

Influência do Gênero no Valor Prognóstico da Troponina I Após Angioplastia Coronariana Eletiva

Influence of Gender on the Prognostic Value of Troponin I After Elective Percutaneous Coronary Interventions

Julio Cesar Vieira Braga, Almir Galvão Vieira Bitencourt, Marianna Deway Andrade, Roque Aras Junior, José Péricles Esteves
Hospital Português - Salvador, BA

OBJETIVO

Avaliar a associação entre níveis de troponina I (TnI) em pacientes submetidos, eletivamente, a intervenções coronárias percutâneas (ICP) com ocorrência de eventos cardíacos adversos (ECA) no seguimento de 6 meses.

MÉTODOS

No período de um ano, foram selecionados consecutivamente 111 pacientes submetidos a ICP eletiva, com angina estável (AE), instável (AI) ou isquemia silenciosa (IS), assintomáticos por mais de 72 horas antes do procedimento. As dosagens de TnI foram realizadas entre 8 e 24 horas após a ICP. Cada paciente foi contatado por telefone, após seis meses, e questionado quanto à ocorrência de ECA, definidos como morte, infarto do miocárdio, nova revascularização e recorrência de isquemia.

RESULTADOS

Ocorreu elevação de TnI em 24 (21,6%) pacientes após a ICP, independente de características clínicas e complicações do procedimento. O surgimento de eventos foi mais freqüente em quem apresentou elevação de TnI: 66,7 vs. 42,5% (RR=1,57; IC95%=1,08-2,28). Este risco parece ser maior nos subgrupos de gênero feminino e naqueles com diagnóstico prévio de AI. Após análise multivariada, apenas gênero se confirmou como co-variável modificadora de efeito com risco de ECA maior em mulheres com elevação de TnI (OR=7,22. IC95%=1,4 -36,9) e similar em homens (OR=1,26. IC95%=0,35-4,55).

CONCLUSÃO

Elevação de TnI foi freqüentemente encontrada após ICP e é um fator associado ao surgimento de ECA a médio prazo. Entretanto, quando ajustada para outras variáveis, este efeito só se manteve em pacientes do gênero feminino.

PALAVRAS-CHAVE

Troponina, intervenção coronária percutânea, prognóstico.

OBJECTIVE

To evaluate the association between troponin I concentrations (TnI) in patients submitted to elective percutaneous coronary interventions (PCI) and adverse coronary events (ACE) during a six month follow-up period.

METHODS

One hundred and eleven patients who had been submitted to an elective PCI were consecutively selected during a one year timeframe. The patients had stable angina (SA), unstable angina (UA) or silent ischemia (SI) and were asymptomatic for at least 72 hours before the procedure. TnI concentrations were measured between 8 and 24 hours after the PCI. Each patient was contacted by telephone six months later and interviewed regarding ACE which were defined as death, myocardial infarction, new revascularization and recurrent ischemia.

RESULTS

Twenty-four patients showed elevated concentrations of TnI (21.6%) after the PCI regardless of clinical characteristics or procedure complications. Those who presented elevated TnI concentrations had higher event rates: 66.7 vs. 42.5% (RR=1.57; CI 95%=1.08-2.28). This risk seems to be higher in the subgroups of females and patients with a previous diagnosis of unstable angina. Multivariate analysis confirmed that gender was the only effect modifying co-variable associated with ACE risk, which is higher for females with elevated TnI concentrations (OR=7.22; CI 95%=1.4 -36.9) and unaltered for males (OR=1.26; CI 95%=0.35-4.55).

CONCLUSION

Elevated TnI concentrations were a common occurrence after PCI and is a factor related to the development of ACE in the mid term. However, when adjusted for other variables, this effect is only maintained in female patients.

KEY WORDS

Troponin, percutaneous coronary intervention, prognosis.

O procedimento de intervenção coronária percutânea (ICP) está freqüentemente associado à ocorrência de necrose miocárdica mínima ou microinfartos, detectados na maioria das vezes apenas pela elevação dos níveis séricos de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica¹⁻⁵. Esses pequenos infartos decorrem principalmente de microembolizações durante o procedimento^{6,7}.

Publicações recentes trazem resultados controversos quanto ao valor prognóstico dessas lesões miocárdicas mínimas, em relação à ocorrência de eventos após a realização da ICP⁸⁻¹⁰. Por outro lado, o valor prognóstico de elevações, mesmo que mínimas, dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, no cenário das síndromes coronarianas agudas (SCA), já está muito bem demonstrado¹¹. Estudos anteriores mostraram que elevações no nível da isoforma cardíaca da enzima creatina-quinase (CK-MB) têm relevância prognóstica após ICP, porém apenas quando a elevação é de pelo menos 3 vezes o valor normal^{12,13}. As troponinas cardíacas (TnI e TnT) são consideradas de maior especificidade e sensibilidade do que a CK-MB¹³⁻¹⁵ e encontram-se elevadas em aproximadamente 13 a 48% dos pacientes submetidos a ICP^{7,16,17}. A elevação ou re-elevação de TnI após ICP, nas SCA, está associada a maior risco de surgimento de eventos cardiovasculares a médio e longo prazo^{5,10,18}. No entanto, quando a ICP é realizada eletivamente, essa associação ainda é incerta¹⁹⁻²¹.

Nosso objetivo é avaliar se os níveis de TnI após a realização de ICP eletiva se associam à ocorrência, após a alta hospitalar, de eventos cardíacos adversos (ECA) definidos como morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), nova revascularização ou isquemia recorrente, no seguimento de 6 meses.

MÉTODOS

Durante o período de julho de 2000 a agosto de 2001, foram incluídos consecutivamente pacientes admitidos em uma unidade coronariana após a realização de ICP eletiva que apresentavam diagnóstico prévio de angina estável (AE), isquemia miocárdica silenciosa (IS) ou angina instável (AI) sem intercorrências por mais de 72 horas antes do procedimento. Foram excluídos pacientes com IAM há menos de 15 dias ou com dosagem de TnI elevada nas 48 horas antes do procedimento. Os procedimentos de ICP foram realizados por equipe de profissionais com larga experiência neste tipo de evento, ficando a cargo dos mesmos a indicação de implante de *stents*.

Todos os indivíduos foram submetidos a dosagens de TnI entre 8 e 24 horas após a realização da ICP. As dosagens foram feitas através da técnica de quimioluminescência (DPC - *Diagnostics Products Corporation*, Los Angeles, Califórnia, USA). No caso de mais de uma dosagem, selecionamos o valor mais elevado como referência. Elevação anormal da TnI foi considerada acima de 1,0 ng/dl, valor definido pelo fabricante como critério diagnóstico de IAM.

Para cada paciente incluído no estudo foi preenchido um questionário-padrão contendo características clínicas. Os dados angiográficos foram analisados por observador único, cego para as características clínicas e laboratoriais dos pacientes. Consideramos uma lesão complexa para ICP aquela que, à avaliação angiográfica, apresentava imagem sugestiva de presença de trombos, dissecação ou envolvimento de ramos antes da intervenção. Após o procedimento, foi observada a ocorrência das seguintes complicações: oclusão aguda, dissecação e oclusão de ramos. O seguimento dos pacientes foi feito através de contato telefônico, por entrevistador treinado. Todos os pacientes consentiram, por telefone, em participar da pesquisa. As informações sobre ECA foram fornecidas pelo próprio paciente, ou substituto que dispusesse das mesmas, nos períodos de um, três e seis meses após a data da ICP. Isquemia miocárdica documentada foi considerada, quando algum teste isquêmico, ou Holter, documentava isquemia. Os demais eventos cardíacos adversos, que incluem morte, IAM e nova revascularização miocárdica, seja ela nova ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica, baseavam-se na informação fornecida pelo entrevistado.

Análise estatística - Elevação de TnI foi avaliada como a variável independente principal e a ocorrência de ECA como dependente principal.

Com base em dados teóricos, gênero, idade, complicação imediata ao procedimento foram avaliados como possíveis modificadores do efeito. Além destes fatores, uso de *stents*, complexidade da lesão e diagnóstico de angina instável antes da ICP foram avaliados como possíveis confundidores.

A variável idade não apresentou distribuição normal e foi transformada em categórica e descrita como proporções. Associação entre TnI e co-variáveis foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado.

Associação entre elevação de TnI e eventos cardiovasculares em 6 meses foram calculados para todos os pacientes, estimando o RR bruto (não ajustado) e de forma estratificada em subgrupos de interesse. Nesta etapa, a avaliação de interação foi feita pelo teste de homogeneidade de Mantel-Haenszel; caso $p < 0,20$ a co-variável seria incluída no modelo de regressão logística.

Análise multivariada com regressão logística não condicional foi utilizada para estimativa da OR entre elevação de TnI e eventos com 6 meses. Realizamos análise de interação através do teste da razão de máxima verossimilhança (*log likelihood ratio test*), comparando modelos com e sem termos de interação e análise de confundimento, através da mudança na OR da variável de exposição principal (*percent change in effect*) com eliminação de variáveis, utilizando a estratégia *backward*.

O nível de significância adotado foi de 5% para hipóteses bicaudais. Os dados coletados foram processados no programa STATA 7.

RESULTADOS

A população do estudo foi constituída de 111 pacientes e ocorreu elevação de TnI em 24 (21,6%) deles. *Stents* foram utilizados em 86,4% das intervenções e não apresentaram associação com elevação da TnI. A tabela 1 mostra a distribuição das co-variáveis gênero, idade, diagnóstico prévio à ICP, uso de *stents*, presença de complicação imediata ao procedimento e a variável desfecho principal surgimento de eventos com 6 meses, de acordo com o valor da troponina (normal ou elevado).

Gênero masculino não foi mais freqüente nos pacientes com elevação de TnI (50 vs 49,4% nos pacientes com troponina normal, $p=0,96$), assim como idade ≥ 65 anos (50 vs 44,8%, $p=0,65$), diagnóstico prévio de angina instável (41,7 vs 46,0%, $p=0,71$), uso de *stents* (87,5 vs 87,7%, $p=1,0$) e complicações imediatas ao procedimento (37,5 vs 34,5%, $p=0,78$). O surgimento de ECA em 6 meses foi mais freqüente em quem apresentou elevação de TnI (66,7 vs 42,5%, $p=0,036$). Os ECA em 6 meses em quem apresentou elevação da TnI vs quem não apresentou foram compostos de: óbito

(4,3 vs 0%, $p=0,22$); infarto (17,4 vs 2,5, $p=0,02$); novo procedimento de revascularização (8,7 vs 20,0%, $p=0,35$); comprovação de isquemia em teste isquêmico (50% vs 31,3%, $p=0,07$).

A tabela 2 mostra as medidas de risco associadas à elevação de TnI. A estimativa bruta mostra um risco relativo de eventos maior em quem apresentou elevação de TnI (RR=1,57; IC 95%=1,08-2,28). Este risco parece inicialmente estar maior nos subgrupos de gênero feminino em relação ao masculino (RR=2,04 vs 1,13; MH=0,12) e naqueles com diagnóstico prévio de angina instável (RR=2,15 vs 1,26; MH=0,17). Após análise através de modelos de regressão logística, apenas gênero se confirmou uma co-variável modificadora de efeito.

Conforme demonstrado na tabela 3, a *odds ratio* obtida por regressão logística para eventos em quem apresentou elevação de TnI foi de 2,70 (IC 95%=1,05-6,98). Ao aplicarmos o modelo de regressão logística, gênero foi identificado como modificador do efeito e não encontramos nenhuma outra variável confundidora da associação entre troponina e eventos.

Tabela 1 - Características da população de acordo com o valor da troponina

	Troponina elevada		Troponina Normal		Valor de p
	n	(%)	n	(%)	
Gênero					
Masculino	12	50	43	49,4	0,96
Feminino	12	50	44	50,6	
Idoso					
> 65 anos de idade	12	50,0	39	44,8	0,65
≤ 65 anos de idade	12	50,0	48	55,2	
Diagnóstico prévio de angina instável					
Sim	10	41,7	40	46,0	0,71
Não	14	58,3	47	54,0	
Complicação imediata à ICP					
Sim	9	37,5	30	34,5	0,78
Não	15	62,5	57	65,5	
Uso de <i>stent</i>					
Sim	21	87,5	74	87,1	1,0
Não	3	12,5	11	12,9	
Evento com 6 meses					
Sim	16	66,7	37	42,5	0,036
Não	8	33,3	50	57,5	

DISCUSSÃO

Este estudo, realizado em um único centro, confirma que a elevação de troponinas cardíacas é freqüentemente encontrada após ICP e é um importante fator prognóstico de ECA a médio prazo⁵. Esta elevação ocorreu independente de características angiográficas e de complicações imediatas ao procedimento, achados estes que são motivos de controvérsias até a presente data^{1-4,6,7,12}. Os mecanismos pelos quais a elevação da TnI após o procedimento confere uma maior necessidade

de subsequente revascularização ainda não são evidentes¹⁶.

No seguimento de pacientes após ICP, a combinação dos eventos, incluindo morte cardiovascular, IAM, novo procedimento de revascularização miocárdica e recorrência de isquemia miocárdica, tem sido utilizada com freqüência²². Para definição de recorrência de isquemia são utilizados critérios diferentes, dentre eles recorrência de angina, internação hospitalar por angina ou teste isquêmico demonstrando isquemia. Considera-se o

Tabela 2 - Análise estratificada com teste de homogeneidade para associação entre troponina e eventos cardiovasculares com seis meses

	n	RR	IC 95%	Valor de p
Associação bruta	111	1,57	1,08-	
Sexo				
Masculino	55	1,13	0,59-	
Feminino	56	2,04	1,32-	
Ajustada		1,57	1,08-	
M-H #				0,12
Idade				
≥ 65 anos	48	1,63	0,85-	
< 65 anos	63	1,52	0,98-	
Ajustada		1,59	1,10-	
M-H #				0,92
Diagnóstico de angina				
Sim	50	2,15	1,18-	
Não	61	1,16	0,78-	
Ajustada		1,55	1,06-	
M-H #				0,17
Lesão complexa				
Sim	82	1,38	0,84-	
Não	29	1,94	1,03-	
M-H #		1,56	1,06-	0,41
Complicação				
Sim	39	1,19	0,59-	
Não	72	1,82	1,18-	
Ajustada		1,56	1,08-	
M-H #				0,31

RR- risco relativo; IC 95%=intervalo de confiança de 95%; # método de Mantel-Haenszel pelo STATA com intervalo de confiança e teste de homogeneidade; *valor de p para teste de homogeneidade: através do método de Mantel-Haenszel pelo STATA.

Tabela 3 - Associação entre troponina elevada e eventos com seis meses

	n	OR	IC 95%	Valor de p
Risco relativo	111	1,57	1,08-2,28*	0,036
Odds ratio*	111	2,70	1,05-6,98	0,04
Sexo feminino	56	7,22	1,41-36,96	0,017
Sexo masculino	55	1,26	0,35-4,55	0,72

*obtido através de regressão logística.

último o mais consistente, aumentando a confiabilidade dos resultados do presente estudo.

Os resultados de estudos recentes ainda são controversos em relação à importância das elevações de CK-MB e troponinas como preditores de mortalidade a médio e longo prazo. Apesar das troponinas serem marcadores mais sensíveis que a CK-MB na detecção de necrose miocárdica²³, alguns autores não encontraram associação entre a elevação de troponinas e aumento na mortalidade a médio e longo prazo; no entanto, descreveram que a elevação da CK-MB é um fator preditor independente de mortalidade nesses pacientes

^{24,25}. Há controvérsias ainda na definição de pontos de corte da elevação das enzimas cardíacas que definam necrose miocárdica clinicamente importante, e se níveis discretos de elevação desses marcadores têm relevância prognóstica²⁶⁻²⁸.

Neste estudo, a elevação de TnI após ICP eletiva esteve associado ao surgimento de eventos cardiovasculares nos 6 meses seguintes, o que poderia justificar uma abordagem diferenciada para este grupo de pacientes, tanto em termos de tratamento mais agressivo ou acompanhamento mais cuidadoso, o que poderia incluir a realização rotineira de testes para pesquisa de isquemia

miocárdica. Esta investigação poderia ser benéfica em prevenir recorrência de eventos mais sérios como morte e IAM a longo prazo. A curto prazo, parece que ao menos o risco de óbito não está associado a estas pequenas elevações de marcadores de necrose miocárdica²⁹.

Os achados deste trabalho devem ser considerados no contexto de algumas limitações que também estão presentes em outros estudos abordando este tema¹⁵. Apesar de todos os pacientes com história de angina instável e IAM terem tido uma avaliação dos níveis basais de troponina, os pacientes estáveis não tiveram, o que torna possível que pacientes com sintomas estáveis e Tn basal elevada tenham sido incluídos no estudo. No entanto, não nos parece justificável fazer esta dosagem pré-procedimento, de forma rotineira. Além disso, a utilização de um valor categorizado, no nosso caso 1,0 ng/dl, pode ser questionada, visto que não há dados definitivos para um valor exato que sirva como ponto de corte. Também não foram diferenciados grupos de acordo com o grau de elevação da troponina, nem de acordo com gênero ou raça, visto que os níveis de troponina podem ser diferentes nesses subgrupos³⁰. Apesar de ter sido reportada uma associação entre os níveis de troponina pós-ICP e eventos adversos após seis meses, uma relação causal não pode ser inferida a partir desses dados apenas; estudos posteriores são necessários para confirmar esta relação e determinar se há relação também

a longo prazo.

O aumento do risco associado à elevação da TnI em pacientes do gênero feminino pode estar relacionado ao fato de que este subgrupo tem valores de TnI mais baixos do que homens³⁰. Como utilizamos um ponto de corte igual para os dois gêneros, podemos estar incluindo homens com valores proporcionalmente menores no subgrupo tratado com troponina elevada. Quando consideramos um valor arbitrário como elevação de TnI, em nosso caso acima de 1,0 ng/dl, devemos ter uma conduta mais cautelosa com relação a mulheres do que a homens, fato a ser confirmado em estudos voltados especificamente para este objetivo.

Concluimos que a elevação de TnI, freqüente após ICP, representando micro-infartos devido a microembolizações, é um importante fator preditor de ECA a médio prazo. Desta forma, esse tipo de lesão após manipulação iatrogênica das coronárias deve ser sistematicamente prevenido, avaliado e, se detectado, devemos sempre alertar os médicos na definição do perfil de risco desses pacientes²⁷. São necessários estudos posteriores para avaliar a eficácia de estratégias de prevenção secundária no prognóstico a médio e longo prazo, nesses casos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- Johansen O, Brekke M, Stromme JH, et al. Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J* 1998;19:112-7.
- Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Minor myocardial injury after elective uncomplicated successful PTCA with or without stenting: detection by cardiac troponins. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:188-92.
- Abbas AS, Glazier JJ, Wu AH, et al. Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1996;19:782-6.
- Ricchiuti V, Shear WS, Henry TD, et al. Monitoring plasma cardiac troponin I for the detection of myocardial injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Chim Acta* 2000;302:161-70.
- Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic Significance of Elevated Troponin I After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1738-44.
- Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization- its role in acute coronary syndromes and interventions. *Herz* 1999;24:558-75.
- Mongiardo A, Ferraro A, Ceravolo R, et al. Mechanism of troponin and CK-MB release after percutaneous coronary interventions. *Ital Heart J* 2002;3(3Suppl):270-4.
- Garbarz E, lung B, Lefevre G, et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84:515-8.
- Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85:1077-82.
- Fuchs S, Gruberg L, Singh S, et al. Prognostic value of cardiac troponin I re-elevation following percutaneous coronary intervention in high-risk patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88:129-33.
- Callif RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:241-51.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
- Attali P, Aleil B, Petitpas G, DePoli F, et al. Sensitivity and long-term prognostic value of cardiac troponin-I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998;21:353-6.
- Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84:51-7.
- Shyu KG, Kuan PL, Cheng JJ, et al. Cardiac troponin T, creatine Kinase, and its isoform release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Am Heart J* 1998;135:862-7.
- Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:522-8.
- Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, et al. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome. *Ann Clin Biochem* 2002;39:392-7.
- Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, et al. Cardiac troponin I for risk stratification following percutaneous coronary artery intervention in acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:37-42.
- Wu CJ, Liang HL, Chiou KR, et al. Significance of cardiac troponin I and creatine kinase release after coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001;64:343-50.
- Herrmann J, Von Birgelen C, Haude M, et al. Prognostic implication of cardiac troponin T increase following stent implantation. *Heart* 2002;87:549-53.

21. Kiser JR, Muttrej MR, Matthai WH, et al. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:1314-22.
22. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
23. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, et al. Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2003;92:285-93.
24. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005;26:1494-8.
25. Kini AS, Lee P, Marmur JD, 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.
26. Okmen E, Kasikcioglu H, Sanli A, et al. Correlations between cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine phosphokinase MB elevation following successful percutaneous coronary intervention and prognostic value of each marker. *J Invasive Cardiol* 2005;17:63-67.
27. Cavallini C, Rugolotto M, Savonitto S. Prognostic significance of creatine kinase release after percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J* 2005;6:522-529.
28. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1406-11.
29. Stone GW, Mehran R, Dangas G, et al. 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.
30. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Consensus Recommendation. *Clinical Chemistry* 2003;49:1331-6.