JE, Hoffmann U, Ferencik M. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: Results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:684–692.
193. Ferencik M, Liu T, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Pope JH, Truong QA, Udelson JE, Peacock WF, White CS, Woodard PK, Fleg JL, Nagurney JT, Januzzi JL, Hoffmann U. hs-Troponin I followed by CT angiography improves acute coronary syndrome risk stratification accuracy and workup in acute chest pain patients: Results from ROMICAT II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1272–1281.
194. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1756–1776.
195. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medical products. EMA/CHMP/50549/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC5000203804.pdf (25 Feb 2016).
196. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, Solomon SD, Marler JR, Teerlink JR, Farb A, Morrow DA, Targum SL, Sila CA, Hai MTT, Jaff MR, Joffe HV, Cutlip DE, Desai AS, Lewis EF, Gibson CM, Landray MJ, Lincoff AM, White CJ, Brooks SS, Rosenfield K, Domanski MJ, Lansky AJ, McMurray JVV, Tcheng JE, Steinhubl SR, Burton P, Mauri L, O'Connor CM, Pfeffer MA, Hung HJM, Stockbridge NL, Chaitman BR, Temple RJ; Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI). 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation*. 2018;137:961–972; *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1021–1034.
197. Leening MJ, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Wittteman JC. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: The Rotterdam Study. *Heart*. 2010;96:1458–1462.
198. Karnegis JN, Matts J, Tuna N. Development and evolution of electrocardiographic Minnesota Q-QS codes in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1985;110:452–459.
199. Goyal A, Gluckman TJ, Tcheng JE. What's in a Name? The New ICD-10 (10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) codes and type 2 myocardial infarction. *Circulation*. 2017;136:1180–1182.
200. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsel E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom A. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in 4 US communities, 1987–2008. *Circulation*. 2012;125:1848–1857.
201. Luepker R, Duval S, Jacobs D, Smith L, Berger A. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiol*. 2011;21:824–829.