

Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos

José López-Sendón y Esteban López de Sá

Unidad Coronaria. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Recientemente, un comité conjunto de expertos de la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology ha propuesto una nueva definición clínica de infarto de miocardio. La nueva nomenclatura se establece sobre la base de la disponibilidad de marcadores biológicos más sensibles y específicos (troponina y CK-MB masa) que los utilizados previamente (CK, CK-MB actividad) y presenta la ventaja de adaptarse a las posibilidades reales de diagnóstico actual, en especial durante la fase aguda del infarto, y el inconveniente de ser diferentes a los criterios establecidos que sirven de referencia epidemiológica, pronóstica y terapéutica. En cualquier caso, y dado que no existía un único criterio previo sino una diversidad de criterios, supondrá, quizá por fin, una forma común de expresar un diagnóstico con importantes implicaciones prácticas.

Palabras clave: *Infarto de miocardio. Diagnóstico. Troponina. CK-MB masa. Mioglobina.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 669-674)

New Diagnostic Criteria for Myocardial Infarction: Order within the Chaos

An expert committee of the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology recently redefined the criteria for the diagnosis of myocardial infarction. The new nomenclature is based on the use of new, biochemical markers of myocardial necrosis (troponin, CK-MB mass) which are more sensitive and specific than those previously used (CK, CK-MB activity). The new criteria adapts to the real possibilities in clinical practice and presents the inconvenient of differing from the established criteria used as epidemiologic, prognostic and therapeutic references. Nonetheless, since there had been different criteria for diagnosing myocardial infarction in the past, the new nomenclature will represent a common way of referring a diagnosis with important practical implications.

Key words: *Myocardial infarction. Diagnosis. Troponin. CK-MB mass. Myoglobin.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 669-674)

INTRODUCCIÓN

Recientemente, la European Society of Cardiology (ESC), en colaboración con el American College of Cardiology (ACC), han establecido nuevos criterios para el diagnóstico de infarto de miocardio¹ (tabla 1). La iniciativa ha sido polémica; mientras que la nueva definición era esperada por muchos sectores (especialmente clínicos), en otros se critica el impacto del cambio de criterio en los estudios epidemiológicos, en la indicación y eficacia de tratamientos establecidos, en la percepción social e incluso en las actuaciones medicolegales.

¿NECESIDAD DE NUEVOS CRITERIOS?

Los avances tecnológicos y los cambios en la terapéutica son las principales justificaciones para redefinir criterios diagnósticos en diferentes situaciones clínicas. En el caso del infarto, se dispone de determinaciones bioquímicas más sensibles y específicas de necrosis miocárdica y, por otra parte, las técnicas de diagnóstico por imagen adquieren mayor relevancia práctica.

No obstante, la verdadera necesidad de una redefinición clínica del infarto se fundamenta en el caos derivado de la multitud de criterios de diagnóstico que han sido empleados y modificados en los últimos años, en unas ocasiones como un intento de alcanzar un diagnóstico más sensible y específico, y en otras con fines más comerciales que científicos. La definición inicial propuesta por la OMS^{2,3} (tabla 2), en la que se exige la presencia de dos de 3 posibles indicadores –clínica típica, alteraciones electrocardiográficas características y alteraciones enzimáticas (creatincinasa [CK]) corres-

Correspondencia: Dr. J. López-Sendón.
Unidad Coronaria Área 1200. Hospital Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: jlsendon@retemail.es

TABLA 1. Definición de infarto de miocardio (IM) según la ESC/ACC¹*Criterio de IM agudo, en evolución o reciente*

Cualquiera de los 2 criterios siguientes:

1. Aumento característico y disminución progresiva (troponina) o aumento y disminución más rápida (CK-MB masa) de marcadores biológicos de necrosis miocárdica, acompañados de al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia
 - Aparición de nuevas ondas Q de necrosis en el ECG
 - Cambios en el ECG sugestivos de isquemia (elevación o depresión del segmento ST)
 - Intervención coronaria (p. ej., angioplastia coronaria)
2. Hallazgos anatomopatológicos de IM

Criterio de IM establecido (o antiguo)

Cualquiera de los 2 criterios siguientes:

1. Aparición de nuevas ondas Q patológicas en ECG seriados. El paciente puede recordar o no síntomas previos. Los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica pueden haberse normalizado, dependiendo del tiempo transcurrido desde el proceso agudo
2. Hallazgos anatomopatológicos de IM cicatrizado o en proceso de cicatrización

ESC: European Society of Cardiology; ACC: American College of Cardiology.

pondientes a necrosis miocárdica-, probablemente es bastante específica, pero poco sensible y, sobre todo, ha sido modificada de manera arbitraria hasta el límite. En la tabla 2 se indican los criterios de diagnóstico de infarto establecidos por diversos grupos de estudio con impacto en la actitud práctica diaria realizados en los últimos años⁴⁻³¹. Como puede observarse, no sólo no existe un criterio uniforme, sino que, con excepción de estudios realizados por el mismo grupo (p. ej., TIMI, OASIS, GUSTO), todos los grupos han establecido criterios sensiblemente diferentes. Existen pocos procesos patológicos en los que la falta de un criterio uniforme sea tan manifiesta. Por tanto, la redefinición de infarto era necesaria y debía ser sencilla y estar avalada por organismos internacionales de máxima solvencia.

¿QUÉ ES UN INFARTO?

Una definición clínica debe fundamentarse en 2 parámetros: el diagnóstico real, generalmente anatomopatológico, y el método disponible en la práctica para realizar el diagnóstico. Este método debe ser sensible, específico y asequible en la práctica clínica.

El infarto de miocardio es una entidad anatomopatológica caracterizada por necrosis isquémica (coagulativa) de una zona del miocardio. Podrá emplearse como criterio la clínica, el ECG, técnicas de imagen, certificados de defunción, códigos internacionales de diagnóstico, etc., pero cualquiera de estos métodos nunca puede constituir una definición en sí misma y sólo puede aproximarse al diagnóstico correcto, que es el anatomopatológico de necrosis miocárdica. Los avan-

ces tecnológicos proporcionan nuevos métodos de diagnóstico más sensibles y específicos que los precedentes y permiten caracterizar mejor las alteraciones funcionales derivadas del proceso necrótico, pero el empleo de diferentes métodos para definir el mismo proceso patológico hace imposible la comparación de distintos grupos de enfermos.

La nueva definición clínica de infarto se basa fundamentalmente en la disponibilidad de marcadores biológicos de necrosis miocárdica más sensibles y específicos que los empleados hasta hace poco tiempo: troponina o CK-MB masa, ambos muy sensibles y específicos de necrosis miocárdica. Elevaciones transitorias de estos marcadores por encima del percentil 99 en la población normal deben ser considerados como anormales e indicativos de necrosis en ausencia de otros procesos patológicos graves. En la tabla 1 se reproducen los criterios diagnósticos establecidos por el comité conjunto ESC/ACC. Para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se exige uno de 2 criterios: hallazgos anatómicos de necrosis miocárdica o presencia de curva (elevación y descenso) de marcadores biológicos de necrosis acompañado de síntomas isquémicos o alteraciones electrocardiográficas (Q, desplazamientos del segmento ST) o una intervención coronaria. Para el diagnóstico de infarto antiguo los criterios pueden ser anatómicos o electrocardiográficos (presencia de onda Q). Es interesante señalar que, excepto los hallazgos anatomopatológicos, los otros elementos de diagnóstico no discriminan la etiología de la necrosis: isquémica, traumática, infecciosa etc., si bien la etiología más frecuente es la isquémica. También es preciso recordar que los nuevos criterios no son tan diferentes de los antiguos, siendo la única diferencia real el empleo de marcadores bioquímicos de necrosis más sensibles y específicos que los clásicos.

SIGNIFICADO DEL DIAGNÓSTICO DE INFARTO

El simple diagnóstico de infarto tiene implicaciones clínicas, sociales y pronósticas, y en términos generales identifica a una población con cardiopatía isquémica en la que deben aplicarse los criterios clásicos de prevención secundaria. No obstante, el término infarto incluye a un grupo muy heterogéneo, con grandes diferencias en el pronóstico, tratamiento y repercusión social. Por ello, el diagnóstico debe complementarse siempre con el análisis de otras características, siendo las más importantes, desde el punto de vista práctico, la presencia o no de elevación del segmento ST (como criterio de selección de candidatos a terapéuticos de reperfusión), el grado de deterioro de la función ventricular y la presencia de isquemia postinfarto. En la tabla 3 se indican las características principales que acompañan al diagnóstico de infarto de miocardio y que siempre deben ser consideradas.

TABLA 2. Variabilidad de los criterios de infarto de miocardio

Estudio	> 1 definición	Clínica	ECG	Enzimas
OMS (ISFC/WHO) ^{2,3}	IAM seguro: ECG o enzimas típicas. La clínica no es criterio	Típica o atípica	Elevación ST durante > 1 día y desarrollo de onda Q/QS persistente	Aumento y posterior disminución de enzimas cardíacas
OMS (ISFC/WHO) ^{2,3}	IAM posible: ECG dudoso > 24 h, con o sin alteraciones atípicas de enzimas	Típica o atípica	Q transitoria/ST desplazado mantenido/onda T invertida simétrica/alteración conducción	Enzimas elevadas sin descenso (no «curva enzimática»)
NYHA/AHA ⁴	Agudo, 1 de 4 criterios		Q con o sin alteraciones ST-T Alteraciones ST-T sin Q Alteraciones T y enzimas elevadas ECG normal con clínica característica y enzimas elevadas	
MONICA ⁵	Múltiples categorías: fatal y no fatal; seguro, probable Diagnóstico según combinaciones de múltiples categorías de clínica, ECG, enzimas o <i>post mortem</i>	Múltiples categorías	Múltiples categorías	Múltiples categorías
FRAMINGHAM ⁶	Onda Q nueva Excluye IAM previo e ICC		Nueva onda Q en ausencia de IAM previo/ICC	
PRIAMHO* ⁷	Adaptación de criterios MONICA			
MITI ⁸	Diagnóstico al alta del hospital Códigos ICD-9-CM en historias			
Cooperative Cardiovascular project ⁹	Código 410 ICD-9-CM			
GRACE ¹⁰	Síntomas y ECG o enzimas	Síntomas de isquemia	Elevación de ST/BRI Diversos algoritmos de ST y Q	CK-MB × 2/2 Troponinas elevada
ECG automático AAS Physicians ¹¹	OMS			
PAMI ¹²	Clínica/ECG y enzimas	Síntomas de isquemia	Cambios del ECG	Cualquier elevación de enzimas
VANQUISH ¹³			Atlanta Committee	
CAPRIE ¹⁴	2 de 3 criterios	Dolor isquémico > 20 min	Nueva Q > 40 ms/R > S V 11	CK, CKMB, LDH o AST × 2
SHOCK ¹⁵		No se indica	Onda Q/nuevo BRI/descenso ST V1	No se indican
SMASH ¹⁶	2 de 3 criterios	Dolor torácico	Elevación ST y BRI	Isoformas CK × 2
TIMI ¹⁷	A	Dolor isquémico > 30 min	Nueva o recurrente, elevación ST	CK × 2
TIMI ¹⁷	B reinfarto < 18 h	Dolor isquémico > 30 min	Nueva o recurrente, elevación ST	CK-MB elevada y aumento > 50% sobre valor previo
OASIS ¹⁸		Síntomas de isquemia	Cambios nuevos en ECG	Elevación enzimas
GUSTO ¹⁹		Dolor	Alteración ST	CK-MB > 3% y CK × 2
GISSI prevención ²⁰	No fatal 2 de 3 criterios	Dolor torácico típico en intensidad y duración	Elevación o depresión de ST	Enzimas × 2
GISSI prevención ²⁰	Fatal	Opinión del médico y certificado defunción		
HOPE ²¹	2 de 3	Síntomas típicos	Cambios de ECG diagnósticos	Enzimas × 2
FRISC 1 ²²	2 de 3	Dolor anginoso prolongado	Nueva Q/pérdida de R/elevación ST seguida de descenso e inversión de T	Aumento de marcadores bioquímicos
FRISC 1 ²²	Sólo ECG		Silvester score	
FRISC 2 ²³	Grupo conservador 2/3	Dolor torácico	ECG diagnóstico, principalmente nueva Q	CK-MB > límite normal
FRISC 2 ²³	Grupo angioplastia 2/3	Dolor torácico	ECG diagnóstico, principalmente nueva Q	CK-MB × 1,5
FRISC 2 ²³	Grupo cirugía 2/2	Dolor torácico	Nueva Q	
PURSUIT ²⁴	< 18 h postinclusión 2 criterios	Dolor isquémico	Nueva elevación ST en 2 derivaciones	CK-MB elevada/CK × 2
PURSUIT ²⁴	> 18 h postinclusión ECG/enzimas		Nueva Q en 2 derivaciones	CK × 3 si ACTP CK × 5 si cirugía

TABLA 2. Variabilidad de los criterios de infarto de miocardio (continuación)

Estudio	> 1 definición	Clínica	ECG	Enzimas
PRISM ⁴ ²⁵	Enzimas y clínica/ECG	Dolor torácico > 20 min	Nueva elevación de ST en 2 derivaciones > 20 min	CK x 2/CK-MB > 50% valor previo CK x 3 si ACTP CK-MB x 3
EPISTENT ²⁶	Cualquier IAM		Nueva onda Q	CK-MB x 5
EPSTENT ²⁶	IAM Q		Onda Q nueva, significativa en 2 derivaciones	CK / CKMB > 3 en 2 muestras, con aumento > 50% sobre valor previo
CAPTURE ²⁷	Hospital			CKMB x 2
CAPTURE ²⁷	Seguimiento		Nueva onda Q	No necesarias
RITA ²⁸	Seguro	Historia clínica convincente	Nueva Q > 30 ms	
RITA ²⁸	Posible	Historia clínica convincente	Cambios ECG sin Q	Cualquier encima x 2
RITA ²⁸	Silente		Nueva Q	
CARS ²⁹	General 2 de 3	Dolor isquémico	Nueva Q	Elevación CK-MB
CARS ²⁹	Silente		Nueva Q	
RISC ³⁰		Dolor grave de larga duración	Nueva Q/pérdida de R/cambios ST/T	Enzimas superiores al límite normal
SAPAT ³¹	2 de 4	Dolor típico/síncope/shock/EAP	Q/elevación ST seguido de inversión T	Enzimas compatibles con IAM
ESC/ACC ¹	Elevación de marcadores específicos de daño miocárdico acompañados de clínica o ECG	Síntomas de isquemia miocárdica o intervención coronaria	Onda Q/ desplazamientos de ST	Curva de troponina/CK-MB masa

IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LOS NUEVOS CRITERIOS

La redefinición de los criterios clínicos de diagnóstico de infarto tiene aspectos positivos y negativos, con múltiples implicaciones prácticas en la valoración y tratamiento del paciente con dolor precordial en urgencias, en el diseño de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, en los controles de calidad de intervenciones coronarias e incluso implicaciones sociales y laborales. Estos aspectos se discuten con detalle en la publicación original¹.

Diagnóstico en urgencias

El criterio básico de diagnóstico es la identificación de marcadores bioquímicos sensibles y específicos de necrosis miocárdica y las determinaciones deben poder realizarse de forma rápida, fiable y ordenada. Cada laboratorio debe realizar controles de calidad, y las determinaciones sólo están indicadas ante la sospecha clínica de isquemia miocárdica, criterio éste que debe ser considerado en su máxima amplitud, dada la gran variabilidad de los posibles síntomas clínicos de isquemia. En la práctica, las alteraciones enzimáticas nunca deben constituir el criterio principal de diagnóstico para la toma de decisiones, ya que las indicaciones de tratamiento de reperfusión (trombólisis o revascularización mecánica) se establecen ante la presencia de síntomas clínicos y elevación del segmento

ST, y estas intervenciones son mucho más efectivas en las primeras horas de evolución, cuando los marcadores bioquímicos todavía pueden no estar alterados. Para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio debe seguirse algún algoritmo de diagnóstico^{32,33} y en los casos dudosos las determinaciones enzimáticas adquieren importancia, especialmente en pacientes con síntomas de isquemia en ausencia de elevación del segmento ST. En estas situaciones pueden ser necesarias 2 determinaciones de enzimas si la primera se realizó muy precoz y los valores iniciales son normales. Por otra parte, las concentraciones elevadas de troponina ayudan a identificar a grupos de enfermos con mayor beneficio del tratamiento anticoagulante y antiagregante³⁴.

Infarto frente a reinfarto

Después de un episodio de isquemia con necrosis, los valores de mioglobina, troponina y CK masa se alteran de manera muy temprana, pudiendo detectarse valores patológicos desde las 2 h de aparición de síntomas. Sin embargo, la normalización de los valores plasmáticos es diferente: las concentraciones de mioglobina se normalizan en pocas horas, mientras que las de CK masa permanecen alteradas durante días, siendo la troponina el último marcador en normalizarse. Las características cinéticas de la mioglobina hacen que éste sea el marcador ideal para identificar nuevos episodios de necrosis durante los primeros días de evolu-

TABLA 3. Características prácticas principales asociadas al diagnóstico de infarto

Parámetro	Implicación
Edad	Pronóstico
Mujeres	Clínica más atípica
Hipertensión severa	Mayor riesgo de ictus con trombólisis
Riesgo hemorrágico	Posible contraindicación de trombólisis, anticoagulantes, inhibidores de receptores IIb-IIIa
Tiempo de evolución de síntomas	Candidatos a reperfusión Riesgo de FV
Elevación del segmento ST	Candidatos a reperfusión
Localización del IAM	Pronóstico
Tamaño del IAM	Pronóstico
Función ventricular (clínica, eco, etc.)	Pronóstico Tratamiento agresivo Calidad de vida
Complicaciones mecánicas	Pronóstico Tratamiento agresivo
Isquemia residual (espontánea/provocada)	Pronóstico Revascularización
Arritmias tardías	Pronóstico, tratamiento agresivo

ción del infarto, si bien estos criterios son todavía objeto de controversia.

Pronóstico

Al ser los nuevos criterios más sensibles podrán identificarse pacientes de menor riesgo. Si bien la elevación de troponina guarda una relación directa con el pronóstico³⁵, la valoración global del pronóstico es multifactorial y debe incluir los factores clásicos: edad, tamaño del infarto, función ventricular, isquemia residual, etc.

Epidemiología

El aspecto probablemente más controvertido de los nuevos criterios de diagnóstico está en relación con la epidemiología. Criterios más sensibles aumentan de manera considerable el número de pacientes con infarto y se estima que este incremento puede ser próximo al 25%³⁶. No obstante, pasada la fase aguda del infarto, los nuevos criterios propuestos (aparición de nuevas ondas Q o hallazgos anatomopatológicos) son menos sensibles, aunque más específicos que los empleados en los estudios epidemiológicos bien organizados en los que, paradójicamente, el diagnóstico sigue normas complejas y diferentes de las empleadas en la clínica cotidiana.

En resumen, los nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio propuestos por la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology presentan la ventaja de adaptarse a las posibilida-

des reales de diagnóstico actual, en especial durante la fase aguda del infarto, y el inconveniente de ser diferentes a los criterios establecidos que sirven de referencia epidemiológica, pronóstica y terapéutica. En cualquier caso, y dado que no existía un único criterio previo sino una diversidad de criterios, supondrá, quizá por fin, una forma común de expresar un diagnóstico con importantes implicaciones prácticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
2. World Health Organization. Ischemic heart disease registers. Report of the Fifth Working Group, including a second revision of the operating protocol. Copenhagen, Dinamarca: Regional Office for Europe, World Health Organization, 1971.
3. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607-609.
4. The criteria Committee of the New York Heart Association. American Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston: Little, Brown and Company, 1994; 117.
5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas A-M, Pajak A, for WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
6. Guidry UC, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Joanne M, Murabito J et al. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 2054-2059.
7. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López Bescós L, Pereferrer D, de los Reyes M et al, en nombre de los investigadores del estudio PRIAMHO. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.
8. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver D, for the myocardial infarction triage and intervention (MITI) investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-1260.
9. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumhloz HM. Cooperative Cardiovascular Project. Do Americans best hospital perform better for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 1999; 340: 286-292.
10. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-199.
11. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
12. Stone GW, Grines CL, Browne KF. Predictors of in-hospital and 6 months outcomes after acute myocardial infarction in the reperfusion era. The PAMI trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 370-377.
13. Boden W, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deewan PC, Zoble RG et al, for the VANQUISH trial investigators.

- Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 15. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, for the SHOCK investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-364.
 16. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, Khatchatrian N, Amann W, Bertel O, et al for the (S) MASH investigators. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999; 20: 1030-1038.
 17. Antman EM for the TIMI 9B Investigators. Heparin in Acute Myocardial Infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial. *Circulation* 1996; 94: 911-921.
 18. Anand SS, Yusuf SY, Pogue J, Weitz JI, Flather M, for the OASIS Pilot Study Investigators. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction organization to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998; 98: 1064-1070.
 19. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-1628.
 20. GISSI-Prevenzione Investigators. (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
 21. The heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 22. Sastre H, Holmvang L, Wagner GS, Lindahl B, Wallentin L, for the FRISC study group. Reduction of myocardial damage by prolonged treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 645-652.
 23. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
 24. The PURSUIT trail investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
 25. The PRIM PLUS study Group. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.
 26. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N et al, for the EPISTENT Investigators. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 2019-2024.
 27. The CAPTURE investigators. Randomised placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
 28. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina. The second randomised intervention treatment of angina (TITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-468.
 29. Coumadin aspirin reinfarction study (CARS) investigators. Randomised double blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389-396.
 30. The RISK Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
 31. Moller SJ, Edvardsson N, Jahnmatz B, Sorensen AR, Omblus R, for the SAPAT group. Randomised double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.
 32. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-956.
 33. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. <http://www.americanheart.org>
 34. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, 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: 1757-1762.
 35. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe C, Cannon CP. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
 36. Goodman S, Johnson J, Sullivan C, Steg G, Eagle K, Fox K et al for the GRACE investigators. What is an MI. Prospective analysis of the diagnosis and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 37 (Supl A): 358.