

# Guías para el manejo y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en terapia intensiva y unidades de emergencia

## Parte II: Manejo y Tratamiento del Síndrome Coronario Agudo sin Elevación Persistente del Segmento ST en Terapia Intensiva (SCSEST)

COORDINADORA: STELLA M MACIN<sup>1</sup>

SECRETARIO: LUIS A. LÓPEZ<sup>2</sup>

INTEGRANTES: LUIS ALBERTO FLORES<sup>3</sup>, RAMÓN A. SUASNABAR<sup>4</sup>, MARIO ROBERTO KENAR<sup>5</sup>, JULIO BONO<sup>6</sup>, GERARDO FERNÁNDEZ CID, JOSÉ MARÍA DAVID<sup>5</sup>, JORGE BILBAO<sup>5</sup>, JUAN FRANCISCO LOAYZA<sup>7</sup>, DE FRANCESCA SALVADOR<sup>8</sup>, HUGO R. RAMOS<sup>9</sup>, LUIS R. QUINTEROS<sup>9</sup>, JOAQUÍN O. PACHECO<sup>9</sup>, CARLOS ESTRADA<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología JF Cabral, Ciudad de Corrientes

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología del Hospital Churruca – Visca

<sup>3</sup> Sala de Docencia e Investigación del Hospital Iriarte, Quilmes (Pcia. de Buenos Aires)

<sup>4</sup> Departamento de Enfermedades Cardiovasculares y Medicina Crítica, Nueva Clínica Chacabuco, Tandil (Pcia. de Buenos Aires)

<sup>5</sup> Servicio de Terapia Intensiva Clínica San Camilo, Ciudad Buenos Aires

<sup>6</sup> Unidad Coronaria, Sanatorio Allende de Córdoba

<sup>7</sup> Htal Evita Pueblo de Berazategui y Policlínico Santa Marina, Monte Grande. Pcia de Buenos Aires)

<sup>8</sup> Servicio de Cuidados Especiales y Cardiología del Htal "Eduardo Wilde", Wilde. (Pcia. de Buenos Aires)

<sup>9</sup> Departamento de Clínica Médica, Hospital de Urgencias, Ciudad de Córdoba

<sup>10</sup> Unidad Coronaria del Hospital Privado de Córdoba

### Definición actual

#### Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCSEST):

Se define por el conjunto de los siguientes síntomas y signos: "La aparición o modificación reciente de dolor precordial de tipo anginoso o su equivalente, que puede presentarse tanto en esfuerzo como en reposo y acompañado de cambios electrocardiográficos consistentes en infradesnivel del segmento ST, inversión de la onda T y/o marcadores de necrosis miocárdica"<sup>1</sup>.

Este cuadro clínico incluye una serie de entidades cuyas bases fisiopatológicas son diversas abarcando procesos tales como: accidentes aterotrombóticos, trastornos dinámicos de la pared arterial tales como

vasoconstricción-espasmo coronario, fenómenos inflamatorios, y otros fenómenos secundarios capaces de inducir isquemia miocárdica<sup>2</sup>.

#### Fisiopatología

- La causa más común de este síndrome es la *reducción de la perfusión coronaria* debido a obstrucción por rotura de una placa aterosclerótica y usualmente es no oclusiva. La microembolización de agregados plaquetarios y componentes de disrupción plaquetaria, responsable de la liberación de marcadores miocárdicos en un porcentaje importante de estos pacientes. Esta obstrucción por trombos y plaquetas puede causar el desarrollo de circulación colateral<sup>1, 3</sup>.

- En la placa hay un *proceso inflamatorio* producido por causas no infecciosas-lípidos oxidados- y posible estímulo infeccioso que puede llevar a expansión y desestabilización de la placa, rotura o erosión y trombogenesis. Los macrófagos activados, linfocitos T localizados en la placa incrementan la expresión de enzimas tales como mieloperoxidasas que pueden cuasar disrupción de la placa<sup>1</sup>.
- Menos común es la *obstrucción dinámica*, que puede generar severo espasmo de uno o varios segmentos de una o más arterias coronarias. El espasmo local causa hipercontractilidad del músculo vascular y/o disfunción endotelial. A veces el espasmo está presente en segmentos extensos de una arteria o puede ocurrir sobre una placa leve o moderada resultando en una angina mixta<sup>1,3</sup>.
- También puede haber obstrucción arterial crónica secundaria a múltiples eventos de rotura de placa, tal cual acontece en pacientes aterosclerosis progresiva o con re estenosis luego de una angioplastia<sup>1</sup>.
- Otra causa es la *disección de una arteria coronaria* (ejemplo SCA en mujeres periparto)<sup>1,3</sup>.
- Y finalmente otro mecanismo involucrado es la *angina secundaria*, precipitada por condiciones extrínsecas tales como aquellas circunstancias que requieren incremento en el requerimiento de oxígeno es el caso de la fiebre, taquicardia, tirotoxicosis, flujo coronario reducido como hipotensión o reducido aporte de oxígeno coronario como sucede en la anemia<sup>1,4</sup>.

**Clasificación de Infarto según Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force 2007. Actualmente el infarto puede ser clasificado en:**<sup>5</sup>

**Tipo I:** Infarto espontáneo relacionado a isquemia debido a evento coronario primario tal como erosión de la placa, fisura, rotura o disección.

**Tipo II:** Infarto secundario a isquemia debido a un incremento en la demanda de oxígeno o descenso en el aporte (espasmo coronario, embolia coronaria, anemia, HTA o hipotensión).

**Tipo III:** Muerte cardíaca súbita incluyendo paro cardíaco, frecuentemente con síntomas sugestivos de isquemia acompañados por presumiblemente nueva elevación del segmento ST, nuevo BCRI o evidencia de un trombo fresco en la cinecoronariografía o autopsia.

**Tipo IV a:** Infarto asociado a angioplastia.

**Tipo IVb:** Infarto asociado con trombosis del Stent.

**Tipo V:** Infarto asociado a cirugía de revascularización miocárdica<sup>5</sup>.

Ocasionalmente un paciente puede presentar mas de un tipo de infarto ya sea simultánea o secuencialmente<sup>5</sup>.

*Sin embargo es oportuno recordar que una elevación aislada de troponina sin síntomas consistentes en angina típica, disnea como equivalente anginoso o cortejo neurovegetativo no representa un infarto<sup>6</sup>.*

Otras circunstancias pueden generar elevación de troponina en ausencia de enfermedad coronaria, como por ejemplo: contusión cardíaca, otros traumas incluyendo cirugía, ablación, marcapaseo etc, insuficiencia cardíaca aguda o crónica, disección de aorta, enfermedad valvular aórtica, cardiomiopatía hipertrófica, taqui o bradiarritmias o bloqueos cardíacos, rabdomiolisis con injuria cardíaca, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar severa, fallo renal, enfermedades neurológicas agudas, incluyendo stroke o hemorragia subaracnoidea, enfermedades infiltrativas como amiloidosis, hemocromatosis, enfermedades inflamatorias como miocarditis, o extensión de una pericarditis, toxicidad por drogas, pacientes críticamente enfermos, especialmente fallo respiratorio o sepsis, quemaduras >30% del cuerpo comprometido<sup>7,8</sup>.

**Infarto**

Se establece por:

- a) La presencia de dolor anginoso, de reposo, prolongado más de 20 min.
- b) Detección de incremento y/o ascenso y descenso de biomarcadores preferentemente troponina, con al menos un valor por encima del percentilo 99.
- c) Cambios ECG indicativos de nueva isquemia (elevación transitoria o depresión del ST o nuevo BCRI)<sup>1,4,5</sup>.

**Angina Inestable**

Será diagnosticada así ante la falta de detección de marcadores cardíacos elevados<sup>4,6,7</sup>.

**Clasificación de la angina inestable**

*La estratificación debe ser efectuada en forma dinámica.*

Los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST presentan riesgo incrementado de sufrir infarto o muerte (angina inestable-mortalidad del 0.5-2% o infarto no Q- mortalidad del 4-6%). En tal sentido, al determinar el riesgo individual, deberá considerarse que un solo elemento constitutivo de estas escalas no determina en forma absoluta el riesgo del paciente<sup>1,5-8</sup>.

*Existen varias clasificaciones o score para clasificar el riesgo en los pacientes con infarto. Cada Servicio debería familiarizar con la que resulte más conveniente y adecuarlo a cada paciente en forma individual.*

Entre las escalas de riesgo habitualmente aplicables en busca del riesgo del paciente, están el TIMI Risk score, PURSUIT score y el GRACE score<sup>9-14</sup>.

Pueden utilizarse clasificaciones clínicas tales como:

1) De acuerdo al “status anginoso”

Las características de la inestabilidad han permitido clasificar sus formas clínicas de presentación. Así, la Angina Inestable se denomina:

- *Angina de reciente comienzo*: cuando ha transcurrido menos de dos meses desde el inicio de los episodios de dolor.
- *Angor progresivo*: cuando el dolor cambia sus características rápidamente haciéndose más intenso, más frecuente, dura mayor tiempo o se acompaña de un deterioro de la capacidad física el sujeto en cuanto a la tolerancia al esfuerzo, en aquellos con angor crónico estable previo.

- *Angina de reposo*: si bien la misma esta comprendida en la Clasificación mencionada previamente, esta puede resultar en un elemento de riesgo ma-

TABLE 1.- Clasificación de Braunwald <sup>7,8</sup>

	Angina secundaria	Angina primaria	Angina post infarto
Severidad			
Angina de aparición o acelerada. Sin angina de reposo	IA	IB	IC
Angina de reposo en el último mes pero no en las últimas 48 hs	IIA	IIB	IIC
Angina de resoso aguda. Episodios de reposo en las últimas 48 hs	IIIA	IIIB	IIIC

TABLA 2. Clasificación Americana.

Variable	Alto riesgo (al menos 1 presente)	Riesgo intermedio (No alto riesgo, pero al menos 1 de los siguientes)	Bajo riesgo (No alto ni riesgo intermedio)
Historia	- Angina acelerada en las últimas 48 hs	- IAM previo - Enf. vascular periférica - Enf. Cerebrovascular - CRM* - Uso previo de aspirina	
Característica del dolor	- Prolongado, en curso (>20 min, en reposo)	- Prolongado (>20 min) - Angina reposo - Angina nocturna - Nuevo inicio de angina o progresiva clase III-IV	Incremento: - Frecuencia de la angina, severidad o duración - Angina provocada a < umbral - Nuevo inicio de angina en las 2 últimas semanas a 2 meses
Hallazgos clínicos	- EAP probablemente debido a isquemia - Nuevo o empeoramiento de un soplo mitral - R3, empeoramiento o aparición de rales, hipotensión, bradicardia, taquicardia, edad >75 años	- Edad > 70 años	
ECG	- Angina en reposo con cambios electrocardiográficos, elevación transitoria del segmento ST ≥ 0.05 mm, nuevo BCRI - Taquicardia ventricular sostenida	- Ondas T negativas - Ondas Q patológicas depresión del ST < que 1mm en múltiples derivaciones	- ECG normal o sin cambios
Marcadores cardíacos	Elevación de troponina, CPK-MB (>0.1 ng/dl)	Pequeñas elevaciones de troponina entre 0.1 a 0.01 ng/dl o CPK-MB	Normal

CRM: cirugía revascularización miocárdica

TABLA 3. Score TIMI (un punto para cada variable presente)

---

Edad  $\geq$  65 años  
 Dolor de pecho en las últimas 24 hs  
 3 factores de riesgo presentes (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, historia familiar de enfermedad coronaria o tabaquismo actual)  
 Uso de aspirina en los últimos 7 días  
 Enfermedad arterial conocida  $\geq$  50%  
 Desviación del segmento ST  $\geq$  0.5 mm o Nuevo BCRI en el ECG inicial  
 Niveles elevados de troponina (alguna elevación arriba del rango de referencia para el laboratorio local)

---

yor. El dolor aparece en reposo, perdiendo su característica típica de hacerlo únicamente durante los esfuerzos. Esto puede constituir el grado más avanzado de la angina de pecho típica o formar parte de la angina variante o angina de Prinzmetal, debida a vasoespasmio coronario.

- *Angina post-IAM (APIAM)*: cuando el dolor reaparece entre las 24 horas de ocurrido el infarto y hasta los 30 días después del inicio de los síntomas<sup>1, 7, 8</sup>.

2) La tradicional clasificación de Braunwald propone definiciones para angina primaria, secundaria y post-infarto (Tabla 1).

3) En la *Clasificación Americana*, el alto riesgo está determinado por dolor de pecho acelerado en las últimas 48 hs, angor prolongado de reposo, signos de insuficiencia cardíaca, nuevo o empeoramiento de un soplo mitral, edad mayor de 75 años, inestabilidad hemodinámica o arrítmica, desviación del segmento ST ( $=0.5$  mm) y elevación de marcadores<sup>7,8</sup> (Tabla 2).

Varios modelos predictivos han sido derivados de esta clasificación, para guiar terapias entalladas más agresivas. El modelo más validado es el **Score TIMI** que combina la edad, cambios electrocardiográficos, características clínicas y biomarcadores donde combina el punto final de *mortalidad, nuevo o infarto recurrente o isquemia severa recurrente que lleve a revascularización de urgencia dentro de 14 días*. El score puede clasificarse en riesgo alto, moderado y bajo, lo cual permite tomar conductas terapéuticas agresivas o conservadoras<sup>9,10</sup> (Tabla 3).

Pacientes con score 6-7: son de **alto riesgo** y en ellos es preferible utilizar una estrategia invasiva temprana.

Score de 1-3 son de **bajo riesgo**, podrían manejarse en forma conservadora y 4-5 son de **riesgo intermedio**, podría optarse por ambas conductas, aunque es preferible la invasiva<sup>9,10</sup>.

El **score de riesgo PURSUIT**, llevado a cabo por Boersma y col basado en pacientes incluidos en el

TABLA 4. Clasificación clínica

---

Antecedentes  
 Angina

- de reciente comienzo
- Progresiva
- Posinfarto

Gravedad de los episodios  
 Grave

- Dolor prolongado al ingreso
- Cambios del ST y su extensión
- Repercusión hemodinámica
- Forma de síndrome intermedio
- Troponina elevada

Moderada

- Cumple criterios de internación
- Sin criterios de gravedad

Leve

- La que no cumple criterios de gravedad

Actividad clínica

- Activa
- En inactivación
- Aparentemente inactiva

Nivel de tratamiento

- Ausente
- Convencional
- Máximo

---

\* Considerando que el angor prolongado, con cambios electrocardiográfico (Gravedad), y que presentó dolor en las últimas 2 hs (Actividad), ingresa sin tratamiento o si estuviera recibiendo beta bloqueantes o aspirina pueden implicar mayor complejidad de tratamiento aunque el cuadro no sea grave, esto duplica la posibilidad de recurrencia o refractariedad, lo cual incrementa el riesgo

ensayo PURSUIT puede ser útil para decidir conducta a seguir en pacientes hospitalizados. Las variables que en orden decreciente incrementaron el riesgo de *muerte y muerte o infarto* fueron: edad, frecuencia cardíaca, presión sistólica, depresión del segmento ST, signos de insuficiencia cardíaca y biomarcadores elevados<sup>11</sup>.

El **score de GRACE** que predice *muerte intrahospitalaria (y muerte o infarto) puede ser útil para guiar la intensidad de la terapia*. Fue desarrollado en el estudio GRACE en 11.389 pacientes y subsecuentemente validado en el GRACE y GUSTO IIB y predijo muerte intrahospitalaria en estos pacientes. Las variables incluidas fueron: edad, Killip, presión arterial sistólica, desviación del segmento ST del electrocardiograma, paro cardíaco durante la presentación, niveles de creatinina elevada a la admisión, biomarcadores positivos e incremento de la frecuencia cardíaca<sup>12-16</sup>.

Tajer y col proponen la utilización de otra clasificación, considerando que tal vez refleja los pacientes de mayor riesgo inicial<sup>16</sup> (Tabla 4).

## Manejo General

1. *Hospitalización del paciente*  
Internar en Terapia Intensiva, a los pacientes que cumplan con criterios de moderado y alto riesgo.
2. *Obtener accesos intravenosos:*
3. *Suplemento de oxígeno:* En caso de cianosis, insuficiencia respiratoria, congestión pulmonar y saturación de oxígeno disminuida<sup>7, 8, 17</sup>.
4. *Investigar y corregir situaciones y condiciones precipitantes y/o agravantes:*  
Ejemplo: Hipertiroidismo, anemia, suspensión brusco de beta-bloqueantes, arritmias de elevada o extremadamente baja respuesta ventricular, condiciones de stress psíquicos o físicos incrementados en forma desproporcionada a ese paciente, utilización de otros tratamientos-descongestivos nasales-consumo cocaína.
5. *Solicitar laboratorio basal:*  
Hemograma, ionograma plasmático, urea y creatinina, glucemia, recuento de plaquetas, Tiempo de Protrombina, aPTT, RIN, marcadores de daño miocárdico: Troponina cuantitativa o cualitativa, de no contar con troponina utilizar CPK-MB,
6. *Monitoreo electrocardiográfico.*
7. *Iniciar tratamiento médico farmacológico*<sup>7, 8, 17, 18</sup>.

*Se debería iniciar la terapéutica aliviando el dolor con nitratos, y administrar aspirina y clopidogrel en las formas y modos que se detallan más abajo, excepto que los pacientes presentes contraindicaciones.*

## Tratamiento

### 1. Aspirina:

Dosis inicial de 162 a 325 mg., seguida de una dosis diaria de 81 o 100 mg., siempre por vía oral. Numerosos estudios demuestran que la aspirina reduce la recurrencia de la angina y la progresión hacia un infarto durante el episodio agudo en aproximadamente el 60% de la población, y la mortalidad a un año en un 43% comparada con placebo.

Si está absolutamente contraindicada puede ser reemplazada por clopidogrel (75 mg.)<sup>7, 8, 17-20</sup>.

*Recomendación I, Nivel de evidencia A.*

En caso de intolerancia a la aspirina o alergia: Clopidogrel: Por vía oral en dosis de 300 mg como carga, y luego 75 mg/día.

*Recomendación I, Nivel de Evidencia A*<sup>7, 8, 19</sup>.

### 2. Clopidogrel:

El clopidogrel, es un derivado tienopiridínico capaz de inhibir la agregación inducida por el ADP. Se recomienda utilizar conjuntamente con aspirina y en for-

ma individual en caso que el paciente fuera alérgico a la aspirina<sup>18, 21</sup>.

En pacientes hospitalizados por Síndrome coronario agudo sin elevación del ST se debe administrar tan pronto como sea posible en la admisión y continuarlo por 12 meses, a menos que presente contraindicaciones tales como antecedente (en los últimos 15 días) de sangrado, alergia, neutropenia.

*Recomendación clase I y Evidencia A*<sup>16, 17, 20-25</sup>.

*En pacientes que utilizan clopidogrel, se recomienda utilizar dosis de aspirina no mayores a 100 mg/día a los fines de atenuar hemorragias subsecuentes (3.7% comparado con 1.3%)*<sup>24, 25</sup>.

*Se recomienda la administración de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel preferentemente antes, seguida de 75 mg/d*<sup>26, 27</sup>.

*Nivel de evidencia A clase-IIa.*

Si el procedimiento incluyó el implante de stent liberadores de drogas, la recomendación es prolongar la terapéutica durante un año<sup>28-30</sup>.

### 3. Heparina no fraccionada

El efecto favorable del uso intravenoso de la Heparina no fraccionada ha sido documentado en varios estudios menores. Dosis: Bolo de 60 U/kg (max 4000 U, seguido por infusión 12 U/k/h, hasta max de 1000U por hora, para mantener un APTT 2.5-2 veces el control)<sup>7, 8, 16, 17, 31</sup>.

*Recomendación I, Evidencia IIB.*

### 4. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):

Más recientemente ensayos clínicos relevantes han demostrado que con el uso por vía subcutánea de Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), tales como 1 mg./kg de enoxaparina, permite un manejo simplificado de estos anticoagulantes, ya que no necesitan un control continuo de laboratorio<sup>31-34</sup>.

- Enoxaparina: 1 mg/kg sc c/12 horas por 48 horas.

O hasta la espabilidad del paciente.

- Dalteparina: 120 UI/kg sc cada 12 hs.

- Nadroparina: 0,1 ml/10 kg sc. Cada 12 hs.

Existen evidencias que las heparinas de bajo peso molecular son al menos equivalentes a la heparina no fraccionada. La enoxaparina en particular, ha mostrado una reducción global de la tasa de eventos combinados sobre la heparina sódica. Las heparinas de bajo peso no deberán utilizarse por menos de 72 horas ni más de 8 días.

*Recomendación I, Evidencia A*<sup>17, 18, 31-34</sup>.

Pre-angioplastia: no administrar 12 hs. previas: Nivel A.

*“Pre-Angioplastia: si se administró la última dosis de enoxaparina hasta 8 hs antes de la angioplastia, proceder a la intervención sin añadir dosis. Si se en-*

*cuentra entre la hora 8 y 12 de la última administración, indicar un bolo de 30 mg de enoxaparina por vía intravenosa*<sup>31, 34-37</sup>.

### 5. Pentasacáridos:

Recientemente han surgido evidencias que Fondaparinux, heparina fraccionada de menor peso molecular que la heparina de bajo peso ha mostrado una significativa reducción de sangrado sobre la enoxaparina (HBPM) en el ensayo OASIS 5 con similar eficacia en términos de reducción de eventos isquémicos en pacientes bajo tratamiento médico no invasivo, entendiendo que el ensayo fue diseñado para indicar no inferioridad del compuesto ensayado. *Dosis 2.5 mg SC una vez al día, con creatinina >30 ml/min*<sup>38</sup>.

*Recomendación Clase I nivel de evidencia B.*

### 1. Inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa:

Los tres agentes disponibles actualmente son: a) *Eptifibatide*, que se administran 130-180 mg/kg. en bolo IV siguiendo con una infusión continua de 2 mg/kg, hasta un máximo de 72 hs; b) *Tirofiban*, el que se aplica en un régimen de 0,4 mg/kg./min durante 30 minutos en infusión continua y luego se procede a mantener una infusión continua de 0,1 mg/kg./min. Hasta un máximo de 48 hs. Estos fármacos deben asociarse siempre a heparina más aspirina; c) *Abciximab*, se administra un bolo de 0.25 mg por kg de peso seguido de una infusión de 10ug por minuto durante 12 horas<sup>7, 8, 17, 18, 31, 39</sup>.

Se recomienda utilizar *tirofiban* y *eptifibatide* en aquellos enfermos que se encuentren con elevación plasmática de las troponinas o que califiquen como de alto riesgo y que *no pudieran ser estudiados o derivados para ser estudiados angiográficamente*, hasta tanto tal procedimiento se pudiera realizar. *Recomendación II a.*

En esta circunstancia no se recomienda *abciximab (GUSTO IV ACS)*<sup>40</sup>.

En cambio *si se decide aplicar una estrategia intervencionista*, existen evidencias suficientes para utilizar los siguientes fármacos: *abciximab*, *tirofiban*, y *eptifibatide* en aquellos enfermos con elevación plasmática de las troponinas, que califiquen como de alto riesgo.

*Recomendación I, Evidencia A.*

Estos fármacos solo pueden ser indicados en forma asociada a la aspirina y heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.

### 7. Bivalirudina:

*Recientemente han surgido evidencias que, este antitrombótico directo ha mostrado una eficacia similar a la combinación de heparina sódica más antiplaquetarios IIb/IIIa con una significativa reducción de sangrado mayor. Fue evaluado en un ensayo de no*

*inferioridad clínica, con un intervalo de confianza máximo de 25%, Recomendación II-a, evidencia B*<sup>41, 42</sup>.

### 8. Nitratos

Reduce la demanda miocárdica de oxígeno, la nitroglicerina es un vasodilatador venoso y coronario.

Al ingreso se administra un comprimido de dinitrato de isosorbide sublingual (5 mg).

a) Por vía intravenosa, nitroglicerina, en dosis de 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Debe continuarse hasta alivio del dolor, o ante la recurrencia de la isquemia, o inestabilidad hemodinámica en ausencia de hipotensión arterial sostenida. Alcanzado el objetivo, debe suspenderse en forma progresiva.

b) Opción: La administración sublingual de nitratos cada 3 horas durante 24 horas

*Recomendación I, Nivel de evidencia C*<sup>5, 8, 9, 17, 18, 31</sup>.

### 9. Sulfato de morfina

En caso que no ceda el dolor con nitroglicerina o en quienes recrudecen los síntomas a pesar de una adecuada terapia anti-isquémica. A menos que presenten intolerancia o hipotensión, el sulfato de morfina se recomienda 1-5 mg IV lento, monitorizando la presión arterial, y se puede repetir cada 5-30 min de ser necesario si no alivian los síntomas.

Causa vasodilatación y puede causar modesto efecto vagal<sup>1, 3, 5, 9, 10</sup>

*Recomendación clase I a IIa.*

### 10. Betabloqueantes:

A pesar de que existe un efecto de grupo, es frecuente la utilización de atenolol a una dosis de 50 a 100 mg/día que puede ser repartida en dos tomas. Las evidencias médicas sugieren su administración, salvo en casos de contraindicación absoluta, como bradiarritmias, hipotensión arterial, existencia de espasmo coronario documentado o crisis de asma<sup>1, 3, 7, 8, 17, 18, 31</sup>.

*Recomendación I, Nivel de evidencia B.*

Debe intentarse su administración salvo contraindicaciones absolutas. La vía intravenosa es aceptable en pacientes con isquemia en curso (Atenolol 5 mg o Propanolol 10 mg). Iniciar y mantener dosis que permitan obtener una frecuencia cardíaca entre 50-60 por minuto, con una Tensión Arterial Sistólica de 110-120 mmHg. Si el paciente presenta antecedente de insuficiencia cardíaca o deterioro de la fracción de eyección, es preferible utilizar carvedilol, en dosis de 6.25 a 50 mg/d. Si el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca durante la hospitalización, es preferible titular el carvedilol una vez estabilizado el cuadro<sup>17, 18, 31</sup>.

### 11. Bloqueantes cálcicos:

No son drogas de primera elección. Las formas de acción rápida de las dihidropiridinas están formalmente contraindicadas. El más usado es el diltiazem

a una dosis inicial de 60 mg cada 8 hs por vía oral. En casos de refractariedad pueden asociarse a los beta bloqueantes controlando la frecuencia cardiaca o en pacientes EPOC o asmáticos severos<sup>18, 31</sup>.

*Recomendación I, nivel de evidencia B.*

Dihidropiridinas, tales como la nifedipina incrementan la mortalidad. Este fármaco está contraindicado en Síndromes Coronarios Agudos<sup>31</sup>.

*Recomendación III, Nivel de evidencia A.*

En caso de tener contraindicaciones para Beta bloqueantes, o sospechar espasmo coronario, o no lograr estabilizar el angor podrá indicarse. *Verapamilo* o *Diltiazem* (tanto por vía intravenosa como oral)<sup>31</sup>.

*Recomendación II-a, Nivel de evidencia B.*

## 12. Anticoagulación oral

Existen evidencias de tipo A, para la utilización de anticoagulantes orales más aspirina en aquellos pacientes que adhieran claramente al seguimiento y mantenimiento en un RIN entre 2.0-3.0 en enfermos que desarrollan ICC no revascularizables, deterioro de la FSVI o FA<sup>18, 31</sup>.

*Nivel de Recomendación: II a, Nivel de Evidencia B.*

## 13. Trombolíticos

Han demostrado su inutilidad o la evidencia de daño en este cuadro clínico. Existen evidencias que éstos pueden incrementar la mortalidad en un 14%<sup>18</sup>.

*Nivel de Recomendación: III, Nivel de Evidencia A.*

## 14. Estatinas:

No existen evidencias sobre la eficacia inmediata de estos fármacos en síndromes isquémicos agudos sin elevación del segmento ST. Sin embargo se considera oportuna su indicación antes del alta, con la posibilidad de utilizarlo en las primeras 24 hs. Dosis: Atorvastatin 40 mg/d o Sinvastatin 40-80 mg/d<sup>43-49</sup>.

*Recomendación II a, Evidencias: A.*

## 15. Inhibidores de la enzima de conversión:

Existen evidencias de tipo A sobre la neutralidad en términos de eficacia sobre el placebo con la utilización de estos fármacos en esta población.

*Recomendación II a, Evidencia A<sup>31, 50-54</sup>.*

## 16. Infusión de insulina en caso de hiperglucemia:

Hasta tanto se publiquen resultados del INTENSIVE, el ensayo DIGAMI I es conveniente considerarlo como guía de manejo, y considerando que el tratamiento intensivo con infusión de insulina reduce la mortalidad en pacientes con historia de diabetes tipo 2, glucemia > 140 mg/dl y sospecha de infarto agudo (dolor precordial > 15 min en las 24 horas previas y/o cambios elec-

TABLE 5. Recomendaciones sobre controles de glucemia y tratamiento

Glucemia >270 mg/dl	Aumentar 6 ml/h
Glucemia 198-269 mg/dl	Aumentar 3 ml/h
Glucemia 126-197 mg/dl	Sin cambios
Glucemia 72-126 mg/dl	Disminuir 6 ml
Glucemia <72 mg/dl	Detener 5 minutos y chequear glucemia cada 15 min hasta lograr glucemia 197 mg/dl

\*En caso de hipoglucemia pasar 30 ml de glucosa al 30% EV, reanudar la infusión con ritmo de descenso de 6 ml si la glucemia es > 126 mg/dl

trocardiográficos recientes-nuevas ondas Q y/o desviación del segmento ST en 2 o más derivaciones)<sup>55</sup>.

El manejo en este ensayo consistió en infusión de insulina durante las primeras 24 hs hasta lograr una glucemia en ayunas entre 7 y 10 mmol/L, seguido de administración subcutánea y lograr el control de la glucemia<sup>55</sup>.

Por lo cual en base a este ensayo se recomienda utilizar en bomba de infusión 500 cc de sol fisiol o Dxa al 5% + 80 U de insulina, iniciando a 30 ml/h, control de glucemia cada hora, hasta lograr descender la glucemia debajo de 140 mg/dl, según normograma, y luego iniciar con 3UI de insulina NPH CS nocturna y requerimientos con insulina corriente subcutánea (Tabla 5).

*Recomendación clase I, evidencia B*

## Estrategias de Manejo

### 1. Indicaciones de Angiografía de Urgencia

Se sugiere indicar una angiografía de urgencia a los pacientes que presentan<sup>56-59</sup>:

- Inestabilidad Hemodinámica
- Certeza de bloqueo de rama izquierda agudo
- Inestabilidad eléctrica que induzca inestabilidad hemodinámica
- Angina post infarto agudo de miocardio asociado a cambios eléctricos a distancia
- Angina refractaria al tratamiento médico óptimo.

*Se recomienda en caso de no disponer de equipo de Hemodinamia su traslado a centro de mayor complejidad.*

### 2. Indicaciones de cinecoronariografía electiva

Es aquella que puede realizarse en cualquier momento de la fase de internación hospitalaria<sup>7, 8, 17, 18, 31, 57-59</sup>.

*Pacientes estables con elevación plasmática de los niveles de troponina y / o modificaciones transitorias del segmento ST.*

- Recurrencia isquémica con cambios eléctricos
- Revascularización percutánea previa ocurrida dentro de los 6 meses.
- Revascularización quirúrgica previa.
- Angina post infarto agudo de miocardio asociado a cambios eléctricos en zona o sin cambios eléctricos.
- Test positivo de evocación de isquemia de alto riesgo.

### 3. Estrategia médica no invasiva e invasiva

La estrategia primariamente no Invasiva es aquella que, salvando las situaciones que se detallan más abajo, intenta utilizar una estrategia farmacológica agresiva con el propósito de estabilizar el cuadro clínico y alcanzar a realizar un test de evocación de isquemia durante la fase hospitalaria luego de al menos 72 horas de terapéutica combinada antitrombótica y antiisquémica adecuadas<sup>52-58</sup>.

Estos hallazgos permiten inferir que la población que se presenta con estas características que fácilmente desarrollan isquemia en estudios funcionales indicados para su continua evaluación de riesgo subsecuente, deben ser cateterizados tempranamente a fin de reconocer su anatomía coronaria y, en caso de ser ella apropiada, someter a los mismos a la revascularización por vía percutánea o quirúrgica.

En los pacientes con riesgo elevado es recomendable indicar estrategia invasiva temprana<sup>59-66</sup>.

#### Recomendación 1, Evidencia A.

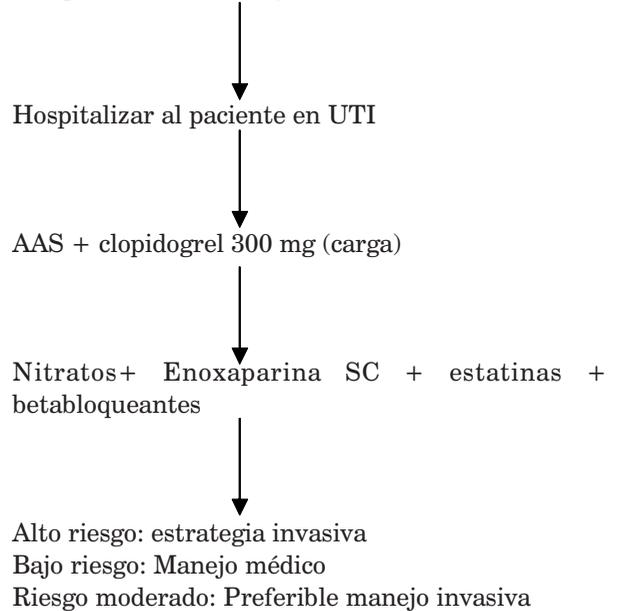
En pacientes de riesgo moderado hay posturas contradictorias, hay quienes prefieren una estrategia invasiva temprana, sin embargo a la luz de los resultados del estudio RITA 3 el que mostró que la estrategia intervencionista es superior a la conservadora en reducir la angina refractaria y en la disminución de la tasa de reinternaciones por angina severa pero no así en la mortalidad y en la tasa de infarto de miocardio<sup>67</sup>. Por lo que podría recomendarse esta estrategia con un nivel de **Evidencia B**

### 4. Indicaciones de Balón de contrapulsación intra aórtico

Es indicación en pacientes refractarios, hemodinámicamente inestables, en shock cardiogénico, como soporte hemodinámico durante el cateterismo cardíaco y/ angioplastia, en caso de complicaciones mecánicas del infarto<sup>18, 31</sup>.

### Algoritmo de Manejo:

- Dolor precordial típico, de reposo con cambios electrocardiográficos (elevación transitoria del segmento ST, infradesnivel del ST o presencia de onda T negative) y/o marcadores cardíacos elevados (Troponina T > 0.02 ng/dl o CPK-MB elevada):



### Bibliografía

1. Cohen M. High-risk Acute Coronary Syndrome Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Definition and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008. In press.
2. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm-Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol.* 2008; 51 (1): 2-17.
3. Richard Conti C. The evolution of management of acute coronary syndromes (unstable angina and Non-ST segment elevation myocardial infarction): part II. *Clin Cardiol.* 2008; 31 (5): 191-2.
4. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. 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.
5. Thygesan K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
6. Melloni C, Alexander KP, Milford-Beland S. Crusade Investigators. Prognostic value of troponins in patients with

- non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and chronic kidney disease. *Clin Cardiol.* 2008; 31(3): 125-9.
7. Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, (2007). ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2002; 50: 652-726.
  8. Bassand, JP, Hamm, CW, Ardissino, Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1.
  9. Manenti ER, Bodanese LC, Camey SA, Polanczyk CA. Prognostic value of serum biomarkers in association with TIMI risk score for acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2006; 29 (9): 405-10.
  10. Vorlat A, Claeys MJ, De Raedt H, et al. TIMI risk score underestimates prognosis in unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008; 10: 26-9.
  11. Brilakis ES, Wright RS, Kopecky SL et al. Association of the PURSUIT risk score with predischarge ejection fraction, angiographic severity of coronary artery disease, and mortality in a nonselected, community-based population with non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003; 146 (5): 811-8.
  12. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2345-53.
  13. Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med.* 2006; 48 (3): 252-9.
  14. Birnbaum Y, Atar S. Electrocardiogram risk stratification of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Electrocardiol.* 2006; 39 (4 Suppl): S57-61.
  15. Patel MR, Chen AY, Peterson ED et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J.* 2006; 152 (4): 641-7.
  16. Tajer C, Mauro V, Charask A. Tratamiento de la angina inestable y del infarto sin elevación del ST. Ed EPIMED-GEDIC. Evidencias en Cardiología, 4ta Ed. Pag 269-318.
  17. Guía de Manejo y Tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos. Actualización 2006. Comité de Cardiopatía isquémica de la Federación Argentina de cardiología [www.fac.org.ar/revista](http://www.fac.org.ar/revista)
  18. Van Horn SE, Maniu CV. Management of non-ST-Segment elevation myocardial infarction. *Med Clin N Am.* 2007; 91: 683-700.
  19. ACC/AHA 2007; Guidelines for the management of patients with instable angina/non-ST elevation myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
  20. de Winter, R. J. Commentary on Clinical Guidelines and Practice: *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1136-8.
  21. Páramo JA, García R, Rodríguez P, de Gaona ER. Antiplatelets and anticoagulants in acute coronary syndromes: levels of evidence. *Rev Med Univ Navarra.* 2007; 51(1): 23-7.
  22. Elsässer A, Nef H, Möllmann H, Hamm CW. Clopidogrel in acute coronary syndrome: when, how much, how long? *Z Kardiol.* 2005; 94 (6): 377-82.
  23. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003; 108 (14): 1682-7.
  24. Mehta SR. Aspirin and clopidogrel in patients with ACS undergoing PCI: CURE and PCI-CURE. *J Invasive Cardiol.* 2003; 15 Suppl B:17B-20B.
  25. Cannon CP. Clopidogrel: who, when, and how? *Rev Cardiovasc Med.* 2007; 8 Suppl 3: S27-34.
  26. Kikano GE, Brown MT. Antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: an update for the primary care physician. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82 (5): 583-93.
  27. Zambahari R, Kwok OH, Javier S, Mak KH, Piyamitr S, Tri Ho HQ, Hwang JJ, Suryawan R, Chow WH. Clinical use of clopidogrel in acute coronary syndrome. *Int J Clin Pract.* 2007; 61 (3): 473-81.
  28. Silber S, Hoffmeister HM, Bode C. Optimal platelet inhibition after coronary stent implantation. *Herz.* 2008; 33 (4): 244-53.
  29. Tarantini, G, Ramondo, A, Iliceto, S et al. Management of Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2005; 353: 2714-8.
  30. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KK et al. Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Eng J Med* 2007; 356: 1020-9.
  31. Anderson, JL, Adams C D, Antman E M et al., ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
  32. Lee S, Gibson CM. Enoxaparin in acute coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007 May; 5 (3): 387-99.
  33. White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. *Am Heart J.* 2006 Dec; 152 (6): 1042-50.
  34. Goodman SG, Bozovich GE, Tan M et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. The greatest benefit of enoxaparin over unfractionated heparin in acute coronary syndromes is achieved in patients presenting with ST-segment changes: the Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) Electrocardiogram Core Laboratory Substudy. *Am Heart J.* 2006; 151 (4): 791-7.
  35. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007; 28 (17): 2077-86.
  36. Fitchett DH, Langer A, Armstrong PW, Tan M, Mendelsohn A, Goodman SG; INTERACT Trial Long-Term Follow-Up Investigators. Randomized evaluation of the efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Long-term results of the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) trial. *Am Heart J.* 2006; 151 (2): 373-9.

37. Schmidt-Lucke C, Schultheiss HP. Enoxaparin injection for the treatment of high-risk patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3 (2): 221-8.
38. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(18): 1742-51.
39. Peterson JG, Topol EJ, Roe MT et al. Prognostic importance of concomitant heparin with eptifibatide in acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol.* 2001; 87 (5): 532-6.
40. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, James S, Armstrong PW, Al-Hattab E, Califf RM, Simoons ML, Wallentin L, Boersma E; GUSTO-IV ACS Trial Investigators. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(5): 939-47.
41. Hartmann F. Safety and efficacy of bivalirudin in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (12): 1191-6.
42. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al. ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA.* 2007; 297(6): 591-602.
43. Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, Blazing M, Murphy SA, McCabe CH, Califf R, Braunwald E. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation.* 2006 21; 113 (11): 1382-4.
44. Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007; 7(2): 135-41.
45. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29 (2): 253-60.
46. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J.* 2006; 27 (19): 2323-9.
47. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(3): 438-45.
48. Macin SM, Perna ER, Farías EF et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J.* 2005; 149 (3): 451-7.
49. Ray KK, Cannon CP, Cairns R et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (8): 1417-24.
50. Peters, R. J G, Mehta, S., Yusuf, S. (2007). Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ* 334: 1265-9.
51. R.L. Soiza, S.J. Leslie, P. Williamson, S. Wai, K. Harrild, N.R. Peden and A.D. Hargreaves. Risk stratification in acute coronary syndromes does the TIMI risk score work in unselected cases?. *International Journal of Medicine* 2006; 99: 81-7.
52. Stone GW. Non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Lancet.* 2007; 369 (9564): 801-3.
53. Giugliano, R. P., Braunwald, E. (2006). The Year in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 48: 386-95.
54. Nguyen MC, Lim YL, Walton A et al. GRACE Investigators. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J.* 2007; 28(14): 1717-22.
55. Malmberg K, Rydén L, Wede H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26 (7): 650-61.
56. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2004; 93 (7): 813-6.
57. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2005; 353: 1095-1104.
58. Wollert K, Kempf T, Lagerqvist B et al. Growth Differentiation Factor 15 for Risk Stratification and Selection of an Invasive Treatment Strategy in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2007; 116: 1540-8.
59. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549-69.
60. Neumann, F.J., Buttner, H.J. Underuse of revascularisation in acute coronary syndromes. *Heart* 2007; 93: 147-8.
61. Fox, KA, Anderson FA Jr, Dabbous O H et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007; 93: 177-82.
62. Bavry A, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-25.
63. Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox K A et al. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart* 2006; 92: 1473-9.
64. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS et al. Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes: The Added Value of Quantitative ST-Segment Depression and Multiple Biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 939-47.
65. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005; 293 (23): 2908-17.
66. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (14): 1386-95.
67. Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox KA, Henderson RA, Wheatley DJ, Chamberlain DA, Shaw TR, Clayton TC; Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart.* 2006; 92 (10): 1473-9.
68. Januzzi JL, Buros J, Cannon CP; Tactics TIMI 18 Investigators. Peripheral arterial disease, acute coronary syndromes, and early invasive management: the TACTICS TIMI 18 trial. *Clin Cardiol* 2005; 28(5): 238-42.