



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA**

**“LA LEUCOCITOSIS COMO MARCADOR PARA PREDECIR  
COMPLICACIONES TEMPRANAS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO  
DEL MIOCARDIO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTADO POR: TOMAS RAMOS MORALES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO  
DR. GERMAN VARGAS AYALA**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**LA LEUCOCITOSIS COMO MARCADOR PARA PREDECIR  
COMPLICACIONES TEMPRANAS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO  
DEL MIOCARDIO**

**AUTOR: TOMAS RAMOS MORALES**

**Vo. Bo.**

---

**DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA  
INTERNA**

**Vo. Bo.**

---

**DR. ANTONIO FRAGA MOURET  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Vo. Bo.**

---

**DR. GERMAN VARGAS AYALA  
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL TICOMAN  
SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL DISTRITO FEDERAL.**

## **INDICE:**

|      |  |    |
|------|--|----|
|      | RESUMEN                                  |    |
| I.   | INTRODUCCION.....                        | 1  |
|      | Planteamiento del problema.....          | 18 |
|      | Hipótesis nula.....                      | 19 |
|      | Hipótesis alterna.....                   | 19 |
|      | Justificación.....                       | 19 |
|      | Objetivos.....                           | 20 |
| II.  | MATERIAL Y METODOS.....                  | 21 |
|      | Diseño del estudio.....                  | 21 |
|      | Criterios de inclusión.....              | 21 |
|      | Criterios de no inclusión.....           | 22 |
|      | Criterios de eliminación.....            | 22 |
|      | Cálculo de la muestra.....               | 24 |
|      | Variables incluidas en el estudio.....   | 25 |
|      | Definición de eventos y seguimiento..... | 26 |
|      | Método estadístico.....                  | 26 |
| III. | RESULTADOS.....                          | 27 |
| IV.  | DISCUSION.....                           | 38 |
|      | Limitaciones.....                        | 40 |
|      | Conclusiones.....                        | 41 |
| V.   | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....          | 42 |



## **RESUMEN:**

Estudios previos han sugerido que las cifras elevadas de leucocitos pueden ser un marcador predictivo para reconocimiento de enfermos con IAM, con mayor riesgo de complicaciones. Por lo que se realizó estudio de cohorte prospectivo, para comprobar que la leucocitosis es un marcador predictor de complicaciones tempranas en pacientes con infarto agudo al miocardio, con seguimiento por 3 meses. Se incluyeron 160 pacientes, 49 (30.6%) mujeres y 111 (69.4%) hombres.

Se dividieron en aquellos con leucocitos  $< 10,000 \text{ cel}/\mu\text{L}$  y  $> 10,000 \text{ cel}/\mu\text{L}$ , y su asociación con desarrollo de complicaciones a las 72 horas, 30 días y 3 meses. Resultados: Razón de momios (RM) a las 72 horas: 2.99 (IC 95%, 1.41-6.43), chi cuadrada: 9.91 ( $p=0.001$ ). 30 días, RM: 4.33 (IC 95%, 1.86-10.27), chi cuadrada de 14.75 ( $p=0.0001$ ). Tres meses, RM= 2.63 (IC 95%, 1.18-5.92), chi cuadrada: 6.81 ( $p=0.009$ ), se considero significativo una  $p= \acute{o} < 0.05$ .

Se concluye que cifras de leucocitos  $>10,000 \text{ cel}/\mu\text{L}$  en pacientes con IAM, al momento del ingreso es un fuerte predictor de complicaciones en los primeros 3 meses posteriores.

**PALABRAS CLAVE:** Infarto agudo del miocardio, leucocitosis, complicaciones tempranas.

**SUMMARY:**

Previous studies have suggested that the high numbers of leukocytes can be a scoreboard prediction for patients recognition with myocardial acute infarction, with major risk of complications. By what market study of cohort was realized, to verify that the Leukocytosis is a scoreboard predictor of early complications in patients with acute myocardial infarction, with follow-up for 3 months. 160 patients were included, 49 (30.6 %) women and 111 (69.4 %) men.

Divided in those with leukocytes  $<10,000$  cel/ $\mu$ L and  $> 10,000$  cel/ $\mu$ L, and its association with development of complications at 72 hours, 30 days and 3 months. Results: Odd ratio (OR) at 72 hours: 2.99 (CI 95 %, 1.41-6.43), chi squared: 9.91 ( $p=0.001$ ). 30 days, OR: 4.33 (CI 95 %, 1.86-10.27), chi squared of 14.75 ( $p=0.0001$ ). Three months, OR= 2.63 (CI 95 %, 1.18-5.92), chi squared: 6.81 ( $p=0.009$ ), its consider one to be significant  $p =$  or  $<0.05$ .

One concludes that you code of leukocytes  $> 10,000$  cell /  $\mu$ L in patients with acute myocardial infarction, to the moment of the revenue it is a fort predictor of complications in the first 3 later months.

**KEY WORDS:** Acute myocardial infarction, Leukocytosis, early complications.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La leucocitosis presente en una determinación inicial de un paciente con síndrome coronario agudo es un factor predictor de muerte hospitalaria y de desarrollo de insuficiencia cardiaca, al igual que un elevado riesgo a 6 años de infarto miocárdico. Elevadas cuentas de leucocitos se han asociado con un elevado riesgo en el desarrollo y del comienzo de eventos isquémicos coronarios subsecuentes dentro de los primeros 30 días en pacientes con infarto agudo del miocardio. Por lo tanto se pueden usar estas determinaciones como predictores a corto plazo para el pronóstico de pacientes con infarto agudo de miocardio.

## **I. INTRODUCCION:**

### **ANTECEDENTES:**

El término síndrome coronario agudo incluye, a un espectro de enfermedades constituidas por angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST e infarto del miocardio con elevación de este segmento. (1)

El término síndrome coronario agudo (SCA) refleja una constelación de síntomas y signos compatibles con isquemia miocárdica aguda, Tradicionalmente, los pacientes con estos signos y síntomas se consideraron casos de angina inestable o infarto miocárdico (IM) con ondas Q (o sin ellas), reflejando intentos retrospectivos de diagnosticar el estado del paciente. (1)

En la actualidad el SCA se clasifica según la existencia de elevación del segmento ST como parte del síndrome. Los pacientes con dicha elevación tienen casi seguramente un IM agudo que requiere tratamiento de reperfusión inmediato. Los que experimentan SCA sin elevación se clasifican en angina inestable o IM con ondas Q o sin ellas. Esta nomenclatura reciente, requiere clasificar al paciente a su ingreso en el sistema médico en una categoría que 1) implica cierto nivel de estratificación del riesgo, y 2) predice la reacción a diversos tratamientos. (1)

La angina inestable (AI) se define de manera clásica como malestar isquémico que ocurre en reposo (o con los esfuerzos mínimos), y se produce con un patrón creciente, o es intenso o de nueva aparición. Si estos síntomas se acompañan de descarga de biomarcadores cardiacos de necrosis (banda miocárdica de creatin-cinasa, CK-MB, o troponina cardiaca), entonces se dice que ha ocurrido infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST). (1)

El síndrome coronario agudo (SCA) se produce por la erosión o rotura de una placa aterosclerótica, que determina la formación de un trombo intracoronario, provocando así la aparición de angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita, entidades todas ellas englobadas en el síndrome coronario agudo. Así pues, la angina inestable y el infarto agudo del miocardio tienen un nexo fisiopatológico común, con unas manifestaciones clínicas que pueden ser difíciles de diferenciar en su inicio hasta la realización de un electrocardiograma.

El electrocardiograma permite agrupar a los pacientes en dos grandes bloques: con y sin elevación del segmento ST. Los primeros desarrollarán habitualmente un IAM con onda Q, mientras que los segundos presentan con alta probabilidad una AI o un IAM sin onda Q (IAM no Q). Un enfoque actual y moderno de la angina inestable y del infarto agudo de miocardio conlleva compartir la fisiopatología y la epidemiología, así como el manejo clínico hasta la realización del primer electrocardiograma, y sólo después plantear las especificidades de uno y otro síndrome clínico. (2)

En los últimos años es creciente la evidencia científica que avala el papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis y en la patogenia de la trombosis coronaria. Estudios recientes muestran que la elevación de ciertos marcadores inflamatorios se asocian con un mayor número de complicaciones cardiovasculares y muerte, tanto a corto como a largo plazo, en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA), sin embargo, la accesibilidad a la mayoría de estos marcadores no es universal, su coste es elevado y su obtención no suele ser inmediata. Por ello, su utilidad en la práctica clínica habitual es limitada. (2)

En publicaciones recientes se ha reportado que una elevada cuenta de leucocitos y de concentración de proteína C reactiva es asociada con infarto agudo del miocardio y de alto rango de mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria. La leucocitosis no se había relacionado como un predictor independiente de complicaciones en el paciente con infarto agudo al miocardio, pero en los últimos estudios se ha observado una correlación muy fuerte con la presencia de cifras elevadas de leucocitos y el comienzo de eventos isquémicos coronarios subsecuentes dentro de 30 días en pacientes con IAM. Por lo tanto se pueden usar estas determinaciones y las concentraciones de proteína C reactiva como predictores a corto plazo para el pronóstico de pacientes con IAM. (3)

Se ha observado que la inflamación es más evidente en diabéticos que en los no diabéticos con síndrome coronario agudo. La proteína C reactiva, la concentración de fibrinógeno, y la cuenta de leucocitos constituyen predictores independientes de muerte cardiovascular en diabéticos con

angina inestable. La neutrofilia contribuye aún más al incremento del riesgo. La leucocitosis y la neutrofilia son independientemente asociados con eventos isquémicos en estas poblaciones con alto riesgo. Un incremento de leucocitos sobre los niveles basales anuncia un periodo de incremento del riesgo después de una semana. (4)

Las cuentas de neutrófilos contribuyen más a elevar el riesgo de complicaciones tempranas en los pacientes posinfartados.

Se ha observado que la mayor extensión del IAM, esta mediada por la respuesta leucocitaria que ocurre tras un IAM; es un componente central de la respuesta inflamatoria/reparativa que se pone en marcha para reemplazar el tejido necrótico por tejido cicatrizal. Esto lleva a especular que a mayor grado de necrosis mayor respuesta leucocitaria. Esta aseveración se fundamenta en estudios experimentales que muestran una relación directa entre la extensión de la necrosis y el grado de leucocitosis, tanto sistémica como local. Además, la depleción de neutrófilos en modelos animales a los que se les realiza una oclusión coronaria ha resultado en disminuciones significativas en el tamaño del infarto y en la magnitud de la lesión por repercusión. (5)

La adhesión-activación de los neutrófilos-célula endotelial es el resultado de la expresión secuencial de glucoproteínas de superficie y receptores de adhesión cuyo papel es acumular neutrófilos. Las glucoproteínas expresadas sobre la superficie de los neutrófilos se conocen como integrinas de las que el CD11a-CD18 se expresa en todos los leucocitos. Estas integrinas reaccionan con proteínas de superficie complementarias

de las células endoteliales estimuladas denominadas molécula de adhesión de la célula endotelial a los leucocitos (ELAM), molécula de adhesión intercelular (ICAM) y proteína granular de membrana 140 (GMP-140). (6)

La naturaleza y secuencia exactas de esta interacción no se conocen, aunque se considera aceptada la teoría de las etapas o fases múltiples. Después de la exposición a péptidos pro-inflamatorios (citocinas, complemento, endotóxina) el endotelio inflamado aumenta la exposición de receptores de ELAM, un proceso dependiente de la síntesis proteica.

Al mismo tiempo los neutrófilos no estimulados expresan un receptor de adhesión de la familia de las selectinas denominado LECAM (molécula de adhesión lectina). La unión LECAM-ELAM detiene y acumula neutrófilos en el punto del endotelio inflamado en donde se empapan con un medio colmado de mediadores inflamatorios producidos localmente que los activan, lo que aumenta la expresión de receptores CD11b-CD18. Los receptores CD11b se unen al ICAM endotelial cuya expresión también aumenta en el endotelio inflamado. Este complejo ligando-receptor tiene una poderosa fuerza adhesiva necesaria para la migración de los neutrófilos a través del endotelio vascular y desarrollar su función fagocítica. Coincidiendo con la rápida formación y expresión de los receptores CD11b, los neutrófilos se desprenden de los receptores LECAM. Una vez establecida con solidez la interacción CD18-ICAM se permite la migración de los neutrófilos. (6)

Los receptores endoteliales ICAM y ELAM necesitan para alcanzar su máxima expresión una intensa síntesis proteica, por lo que es probable que su acción se manifieste tardíamente durante el proceso inflamatorio y se ha sugerido por ello que la selectina GMP-140 es el receptor endotelial clave que media el secuestro precoz de los neutrófilos en respuesta a la inflamación (17). La interacción GMP-140-LECAM es con toda probabilidad la base molecular de la detención y acumulación del leucocito circulante sobre el endotelio inflamado. Esta unión es necesaria para la subsiguiente unión integrina-ICAM y migración de los neutrófilos y contrarreceptores de las células endoteliales que son afectados por estímulos del medio. La endotoxina y citocinas favorecen la expresión de contrarreceptores de ELAM, la exposición de las células endoteliales a histamina y trombina induce la expresión de GMP-140. (7,8)

Una elevación de leucocitos fue asociada con reducción de la perfusión epicárdica y formación de un trombo grande en el sitio de la ruptura de la placa, sugiriendo que una elevación en los leucocitos puede ser un marcador de una hipercoagulabilidad o estado trombo resistente. (9)

Varios estudios han documentado que una respuesta inflamatoria sistémica ocurre en pacientes con IAM y que el plasma de los pacientes con IAM estimula la expresión de interleucina (IL)- 1B e IL-8 en leucocitos. (9)

La unión de factor tisular con factor VIIa inicia la vía extrínseca de la cascada de coagulación. La IL-6 e IL-8 originan un incremento en el factor tisular sobre la superficie de los monocitos. (9)

La Mac-1 (CD 11b – CD 18), una integrina beta-2 que esta implicada en la adhesión leucocitaria, también cataliza la conversión de factor X a factor Xa y liga fibrinógeno. La adherencia de plaquetas activadas por leucocitos polimorfonucleares por vía de Mac-1 puede también jugar un rol en la formación del trombo. (9)

El gen ST-2 también conocido como T1, IL-1RL-1, o Fit-1), es un miembro de la familia del receptor de interleucina 1. La proteína producto de ST2, actúa como un receptor transmembranal. (9)

El mecanismo de sobrecarga sobre el miocardio puede inducir a ST2, pero en adición las citocinas pro-inflamatorias de los tejidos dañados pueden activar las células vecinas que producen ST2. La ST2 ha sido mostrada como reguladora de la expresión de las citocinas pro-inflamatorias de macrófagos, que puede servir para prevenir descontrol en las reacciones inflamatorias. (9)

Esto ha sido observado que ST2 se libera en respuesta a estrés o daño, pudiendo contribuir a la polarización de células T ayudadoras con el fenotipo Th2, el infarto miocárdico esta asociado con mediación humoral (citocinas, especies de oxígeno reactivo) y mediación celular (neutrófilos y células mononucleares) en respuestas inflamatorias que son un prerrequisito para sanar y formar cicatriz, ST2 puede contribuir en esos procesos que pueden afectar el pronóstico. (9, 10)

Es posible que esta perfusión miocárdica implicada refleje disfunción endotelial mediada por leucocitos y taponamiento microvascular. (10)

Los pacientes con elevada leucocitosis tuvieron un incremento significativo del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), después de la administración de el agente trombolítico, elevadas cuentas de leucocitos fueron asociadas con un pico significativo de elevación de creatin-kinasa (CK). El pico de creatin-kinasa (CK) puede reflejar alguna contribución para la evaluación del riesgo de desarrollar complicaciones, es notable que exista una fuerte reacción de CK después de la administración del trombolítico. (10)

En hombres como en mujeres de todas las edades con el espectro de síndrome coronario agudo, la cuenta inicial de leucocitos es un predictor independiente de muerte hospitalaria y de desarrollo de insuficiencia cardiaca. La cuenta de leucocitos fue asociada con un elevado riesgo a 6 años de infarto miocárdico, muerte cardiaca y mortalidad total. La elevación de la cuenta de leucocitos en pacientes con enfermedad coronaria cardiaca fue asociada con elevado riesgo de todas las causas de mortalidad. El concepto de inflamación ha sido introducido recientemente, además de los factores clásicos como un componente de la fisiopatología del accidente de placa (10). Esta es capaz de proceder a los fenómenos relacionados con la ruptura endotelial, y desempeña un papel desencadenante y perturbador de estos fenómenos. El recuento leucocitario al ingreso al centro de atención puede ser un sensible, rutinario y económico marcador de inflamación y permite reconocer a un grupo de enfermos con mayor riesgo de complicaciones tempranas. (11)

Una elevación en la cuenta de leucocitos fue asociada con resistencia a la terapia trombolítica como lo demostraron por rangos bajos de perfusión coronaria a los 60 y 90 minutos después de la administración de terapia trombolítica, como un incremento en la carga trombótica en pacientes con un evidente infarto arterial relacionado. Esto fue independiente de la duración de los síntomas, que han también sido asociados con tromboresistencia. Las elevaciones de leucocitosis fueron asociadas con perfusión microvascular perjudicadas como se demostró por una reducción en la clase de perfusión miocárdica.

La elevación de la leucocitosis fue un fuerte predictor de desarrollo subsecuente de ICC independiente de flujo sanguíneo coronario epicárdico o microvascular. (10, 11)

La cifra de leucocitos tiene un rol predictivo independiente y más importante en fumadores y exfumadores que en los no fumadores. El rol predictivo de las cifras de leucocitos no fue modificado por la aspirina en comparación con el clopidogrel. (12)

La elevación en los leucocitos a el ingreso esta asociada con reducción del flujo sanguíneo epicárdico y miocárdico, tromboresistencia, y una elevada incidencia de ICC, el desarrollo de las cuales es independiente del flujo sanguíneo coronario y otras covariables. (12)

Múltiples líneas de evidencia indican que la inflamación contribuye en la iniciación y progresión de la aterosclerosis, y la ruptura aguda de placas ateroscleróticas con formación de trombos sobre impuestos. Las cuentas de leucocitos predicen el riesgo del primer evento de infarto miocárdico y

de ataque isquémico, independientemente del tabaquismo y de otros factores de riesgo vascular. En población de alto riesgo el incremento agudo de los leucocitos precede la ocurrencia de eventos isquémicos. (13)

En población de alto riesgo las cifras de leucocitos, y en particular las cuentas de neutrófilos predicen independientemente eventos isquémicos. Más importante, se demuestra que el primer evento esta dentro de la semana uno, pero no en periodos tempranos antes de un evento isquémico, las cuentas de leucocitos son significativamente elevadas, con respecto a los niveles basales. (13)

Algunos estudios muestran que las cifras de leucocitos predicen independientemente la recurrencia de eventos coronarios. Las cifras de leucocitos son también asociadas con el riesgo de choque y muerte vascular en pacientes con enfermedades isquémicas previas. La neutrofilia es el más importante predictor de recurrencia de eventos. Se ha observado que las cifras de leucocitos son predictores significativos para la recurrencia de eventos en los hombres pero no en las mujeres. (14)

La perfusión reducida y un trombo grande se observan en pacientes con una cuenta de leucocitos elevada, estos pacientes tienen pobre perfusión microvascular valorada con grado TIMI de perfusión. Es posible que esta perfusión miocárdica implicada refleje disfunción endotelial mediada por leucocitos y taponamiento microvascular. (15)

Los pacientes con una elevada leucocitosis tuvieron un incremento significativo del riesgo de desarrollar ICC. (15)

La causa de la disfunción del miocito en ICC es probablemente multifactorial, evidencia acumulativa sugiere que el estrés oxidativo, y la liberación de citocinas proinflamatorias, pueden jugar un rol en el desarrollo y patogénesis de la ICC. Varios estudios han documentado que el factor de necrosis tumoral alfa, una de muchas citocinas proinflamatorias producida por los leucocitos, esta involucrada en la disfunción del miocito. (17)

La cifra de leucocitos tiene un rol predictivo independiente y más importante en fumadores y exfumadores que en los no fumadores. El rol predictivo de las cifras de leucocitos no fue modificado por la aspirina en comparación con el clopidogrel. (17)

La elevación en los leucocitos a el ingreso esta asociada con reducción del flujo sanguíneo epicárdico y miocárdico, tromboresistencia, y una elevada incidencia de nueva ICC, el desarrollo de las cuales es independiente del flujo sanguíneo coronario y otras co variantes.

Las cuentas de neutrófilos contribuyen más a elevar el riesgo de complicaciones tempranas en los pacientes postinfartados. En hombres y mujeres de todas las edades con síndromes coronarios agudos, la cifra inicial de leucocitos es un predictor independiente de muerte hospitalaria y el desarrollo de ICC. (17)

Múltiples líneas de evidencia indican que la inflamación contribuye en la iniciación y progresión de la aterosclerosis, y la ruptura aguda de placas ateroscleróticas con formación de trombos sobre impuesta. Las cuentas de leucocitos predicen el riesgo del primer evento de infarto miocárdico y de

ataque isquémico, independientemente del tabaquismo y de otros factores de riesgo vascular. En población de alto riesgo el incremento agudo de los leucocitos precede la ocurrencia de eventos isquémicos. (17)

En población de alto riesgo las cifras de leucocitos, y en particular las cuentas de neutrófilos predicen independientemente eventos isquémicos. Mas importante, se demuestra que el primer evento esta dentro de la semana uno, pero no en periodos tempranos antes de un evento isquémico, las cuentas de leucocitos son significativamente elevadas, con respecto a los niveles basales. (17)

Algunos estudios muestran que las cifras de leucocitos predicen independientemente la recurrencia de eventos coronarios. Las cifras de leucocitos son también asociadas con el riesgo de choque y muerte vascular en pacientes con enfermedades isquémicas previas. La neutrofilia es el más importante predictor de recurrencia de eventos. Se ha observado que las cifras de leucocitos son predictores significativos para la recurrencia de eventos en los hombres pero no en las mujeres. (17)

Cifras elevadas de leucocitos fueron asociadas con resistencia a la trombolisis, incrementando en la carga trombótica, y perfusión microvascular dañada.

La mortalidad 30 días fue de 8% en pacientes con leucocitos 5000 microL y 10.4% en pacientes con leucocitosis 15,000 microL, y una diferencia similar fue notificada para el desarrollo de Insuficiencia cardiaca congestiva o choque. Una elevada leucocitosis fue asociada con una pobre respuesta

a la terapia, así como, con una lesión miocárdica mayor y con una presentación más severa de los síntomas. (18)

La aterosclerosis tiene un importante componente inflamatorio y que los factores de riesgo cardiovascular tales como tabaquismo y aumento del índice de masa corporal, están asociados con inflamación crónica. La elevación de la cifra de leucocitos es justamente un marcador del estado de inflamación crónica y que otros aspectos de la inflamación pueden ser la causa directa de enfermedad vascular. (18)

Los mecanismos por los cuales los leucocitos pueden predisponer a eventos vasculares isquémicos son:

Efectos protrombóticos

- Factor tisular de monocito y neutrófilo, y factor tisular derivados de leucocitos, contenido en micro partículas
- Sinergismo con plaquetas que proporcionan una superficie catalítica por la generación de trombina, incluyendo receptores para el fibrinógeno y actividad proteolítica que puede activar el factor de coagulación intermediario y a las plaquetas.

Efectos vasculares:

- Compromiso reológico de la microvasculatura por adhesión, agregación, reclutamiento plaquetario y obstrucción.
- Liberación de factores pro-inflamatorios y vasculo-tóxicos, tales como: variedades de oxígeno reactivo, proteasas, eicosanoides, factores de crecimiento, interleucinas y mieloperoxidasas.

- Aceleración de la aterosclerosis.
- Infiltración monocítica
- Oxidación dependiente de leucocitos, de proteínas de baja densidad y de HDL.
- Agregación de leucocitos – plaquetas.
- Contribución de la hiperplasia de la intima después de daño vascular. (18)

La mortalidad intrahospitalaria reportada por Menon y col., en pacientes con bajas cifras de leucocitos fue de 4.4% y 7.7%, siendo la mayor en los grupo de pacientes con mayor edad, en los pacientes con cifras de leucocitos elevados a su ingreso presentan una mortalidad de 15.9% y 27.3% respectivamente. (19)

De acuerdo a resultados de Menon y col., la mortalidad en pacientes con cuentas de leucocitos – 5000/ mL a 30 días fue de 0%, y de 10.4% en pacientes con leucocitos mayores de 15000/mL, y una diferencia similar fue notificada para el desarrollo de ICC, y choque. (19)

La mortalidad en pacientes quienes fueron sometido a re-perfusión o re-vascularización temprana en compararon con quienes no se sometieron a esta, las mortalidades intrahospitalarias absolutas fueron de 18.6% y 4.7% respectivamente para los pacientes con cuentas elevadas y bajas de leucocitos. Los pacientes estudiados con antecedente de IAM en los 3 meses previos y buen pronóstico a corto plazo se estudiaron en un periodo de 4 años. Se les realizaron determinaciones de leucocitos en 7 ocasiones obtenidas a intervalos. En aquellos con leucocitos – 6000/mL, la mortalidad fue de 6.9%, mientras que en aquellos con leucocitos mayores de

9000/mL, la mortalidad fue de 17.7%, produciendo una diferencia absoluto de 10.8%. Estos datos se utilizaron para crear una tasación para una escala de determinación de factor de riesgo independiente para muerte.

(19)

Aquellos que tenían leucocitos  $< 7000/mL$ , los que tenían leucocitos mayores de 9000/mL, fueron asignados con 6 puntos de riesgo en hombres y 8 puntos en mujeres respectivamente. Si tenían disfunción ventricular izquierda se les asigno 7 puntos de riesgo en ambos sexos. En caso de diabetes asociada se les asigno 7 puntos de riesgo en mujeres y 3 puntos en hombres; y si tenían HDL sérica menor de 35 mg/dL, comparados con mayor de 55 mg/dL, fueron asignados con 6 puntos de riesgo en mujeres y 5 puntos en hombres.

El uso del factor estimulantes de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, en pacientes con trastornos hematológicos o malignos, a sido asociado con la progresión de IAM en pacientes con angina inestable e incremento del riesgo de reestenosis en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

(13, 15, 19)

La elevación de neutrófilos y una disminución en la capacidad de los monocitos mostró asociaciones significativas con el riesgo de recurrencia en eventos isquémicos, pero la elevación en los linfocitos no mostró ninguna relación con el riesgo de recurrencia de eventos isquémicos.

Mientras que la asociación con la cuenta de monocitos puede ser sobre estimada porque la producción de factor tisular por el monocito esta bien

establecida y puede ser intensificada por su activación, proporcionando un enlace directo con la trombosis. (17, 19)

En pacientes con un pobre pronóstico refleja una elevación de los niveles de glucocorticoides, provocando linfopenia, aumentando el riesgo de recurrencia en eventos isquémicos, por el aumento en las cuentas de neutrófilos. Los glucocorticoides elevan las cuentas de leucocitos, pero disminuyen la cuenta de linfocitos y monocitos. (17)

En la población diabética la producción de leucocitosis esta asociada con complicaciones macro y microvasculares de la Diabetes Mellitus tipo 2, por una disfunción endotelial. Los pacientes con cifras elevadas de leucocitos permanecieron con un riesgo elevado de enfermedad macrovascular (Angina, IAM, Choque o Enfermedad Vascolar Periférica) y enfermedad microvascular (la combinación de Retinopatía y Albuminuria). (4)

El tabaquismo esta asociado con incremento en las cifras de leucocitos, además, la rápida reducción en el riesgo cardiovascular que se observa después de la suspensión y abandono del tabaquismo. (4)

Elevadas cifras de leucocitos definidas como leucocitos arriba de 12000/mm<sup>3</sup> fueron asociadas con un área grande de infarto, y una reperfusión miocárdica defectuosa como indicó el grado ruboroso del miocardio de 0 o 1 de acuerdo a la clasificación TIMI, en acuerdo con previos reportes. Entre los pacientes quienes tuvieron una elevada cifra de leucocitos a la admisión, el área infartada y la reperfusión miocárdica fueron similares en pacientes con recanalización temprana (menor de 3 hrs.) y aquellos con recanalización tardía (Mayor de 3 hrs.), pero los QRS

sugieran que el daño miocárdico pudo haber progresado rápidamente después de la recanalización en el anterior grupo. Estos resultados sugieren que una elevada cifra de leucocitos puede ser asociada con progresión del daño miocárdico después de la recanalización en paciente con IAM quienes tiene recanalización temprana. (9, 11)

La leucocitosis es un componente de la respuesta de fase aguda, y estudios experimentales han mostrado que la infiltración neutrofílica, del miocardio isquémico es aparente a las 3 a 6 horas. después de la oclusión coronaria, con un incremento agudo en el número de neutrófilos infiltrados en el miocardio isquémico después de la reperfusión. (16, 17)

Los pacientes con una elevada cifra de leucocitos a la admisión quienes se sometieron a recanalización temprana tuvieron menos daño miocárdico antes de la recanalización que aquellos quienes se sometieron a recanalización tardía, pero tuvieron daño miocárdico severo después de la recanalización. (13)

Las cifras de leucocitos son también asociadas con el riesgo de choque y muerte vascular en pacientes con enfermedades isquémicas previas. La neutrofilia es el más importante predictor para la recurrencia de eventos, mientras que el papel de los monocitos es menor. (10)

La inflamación celular y, principalmente, los monocitos sobre macrófagos juegan un papel importante en la aterogénesis. Un incremento del número y activación aumentada de los leucocitos circulantes puede activamente contribuir a la aterogénesis mientras que el número de monocitos que activamente promueven el proceso de aterosclerosis no fue importante

como predictor. Es también posible que el daño de la aterogénesis activa causa una respuesta inflamatoria con cifras de leucocitos elevados siendo solamente un marcador de riesgo de el proceso aterosclerótico. El incremento de las cifras de leucocitos puede reflejar el papel de las enfermedades infecciosas crónicas que ellas mismas pueden contribuir al riesgo cardiovascular. (10)

La inflamación exacerbada juega un papel importante en la ruptura de las placas de aterosclerosis como una causa frecuente de trombosis arterial, y tales procesos locales pueden ser reflejados por incremento en la inflamación sistémica. La angina inestable es acompañada por inflamación sobre regulada y esta puede obligadamente explicar la elevación de las cifras de leucocitos antes del infarto miocárdico. Alternativamente, la infección aguda que fue identificada como un factor gatillo para el infarto miocárdico y ataque isquémico pudo explicar el aumento en las cifras de leucocitos. (9, 11, 15, 17)

**HIPOTESIS NULA:**

La cuenta elevada de leucocitos no es un marcador independiente para la predicción de complicaciones tempranas en pacientes con infarto agudo al miocardio.

**HIPOTESIS ALTERNA.**

La cuenta elevada de leucocitos es un marcador independiente para la predicción de complicaciones tempranas en pacientes con infarto agudo al miocardio.

**JUSTIFICACION.**

El recuento leucocitario al momento del ingreso del paciente a un centro de atención puede ser un sensible, rutinario y económico marcador de inflamación y permite reconocer a un grupo de enfermos con mayor riesgo de complicaciones tempranas. Varios estudios han documentado que una respuesta inflamatoria sistémica ocurre en pacientes con infarto agudo del miocardio. La elevación de leucocitos fue asociada con reducción de la perfusión epicárdica y formación de trombos en el sitio de ruptura de la placa, sugiriendo que una elevación en los leucocitos puede ser un marcador de una hipercoagulabilidad o estado tromboresistente. La perfusión reducida y la trombosis elevada se ven en pacientes con una cuenta de leucocitos elevada, estos pacientes tienen pobre perfusión microvascular valorada con grado de TIMI de perfusión. Es posible que esta perfusión miocárdica implicada refleje disfunción endotelial mediada por leucocitos y taponamiento microvascular. Los pacientes con una elevada leucocitosis tuvieron un incremento significativo del riesgo de

desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. La causa de la disfunción del miocito en la insuficiencia cardiaca congestiva es probablemente multifactorial, evidencia acumulativa sugiere que el estrés oxidativo y la liberación de citocinas proinflamatorias, pueden jugar un papel importante en el desarrollo y patogénesis de la insuficiencia cardiaca congestiva.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Comprobar que la leucocitosis es un marcador para predecir complicaciones tempranas en los pacientes con infarto agudo al miocardio.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Averiguar cuales son las complicaciones tempranas más comunes en los pacientes con infarto agudo del miocardio.
- Valorar los grupos de edad en los que es más frecuente la aparición de complicaciones tempranas en el infarto agudo del miocardio.
- Valorar el sexo en el que es más frecuente la aparición de complicaciones tempranas en el infarto agudo del miocardio.
- Determinar que región infartada tiende a desarrollar más tempranamente complicaciones de acuerdo a los criterios electrocardiográficos de localización de la región infartada.
- Valorar en cual tipo de infarto es más frecuente la aparición de complicaciones tempranas, ya sea en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST o en infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.

- Averiguar cuales son las cifras de leucocitos al ingreso en donde es más común la presencia de complicaciones tempranas.

## **II. MATERIAL Y METODOS:**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

El estudio se realizó mediante un diseño de cohorte prospectivo, con seguimiento por tres meses, con inicio al momento del ingreso a la unidad y finalización a los tres meses posteriores a la fecha de ingreso. Los pacientes de estudio, son aquellos que presentaron un infarto miocárdico, ingresados del primero de marzo del 2007 al 28 de febrero del 2008, con aceptación del paciente para participar en el estudio mediante autorización por consentimiento informado y autorización por un comité de bioética, de acuerdo a los criterios siguientes.

**CRITERIOS DE INCLUSION:** Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, criterios electrocardiográficos definidos como nueva elevación del segmento ST en el punto J de por lo menos 0.2 mV en V1, V2 y V3 y 0.1 mV en el resto de las derivaciones y en, al menos, 2 derivaciones contiguas ocurridas durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, pacientes con nueva elevación del segmento ST en el electrocardiograma de presentación asociada con un episodio reciente de dolor torácico y en los que, se encuentran elevadas las enzimas séricas cardiacas (CK, CK-MB y troponina I), presencia de elevación de marcadores de necrosis miocárdica y una de las siguientes circunstancias: síntomas isquémicos o alteraciones del segmento ST (excepto el ascenso persistente del segmento ST), elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponina I > 0.05ng/ml, CK total, CK-MB 20% de la CK total),

contar con determinación de biometría hemática con cuenta de leucocitos al momento de su ingreso.

**CRITERIOS DE NO INCLUSION:** Paciente con dolor precordial sin cambios electrocardiográficos y sin elevación de enzimas séricas cardiacas en 24 horas, pacientes con dolor torácico con antecedente de traumatismo a ese mismo nivel en tiempo reciente, sin cambios electrocardiográficos y sin elevación de marcadores enzimáticos específicos, pacientes con infarto agudo de miocardio, pero sin determinación de cuenta de leucocitos a su ingreso, antecedente de insuficiencia cardiaca crónica, uso de marcapaso definitivo.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:** Pérdida del paciente durante el seguimiento, presencia de comorbilidades sin causa cardiaca (Insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, neoplasias malignas, endocrinopatías, accidentes, etc.).

Los participantes se dividieron en grupos de acuerdo a las cifras de leucocitos en biometría hemática al momento del ingreso, divididos en aquellos con leucocitos menores de 10,000/microL y aquellos mayores de 10,000 células/microL., para valorar quienes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones en los primeros tres meses posteriores al evento. Se tomarán los datos mediante hoja recolectora de datos, y de acuerdo a lo contenido en el expediente clínico, con previa autorización del paciente, mediante carta de consentimiento informado, así como para obtener datos personales para su localización para el seguimiento posterior. Se recolectarán los antecedentes personales de importancia, así

como los factores de riesgo con los que cuenta, que contribuyeron para el desarrollo del cuadro de cardiopatía isquémica (IAM); valores al ingreso de leucocitos, de la biometría hemática inicial (BH), así como resultados de cifras de enzimas cardíacas, CK total, fracción CK-MB, DHL, troponina I, alteraciones reportadas en los estudios de electrocardiograma, que demuestren la presencia de IAM. Se anexa formato de hoja recolectora de datos. Se realizó un seguimiento de los pacientes mediante cita para valoración sobre la evolución del paciente, o mediante llamada telefónica para averiguar el estado del paciente y detección de complicaciones tempranas, con cita a los 30 días de su ingreso, a los 3 meses, contando previamente con datos personales que permitan su localización en caso de no acudir a su cita para su valoración.

Se tiene un cálculo de la muestra, el cual muestra una "n" de 154 participantes, de acuerdo a un error alfa de 0.05, error beta de 0.20; y de acuerdo con porcentajes de complicaciones de estudios previos, considerando la mortalidad como complicación; 6.9% para pacientes con cifras de leucocitos al ingreso menores de 6,000 cel/microL; y 17.7% para aquellos con leucocitos mayores de 9,000 cel/microL. (14)

El estudio por tratarse de una cohorte, y ser observacional, tomando la mayoría de los datos de los expedientes clínicos de los participantes y por interrogatorio y exploración del paciente, no necesitó del uso de recursos financieros externos o importantes para su realización.

#### **CALCULO DE LA MUESTRA:**

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot p(1-p) \cdot (r+1) / (d)^2 r$$

$$n = (7.849) p(1-p) (r+1) / (d)^2 r$$

$$p = (p_2 + r p_1) / (1+r)$$

**Leucocitos <6000/ $\mu$ L = 6.9% de mortalidad**

**Leucocitos >9000/ $\mu$ L = 17.7% de mortalidad**

$$p_1 = 6.9\% = 0.069$$

$$p_2 = 17.7\% = 0.177$$

$$p = (0.177 + 1(0.069)) / (1+1)$$

$$p = (0.177 + 0.069) / 2$$

$$p = 0.246 / 2$$

$$p = 0.123$$

$$n = (7.849) (0.123) (1-0.123) (1+1) / (0.108)^2 (1)$$

$$n = (0.965) (0.877) (2) / (0.011) (1)$$

$$n = (0.965) (1.754) / 0.011$$

$$n = 1.692 / 0.011$$

$$n = 154$$

- Barry S. Collier. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:658-670.

### **VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO:**

Se recolectaran las variables edad, sexo, antecedentes personales de hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, Diabetes Mellitus, antecedentes familiares y personales de cardiopatía isquémica, grado de

Killip y Kimbal en el momento del ingreso. Desnivel del segmento ST (> 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas) y número de derivaciones implicadas. Leucocitosis (>10,000 células/microL). El infarto agudo de miocardio sin elevación de ST se denomina por la presencia de síntomas anginosos (dolor precordial, disnea, etc.) y la determinación de concentración máxima de CK total (>40 UI/L), CK-MB (>16 UI/L o 6 a 25% de la CPK total), DHL (>230 UI/L) y troponina I (>0.05ng/ml), y ausencia de desnivel de ST en cualquier derivación en el electrocardiograma. El infarto agudo de miocardio con elevación de ST, se denomina por la presencia de nuevo evento de dolor precordial o algún otro síntoma anginoso con elevación del segmento ST > 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas, con enzimas cardíacas antes mencionadas y a niveles antes mencionados. Localización del IAM por electrocardiograma, trombolisis y criterios electrocardiográficos de reperfusión (descenso del segmento ST al menos un 50% a los 90 minutos tras la trombolisis).

#### **DEFINICION DE EVENTOS Y SEGUIMIENTO:**

Se definió como evento de complicaciones tempranas en pacientes con infarto agudo de miocardio, la aparición de muerte de cualquier origen durante la evolución, la aparición de nuevo infarto agudo de miocardio con elevación de ST o IAM sin elevación de ST, bloqueo de rama izquierda de nueva aparición, episodios de taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular; y la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva o crónica. Lo anterior se recopilará por un seguimiento al paciente, con toma de datos a las 72 horas posteriores al ingreso, a los 30 días, y a los 3 meses, del

primer evento. El seguimiento se realizará mediante la consulta externa y por llamada telefónica para valorar la evolución del paciente y la aparición de nuevos eventos.

#### **METODO ESTADISTICO:**

Las cifras de leucocitos de los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos de acuerdo a sus cifras de leucocitos al ingreso a la unidad médica en  $10 \times 10^3$  células/microL. Grupo 1=  $<10,000$ cel/microL, Grupo 2=  $>10,000$ /microL. Los puntos de corte fueron escogidos según trabajos previos.

Se realizó determinación de razón de momios, intervalo de confianza del 95% para comparar los grupos de acuerdo a niveles de leucocitos y la presencia de complicaciones, esto se realizó de acuerdo a los puntos de cohorte, 72 horas, 30 días y 3 meses. Esto mismo se realizó para determinar significancia mediante el test de la Chi cuadrada. Se considero como significativo una  $p = < \text{ó} = a 0.05$

### **III. RESULTADOS:**

Se recolectaron en el estudio 160 pacientes, 49 (30.6%) mujeres y 111 hombres (69.4%). Con los siguientes grupos de edad: menores de 39 años, 3 (1.9%) pacientes, entre 40 a 49 años, 20 (12.5%) pacientes. 50 a 59 años, 51 (31.9%) pacientes, 60 a 69 años, 46 (28.8%) pacientes. Y mayores de 70 años, 40 (25%) pacientes (Figura 1,2 y 5)). 45 (28.1%) pacientes contaban con antecedente heredo-familiar de cardiopatía isquémica en familiares de primer grado. Y 115 (71.9%) pacientes no contaban con dicho antecedente. De los pacientes incluidos 63 (39.4%) negaron tabaquismo y 97 pacientes (60.6%) contaban con antecedente de tabaquismo. En cuanto a antecedente de alcoholismo 87 (54.4%) negaron dicha toxicomanía y 73 (45.6%) contaban con antecedente de alcoholismo de larga evolución. En cuanto al grado de Killip-Kimbal al ingreso se obtuvieron los siguientes resultados: grado I, 97 (60.6%) pacientes; grado II, 42 (26.3%) pacientes; grado III, 17 (10.6%) pacientes; grado IV, 4 (2.5%) pacientes. En cuanto a antecedente de dislipidemia, 13 (8.1%) pacientes padecían hipercolesterolemia; con hipertrigliceridemia se reportaron 13 (8.1%) pacientes. Con dislipidemia mixta 63 (39.4%) pacientes. Y 71 (44.4%) pacientes no contaron con el antecedente de padecer algún tipo de dislipidemia.

Los índices de masa corporal de los pacientes son los siguientes: 18 – 24 se reportaron 2 (1.3%) pacientes; 25 – 26, 23 (14.4%) pacientes; 27 – 34, se reportaron 131 (81.9%) pacientes; 35 – 39, se encontraron 4 pacientes (2.5%), con una media de índice de masa corporal de 29.2 (Figura 3). En cuanto a comorbilidades que presentarán los pacientes: 70 (43.8%) pacientes

padecían Diabetes Mellitus tipo 2; 45 (28.1%) padecían Hipertensión arterial sistémica. 6 (3.8%) tenían antecedente de hiperuricemia; 36 (22.5%) no contaban con comorbilidades. 2 (1.3%) pacientes consumían cocaína. 55 pacientes padecían Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica (figura 6). Un (0.6%) paciente contaba con antecedente de betatelasemia. En cuanto a los tipos de infarto agudo del miocardio, 112 (70%) pacientes contaron con elevación del segmento ST. 48 (30%) pacientes contarón con infarto miocárdico sin elevación del segmento ST. En cuanto a la localización del infarto agudo del miocardio de acuerdo a localización por electrocardiograma se reportan en el siguiente cuadro: (Figura 4)

Cuadro 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO A LOCALIZACION ELECTROCARDIOGRAFICA

| LOCALIZACIÓN                                | NO. DE PACIENTES | PORCENTAJE |
|---|------------------|------------|
| Septal (V1 y V2)                            | 2                | 1.3        |
| Apical (V3 y V4)                            | 9                | 5.6        |
| Anterior-extenso<br>(DI,aVL,v1-V6)          | 57               | 35.6       |
| Anteroseptal (V1-V4)                        | 20               | 12.5       |
| Inferior (DII, DIII, aVF)                   | 21               | 13.1       |
| Lateral alto (DI, aVL)                      | 15               | 9.4        |
| Lateral bajo (V5-V6)                        | 2                | 1.3        |
| Posteroinferior (DII,<br>DIII, aVF, V7, V8) | 31               | 19.4       |

|                                 |     |     |
|---------------------------------|-----|-----|
| Posterolateral (DI, aVL, V5-V8) | 3   | 1.9 |
| Total                           | 160 | 100 |

Dos pacientes con localización anterior extenso también presentaron localización en cara inferior y un paciente con localización lateral alto presentó localización inferior. Cuatro pacientes con localización apical presentaron también localización lateral alto. 19 pacientes con IAM anterior extenso presentaron también localización lateral alto. Un paciente con localización septal, presentó también localización lateral alto. Siete pacientes con localización inferior presentaron extensión a ventrículo derecho y 8 pacientes con IAM posteroinferior presentaron extensión a ventrículo derecho. Cinco pacientes presentaron localización del IAM en caras posteroinferior, lateral bajo y extensión a ventrículo derecho.

En cuanto a los niveles de leucocitos al ingreso, 81 (50.6%) pacientes presentaron leucocitos menores de 10,000 cel/microL. 79 (49.37%) pacientes contaron con leucocitos mayores de 10,000 cel/microL. Con una media de 10,470.43 cel/microL. En cuanto a enzimas cardiacas al ingreso; la media de creatinfosfokinasa (CPK) total fue de 1280.23 UI/L. CPK fracción MB, su media fue de 202.63 UI/L. Deshidrogenasa láctica al ingreso, su media fue de 987.51 UI/L. Troponina I, la media fue de 11.12 ng/ml. Péptido natriurético B, la media reportada fue de 632.51.

En cuanto a trombolisis con medicamentos, 55 (34.4%) pacientes la recibieron, 33 (20.6%) se les realizó angioplastia percutánea primaria y 72

(45%) no recibieron ningún manejo para reperfundir. De los pacientes sometidos a trombolisis medicamentosa o por angioplastia percutánea. De los 88 (55%) pacientes a los que se les realizó procedimiento para reperfundir, sólo 45 (28.1%) tuvieron reperfusión exitosa (figura 7).

En cuanto a la presencia de complicaciones tempranas, a las 72 horas después del ingreso; 52 pacientes presentaron alguna complicación. 7 (13.5%) desarrollaron bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss. 7 (13.5%) pacientes presentaron un nuevo infarto miocárdico. 31 (59.6%) presentaron datos de insuficiencia cardiaca congestiva. 7 (13.5%) presentaron taquicardia ventricular con desarrollo de fibrilación ventricular. Tres pacientes fallecieron, de los cuales, uno falleció por fibrilación ventricular, otro por presentar un nuevo infarto y el último por insuficiencia cardiaca congestiva.

El seguimiento a los 30 días posterior al ingreso, 43 pacientes presentaron alguna complicación; 7 (16.3%) presento un nuevo infarto miocárdico; 32 pacientes (74.4%) cursaron con datos de insuficiencia cardiaca crónica; dos pacientes presentaron cuadro de taquicardia ventricular con fibrilación ventricular. Se presentaron ocho defunciones, de las cuales, cuatro fallecieron por cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva, dos fallecieron por presentar nuevo infarto miocárdico y desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva, el resto fallecieron por otra causa.

En cuanto al seguimiento a los 3 meses, 29 pacientes cursaron con alguna complicación; 22 (75.9%) pacientes cursaron con insuficiencia cardiaca crónica; 7 (24.1%) presentaron nuevo infarto miocárdico. De los pacientes que presentaron nuevo infarto miocárdico, todos desarrollaron insuficiencia

cardiaca congestiva, de los cuales uno falleció. Se presentaron dos defunciones más, los cuales cursaban con insuficiencia cardiaca.

Al analizar si los niveles de leucocitos al ingreso mayores de 10,000 cel/microL, se asociaban con la presencia de complicaciones a las 72 horas de evolución, se obtuvo una razón de momios de 2.99, con un intervalo de confianza del 95% de 1.41 a 6.43, con una Chi cuadrada de 9.91 con  $p=0.001$ .

Al comparar estos mismos niveles de leucocitos al ingreso con el desarrollo de complicaciones a los 30 días posteriores del primer evento, se obtuvo una razón de momios de 4.33, con un intervalo de confianza del 95% de 1.86 a 10.27, con una chi cuadrada de 14.75, con  $p=0.0001$ .

A los 3 meses de seguimiento, al comparar a aquellos pacientes con leucocitos mayores de 10,000 cel/microL y la aparición de complicaciones, se obtuvo una razón de momios de 2.63, con intervalo de confianza del 95% de 1.18 a 5.92, con una chi cuadrada de 6.81, con valor de  $p=0.009$ .

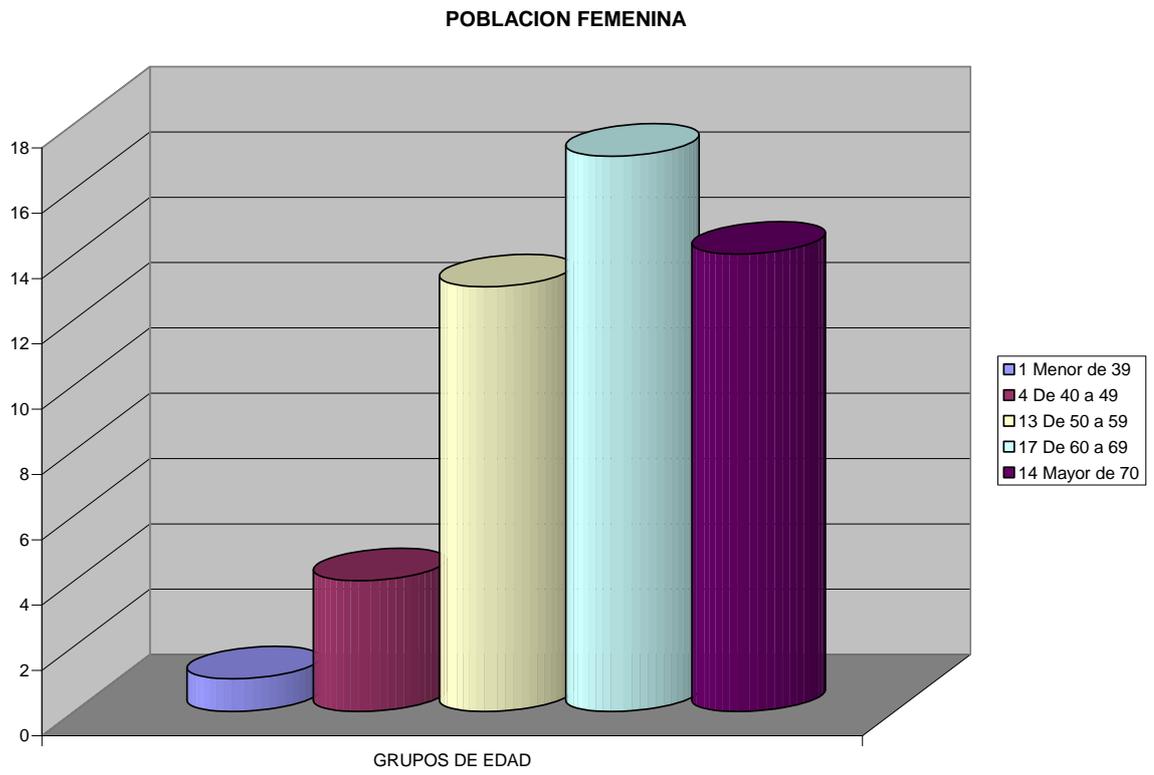


Figura 1. Población femenina de acuerdo a grupos de edad.

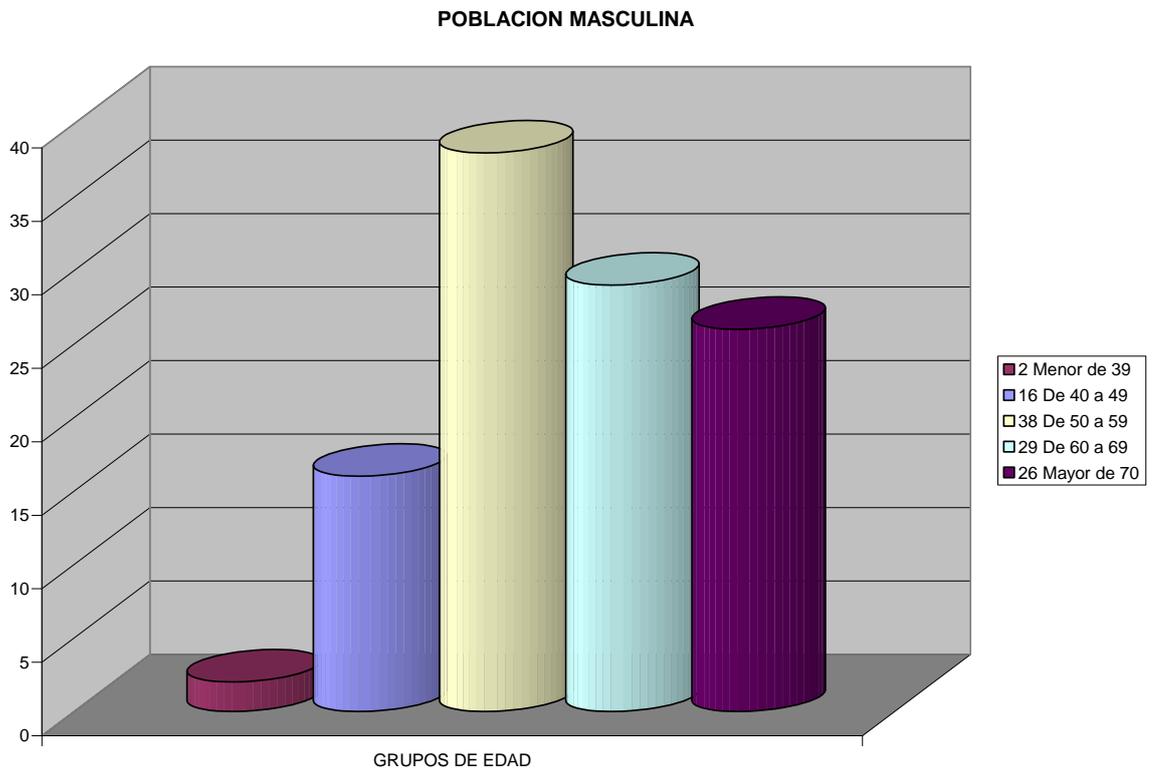


Figura 2. Población masculina de acuerdo a grupos de edad.

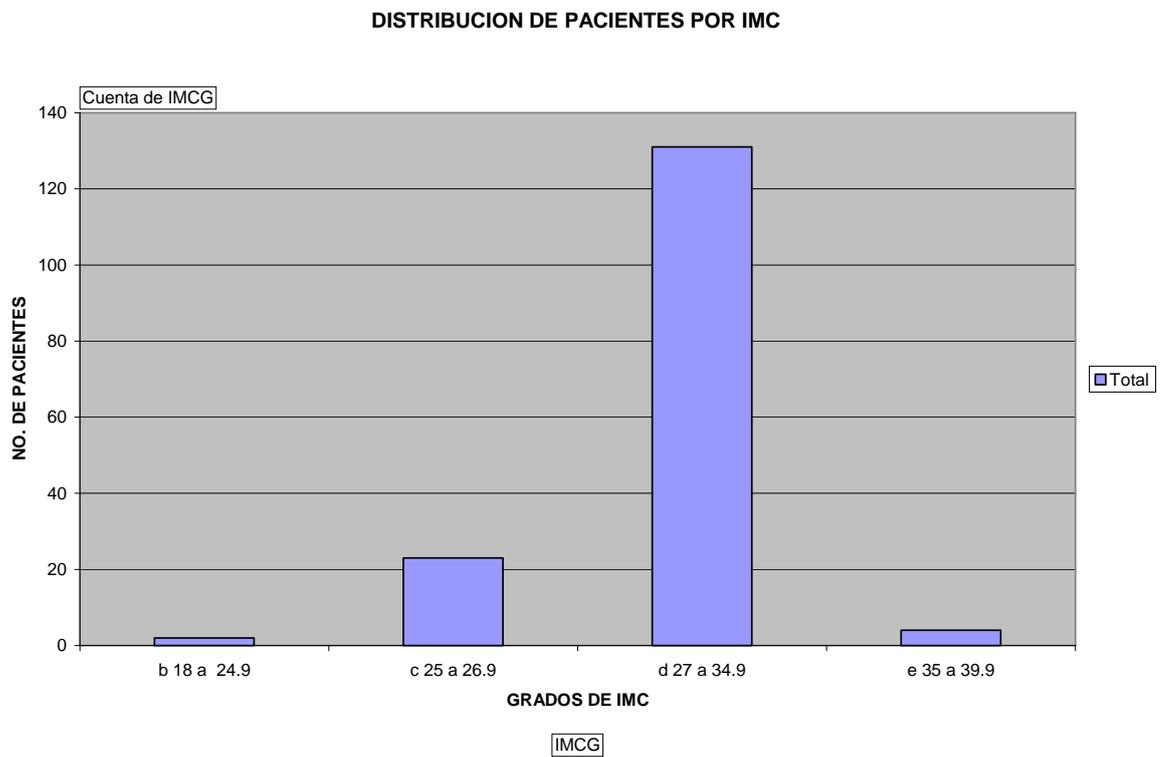


Figura 3. Pacientes de acuerdo a rangos de índice de masa corporal.

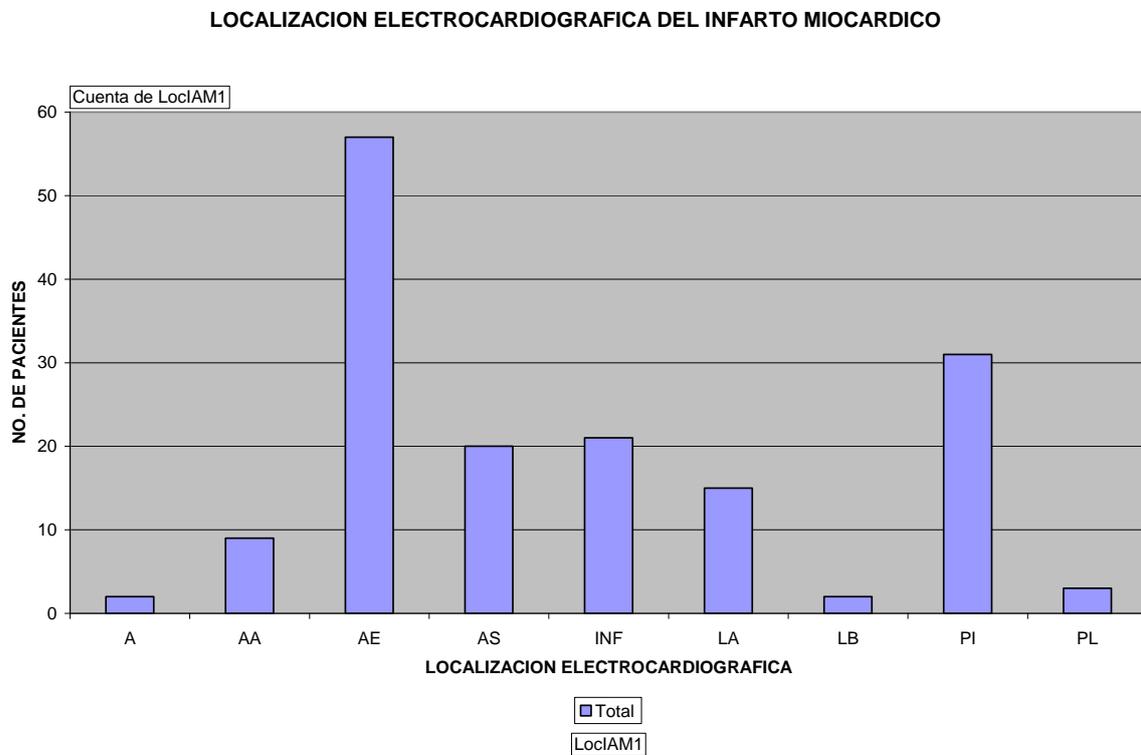


Figura 4. Distribución de pacientes de acuerdo a localización electrocardiográfica del infarto agudo al miocardio.

### DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD

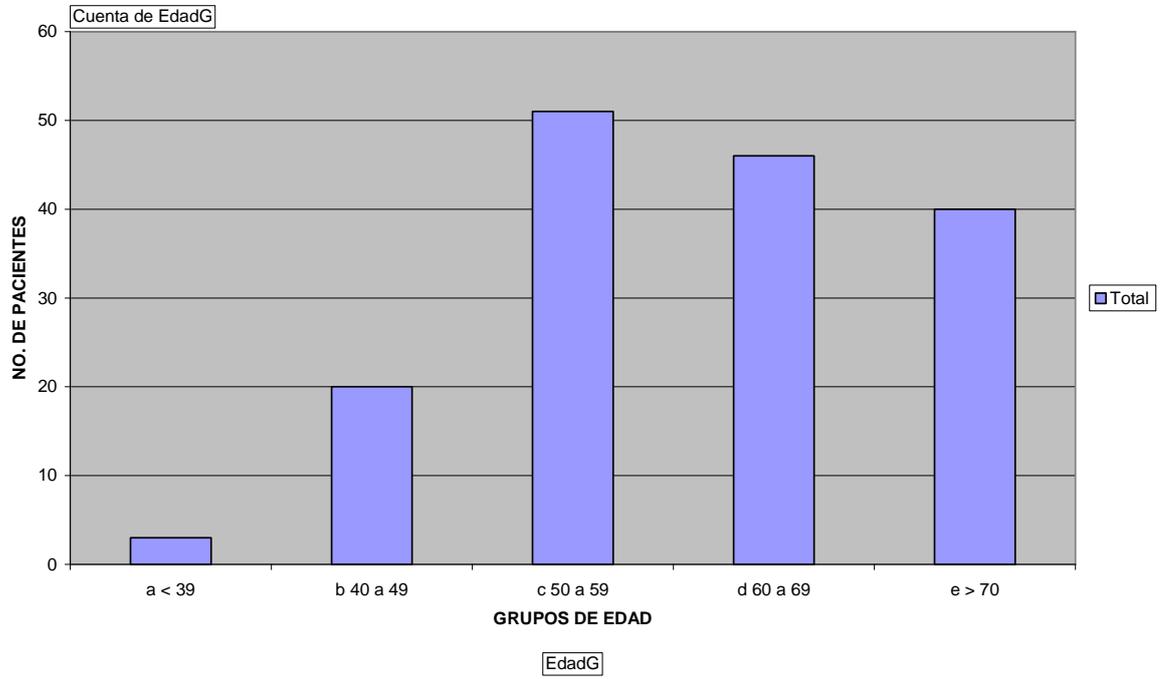


Figura 5. Distribución de pacientes de acuerdo a grupos de edad.

**DISTRIBUCION DE PACIENTES POR PRESENCIA DE COMORBILIDADES**

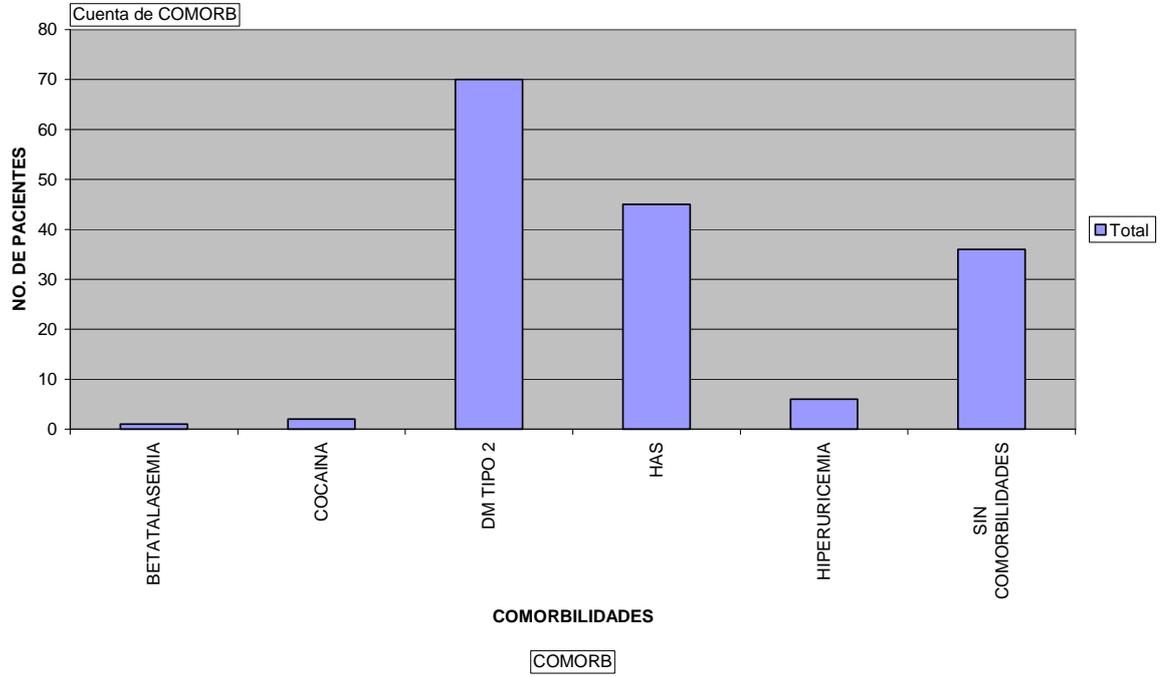


Figura 6. Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia de comorbilidades o sin ellas.

#### DISTRIBUCION DE PACIENTES POR METODOS DE REPERFUSION MIOCARDICA

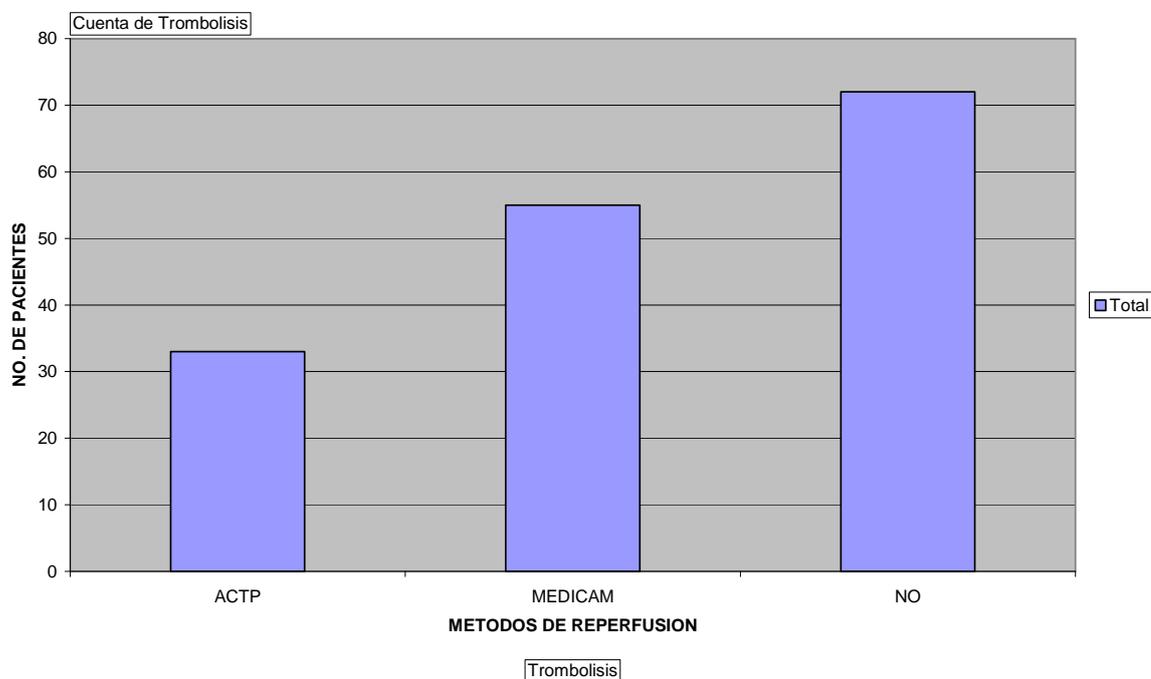


Figura 7. Distribución de pacientes de acuerdo a métodos de reperfusión.

#### **IV. DISCUSION:**

Actualmente existen reportes que avalan, que la respuesta inflamatoria, y los marcadores inflamatorios como la presencia de leucocitosis, esta última con poder pronóstico. En el caso de la aterosclerosis y en la patogenia de la trombosis coronaria. Estudios recientes muestran que la elevación de ciertos marcadores inflamatorios se asocian con un mayor número de complicaciones cardiovasculares y muerte, sin embargo, la accesibilidad a la mayoría de estos marcadores no es universal, su costo es elevado y su obtención no suele ser inmediata (2).

En hombres, como en mujeres de todas las edades con el espectro de síndrome coronario agudo la cuenta inicial de leucocitos es un predictor independiente de muerte hospitalaria y de desarrollo de insuficiencia cardiaca (10). La elevación de las cifras de leucocitos fue un fuerte predictor de desarrollo subsecuente de insuficiencia cardiaca congestiva independiente de flujo sanguíneo coronario epicárdico o microvascular (10,11). En el estudio se observó que la mayoría de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva o crónica y que fallecieron, cursaron con cifras de leucocitos mayores de 10,000 cel/microL.

Múltiples líneas de evidencia indican que la inflamación contribuye en la iniciación y progresión de la aterosclerosis, y la ruptura aguda de placas ateroscleróticas con formación de trombos sobre la misma. Las cifras de leucocitos predicen el riesgo del primer evento de IAM y de ataque isquémico, independientemente del tabaquismo y de otros factores de riesgo vascular (7).

En los pacientes incluidos en el estudio, divididos en dos grupos de acuerdo a sus niveles de leucocitos al ingreso, se encontró que al comparar niveles de leucocitos mayores de 10,000 cel/microL y la presencia de complicaciones, esto determinado a las 72 horas, 30 días y 3 meses, se encontró con una razón de momios de 2.99, 4.33 y 2.63 respectivamente, con intervalos de confianza del 95% de 1.41-6.43 (72 horas), 1.86-10.27 (30 días) y 1.18-5.92 (3 meses). Con resultados mediante Chi cuadrada a las 72 horas de 9.91 con  $p= 0.001$ , 30 días de 14.75 con  $p= 0.0001$ , y a los 3 meses de 6.81 con  $p= 0.009$ . Lo que indica significancia estadística, al considerar como significativo

una  $p = \alpha < 0.05$ . Esto rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna. Sugiriendo que la presencia de leucocitosis es un predictor de complicaciones tempranas en pacientes con infarto miocárdico. Tomando en cuenta que la determinación de niveles de leucocitos es un procedimiento sistemático, por realización de biometría hemática en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica. Tratándose de un estudio ampliamente disponible en las unidades de salud, con procesamiento y entrega de resultados de manera pronta a diferencia de otros marcadores inflamatorios, y con un costo económico con respecto a estos últimos, puede utilizarse como un marcador predictivo de complicaciones tempranas en pacientes con infarto miocárdico.

#### **LIMITACIONES:**

En cuanto a limitaciones del estudio, por tratarse de un estudio observacional, la dificultad para incluir variables pronósticas para una mejor comparación, las cuales no se recolectaron por desconocerse o no ser reconocidas al momento del registro. El tiempo de seguimiento de los pacientes en el estudio a tres meses, pudo limitar un mejor análisis del valor pronóstico y poder predictivo de complicaciones en los pacientes con infarto agudo miocárdico.

## **CONCLUSIONES:**

De acuerdo a los resultados se considera que cifras de leucocitos mayores de 10,000 cel/microL, en pacientes con infarto agudo del miocardio al momento del ingreso es un fuerte predictor de complicaciones tempranas como el desarrollo de nuevo infarto miocárdico, insuficiencia cardiaca, taquicardia ventricular/fibrilación ventricular, y muerte. Considerando que la determinación de las cifras de leucocitos mediante biometría hemática un procedimiento accesible, rápido y económico, disponible en todas las unidades médicas. Con estos resultados las unidades médicas deben poner atención a los pacientes con infarto miocárdico, en relación a otros predictores, debemos de prestar mayor atención a la leucocitosis para implementar las estrategias de profilaxis y tratamiento de las complicaciones potenciales que desarrollan estos pacientes, con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad, mejorando tanto la expectativa como la calidad de vida.

## **V. BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, 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. *J. Am. Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
2. Julio Núñez, Lorenzo Fácila, Ángel Yacer, et al. Prognostic Value of White Blood Cell Count in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Mortality. *Rev. Esp. Cardiol*, 2005; 58(6):631-9.
3. Keshin o, Ulusoy RE, Kalemoglu M, Us MH, Yildirim I, et al. White blood cell count and C-reactive protein predict short-term prognosis in acute myocardial infarction. *J. Int. Med. Res.* 2004. Nov-dic; 32 (6):646-54.
4. Sanchez P.L, Moringo JL, Pabon P, Martin F, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2004 Mar; 90 (3): 264-9.
5. Kojima s, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, et al. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow an mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann. Med.* 2004; 36 (2): 153-60.
6. Von Adrian UH, Chambers DJ, McEvoy LM, Bargatze RF, Arfors KE, Butcher EC. Two step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation distinct roles for LECAM-1 and leukocyte B2 integrins in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991, 88:7538-7542.

7. Zimmerman G, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes tethering and signaling molecules. *Immunol. Today.* 1992. 23:93-100
8. Patel MR, Mahaffey K W, Armstrong PW, Weaver WD, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL trial). *Am. J. Cardiol.* 2005 Mar 1; 95(5):614-8.
9. Hal V. Barron, MD; Christopher P. Cannon, MD; Sabina A. Murphy, MPH, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, Myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 102: 2329-2334.
10. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke.* 2004. May; 35 (5): 1147-52. Epub 2004 Mar 11.
11. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2004. Ene; 147 (1):42-8.
12. Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Battler A, Behar S. Predictive value of elevated white blood cell count in patients with preexisting coronary heart disease: the bezafibrate infarction prevention study. *Arch. Intern. Med.* 2004. Feb. 23; 164 (4): 433-9.

13. Masami Kosuge, MD; Kazuo Kimura, MD; Toshiyuki Ishikawa, MD; Tomoaki Shimizu, MD, et al. Relation between white blood cell counts and myocardial reperfusion in patients with recanalized anterior acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2004; 68: 526-531.
14. Barry S. Collier. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:658-670.
15. HS Gurm, DL Bhatt, AM Lincoff, JE Tcheng, DJ Kereiakes, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart.* 2003; 89:1200-1204.
16. Masahisa Shimpo, MD, PhD; David A. Morrow, MD, MPH; Ellen O Weinberg, PhD; Marc S. Sabatine, MD, MPH; et al. Serum levels of the interleukin-1 Receptor Family Member ST2 Predict Mortality and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 2004; 109:2186-2190.
17. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2000 *Ene*; 139 (1Pt 1):32-4.
18. Wong CK, French JK, Gao W, White HD. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of thrombolysis in myocardial infarction-3 flow after streptokinase. *Am. Heart J.* 2003. *Ene*; 145 (1): 95-102.

19. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2005. Aug.15; 92 (4):368-72.