



Estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo

J. Povar Marco, L. M. Claraco Vega, J. M. Franco Sorolla, R. Marrón Tundidor, P. Parrilla Herranz

SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET. ZARAGOZA.

RESUMEN

El Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) incluye la angina inestable y el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. En ambos procesos se forma un trombo intracoronario no oclusivo. Los servicios de urgencias hospitalarios desempeñan un papel importante en la valoración diagnóstica inicial del síndrome coronario, igual que en la aplicación de las primeras medidas terapéuticas y en la estratificación precoz del riesgo del paciente. La identificación de pacientes de alto riesgo de evolución desfavorable permite optimizar la terapéutica y la utilización de recursos hospitalarios. La estratificación del riesgo se basa en datos clínicos obtenidos de la anamnesis y exploración física, en el ECG (el descenso del segmento ST es el hallazgo que más se asocia a evolución desfavorable y, menos, la inversión de la T), en los marcadores de necrosis miocárdica (de los que el más fiable es la elevación plasmática de los niveles de troponina T o I) y en marcadores de actividad inflamatoria, cuya elevación se asocia a mayor mortalidad, aunque su papel en la estratificación del riesgo no está bien establecida. Los enfermos se pueden clasificar en enfermos de riesgo alto, intermedio o bajo, según la existencia o no de ciertas variables que se consideran de mal pronóstico, como son la edad mayor de 65 años, diabetes, angina postinfarto, depresión del segmento ST, elevación de los marcadores de necrosis y otros.

Palabras Clave: Angina inestable. Síndrome coronario agudo. Infarto agudo de miocardio. Estratificación del riesgo.

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) incluye la angina inestable (AI) y el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST), dos procesos con una base fisiopatológica común: la erosión o rotura de una placa aterosclerótica y la formación de un trombo intracoronario no oclusivo^{1,2}. En el término AI incluimos una amplia variedad de situaciones clínicas de pronóstico variable; cuando la duración e intensidad de la isquemia miocárdica causan una lesión miocárdica detectable por

ABSTRACT

Risk stratification in acute coronary syndrome

The acute coronary syndrome without ST segment elevation (ACSWSTE) comprises unstable angina and acute myocardial infarction without ST segment elevation. In both processes an occlusive intracoronary thrombus occurs. The hospitalary outpatient emergency clinics play a major role in the initial diagnostic assessment of the coronary syndrome, as well as in the administration of the first therapeutic interventions and in the early stratification of the patient's risk. The identification of high-risk patients prone to an unfavourable course allows optimisation of therapy and of the use of hospital resources. The stratification of risk is based on clinical data derived from the anamnesis and the physical examination, from the ECG (ST segment depression in the finding most often associated to unfavourable evolution, while T wave inversion is the one less so), from the markers of myocardial necrosis (the most reliable one being an increase in the plasma troponin T or I levels) and from markers of inflammatory activity, an increase in which is associated to higher mortality, even though their role in risk stratification is not clearly established. The patients can be classed into high-risk, intermediate-risk or low-risk categories according to the presence or absence of a number of variables considered to entail a worse prognosis, such as age in excess of 65 years, diabetes, post-infarction angina, ST segment depression, increased levels of necrosis markers, and others.

Key Words: Unstable angina. Acute coronary syndrome. Acute myocardial infarction. Risk stratification.

elevación de los niveles plasmáticos de marcadores de necrosis miocárdica se establece el diagnóstico de IMSEST¹⁻³. A pesar de la introducción en la década de los 80 del AAS y de la heparina no fraccionada en el tratamiento de estos pacientes, el pronóstico del SCASEST seguía siendo desfavorable, con tasas de complicaciones (muerte o infarto de miocardio no fatal) del 8-16% en el primer mes de seguimiento². En la última década se han producido importantes novedades terapéuticas en este campo (HBPM, los inhibidores GPIIb/IIIa

Correspondencia: Javier Povar Marco. C/ Genoveva Torres 4, esc. Izda. 1º B. 50006 Zaragoza.

Eptifibatida y Tirofiban, clopidogrel), así como una tendencia al empleo precoz de intervenciones coronarias percutáneas.

Los Servicios de Urgencia (SU) hospitalarios juegan un papel importante en la valoración diagnóstica inicial y la aplicación de las primeras medidas terapéuticas en el SCASEST, pero también en la estratificación precoz del riesgo del paciente. La identificación de los pacientes con un alto riesgo de evolución desfavorable permitirá optimizar el empleo de las nuevas terapéuticas, iniciar precozmente un tratamiento intensivo que puede mejorar de forma muy significativa su pronóstico y contribuir a la utilización racional y eficiente de los recursos hospitalarios (ubicación en UCI/unidad coronaria o cuidados intermedios, selección de pacientes para intervencionismo coronario precoz...).

ELEMENTOS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN URGENCIAS

En el momento de la primera intervención diagnóstica y terapéutica en el SU debe realizarse también la primera estimación del riesgo con los datos disponibles en ese momento. Sin embargo, no debemos olvidar que la naturaleza dinámica del proceso patológico del SCASEST hace imprescindible la reevaluación continua del riesgo del paciente con la información adicional obtenida durante el período de permanencia del paciente en el SU y posteriormente durante el ingreso hospitalario¹.

Algunos parámetros de reconocido peso como predictores pronósticos en pacientes con enfermedad coronaria, como la función ventricular o la extensión y gravedad de las lesiones coronarias, no siempre serán conocidos por el médico de urgencias. En la práctica, la valoración del riesgo del SCASEST se basa casi siempre en la integración de una serie de datos que habitualmente obtenemos durante la asistencia de los pacientes: datos clínicos, ECG y marcadores de necrosis miocárdica.

Datos clínicos

La edad, el sexo masculino y la presencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria (en especial la diabetes) son factores asociados a una mayor gravedad de la aterosclerosis coronaria y por tanto incrementan la probabilidad de una evolución desfavorable. También hay que tener en cuenta las manifestaciones previas de la enfermedad coronaria (infarto de miocardio, antecedente de revascularización coronaria percutánea o quirúrgica) y la historia de disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca^{1,2}.

En cuanto a los datos obtenidos de la anamnesis y la exploración física durante la valoración del paciente en el SU hay que considerar como asociados a una probable evolución desfavorable los siguientes¹:

- Presentación clínica como angina de reposo prolongada y la aceleración de los síntomas de isquemia coronaria en las últimas 48 horas.

- Angina postinfarto y tras procedimientos de revascularización.

- Signos clínicos de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca (disnea, crepitantes, tercer ruido, soplo de insuficiencia mitral nuevo o más intenso), debidos a isquemia miocárdica.

- Taquicardia, bradicardia, hipotensión arterial.

- Edad mayor de 65 años.

ECG

Además de su papel en el diagnóstico, el ECG en el SCASEST es un elemento clave de estratificación pronóstica^{4,6}. Los pacientes con SCASEST pueden presentar diversos patrones electrocardiográficos, incluyendo depresión persistente o transitoria del ST, inversión de la onda T, aplanamiento de ondas T, pseudonormalización de ondas T, cambios inespecíficos o incluso ECG normal.

La depresión del segmento ST es el hallazgo que se asocia con mayor riesgo de evolución desfavorable y el único que ha demostrado de forma consistente un valor pronóstico independiente para futuros eventos cardíacos. En este grupo de pacientes se ha comunicado una mortalidad de 1,4% en el hospital, 5,2% a las 6 semanas y 9,8% al año⁴. La infradesnivelación de 0,5 mm debe considerarse como marcador de riesgo y de hecho en el estudio citado mostró un valor pronóstico similar que los descensos mayores de 2 mm (cifras de muerte/IAM al año de 16,3% y de 14,9%, respectivamente). En otros trabajos⁵ se ha confirmado el valor predictivo de los descensos del ST \geq 0,5 mm, comunicando una peor evolución de los pacientes con descensos de mayor magnitud (supervivencia a 4 años del 53, 77 y 82% para depresión del ST \geq 2, 1 y 0,5 mm, respectivamente). La importancia pronóstica de la depresión del segmento ST en el ECG inicial se confirmó mediante un modelo de regresión logística usando datos de 2.282 pacientes en el ensayo PARAGON-A⁷: el descenso \geq 2 mm se asoció a un incremento significativo de la mortalidad en un año (14% frente a 4,4% de los pacientes sin depresión del ST).

La inversión de la onda T no tiene un valor pronóstico independiente, pero se asocia a una mortalidad del 2,8% a las 6 semanas y del 5,6% al año^{4,5}. Generalmente se considera que indica un riesgo elevado pero menor que el descenso del ST^{1,2}. La presencia de ondas T profundas (\geq 0,2 mV), invertidas y simétricas en 5 o más derivaciones es muy sugestiva de isquemia por estenosis crítica de la arteria coronaria descendente anterior y puede tener implicaciones pronósticas similares al descenso del ST⁶.

En cuanto a los pacientes con SCASEST y ECG normal se ha comunicado una mortalidad del 1,8% a las 6 semanas y del 5,5% al año⁴. La monitorización ECG continua del segmento ST con sis-



temas de detección y análisis automatizado permite identificar episodios de isquemia silentes que pasan desapercibidos con el ECG estándar de 12 derivaciones realizado durante los episodios sintomáticos⁸. Aunque se ha comprobado su valor pronóstico independiente, la falta de disponibilidad de estos equipos en las áreas de urgencias resta utilidad real a este método de estratificación.

Marcadores de necrosis miocárdica

En los últimos años se han introducido en la práctica clínica nuevos marcadores de necrosis miocárdica (troponina T y troponina I). Su especificidad y sensibilidad es superior a la de los marcadores clásicos (CKMB) y se ha comprobado que detectan la existencia de necrosis miocárdica en un determinado grupo de pacientes con SCASEST (aproximadamente un 30%) en los que la CKMB permanece en niveles normales. En la actualidad son los marcadores recomendados por las guías de práctica clínica en el diagnóstico del SCASEST^{1,2}.

La elevación de los niveles plasmáticos de troponina tiene, además, un gran valor en la estratificación pronóstica del SCASEST, ya que se asocia con un riesgo elevado de evolución a infarto y de muerte de origen cardíaco⁹⁻¹³. Se ha demostrado que el riesgo de sucesos desfavorables está relacionado directamente con la magnitud de la

elevación de troponina^{9,11} y que se comporta como un marcador de riesgo independiente¹⁴. Dos metaanálisis han confirmado que la troponina proporciona información pronóstica en pacientes con AI^{15,16}. En uno de ellos se analizaron 21 estudios que incluían 2.664 pacientes y se demostró que la elevación de troponina T o I se asociaba con un incremento del riesgo de muerte o infarto a los 30 días (13% frente a 3% en los pacientes sin elevación de troponina) y durante el seguimiento a largo plazo entre 5 meses y 3 años (20% frente a 9%)¹⁶.

El valor pronóstico de la elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (troponina T o troponina I) en los pacientes con SCASEST se ha relacionado con la presencia de trombo arterial visible, lesiones coronarias complejas y disminución del flujo coronario en la arteria responsable^{17,18}. Se interpreta que la elevación de troponina sería consecuencia de la embolización de fragmentos de trombo plaquetario y que, por lo tanto, constituye un marcador indirecto de la presencia de una placa coronaria inestable con formación de trombo plaquetario en una arteria coronaria proximal. En concordancia con todo ello, es conocida la asociación de estos marcadores con la obtención del máximo beneficio del empleo de tratamiento antitrombótico (HBPM) y antiplaquetario (bloqueadores de los receptores IIBIIIa) en este grupo de pacientes^{12,13,19}.

TABLA 1.

Características	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
	<i>Debe estar presente al menos una de las siguientes características</i>	<i>Sin características de alto riesgo, pero debe haber una de las siguientes</i>	<i>Sin características de riesgo alto o intermedio, pero con alguna de las siguientes</i>
Anamnesis	• Aceleración de los síntomas isquémicos en las 48 horas previas.	• IM, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular, o IDAC previos, uso previo de aspirina.	
Carácter del dolor	• Dolor en reposo continuo prolongado (>20 min.)	• Angina en reposo prolongada (<20 min.) ya resuelta, con probabilidad moderada o alta de enfermedad coronaria	• Angina de clase III o IV de la CCS de de nuevo comienzo en las 2 semanas anteriores con probabilidad moderada o alta de enfermedad coronaria
Hallazgos clínicos	• Edema pulmonar, muy probablemente relacionado con isquemia. • Soplo mitral nuevo o agravado. • R ₃ o estertores nuevos/agravados • Hipotensión, bradicardia, taquicardia • Edad >65 años.	• Edad >70 años.	
Hallazgos ECG	• Angina de reposo con cambios transitorios >0,05 mV del segmento ST • Bloqueo de rama, nuevo o supuestamente nuevo. • Taquicardia ventricular sostenida	• Inversiones > 0,2 mV de la onda T • Ondas Q patológicas	• ECG normal o sin cambios durante un episodio de molestia torácicas.
Marcadores cardíacos	• Elevados (p. ej., TnT o TnI >0,1 ng/mL).	• Ligeramente elevados (p. ej. Tnt >0,01 pero <0,1 ng/mL).	• Normales.

IM = Infarto de miocardio. IDAC = Intervención de derivación arterial coronaria. CCS = Canadian Cardiovascular Society.
 La estimación de los riesgos a corto plazo de muerte o episodios isquémicos cardíacos no mortales en la AI es un problema multivariante complejo que no puede especificarse por completo en una tabla como ésta. Por tanto, la tabla está concebida para ofrecer una orientación e ilustración general, y no algoritmos rígidos.

TABLA 2.

Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con isquemia recurrente (dolor torácico recidivante o cambios dinámicos en el segmento ST, en particular depresión del mismo, o elevación transitoria). • Pacientes con niveles elevados de troponinas. • Signos de inestabilidad hemodinámica dentro del período de observación. • Desarrollo de arritmias mayores (taquicardias ventriculares repetitivas, fibrilación ventricular). • Pacientes con angina inestable precoz tras infarto agudo de miocardio.
Bajo riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • No recurrencia del dolor durante el período de observación. • Pacientes sin elevación de troponinas u otros marcadores químicos de necrosis miocárdica. • Pacientes sin elevación ni infradesnivelación del segmento ST, pero ondas T negativas, planas o con ECG normal.

TABLA 3.

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad hemodinámica: Shock, edema agudo de pulmón, hipotensión arterial o insuficiencia mitral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina de reposo o angina prolongada con cambios en el ECG en las 24-48 h previas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermos que no presentan ninguno de los criterios ni circunstancias mencionados.
<ul style="list-style-type: none"> • Angina recurrente con tratamiento adecuado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina de reposo con descenso del segmento ST < 1 mV. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Angina de reposo con cambios del segmento ST ≥ 1 mV durante la crisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Onda T negativa profunda en varias derivaciones. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones marcadas o persistentes del segmento ST. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de infarto de miocardio o de revascularización coronaria. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Troponina marcadamente elevada*. 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación vascular de otros territorios (cerebral, periférico...). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Angina postinfarto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias ventriculares graves. 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad >70 años. 	
<ul style="list-style-type: none"> • FEV I < 0,35. 	<ul style="list-style-type: none"> • Troponina moderadamente elevada (TnT: $\geq 0,01$ <0,1). 	

* Troponina T = 10 veces su valor medio normal (0,01 x 10 = 0,1 ng/ml). Para troponina I existen varios métodos con valores diferentes, pero es válido también el criterio de aumento 10 veces.

Marcadores de actividad inflamatoria

El valor pronóstico a corto y largo plazo con respecto a la mortalidad y a la aparición de nuevos eventos isquémicos de los marcadores de proceso inflamatorio (reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y el fibrinógeno) también ha sido claramente establecido^{20,21}. La elevación de estos marcadores refleja probablemente que los procesos inflamatorios están relacionados con la iniciación de la enfermedad coronaria inestable, desestabilizando la placa arterioesclerótica y favoreciendo la formación de trombo. Aunque estos marcadores podrían contribuir a mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes con SCASEST, su aplicación clínica está todavía lejos de ser una realidad.

CLASIFICACIONES DE RIESGO

La estimación del nivel de riesgo de un paciente con SCASEST es un problema multivariante que precisa el análisis

integrado de los factores antes señalados: los antecedentes, la anamnesis, la exploración física, el ECG y los marcadores de necrosis miocárdica. También es importante señalar que el riesgo es una variable continua, no hay un dintel a partir del cual un paciente entra en riesgo de sufrir complicaciones sino que la presencia de los marcadores de riesgo incrementa de forma progresiva la probabilidad de que ese paciente evolucione de forma desfavorable.

En las guías de práctica clínica se recomienda la clasificación de los pacientes en categorías de riesgo que permiten establecer guías terapéuticas para su manejo. La American Heart Association (Tabla 1) estratifica el riesgo de muerte y de episodios isquémicos cardíacos no mortales en tres grupos (riesgo alto, intermedio y bajo)¹, mientras que las recomendaciones de la European Society of Cardiology² y la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología²² proponen separar a los pacientes en dos grupos, alto y bajo riesgo (Tablas 2 y 3).

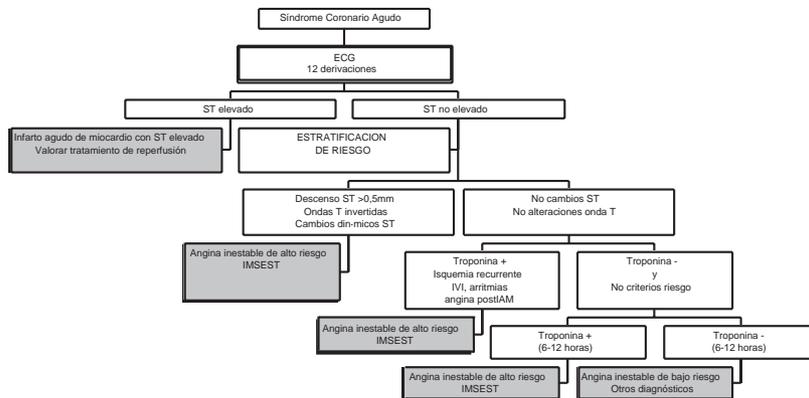


Figura 1. Algoritmo de estratificación del riesgo en el SCA. (Modificado de Braunwald E, et al¹, Bertrand ME, et al.² y Braunwald E, et al³). IVI: Insuficiencia ventricular izquierda.

ALGORITMO DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Todos los pacientes atendidos en el SU por SCASEST deben ser estrechamente monitorizados. La estratificación del riesgo de complicaciones isquémicas se realiza desde la primera valoración del paciente y la presencia de datos clínicos o ECG de alto riesgo debe ser tenida en cuenta para iniciar el tratamiento antitrombótico y antiagregante (AAS, Heparina, inhibidores IIB/IIIa, clopidogrel) de forma inmediata y gestionar la ubicación del paciente en UCI/unidad coronaria (Figura 1).

Si los síntomas del paciente son compatibles con SCA pero no hay datos clínicos ni ECG de alto riesgo, se recomienda iniciar tratamiento antiisquémico, AAS y HBPM, mantener al paciente en observación bajo monitorización electrocardiográfica durante al menos 12 horas y proceder a la seriación de los marcadores de necrosis durante ese tiempo (en general, a las 6 y 12 horas del ingreso en urgencias)²³. En muchos hospitales ese período de observación tiene lugar en áreas de monitorización dependientes del SU, por lo que el médico de urgencias deberá continuar valorando la aparición de nuevos datos que indiquen una situación de alto riesgo y obliguen a modificar la clasificación de riesgo inicial y el tratamiento (Figura 1). Si tras el período de observación el paciente ha permanecido asintomático, sin alteraciones ECG ni elevación de troponina, será candidato a la realización de una prueba de provocación de isquemia como paso previo al alta hospitalaria, idealmente en el contexto de los protocolos de una Unidad de Dolor Torácico^{24,25}.

ESTRATIFICACIÓN MEDIANTE ESCALAS DE RIESGO

Además de las clasificaciones en categorías propuestas por las guías de práctica clínica, se han propuesto otras herramientas de estratificación basadas en técnicas de regresión logística multivariante²⁶⁻²⁹. En la población del PURSUIT las variables asociadas a la aparición de eventos adversos a los 30 días (muerte o reinfar-

to) fueron la edad, descenso del ST, hipotensión, taquicardia e insuficiencia cardíaca²⁶. En la escala desarrollada en la población del ensayo PRISM-PLUS se identificaron cinco variables independientes predictoras de eventos adversos (muerte, infarto o isquemia refractaria) a los 7 días: edad mayor de 65 años, by-pass aortocoronario previo, uso de AAS previo, uso de betabloqueantes previo y depresión del ST²⁷. El grupo TIMI desarrolló una escala de riesgo para el SCASEST (TIMI *risk score*) en la población tratada con HNF del ensayo TIMI 11B analizando la aparición de muerte, infarto o necesidad de revascularización urgente a los 14 días. Fueron 7 las variables que demostraron significación estadística independiente en el análisis multivariante²⁸: edad mayor de 65 años, presencia de 3 o más factores de riesgo de enfermedad coronaria, estenosis coronaria mayor del 50% conocida previamente, desviación del ST, síntomas intensos, uso de AAS en los últimos 7 días y elevación de marcadores séricos de necrosis. En nuestro medio, el estudio PEPA determinó como factores predictores de mortalidad por cualquier causa a los 3 meses la edad (mayor de 65 años), diabetes, enfermedad vascular periférica, antecedente de tumor maligno, angina postinfarto, clase 2 Killip, depresión del ST y elevación de marcadores de necrosis²⁹.

Estos métodos de evaluación permiten una estimación cuantitativa del riesgo de complicaciones para cada puntuación de la escala y tienen la ventaja de facilitar la comparación de grupos de pacientes homogéneos en cuanto a la puntuación de riesgo alcanzada. En general los datos necesarios pueden obtenerse durante la asistencia del paciente y ello permite su aplicación en el SU. Se ha comunicado un mayor beneficio de determinados tratamientos (HBPM, inhibidores GP IIB/IIIa, estrategia invasiva precoz) en los pacientes con mayor puntuación en la escala TIMI, por lo que estas escalas pueden ser de utilidad para seleccionar el tratamiento más adecuado según el riesgo del paciente.

No obstante, los resultados obtenidos en las poblaciones de los ensayos en los que se han desarrollado las escalas (TIMI 11B, PURSUIT y PRISM-PLUS) no pueden ser extrapolados a la población de

pacientes atendidos de forma habitual en los servicios de urgencias. Será necesario contrastar la utilidad de estos instrumentos con posteriores estudios en diferentes situaciones clínicas y diferentes poblaciones antes de recomendar su uso generalizado en la práctica clínica.

En resumen, la estratificación del riesgo en el SCASEST ocupa un lugar central en el algoritmo de manejo estos pacientes y es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. La responsabilidad de la valoración inicial del riesgo

recae en gran medida en los SU, por lo que es necesaria la implicación de los médicos de urgencias junto con los cardiólogos e intensivistas para establecer pautas de actuación adecuadas a cada centro hospitalario. En la medida que seamos capaces de recoger e interpretar la información pronóstica disponible en las primeras horas tras el comienzo de los síntomas podremos elegir el tratamiento más adecuado para el riesgo del paciente y ofrecerle el máximo beneficio de los avances terapéuticos³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21: 1406-32.
- 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. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. For the TIMI III Registry ECG Ancillary Study Investigators. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-40.
- Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicki IT, Whitlock RM, White MD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5 mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84: 379-85.
- Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P, and the TRIM study group. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A Thrombin inhibition in Myocardial Ischemia substudy). *Circulation* 1998;98:2004-9.
- Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64.
- Norgaard BL, Andersen K, Dellborg M, Abrahamsson P, Ravkilde J, Thygesen K, for the TRIM study group. Admission risk assessment by cardiac troponin T in unstable coronary artery disease: Additional prognostic information from continuous ST segment monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1519-27.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. (for the TIMI IIIB investigators). 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.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L (for the FRISC study group). Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. (for the GUSTO-IIa investigators). Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Ariane D, Langenbrink L, White HD (for the PRISM study investigators). Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-62.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahamicon A, Adgey J, Miguel CM, et al. (for the CAPTURE study investigators). Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
- Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Paquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
- Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Viraut E, Gaultier CJ, Aubry P, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999;137:815-20.
- Heeschen C, vanDen Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999;100:1509-14.
- Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CM, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the FRISC study group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CM, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11 A substudy. *J Am C Cardiol* 1998;31:1460-5.
- López Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:838-50.
- Wu A, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- Farkouh MF, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. *Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators*. *N Engl J Med* 1998;339:1882-8.
- Fitchett D, Goodman S, Langer A. New advances in the management of acute coronary syndromes: matching treatment to risk. *CMAJ* 2001;164:1309-16.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
- Sabatine MS, Januzzi JL, Snapinn S, Theroux P, Jang IK. A risk score system for predicting adverse outcomes and magnitude of benefit with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;88:488-92.
- Antman EM, Cohen M, Bernink P, McCabe CM, Horacek T, Papoulis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
- López de Sa E. *Circulation* 2000; suppl II: 588.
- Pollack CV, Gibler WB. Advances create opportunities: implementing the major tenets of the new unstable angina guidelines in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:241-8.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002; www.acc.org www.americanheart.org