

Editorial

Infarto de miocardio periintervención: si no se mira la temperatura, no se puede detectar la fiebre



Peri-procedural Myocardial Infarction: If You Don't Take a Temperature, You Can't Find a Fever

Philip D. Adamson y Nicholas L. Mills*

British Heart Foundation/University/Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido

Historia del artículo:

On-line el 12 de julio de 2016

Desde la aparición del informe de la Organización Mundial de la Salud de 1979¹, los criterios diagnósticos del infarto de miocardio (IM) han estado en continua evolución. A lo largo de los años se ha ido haciendo hincapié de manera creciente en los indicadores bioquímicos de la necrosis miocárdica (—inicialmente la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) y más tarde la troponina cardiaca (cTn)—), al tiempo que los avances tecnológicos han introducido en la práctica clínica métodos de análisis cada vez más sensibles. Cuando hay sospecha de síndrome coronario agudo, la evidencia existente indica claramente que incluso un aumento pequeño de la cTn por encima del límite superior de referencia (LSR) del percentil 99 tiene importantes consecuencias diagnósticas y pronósticas^{2,3}. Por consiguiente, el percentil 99 ha pasado a ser el umbral diagnóstico recomendado para el IM espontáneo o de tipo 1⁴.

Se ha dado por supuesto que existe una asociación pronóstica similar en el contexto de la necrosis miocárdica tras una intervención coronaria percutánea (ICP), en la cual el mecanismo de liberación de los biomarcadores puede estar relacionado con complicaciones identificadas u ocultas, como las de disección coronaria, trombosis del *stent*, oclusión de una rama colateral, espasmo vascular o embolización aterotrombótica. A primera vista, esta suposición parece legítima; la experiencia inicial adquirida con la angioplastia se asoció con unas tasas significativas de estas complicaciones coronarias agudas y estos episodios fueron una causa importante de morbilidad y mortalidad⁵. Diversos estudios han descrito que el aumento de la concentración de CK-MB tras la angioplastia mostraba una asociación con la mortalidad a largo plazo, incluso en ausencia de síntomas isquémicos o alteraciones del electrocardiograma periintervención⁶. Sin embargo, la inclusión de pacientes tanto con enfermedad coronaria aguda como con una enfermedad estable, el ajuste incompleto respecto a las

características clínicas basales y las diferencias en los métodos de análisis y en los umbrales diagnósticos utilizados han impedido llegar a conclusiones definitivas en cuanto a las consecuencias clínicas de la necrosis miocárdica tras una intervención coronaria.

Sin tener en cuenta esta falta de certeza, un documento de consenso publicado en 2000 por el comité conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y el *American College of Cardiology* (ESC/ACC) recomendó la determinación sistemática de la cTn antes y después de la ICP y aconsejó utilizar el mismo umbral diagnóstico (el LSR del percentil 99) para el IM espontáneo y el IM asociado con una intervención⁷. Muchos estudios posteriores han revelado que los aumentos de la concentración de cTn asociados con una intervención eran frecuentes y se presentaban hasta en una tercera parte de los casos, pero con frecuencia no se observaba un vínculo claro entre los aumentos de pequeña magnitud y la evolución clínica a largo plazo⁸⁻¹² si bien los aumentos superiores, en especial los de la CK-MB, mostraban mayor valor discriminatorio^{13,14}. La guía se modificó teniendo en cuenta estas evidencias. Aunque se reconoce el carácter arbitrario de cualquier umbral, el diagnóstico de un IM asociado con la intervención, o IM de tipo 4a, requiere ahora unas concentraciones de cTn $\geq 5 \times$ el LSR en los pacientes que presentan concentraciones inferiores al LSR antes de la intervención (tabla 1). Un aspecto crucial es el hecho de que las guías exigen actualmente otros criterios adicionales, como los síntomas, los cambios en el electrocardiograma o la evidencia de infarto en exploraciones de diagnóstico por la imagen para establecer un diagnóstico de IM asociado con la intervención⁴. Sin embargo, continúa habiendo discrepancias y la oposición a este planteamiento está liderada sobre todo por la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* (SCAI), que propone que el problema está en los umbrales de los biomarcadores elegidos. En sus definiciones sobre diagnósticos recientemente publicadas, exige un aumento de la CK-MB hasta $\geq 10 \times$ el LSR, o de la cTn hasta $\geq 70 \times$ el LSR, sin ningún requisito de evidencia clínica adicional respecto a la isquemia miocárdica o el infarto⁶. En este caso, se prefiere la determinación de la CK-MB a la de la cTn y el umbral se reduce a la mitad cuando hay ondas Q patológicas de nueva aparición después de la intervención. Al igual que ocurre con la guía de ESC/ACC, los umbrales solo son válidos cuando los biomarcadores basales han sido normales.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.023>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:746-53.

* Autor para correspondencia: British Heart Foundation/University Centre for Cardiovascular Science, Chancellor's Building, University of Edinburgh, Edimburgo EH16 4SB, Reino Unido.

Correo electrónico: nick.mills@ed.ac.uk (N.L. Mills).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.035>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Evolución de las definiciones de infarto de miocardio periintervención

Definición	Año	Recomendación para la obtención de muestras	Umbral diagnóstico de biomarcadores		Manifestaciones clínicas indicativas
			Con valores basales normales	Si los valores basales están elevados	
Primera definición universal ⁷	2000	Momento basal, 6-8 h y 24 h después de la ICP	cTn > LSR percentil 99 (preferido) CK-MB > LSR percentil 99 (alternativo)	No definido	No requerido
Segunda definición universal ¹⁵	2007	Momento basal 6-12 h y 18-24 h después de la ICP	cTn > 3 × LSR percentil 99 (preferido) CK-MB > 3 × LSR percentil 99 (alternativo)	≥ 20% de aumento de cTn cuando las concentraciones basales son estables o están disminuyendo	No requerido
Tercera definición universal ⁴	2012	Momento basal, 3-6 h y facultativamente 12 h después de la ICP*	cTn > 5 × LSR percentil 99 (preferido) CK-MB > 5 × LSR percentil 99 (alternativo)	≥ 20% de aumento de cTn cuando las concentraciones basales son estables o están disminuyendo	a) evidencia de isquemia prolongada (≥ 20 min) indicada por un dolor torácico prolongado; b) alteraciones isquémicas del ST u ondas T patológicas de nueva aparición; c) evidencia angiográfica de una complicación que limita el flujo, como pérdida de permeabilidad de una rama colateral, flujo lento persistente o ausencia de restablecimiento del flujo, embolización, y d) evidencia de pérdida de miocardio viable de nueva aparición o de anomalía del movimiento de la pared regional de nueva aparición en exploraciones de diagnóstico por la imagen
Documento de consenso de la SCAI ⁶	2013	Momento basal, dos veces en las 24 h siguientes a la ICP	CK-MB ≥ 10 × LSR percentil 99 (preferido) cTn ≥ 70 × LSR percentil 99 (alternativo)	La CK-MB (o la cTn) aumenta con el mismo incremento absoluto (es decir, CK-MB ≥ 10 × LSR, cTn ≥ 70 × LSR) respecto al valor previo a la intervención más reciente (se requieren signos ECG adicionales si no se ha demostrado que los valores basales de los biomarcadores fueran estables o estuvieran disminuyendo)	CK-MB ≥ 5 × (o cTn ≥ 35 ×) LSR percentil 99 en presencia de ondas Q patológicas de nueva aparición en ≥ 2 derivaciones contiguas, o de un BRIHH de nueva aparición

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz; CK-MB: isoenzima MB de la creatinina; cTn: troponina específica cardíaca; ECG: electrocardiograma; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; LSR: límite superior de referencia; SCAI: Society for Cardiovascular Angiography and Intervention.

* La guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre revascularización miocárdica no hace ninguna recomendación respecto a la determinación sistemática de biomarcadores después de la ICP.

En el contexto de este debate, en su artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Ndrepepa et al¹⁶ realizan un análisis retrospectivo de 3.463 pacientes tratados con ICP electiva por enfermedad coronaria estable con objeto de determinar el valor pronóstico de los aumentos de la cTn aparecidos con la intervención. Los autores utilizaron el análisis de la cTnT de alta sensibilidad (TnTas) con un límite inferior de detección de 5,0 ng/l y un LSR de percentil 99 de 14 ng/l. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la intervención y se realizaron luego nuevas determinaciones seriadas a las 6, 12 y 24 h en todos los pacientes. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa con una mediana de seguimiento de alrededor de 15 meses. En total, en casi el 80% de la cohorte se observaron concentraciones máximas de cTnT superiores al LSR. Se compararon los 3 grupos siguientes, estratificados según la concentración máxima de troponina T: grupo 1 con TnTas ≤ LSR (n = 742; 21,4%), grupo 2 con TnTas > LSR, pero ≤ 5 × LSR (n = 1.928; 55,7%), y grupo 3 con TnTas > 5 × LSR (n = 793; 22,9%). Tal vez no sea extraño que el análisis bivariado identificara una correlación entre la TnTas tras la intervención y un aumento de la mortalidad. Sin embargo, es importante señalar que la carga de enfermedad coronaria y la complejidad de la intervención fueron factores predictivos potentes de los aumentos de la concentración de cTn T tras la intervención y que en el análisis

multivariable, con un ajuste respecto a estos factores de confusión, los aumentos de la concentración de cTnT tras la intervención no tuvieron valor predictivo respecto a la mortalidad.

Este estudio tiene varias limitaciones que es preciso señalar. Dado su diseño, se trata de una población de bajo riesgo y, por consiguiente, con un número bajo de episodios (56 muertes, 1,6%, con una mediana de seguimiento de 15 meses), por lo cual tiene una potencia estadística insuficiente para el número de variables incluidas en los modelos de regresión. Otro aspecto que aumenta el riesgo de error de tipo II aunque presumiblemente con la intención de reducir al mínimo el riesgo de sesgo, es que Ndrepepa et al presentaran la mortalidad por cualquier causa y no la mortalidad cardiovascular. Es improbable que los aumentos de la concentración de cTn relacionados con la intervención pudieran predecir las muertes debidas a causas no cardiovasculares, por lo que hubiera sido útil que aportaran estimaciones bivariadas tanto de la mortalidad por cualquier causa como de la mortalidad cardiovascular. Otro punto débil es la posibilidad de que los clínicos introduzcan un sesgo de tratamiento si se parte del supuesto de que conocían las concentraciones de cTn cuando se dispuso de ellas, con lo que se habría tratado a los pacientes con un aumento de los valores de cTn de modo distinto que a los pacientes que no presentaron este aumento. Por último, aunque por definición los

pacientes del grupo 3 cumplían los criterios bioquímicos actuales del IM de tipo 4a, no está claro cuántos de estos pacientes cumplían los requisitos adicionales para establecer este diagnóstico. Cabe asumir que fue relativamente poco frecuente, dado que la incidencia de flujo de grado TIMI ≤ 2 después de la ICP fue de solo el 2% y solo se observaron ondas Q de nueva aparición en el 0,2% de los casos. No obstante, esta omisión hace que resulte más difícil extraer conclusiones sólidas respecto a la validez clínica de las guías actuales.

A pesar de estas limitaciones, se debe felicitar a los autores por los diversos puntos fuertes que presenta su artículo. En primer lugar, es uno de los primeros estudios en que se aborda esta cuestión mediante un análisis de la cTn de alta sensibilidad. Esto tiene especial mérito si se considera el conjunto creciente de evidencias que indican que las concentraciones de cTn previas a la ICP tienen un valor pronóstico independiente de otras variables clínicas o relacionadas con la intervención. Mediante el empleo de un ensayo que tiene mayor precisión en valores del LSR, se pudo definir con exactitud la población con valores basales normales. De igual modo, al exigir que los pacientes tuvieran síntomas estables durante al menos 2 meses antes de la intervención, los autores evitaron el problema de algunos estudios anteriores que pueden haber incluido a pacientes inestables a pesar de que sus concentraciones de biomarcadores anteriores a la intervención se encontraran dentro de los límites normales. En esos pacientes, las concentraciones de troponina podrían haber estado por encima del LSR si se hubiera utilizado un análisis de alta sensibilidad o es posible que no se hayan alcanzado aún las concentraciones máximas de cTn¹⁷. Por último, al realizar un análisis multivariable con un ajuste respecto a las características demográficas, anatómicas y de la intervención basales que tienen una importancia pronóstica conocida (tabla 2), se evita la falacia de razonamiento de *post hoc ergo propter hoc* (después de esto, por lo tanto, a consecuencia de esto).

¿Cómo deben interpretarse estas observaciones en el marco de la investigación previa? De forma resumida, las observaciones realizadas en el presente estudio son coherentes con la mayoría de los estudios anteriores a pesar de que se aprecian algunas discrepancias. Muchos estudios previos respaldan la conclusión de que los aumentos de pequeña magnitud de las concentraciones de cTn después de una ICP son frecuentes y tienen un valor pronóstico independiente desdeñable^{9,11}. En los casos en que los investigadores han publicado resultados que contradicen esta afirmación, los estudios no han excluido de manera rigurosa a los pacientes con concentraciones basales elevadas o en las cuales existía la posibilidad de que continuase aumentando^{18,19}. Parece claro que la lesión del miocardio anterior a la intervención es un marcador pronóstico mucho más potente y en esos pacientes no es posible atribuir de manera definitiva el aumento posterior de la concentración del biomarcador a un fenómeno periintervención⁸. En el resto de estudios que relacionan los biomarcadores elevados con una mala evolución a largo plazo, no se ha utilizado ningún ajuste para los factores de confusión derivados del riesgo basal, la

carga de la enfermedad y la complejidad de la intervención^{20–23}. Sin embargo, en última instancia, se puede añadir que el presente estudio no descarta el posible valor pronóstico de un aumento más marcado de la concentración de cTn, por ejemplo, por encima de los umbrales que defiende la guía de la SCAI y, si se sospechan complicaciones de la intervención, la determinación de los biomarcadores continúa siendo un instrumento diagnóstico vital. Sin embargo, fuera de este contexto de alto riesgo, la identificación sistemática de la lesión miocárdica periintervención no parece que aporte beneficio alguno.

Las observaciones del presente estudio, junto con la evidencia ya existente, tienen algunas consecuencias de posible interés:

1. La concentración de cTn después de la intervención no es un indicador fiable de la calidad de la asistencia en la ICP. Como se señala en el documento de consenso de la SCAI, la introducción del análisis de biomarcadores más sensibles ha aumentado la incidencia del IM de tipo 4a a pesar de la mejora de los resultados de la ICP⁶. Dada la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y la falta de uniformidad en el registro de los biomarcadores previos y posteriores a la intervención, no es apropiado intentar utilizar estos valores como indicadores de la calidad. Tal vez al reconocer este hecho, la guía actual de la ESC sobre la revascularización miocárdica ha eliminado la recomendación anterior de realizar análisis de forma sistemática tras la ICP²⁴.
2. Los ensayos clínicos que incorporan el IM asociado con la intervención en los objetivos de valoración combinados deben interpretarse con precaución. Esto es esencial dada la frecuencia con la cual se presentan cambios de pequeña magnitud en los biomarcadores cardíacos tras la ICP y la probabilidad de que ello oculte la influencia real de un nuevo tratamiento en resultados de mayor relevancia clínica. En las situaciones en que continúa teniendo utilidad la notificación de estos episodios, es imprescindible aplicar criterios estandarizados y describirlos de forma explícita. Los 2 ensayos FAME –que fueron los primeros en comparar el uso de la reserva fraccional de flujo (RFF) con la angiografía convencional como guía para la ICP, el segundo de ellos con una comparación de la ICP bajo guía de RFF frente al tratamiento médico óptimo (TMO)– aportan un ejemplo ilustrativo a este respecto^{25,26}. Ambos estudios se llevaron a cabo en el contexto de la enfermedad coronaria clínicamente estable y tuvieron un objetivo principal que incluía la muerte, el IM (incluido el tipo 1 y el tipo 4a) y la revascularización, y los dos ensayos mostraron una reducción de este objetivo combinado al utilizar la revascularización bajo guía de RFF. Sin embargo, aunque en ambos ensayos se exigió la obtención de muestras para determinación de biomarcadores después de la ICP con objeto de detectar los posibles IM asociados con la intervención, los valores de corte utilizados para el diagnóstico fueron sustancialmente distintos. En el ensayo FAME-1, el IM espontáneo y el asociado con la intervención se definieron de manera idéntica como una elevación de la CK-MB $\geq 3 \times$ LSR; el IM

Tabla 2
Factores predictivos del infarto de miocardio periintervención

Características clínicas basales	Carga aterosclerótica	Intervención
Edad avanzada	Enfermedad multivasa	Intervención prolongada
Síndrome coronario agudo	Trombo visible	Mayor volumen de contraste
Disfunción ventricular izquierda	Lesiones largas	Oclusión de rama colateral
Antecedentes de tabaquismo	Lesiones de bifurcación	Stents múltiples
Infarto de miocardio previo	Oclusiones totales crónicas	Embolización distal/ausencia de restablecimiento del flujo
		Aterectomía por rotablación
		Intervención con injerto venoso

asociado con la intervención constituyó alrededor de una tercera parte del total de episodios y hubo pocas diferencias entre los grupos de tratamiento. En cambio, el FAME-2 adoptó unos criterios diagnósticos divergentes de tal manera que el IM de tipo 4a requería un aumento de 10 veces en la CK-MB mientras que el de tipo 1 podía determinarse con la CK-MB o la troponina utilizando como umbral diagnóstico el LSR. El análisis inicial no mostró ninguna diferencia global en cuanto a las tasas de IM, pero en un análisis clave posterior se observó que, mientras que las tasas de IM aumentaban de manera predecible en el grupo de ICP en un plazo de 7 días tras la aleatorización, este patrón se invertía luego a lo largo de los 2 años posteriores. En cambio, si el ensayo FAME-2 hubiera mantenido el umbral menos estricto del ensayo anterior, es del todo concebible que el aumento resultante de la incidencia del IM de tipo 4a hubiera sido de magnitud suficiente para eliminar toda diferencia en cuanto al objetivo principal. Es muy probable que las discrepancias en la clasificación diagnóstica del IM asociado con la intervención influyan en los resultados de los ensayos clínicos actuales y futuros.

- Una lesión miocárdica periintervención no es equivalente a un IM espontáneo. En primer lugar, el grado de necrosis miocárdica suele ser mínimo en el contexto pos-ICP y es improbable que cause de por sí un compromiso de la función ventricular. Además, un factor crucial que explica los episodios recurrentes tras un IM de tipo 1 es la existencia de un proceso aterógeno persistente y sistémico; este mecanismo tiene poca relación con el ataque aislado causante de los episodios de tipo 4a. Bangalore et al²⁷ exploraron estos conceptos en un amplio metanálisis de 12 ensayos clínicos de comparación de la ICP con el TMO en la enfermedad coronaria estable, con un total de 37.548 pacientes-año de seguimiento. Estos autores observaron que la ICP, en comparación con el TMO solo, se asociaba con una reducción significativa de las tasas de IM de tipo 1 espontáneo a costa de un aumento de los episodios asociados con la intervención sin que hubiera una diferencia global en cuanto a la incidencia del total de IM. Lo más intrigante es que la estimación puntual de la mortalidad fue paralela a la reducción de los IM espontáneos y no los IM asociados con la intervención. A pesar del dicho de que correlación no significa causalidad, estas observaciones justifican nuevamente nuestra creencia de que el IM de tipo 1 y el de tipo 4a tienen una relevancia clínica diferente.

Como ocurre siempre en la investigación clínica, quedan preguntas sin responder: ¿mejoraría el valor pronóstico de la cTn posintervención si se aplicara un umbral diagnóstico más elevado?; dada la trascendencia pronóstica incierta del IM de tipo 4a, ¿cómo debe influir este diagnóstico en las decisiones terapéuticas?; ¿puede establecerse este diagnóstico en el contexto de un síndrome coronario agudo?; ¿deben determinarse de forma sistemática las concentraciones de troponina antes de la intervención y cuáles son las consecuencias clínicas de que los valores estén elevados?

Respecto a la cuestión de los umbrales, de hecho, algunos investigadores han descrito un aumento del riesgo con los valores progresivamente superiores de la concentración de biomarcadores^{14,18}. La evidencia que respalda esta observación procede de un estudio en que se identificó un valor de corte diagnóstico óptimo para la cTn de $112,5 \times \text{LSR}$ (o un valor de CK-MB superior a $2,6 \times \text{LSR}$) cuando se empleó la captación tardía de contraste de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca como dato para determinar el IM periintervención²⁸. Cabe argumentar que cualquier IM demasiado pequeño para ser identificado en la resonancia magnética cardíaca es demasiado pequeño para que tenga relevancia clínica y este parece ser el punto de vista adoptado por la SCAI. Sin embargo, en contra de este argumento, un

metanálisis de 6 ensayos del tratamiento con *stents* ha indicado que ni siquiera los aumentos considerables de la CK-MB ($> 8 \times \text{LSR}$) pronosticaron la mortalidad si no se había identificado una complicación de la intervención²⁹. Es preciso reconocer que cualquier umbral que se elija es de naturaleza arbitraria y se continúa pensando que el IM de tipo 4a, al reflejar un ataque transitorio a diferencia del proceso continuado de la inflamación sistémica y la vulnerabilidad de la placa, tiene poco en común con el IM espontáneo de tipo 1.

El concepto de IM periintervención ha evolucionado de manera importante a lo largo de las 2 últimas décadas, pero los umbrales diagnósticos continúan siendo arbitrarios y están abiertos al debate. Ndrepepa et al han echado más leña al debate sobre si un diagnóstico de este tipo tiene valor clínico o es simplemente un indicador de la complejidad anatómica y de la intervención. Abordar estas incertidumbres es importante, dada su posible influencia en los resultados de los ensayos clínicos y en las medidas de la calidad asistencial. Adoptar la perspectiva que aportan los análisis de cTn de alta sensibilidad con la intención de reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las ICP es un objetivo admirable. Sin embargo, en última instancia se necesitarán nuevos trabajos antes que se pueda concluir que la determinación de la «temperatura» del corazón puede ser útil para abordar la fiebre de este órgano.

FINANCIACIÓN

N.L. Mills disfruta de una beca de *Senior Clinical Research Fellowship* concedida por la *British Heart Foundation* (FS/16/4/32023). P.D. Adamson cuenta con el apoyo económico de la *Edinburgh and Lothians Health Foundation* (50-534).

CONFLICTO DE INTERESES

N.L. Mills ha sido consultor de Abbott Laboratories, Roche, Singulex y Beckman-Coulter.

BIBLIOGRAFÍA

- The Joint International Society, Federation of Cardiology/World Health Organization task force. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59:607-9.
- Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:g7873.
- Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2011;305:1210-6.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
- De Feyter PJ, De Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1994;127:643-51.
- Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. 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;62:1563-70.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
- Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J*. 2006;27:1061-9.
- Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004;93:18-23.

10. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:431–5.
11. De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L, Syed AI, Collins SD, Ben-Dor I, et al. Prognostic significance of small troponin I rise after a successful elective percutaneous coronary intervention of a native artery. *Am J Cardiol.* 2009;103:639–45.
12. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes Jr DR. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:10–9.
13. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation.* 2001;104:642–7.
14. Lindsey JB, Kennedy KF, Stolker JM, Gilchrist IC, Mukherjee D, Marso SP, et al. Prognostic Implications of Creatine Kinase-MB Elevation After Percutaneous Coronary Intervention: Results From the Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) Registry. *Circ Cardiovascular Interventions.* 2011;4:474–80.
15. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525–38.
16. Ndrepepa G, Braun S, Cassese S, Mayer K, Lohaus R, Lahmann AL, et al. Valor pronóstico de la troponina T de alta sensibilidad tras intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria estable. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:746–53.
17. Chatterjee S, Kim J, Dahhan A, Choudhary G, Sharma S, Wu WC. Use of high-sensitivity troponin assays predicts mortality in patients with normal conventional troponin assays on admission—insights from a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2013;36:649–53.
18. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, Kleiman NS, Yen CH, Saucedo JF, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2012;172:502–8.
19. Feldman DN, Minutello RM, Bergman G, Moussa I, Wong SC. Relation of troponin I levels following nonemergent percutaneous coronary intervention to short- and long-term outcomes. *Am J Cardiol.* 2009;104:1210–5.
20. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:1020–30.
21. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71:318–24.
22. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM.* 2009;102:369–78.
23. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:477–86.
24. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014;35:2541–619.
25. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van' t Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–24.
26. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1208–17.
27. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;127:769–81.
28. Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, et al. Accuracy of Myocardial Biomarkers in the Diagnosis of Myocardial Infarction After Revascularization As Assessed by Cardiac Resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:2202–8.
29. Jeremias A, Baim DS, Ho KK, Chauhan M, Carrozza Jr JP, Cohen DJ, et al. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1210–4.