

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

LEUCOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE TROMBOLISIS FALLIDA EN EL
SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. CELESTINO MANUEL MARTÍNEZ MENDOZA

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR
DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO



MEXICO, D. F. JULIO DEL 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

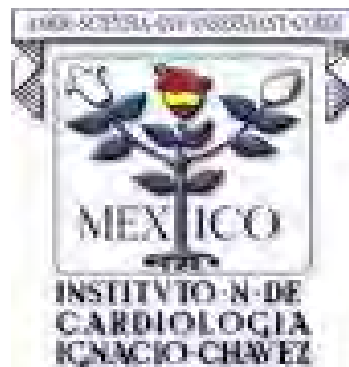
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"



LEUCOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE TROMBOLISIS FALLIDA EN EL
SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. CELESTINO MANUEL MARTÍNEZ MENDOZA

MÉXICO D. F.
2009

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Planteamiento del problema	16
4. Pregunta de investigación	16
5. Justificación	17
6. Hipótesis	18
7. Objetivos	
a. Generales	19
b. Particulares	19
8. Tipo de estudio	20
9. Definición de variables	20
10. Cálculo de la muestra	21
11. Criterios	
a. Inclusión	22
b. No inclusión	23
c. Exclusión	24
12. Material y Método	25
13. Análisis estadístico	28
14. Resultados	29
15. Discusión	40
16. Conclusiones	47
17. Bibliografía	48

RESUMEN

LEUCOCITOSIS COMO FACTOR PRONOSTICO DE TROMBOLISIS FALLIDA EN EL SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

OBJETIVO: Determinar si la leucocitosis es un factor de mal pronóstico en los pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) que se presentan con elevación del segmento ST (CEST) y que reciben trombolisis como método de reperfusión.

METODO: Se estudiaron a 197 pacientes con el diagnóstico de IAM CEST, que recibieron trombolisis como método de reperfusión en las primeras 12hr de evolución. La resolución del segmento ST, se clasificó como: nula (< al 30%), parcial (30-70%) y completa (>70%). De acuerdo a la cuenta total de leucocitos se subclasificó en 3 grupos: (< 8mil, de 8 a 12mil y > 12mil). Las variables categóricas se compararon Chi cuadrada y las continuas se presentan como medianas, rangos intercuartiles y se uso Anova. Se usaron curvas ROC para medir sensibilidad, especificidad.

RESULTADOS: El 80.2% fueron hombres y el 19.3% mujeres. El 17.2% (34) presentaron valores de leucocitos < 8 mil, el 43.6% (86) entre 8 y 12mil, y el 39% (77) con > 12mil. El tabaquismo actual se asocio con mayor prevalencia de leucocitosis en la muestra basal ($p=0.003$). La prevalencia de DM "2" en la población fue del 33% y de hipertensión arterial sistémica fue del 54%. Tanto la CK total como la troponina I mostraron un valor mayor en el grupo de mayor leucocitosis, lo cual traduce mayor extensión del infarto ($p=0.013$ y $p=0.04$, respectivamente).

INTRODUCCIÓN.

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte a nivel mundial (1). Una de sus formas más insidiosas es la enfermedad coronaria aterosclerosa (ECA) (2). A pesar de que se han logrado identificar múltiples factores de riesgo para la ECA, no logran explicarse todos los casos de esta enfermedad, por lo tanto se ha intentado buscar los marcadores biológicos e inflamatorios que pudieran estar influyendo en la patogénesis de la misma. Son múltiples los tipos de células inflamatorias que se han implicado en la ECA incluyendo los monocitos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos (3; 4). De misma manera son numerosos los estudios que han mostrado una relación entre la cuenta leucocitaria como factor de riesgo independiente para la ECA y para eventos adversos a futuro en los pacientes que ya tienen enfermedades cardiovasculares (5).

INFLAMACION Y ATEROESCLEROSIS

Dentro de los factores de riesgo para la ECA se han encontrado a la predisposición genética, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo así como múltiples causas que predisponen a la lesión endotelial como la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, etc. (6). Sin embargo durante los últimos años se ha reconocido que la aterogénesis corresponde a un proceso de inflamación activa, más que una simple infiltración de lípidos (7; 8). De acuerdo a este concepto, los monocitos son reclutados de la sangre periférica hacia la pared del vaso después de una lesión endotelial, dichos monocitos se

diferencian posteriormente en macrófagos que fagocitan los lípidos y secretan enzimas metaloproteinasas como la elastasa y la colagenasa, dentro de la lesión aterosclerótica (2; 9; 10). Agregado a esto los neutrofilos y los mastocitos que también secretan o inducen proteasas degradativas comienzan acumularse en la placa (11; 12). Con el tiempo, el reclutamiento y la acumulación de células inflamatorias incrementan el contenido lipídico e inflamatorio de la placa, causando neovascularización extensa que afecta la adventicia y la íntima (13). La placa aterosclerótica se vuelve más vulnerable a la ruptura, que conlleva a eventos cardiovasculares. Cuando la ruptura de la placa ocurre, usualmente es seguido de la formación de trombos murales u oclusión coronaria con vasoconstricción dinámica en el tejido íntimo expuesto o cerca de las áreas de inflamación luminal (14; 15).

No existe información más concreta sobre la leucocitosis en relación a la inflamación, sin embargo aun se desconoce si esta es causa o efecto. Algunos estudios a futuro darán respuesta a esta interrogante. La evidencia emergente sugiere que los marcadores séricos de inflamación pueden ser importantes en la predicción de ECA. La velocidad de sedimentación eritrocitaria y más recientemente la PCR han sido utilizadas ampliamente como predictores de ECA y de riesgo de eventos cardiovasculares a futuro en pacientes sanos (16; 17) y de manera independiente predice eventos recurrentes y mortalidad en pacientes con un síndrome coronario agudo. Aunado a la PCR se han estudiado los niveles basales de IL-6 e IL-8 correlacionándose ambos con mayor incidencia de infarto al miocardio en pacientes con ECA conocida y en pacientes previamente sanos (16).

LEUCOCITOS COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

En las últimas décadas se ha estudiado la correlación que existe entre la leucocitosis y la ECC, siendo muchos de los resultados concluyentes al respecto. Dicha correlación parece persistir aun a pesar del ajuste para otros factores de riesgo (18; 19; 20; 21). La evaluación del fab c7E3 en la prevención de las complicaciones isquémicas (estudio EPIC) reveló una correlación entre la cuenta leucocitaria basal y la incidencia de infarto al miocardio después de una intervención coronaria percutánea electiva (22).

Un estudio que evaluó el género y la edad en sujetos con factores de riesgo posibles, encontró que la media de la cuenta de leucocitos es mayor en los pacientes en comparación del grupo control (8000/mm³ vs 7500/mm³) (23). Otro estudio que utilizó una cohorte de hombres dislipidemicos del estudio del corazón en Helsinki para la prevención primaria aterosclerótica coronaria encontró que la cuenta de leucocitos es mayor en los pacientes que en los controles. En adición los fumadores mostraron mayor leucocitosis y con mayor riesgo relativo para la enfermedad que los no fumadores, este efecto es aditivo ya que la leucocitosis es un factor de riesgo independiente para ECC (24).

Los leucocitos tienen un papel importante en este proceso inflamatorio el cual puede ser un proceso ya sea adaptativo (reparativo) o maladaptativo y de misma manera puede ser agudo o crónico. (25). El mecanismo de base que asocia el número de leucocitos en la sangre y los efectos adversos posterior a un infarto del miocardio aun se desconoce. Uno de los mecanismos propuestos

es la falta de la reperfusión miocárdica (26). Se cree que la leucocitosis es un factor independiente de incremento en la mortalidad en los pacientes con IAM en parte como reflejo a un infarto de mayor extensión. Durante la reperfusión del miocardio isquémico, los neutrófilos y las plaquetas pueden ser impactados en los capilares de la microcirculación coronaria resultando en el fenómeno de no reflujo, arritmias ventriculares, pérdida de la reserva de flujo coronario, extensión del infarto e inclusive disfunción orgánica (27; 28; 29).

Dentro de los posibles mecanismos por medio de los cuales los leucocitos actúan en la enfermedad coronaria aterosclerosa incluyen mecanismos bioquímicos, biomecánicos, hematológicos y eléctricos. Una de las teorías es que tienen influencia en el desarrollo de la enfermedad coronaria a través de su habilidad para causar daño proteolítico y oxidativo en las arterias coronarias. La estimulación de los neutrófilos se conoce producen lo siguiente:

- A) secretan proteasas neutrales proteolíticas que promueven el desarreglo de las células endoteliales de la pared del vaso sanguíneo, alterando la adherencia de las plaquetas, de la colágena subendotelial y de la fibronectina (30).
- B) la liberación de grandes cantidades de agentes quimiotácticos de leucotrienos B₄ en los pacientes con angina estable (31).
- C) secretan grandes cantidades de mediadores inflamatorios (32), y
- D) la liberación de aniones superóxidos en los pacientes hiperlipidémicos (33).

Algunos investigadores han observado incremento de la agregación de neutrófilos y de la actividad oxidativa en los senos coronarios de los pacientes en los que se encuentra documentada por angiografía ECA, inclusive existen observaciones dentro de la investigación del cáncer en donde se da una lesión endotelial causada por la

leucoestasis en los pacientes con leucemia en donde aparentemente secundario a una abundancia de células leucémicas se da la activación y adhesión de moléculas así como la migración de estas células al espacio perivascular (34). Los radicales libres de oxígeno juegan un papel importante en el proceso aterogénico, pero sus efectos destructivos pueden prevenirse, por lo menos en teoría por medio de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa (35). Las enzimas proteolíticas son otra fuente posible de daño arterial.

Otra manera en que los leucocitos pueden tener influencia en el desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerosa es a través de su habilidad para afectar el flujo sanguíneo con afección predominantemente en la microvasculatura, debido a que estas células son más rígidas y grandes en comparación de las células rojas o de las plaquetas, por lo que pueden obstruir los vasos nutrientes pequeños (36; 37). En los pacientes con infarto agudo del miocardio como ya se mencionó la leucocitosis que sigue la lesión necrótica usualmente se corresponde a células menos deformables y con menor capacidad para pasar a través de la microvasculatura, agravando la isquemia y extendiendo el área del infarto conllevando a complicaciones más graves, las moléculas de adhesión tienden a mostrar una regulación a la alta en la regulación de la aterosclerosis, incrementando la quimiotaxis de los monocitos hacia el endotelio en etapas tempranas de la aterosclerosis (38).

Otro de los mecanismos implicado es la agregación anormal de leucocitos, similar a las plaquetas, los granulocitos se agregan cuando son estimulados y teóricamente producen obstrucción microvascular. Como se ha demostrado en los pacientes con enfermedad vascular periférica el incremento en el número de plaquetas y en su actividad, la cuenta de neutrófilos y los reactantes de fase aguda se correlacionan con el incremento de la viscosidad plasmática y sérica (39) y los leucocitos mononucleares se vuelven menos filtrables durante los periodos de isquemia, incluso las alteraciones en la agregación de los leucocitos pueden verse como manifestación del estrés hematológico (40).

Dentro de estas células tenemos a los neutrófilos los cuales han sido íntimamente asociados al proceso de curación del infarto al miocardio, sin embargo también se han considerado como patogénicos, probablemente secundario al favorecimiento en la agregación plaquetaria como causa de la lesión por reperfusión en el contexto de los síndromes coronarios agudos. (41; 42; 43). Las células blancas circulantes se han propuesto como algunos de los biomarcadores potenciales en la predicción del riesgo cardiovascular (44). Uno de los marcadores más estudiados y con aplicación clínica es la proteína C reactiva (PCR), sin embargo su valor como predictor de riesgo cardiovascular recientemente se ha cuestionado (45; 46). Por lo que se ha propuesto la necesidad de desarrollar, estudiar y aplicar marcadores de inflamación complementarios que predigan el riesgo cardiovascular. La cuenta de leucocitos provee un estado general de inflamación (25), siendo este un estudio rápido, universalmente obtenible y de bajo costo (44). Un estudio realizado

para determinar la sensibilidad y la especificidad de la CK total, CK MB, leucocitos totales y neutrofilos como predictores de mal pronóstico mostró ser muy poco sensible (39%, 73%, 35% y 36% respectivamente) pero muy específicos (94%, 93%, 85% y 86% respectivamente), sin embargo si se toman en cuenta tanto la elevación de la CK-MB y la elevación de la cuenta leucocitaria se incrementa la sensibilidad a un 88% y la especificidad en 79% (47).

Son múltiples los estudios que en las últimas décadas han logrado encontrar una relación entre la cuenta leucocitaria y el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular grave o fatal (48; 21; 20; 49; 50; 51; 52), dentro de los cuales se ha mencionado el desarrollo de falla cardiaca o congestión post IAM, tromboresistencia, shock, etc. (26; 53), e incluso existen estudios que muestran una fuerte asociación entre la cuenta de leucocitos y el pronóstico en los pacientes que tienen enfermedad coronaria aterosclerótica estable previo a la presentación de un infarto al miocardio como por ejemplo en el estudio PARIS-1, la cuenta basal de leucocitos se encontró fuertemente asociada a eventos recurrentes coronarios y a una mayor mortalidad desde los 2 hasta los 60 meses post-infarto, aun a pesar del ajuste de las demás variables (54). En un estudio donde se tomaron a pacientes con estenosis coronaria significativa documentada angiográficamente, se encontró que tanto la cuenta basal de leucocitos como de neutrofilos se correlacionan con el número y extensión así como localización (índice de Gensini) de la estenosis coronaria y de su sobrevida (55), e incluso se ha propuesto que la leucocitosis puede ser un marcador independiente de severidad determinado por el diámetro de la estenosis en las lesiones coronarias. La leucocitosis suele aumentar hasta en 8

veces la probabilidad de tener un evento cardiovascular mayor en comparación de los que no tienen leucocitosis. Suele además ser mayor en el caso de infarto al miocardio en comparación de la angina inestable, en los pacientes con infartos transmurales en comparación de los infartos no transmurales y en los pacientes con falla cardiaca en comparación de los pacientes sin falla cardiaca, correlacionándose en todos los estudios además con mayor mortalidad (56; 53), incluso la elevación basal de leucocitos se encuentra asociado con pobre perfusión, mayor extensión de la enfermedad coronaria aterosclerosa en los pacientes con angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST (57), y en los pacientes con leucocitosis la mortalidad es más frecuente por causas cardiacas que no cardiacas (58). En general la tromboresistencia puede deberse al favorecimiento en la generación de trombo en sitios donde existe lesión vascular por monocitos circulantes, neutrofilos que pueden ser reclutados en dichos sitios (59). El favorecimiento en la producción de trombina es mediado por la interacción entre la glicoproteína P-selectina ligada a la expresión de leucocitos y la P-selectina expresada por la activación plaquetaria y por los monocitos en sí mismos. Estas interacciones hacen que la superficie de membrana disponible para el ensamblado y función de los complejos de coagulación involucrados en la producción de factores iniciadores de trombina.

Los pacientes que serán llevados a cirugía de revascularización coronaria al momento de ser estratificados por el nivel de leucocitos, se ha observado que existe en promedio general una mortalidad total del 2.6%, sin embargo esta mortalidad es 3 veces mayor en los pacientes que tienen los valores de leucocitos más altos en comparación de los más bajos (60). Existe

incluso información que no solo toma en cuenta a los neutrofilos, sino que también a los linfocitos en donde la mortalidad es mucho menor a 5 años en los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa y valores normales de linfocitos, en comparación de los pacientes con cuentas bajas de linfocitos (<20%) (del 92% vs 83%), misma información que se ha logrado reproducir en otras enfermedades como la insuficiencia cardiaca congestiva crónica o aguda (61).

En una serie de casos y controles donde se comparo a los pacientes con angina de pecho vasoespástica, angina estable y un grupo control (sin angina) se encontró una cuenta de eosinofilos muy alta en los pacientes con angina de pecho vaso-espástica severa, angina estable y que posterior al tratamiento anti-anginoso la cuenta de eosinofilos disminuyo hasta llegar al valor de los controles (62).

No solo se ha estudiado a la cuenta leucocitaria total como predictor de gravedad, ya que incluso la utilidad de la cuenta diferencial ha sido evaluada en varios estudios. En un estudio (Estudio de salud del adulto en Hiroshima y Nagasaki) la cuenta diferencial de células blancas demostró que existe una correlación entre eosinofilos moderadamente elevados y el incremento en el riesgo de generar enfermedad cardiovascular. De misma manera en el estudio PARIS II se demostró que el riesgo de enfermedad coronaria aterosclerosa se incrementa en 1.15 veces más por cada incremento de 100 cel/mm³ en la cuenta de monocitos totales (4). En un estudio realizado posteriormente en Inglaterra se encontró una correlación entre la cuenta de neutrofilos y

eosinófilos con la incidencia de la enfermedad, pero no se encontró relación entre los linfocitos, monocitos o basófilos (50).

LEUCOCITOS Y LA INESTABILIDAD ELECTRICA CARDIACA.

La cuenta de leucocitos puede afectar la estabilidad eléctrica del corazón. Por lo menos un estudio mostró que la leucocitosis es un predictor significativo de fibrilación ventricular en los pacientes que sufrieron de un infarto al miocardio (63).

LEUCOCITOSIS Y OTROS FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CORONARIA ATEROESCLEROSA.

La cuenta basal de leucocitos ha mostrado correlación con antecedentes como el tabaquismo actual, el colesterol sérico total, triglicéridos, factores de coagulación, hematocrito, niveles de glucosa en ayuno y la presión diastólica (64; 65; 66) e inversamente con altos niveles de lipoproteínas de alta densidad de colesterol, con el volumen espiratorio forzado, capacidad vital forzada y con la altura (64; 65). La interdependencia entre la cuenta leucocitaria y el tabaquismo aun permanece incierto, ya que usualmente la cuenta leucocitaria suele ser mayor en los pacientes que fuman (67; 68).

Existe evidencia que sugiere la relación entre la obesidad y la inflamación. Entre mayor sea el índice de masa corporal mayor es la asociación con niveles séricos de proteína C reactiva, tanto en adultos como en niños (69; 70). Nuevos hallazgos sugieren que existe un bajo grado de inflamación

sistémica en pacientes con sobrepeso y obesidad. Brown et al. (52) reportó que existe un índice de masa corporal mayor (26.2 vs 25.3 kg/m²) en personas con leucocitos >7.6 x10⁹/l en comparación de los que tienen leucocitos de <6.1x10⁹/l. Nakanishi et al. (71) reportó una cuenta de leucocitos mayor en los pacientes con incremento en el índice de masa corporal (6.64 vs 6.52 x10⁹/l para un IMC <25 y >25 mg/kg² respectivamente, con P=<0.023).

LEUCOCITOS Y FALLA CARDIACA

La cuenta leucocitaria parece ser un predictor de falla cardíaca. En el estudio TIMI-10^a y 10B (26), la leucocitosis se asoció de manera significativa con el desarrollo de falla cardíaca de recién inicio y con estado de choque. Altos valores de leucocitos también se asociaron con el desarrollo de falla cardíaca y con la mortalidad a 1 año en los pacientes con infarto agudo del miocardio (56), sin embargo en los pacientes con falla cardíaca crónica una baja cuenta de linfocitos también predijo muerte, encontrando que la supervivencia a 4 años fue del 90% y del 73% en los pacientes con cuenta de linfocitos dentro de la normalidad, en comparación de un 78% y 34% en los pacientes con baja cuenta linfocitaria. Acanfora et al (72) evaluó la relación entre linfocitos y los puntos finales como mortalidad total y mortalidad cardiovascular, encontrando que la mortalidad a 3 años es del 64% en las personas con cuentas linfocitarias <20% en comparación del 40% con cuentas linfocitarias >20% (p=0.0001).

TROMBOLISIS EN EL INFARTO AL MIOCARDIO

La terapia fibrinolítica obtiene un flujo TIMI 3 en solo el 60% de los pacientes, en contraste a lo obtenido con la angioplastia primaria percutánea donde se obtiene un flujo TIMI 3 en >90%. En el estudio PAMI se observó además correlación entre altos valores de la cuenta leucocitaria y la presencia angiográfica de trombos postprocedimiento, sin embargo solo el 5% de estos pacientes fueron tratados con terapia adyuvante del tipo inhibidores de GP IIb/IIIa (68). Aun se desconoce si la severidad del proceso inflamatorio afecta la eficacia de la terapia de reperfusión mecánica y en particular el obtener una perfusión miocárdica óptima. Posteriormente se realizó un subestudio del CADILLAC en donde se encontró que la leucocitosis es un factor pronóstico negativo en los pacientes que son sometidos a una angioplastia primaria percutánea en el contexto de un IAM, encontrando mayor probabilidad de tener flujo TIMI 0 previo a la angioplastia, no logrando correlacionar el grado de leucocitosis con la perfusión miocárdica medida por la escala de TMP post-angioplastia (67). Esta asociación ha sido previamente reportada en pacientes con infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (57), lo que sugiere que existe una inflamación local y sistémica que promueve la trombosis. Importante mencionar que este estudio no se encontró relación entre la leucocitosis y la presencia de trombo angiográfico post-angioplastia o mayor grado de complicaciones post-angioplastia lo cual traduce que el proceso inflamatorio no influyó en los resultados post-angioplastia a diferencia de lo que sucede cuando el método de reperfusión es la trombolisis, ya que el proceso inflamatorio local no está siendo tratado o controlado (67), aunado al hecho de que la angioplastia primaria obtiene la restauración de la perfusión miocárdica

con mayor éxito en los pacientes con una respuesta inflamatoria activa, incluso se ha propuesto que la leucocitosis afecta la eficacia de la fibrinólisis en restaurar el flujo TIMI 3 y el flujo microvascular, aun a pesar de tener valores de leucocitos en rangos normales (26).

Un punto importante a mencionar es que la mortalidad post-angioplastia, se ve afectada a mayor grado de leucocitosis a pesar de la ausencia de correlación en la perfusión miocárdica, muy probablemente por lo que ya se menciono previamente, en donde la leucocitosis se vio que solía ser mayor entre mayor extensión del infarto, esto determinado por el mayor nivel de CPK total y de troponina I que indirectamente traducen mayor mionecrosis, lo cual se conoce como un factor independiente de mortalidad en estos pacientes. Se cree que la elevación en la cuenta de los leucocitos pudiera ser un fenómeno secundario resultante de un infarto de mayor extensión (67).

IMPLICACIONES CLINICAS.

La cuenta leucocitaria ha mostrado consistentemente ser un factor de riesgo independiente y pronostico de eventos cardiovasculares, sin importar la enfermedad de base, mas aun es un estudio fácil de realizar, que normalmente se solicita en todos los servicios de urgencias de manera inicial, fácil de interpretar, de bajo costo y que dado lo anterior puede servir como apoyo para evaluar el riesgo cardiovascular, diagnostico y pronostico, pero aun a pesar de esto se le ha dado poca atención en los nuevos estudios lo cual refleja un pobre interés en los mecanismos moleculares de la fisiopatología en la leucocitosis.

Con esto mencionado y dada la evidencia que muestra que la leucocitosis incrementa el riesgo de trombosis coronaria en los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa surge la pregunta sobre la seguridad de la terapia con células madres donde se administran infusiones de leucocitos o colonias estimulantes de granulocitos o de macrófagos que bien pudieran incrementar el riesgo de trombosis.

El 25.9% de los pacientes tuvo una resolución nula del ST, el 25.4% tuvo una resolución parcial y el 48.7% fue completa. De los 51 pacientes que tuvieron una resolución nula, el 53% presentó un valor de leucocitos >12mil, en comparación del 13% que presentó un valor < 8mil, ($p=0.01$). Del total de pacientes con leucocitos <8mil el 58.8% presentó resolución completa del segmento ST en comparación del 20% con resolución nula. El riesgo relativo del grupo de más de 12mil leucocitos en comparación del grupo de menos de 8mil fue de 4.1:1 en relación a la no resolución del segmento ST. Se calculó una sensibilidad y especificidad del 54% y 75% respectivamente con valores de leucocitos arriba de 12mil para predecir la no resolución en la elevación del segmento ST.

CONCLUSIONES. La leucocitosis >12mil/mcl se asocia con falta de la resolución del segmento ST posterior a la trombolisis en los pacientes con IAM CEST. Lo que pudiera ser un predictor de falla de la Trombolisis..

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Es conocido que la elevación de las células blancas en una muestra de sangre periférica (los leucocitos) constituye un marcador de mal pronóstico en múltiples enfermedades cardiovasculares incluyendo la cardiopatía isquémica, tanto en su fase de instauración crónica como en los síndromes coronarios agudos, sin embargo se desconoce con exactitud el valor pronóstico de dichas células en el paciente con un infarto agudo del miocardio en el que se realizara trombolisis como método de reperfusión, así como la implicación clínica que esto conlleva.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Tendrán menor tasa de reperfusión los pacientes con infarto agudo al miocardio en los que se aplica trombolítico como terapia de reperfusión y que presentan un nivel total de leucocitos elevados en comparación de los que presentan un nivel de células blancas en parámetros normales?

JUSTIFICACION:

Uno de los grandes cuestionamientos en la actualidad es el hecho de que la terapia de reperfusión con trombolisis en el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST tiene menor tasa de éxito en comparación de la angioplastia primaria percutánea, sin embargo dicho método no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios, por lo que pudiera ser conveniente el poder determinar qué factores predicen el fracaso en la utilización de la trombolisis y de esta manera ser referidos oportunamente a otro método de reperfusión como lo es la angioplastia primaria percutánea. Dentro de los marcadores propuestos se encuentran la elevación de las células blancas en sangre periférica (leucocitos), el cual es un parámetro fácil de obtener, disponible en la mayoría de los centros hospitalarios y de bajo costo, que proporcionaría mayores herramientas al clínico para determinar cuál es la mejor alternativa de tratamiento en dichos pacientes.

HIPOTESIS:

La leucocitosis en el paciente que presenta un infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, predice fallo en la reperfusión al utilizar la trombolisis como tratamiento, basándose en la resolución del segmento ST y en el grado de mionecrosis.

OBJETIVOS:

GENERAL:

- Determinar la correlación que existe entre el grado de leucocitosis y la resolución en la elevación del segmento ST de los pacientes con infarto agudo del miocardio en quienes se utilizó la trombolisis como método de reperfusión.

PARTICULAR:

- Establecer las características demográficas más frecuentes de los pacientes que acuden por un infarto agudo del miocardio y que reciben terapia trombolítica como método de reperfusión.
- Determinar cuáles son los factores de riesgo o antecedentes de los pacientes que se asocian con un mayor grado de leucocitosis.
- Determinar si la leucocitosis predice otro tipo de desenlace adverso intra-hospitalario como mortalidad, días de estancia hospitalaria, arritmias fatales, falla cardíaca, etc.
- Evaluar la tasa de reperfusión en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST posterior a la trombolisis en nuestro medio.

TIPO DE ESTUDIO:

- Analítico, Observacional, longitudinal y ambispectivo

CALCULO DE LA MUESTRA:

$$n = \frac{N p q}{(N - 1) D + pq} = \frac{(250) (0.40)(0.60)}{(249) (0.000625) + (0.24)} = \frac{60}{0.395} = 152$$

$$=155 + 30 \text{ (20\% Perdida)}= 185$$

$$D= (B^2)/4$$

n = Tamaño de la muestra.

N= Total poblacional.

p = Proporción de interés

$$q = 1 - p$$

B = Magnitud del límite de error

CRITERIOS

DE INCLUSION:

- Pacientes de cualquier edad, raza y genero
- Pacientes en quienes se realizó el diagnostico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” dentro de las primeras 12hr de haber comenzado con la sintomatología que motivo su consulta.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes en los que por los antecedentes médicos estuviera contraindicada la trombolisis.
- Pacientes en los que por alguna cuestión no fue posible analizar un conteo de células blancas totales y su diferencial al momento de su ingreso (previo al inicio del tratamiento con trombolisis)
- Pacientes en los que por razones médicas o Institucionales se decidió no realizar trombolisis o bien se optó por otro método de reperfusión como la angioplastia primaria percutánea o cirugía.
- Pacientes con antecedente de un síndrome coronario agudo en un lapso menor a 1 mes.
- Pacientes en choque cardiogénico a su ingreso.
- Pacientes con enfermedades terminales, trastornos hematológicos u oncológicos donde se modifica notablemente los valores de leucocitos.
- Pacientes que decidan no aceptar el tratamiento con trombolisis o bien que rehúsen ser examinados con la toma de la muestra sérica o con los electrocardiogramas seriados.
- Pacientes en los que por alguna causa no fue posible comparar los distintos electrocardiogramas (pre, trans y posttrombolisis) para determinar el grado de resolución en el segmento ST.
- Pacientes con imagen de bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma de ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que fallecieron antes de haberse podido analizar los electrocardiogramas posttrombolisis o haber iniciado la curva enzimática posttrombolisis para determinar si presentó o no criterios de reperfusión.
- Pacientes en los que por persistencia de angina o inestabilidad hemodinámica posttrombolisis, requirieron de cirugía de revascularización de urgencia o angioplastia de rescate.
- Pacientes que solicitaron su alta voluntaria o bien fueron trasladados a otra unidad hospitalaria que impidió dar seguimiento de la curva enzimática posttrombolisis o bien el análisis seriado de los electrocardiogramas.

MATERIAL Y MÉTODO:

- Se realizó la identificación de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias/UCC del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” durante el periodo comprendido entre abril del 2005 a Junio del 2009, con el diagnóstico de IAM CEST (identificados por electrocardiograma de superficie, sin importar la localización del infarto), que acudieron en un lapso menor a 12hr de haber comenzado con la sintomatología sugestiva del infarto y que fueran candidatos a terapia de reperfusión, que por razones médicas o Institucionales se decidió la reperfusión con terapia trombolítica (utilizando los esquemas habituales protocolizados en nuestra institución con fármacos como el alteplase, tenecteplase, estreptoquinasa o media dosis de alteplase + inhibidor de receptores de GP IIb/IIIa del tipo tirofiban).
- Se realizó una historia clínica completa donde se obtuvieron vía interrogatorio directo o indirecto los antecedentes personales patológicos y demás antecedentes que se consideraran importantes para su padecimiento actual.
- En todos los pacientes que se consideraran candidatos a terapia fibrinolítica se solicitó previamente el llenado del consentimiento informado.
- Se solicitó en todos los pacientes los estudios habituales para su padecimiento dentro de los cuales se incluyó la biometría hemática con diferencial de leucocitos, química sanguínea completa, enzimas cardíacas que incluyeran valor de CPK total y troponina I y

electrocardiogramas de superficie seriados (a su ingreso, transtrombolisis, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos y 2 horas posttrombolisis) a partir de los cuales se realizó la determinación inicial del supradesnivel del segmento ST en 2 o más derivaciones contiguas (medido en milímetros), tomando el electrocardiograma inicial como el basal, a partir del cual se realizaron las comparaciones de los electrocardiogramas posteriores para determinar el grado de resolución del segmento ST (medido en porcentaje). Se clasificó subsecuentemente en 3 grupos de acuerdo al porcentaje de resolución: Grupo 1; resolución nula (de 0 a 29%), Grupo 2; resolución parcial (del 30 al 69%) y Grupo 3; resolución completa (mayor del 70%).

- La administración del trombolítico se realizó de acuerdo a los esquemas estandarizados en esta Institución, utilizando los distintos fármacos de los que se dispone (estreptoquinasa, Alteplase, Tenecteplase, media dosis de alteplase + tirofiban) aunado en todos los casos al uso de antitrombóticos como heparina no fraccionada con bolo inicial calculado por kilogramo de peso (60U/kg o no más de 4000UI) y posteriormente infusión continua (12U/Kg/hr) o bien con el uso de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina a 1mg/kg cada 12hr), utilizando todas las precauciones requeridas y vigilancia de efectos adversos asociados a la administración de dichos fármacos. La elección del fármaco dependió de la disponibilidad del mismo y del juicio clínico del médico encargado de realizar el procedimiento.

- Todos los pacientes recibieron además tratamiento con oxígeno suplementario, analgesia, estatinas, aspirina con dosis inicial de 325mg masticable y posteriormente 100mg al día, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueadores, siempre y cuando no existieran contraindicaciones para los mismos. Algunos pacientes recibieron además nitroglicerina intravenosa en caso de persistencia de angina antes o después del procedimiento y clopidogrel, dependiendo del criterio del médico tratante.
- Dichos grupos se compararon con el nivel de leucocitos que se determinó en la biometría hemática inicial y se realizó el análisis estadístico que se describe posteriormente.

ANALISIS ESTADISTICO:

- Las comparaciones de los grupos se realizaron en base a la cuenta total de leucocitosis clasificándose en 3 grupos: (gpo 1; $< 8 \times 10^3/\text{mcl}$, gpo 2 de $8.1 - 11.9 \times 10^3/\text{mcl}$ y gpo 3 $> 12.0 \times 10^3/\text{mcl}$).
- Las variables categóricas se presentan como proporciones (porcentajes) y las comparaciones con los tres grupos de acuerdo al grado de leucocitos se realizaron con la prueba de Chi cuadrada.
- Las variables continuas se presentan como medianas y rangos intercuartiles y se compararon usando la prueba de Anova. El análisis de regresión logística se utilizó para identificar los factores independientes predictores de la cuenta leucocitaria. El grado de correlación entre la resolución del segmento ST y el grado de leucocitosis se comparo utilizando la pba de Pearson.
- Los análisis de tiempo-evento se realizaron usando el análisis de regresión de cox uni y multivariado.
- Se obtuvo además curvas ROC entre el valor absoluto de leucocitosis y algunas variables como mortalidad y resolución del segmento ST para determinar sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS

- Se estudiaron a 197 pacientes subsecuentes con diagnóstico de IAM CEST en quienes se aplicó tratamiento trombolítico como método de reperfusión, dentro de las primeras 12hr de haber comenzado con los síntomas.

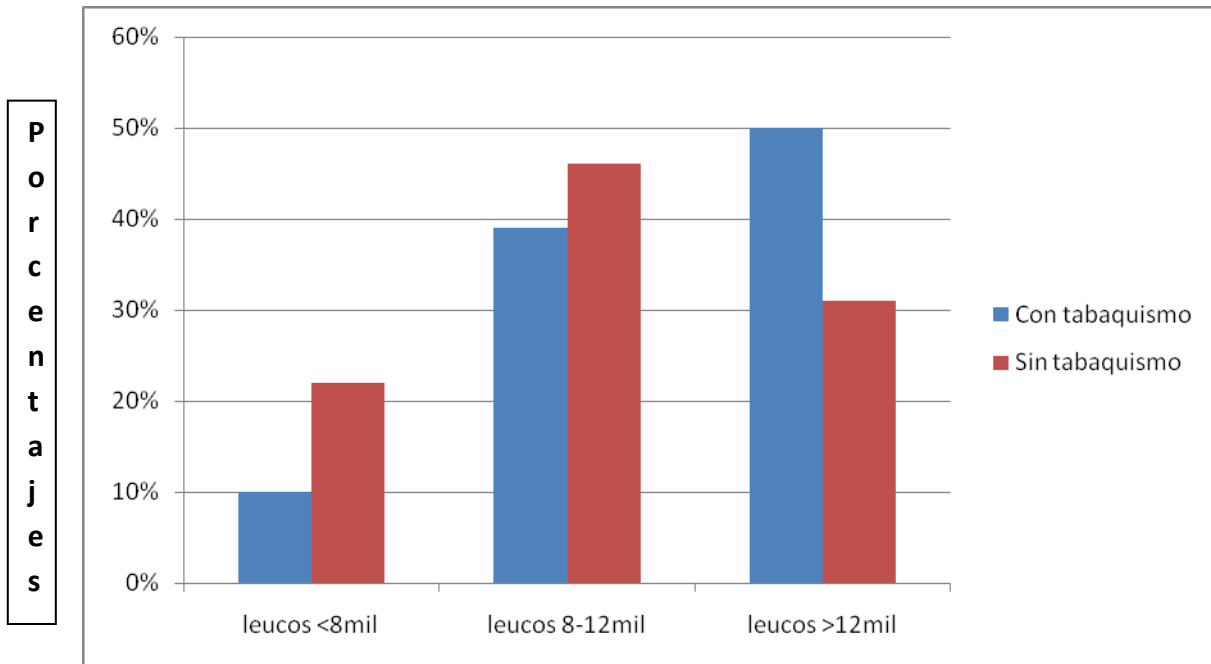
		LEUCOCITOS			Total
		<8 mil	8 a 12 mil	>12 mil	
Genero	Hombres	26 (76.5%)	75 (87.2%)	57 (74%)	158 (80.2%)
	Mujeres	8 (23.5%)	11 (12.8%)	20 (26%)	39 (19.8%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)

- Del total, 158 pacientes (80.2%) fueron del sexo masculino y 39 pacientes (19.3%) fueron femenino. El 17.2% (34) presentaron valores iniciales de leucocitos menores a 8 mil/mcl, el 43.6% (86) con leucocitos entre 8mil y 12mil /mcl, y el 39% (77) con valores por arriba de 12mil/mcl.

VARIABLES		LEUCOCITOS			TOTAL
		<8mil	8 a 12 mil	>12 mil	
Tabaquismo Previo	No	18 (52.9%) *	59 (68.6%)	56 (72.7%)	133 (67.5%)
	Si	16 (47.1%)	27 (31.4%)	21 (27.3%)	64 (32.5%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Tabaquismo actual	No	26 (76.5%)	55 (64%)	37 (48.1%)	118 (59.9%)
	Si	8 (23.5%)	31 (36%)	40 (51.9%)	79 (40.1%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Hipertensión arterial sistémica	No	17 (50%)	38 (44.2%)	35 (45.5%)	90 (45.7%)
	Si	17 (50%)	48 (55.8%)	42 (54.5%)	107 (54.3%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Dislipidemia	No	13 (38.2%)	53 (61.6%)	52 (67.5%)	118 (59.9%)
	Si	21 (61.8%)	33 (38.4%)	25 (32.5%)	79 (40.1%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Aspirina previa	No	23 (67.6%)	65 (75.6%)	62 (80.5%)	150 (76.1%)
	Si	11 (32.4%)	21 (24.4%)	15 (19.5%)	47 (23.9%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Angina previa	No	29 (85.3%)	68 (79.1%)	62 (80.5%)	159 (80.7%)
	Si	5 (14.7%)	18 (20.9%)	15 (19.5%)	38 (19.3%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Diabetes mellitus "2"	No	22 (64.7%)	57 (66.3%)	52 (67.5%)	131 (66.5%)
	Si	12 (35.3%)	29 (33.7%)	25 (32.5%)	66 (33.5%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Infarto Previo	No	21 (61.8%)	70 (81.4%)	64 (83.1%)	155 (78.7%)
	Si	13 (38.2%)	16 (18.6%)	13 (16.9%)	42 (21.3%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Angioplastia previa	No	25 (73.5%)	79 (91.9%)	71 (92.2%)	175 (88.8%)
	Si	9 (26.5%)	7 (8.1%)	6 (7.8%)	22 (11.2%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Cirugía de revascularización previa	No	32 (94.1%)	84 (97.7%)	77 (100%)	193 (98%)
	Si	2 (5.9%)	2 (2.3%)	0 (0%)	4 (2%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)
Ingesta de Estatina previa	No	27 (79.4%)	71 (82.6%)	67 (87%)	165 (83.3%)
	Si	7 (20.6%)	15 (17.4%)	10 (13%)	32 (16.2%)
Total		34 (100%)	86 (100%)	77 (100%)	197 (100%)

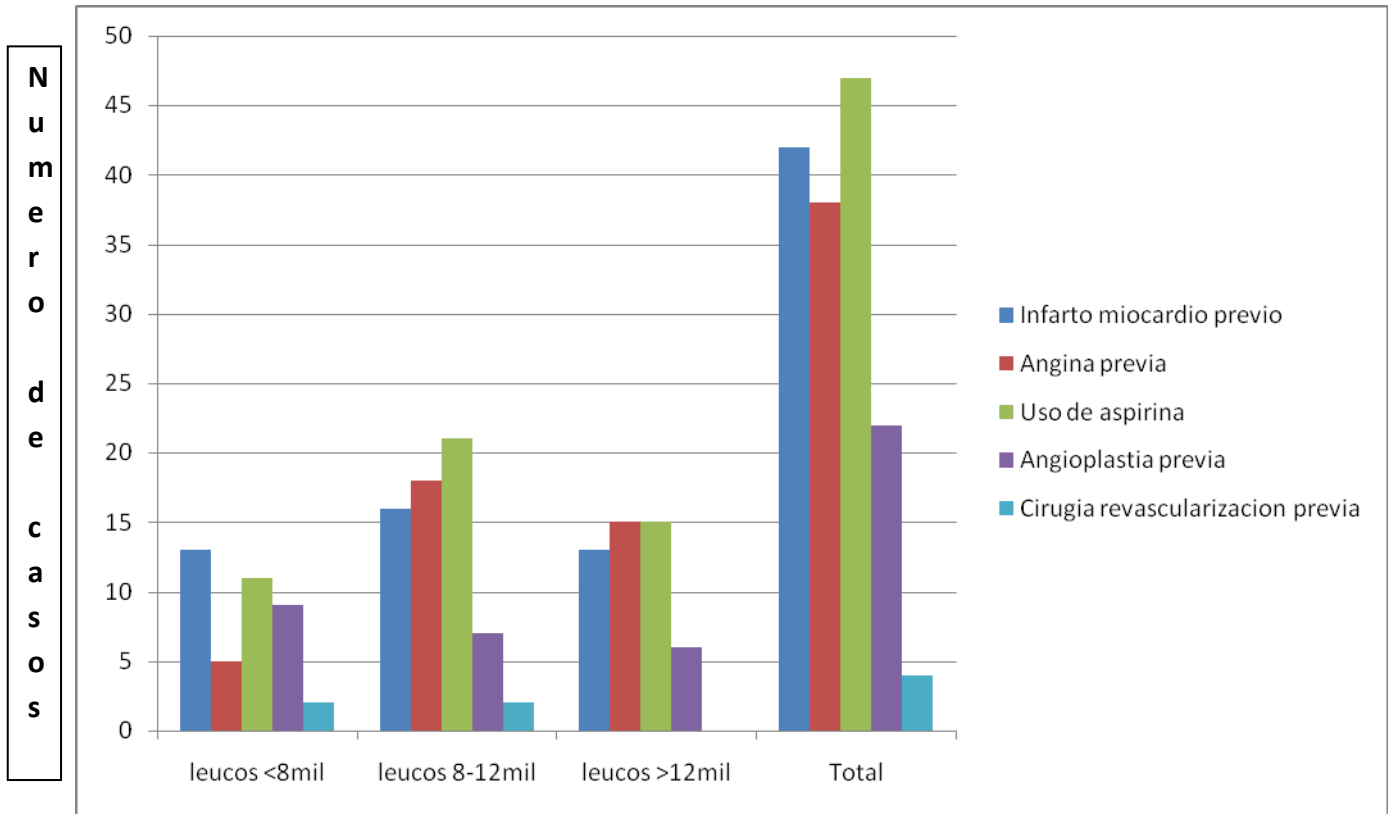
*Los números corresponden a la cantidad de pacientes incluidos en ese grupo y entre paréntesis se muestra el porcentaje.

Tabla 1 LEUCOCITOS EN RELACION A TABAQUISMO



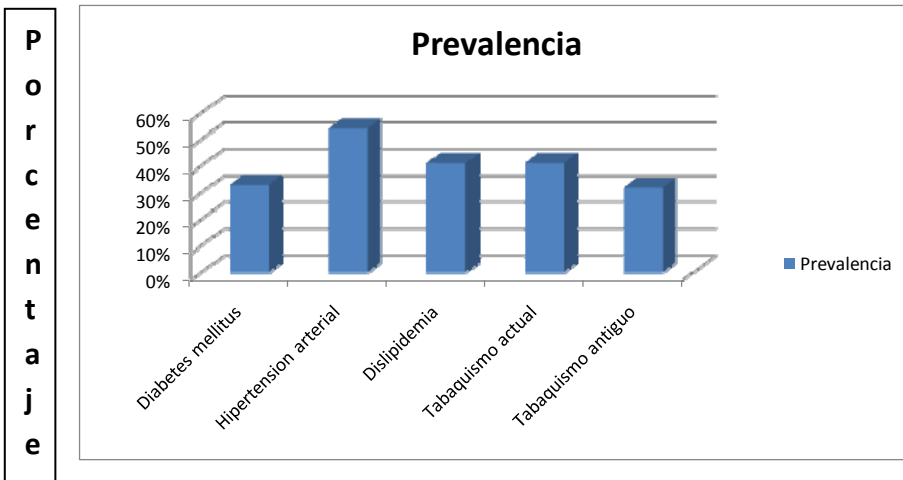
- Solo el 40.1% del total de pacientes tenían el antecedente de tabaquismo actual, sin embargo al estudiar este grupo se observó una correlación directa con el grado de leucocitosis en donde se vio que solo el 10.1% tenían leucocitos menor a 8 mil, el 39.2% con leucocitos entre 8 - 12mil y 50.6% con leucocitos mayor de 12mil ($p=0.003$), de misma manera el 76% de los pacientes con menos de 8mil leucocitos no fumaban.

Tabla 2 LEUCOCITOSIS Y PACIENTES CON ENF CORONARIA CONOCIDA (CASOS / 197 PACIENTES)



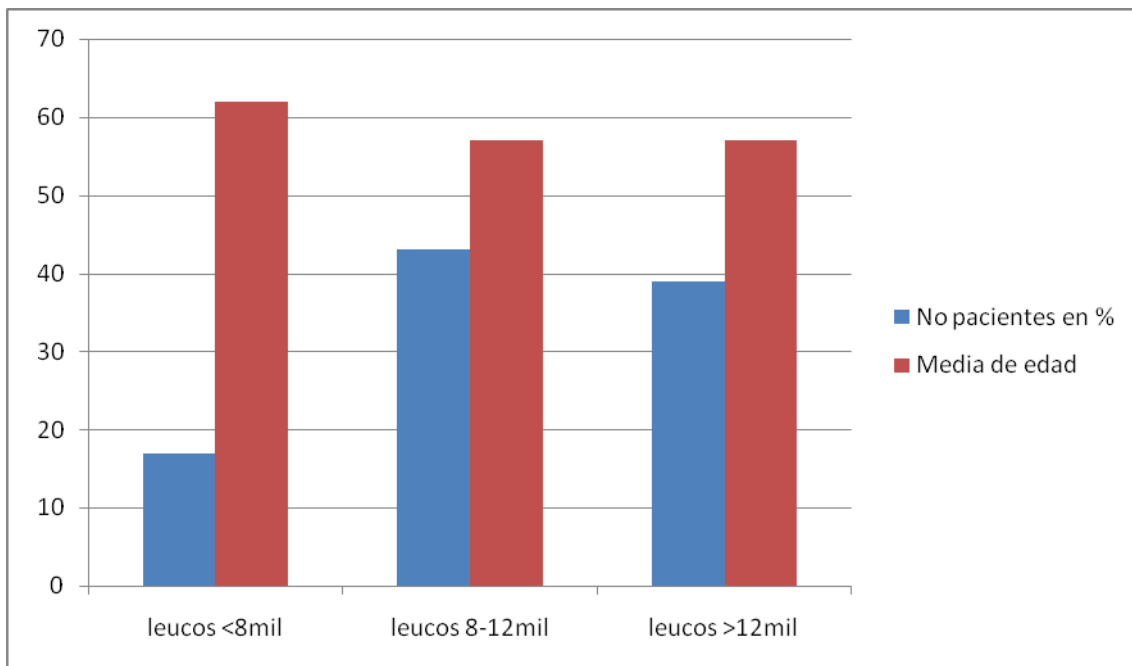
- Como era de esperarse el 76% de los pacientes no se encontraban tomando aspirina al momento del infarto y concuerda con el 80.7% de los pacientes que no habían referido angina previa y con el 79% de los pacientes que no habían presentado un infarto al miocardio previo. Solamente 4 pacientes (2%) tenían el antecedente de cirugía de revascularización previa y 22 pacientes (11.2%) tenían angioplastia coronaria previa.

Tabla 3



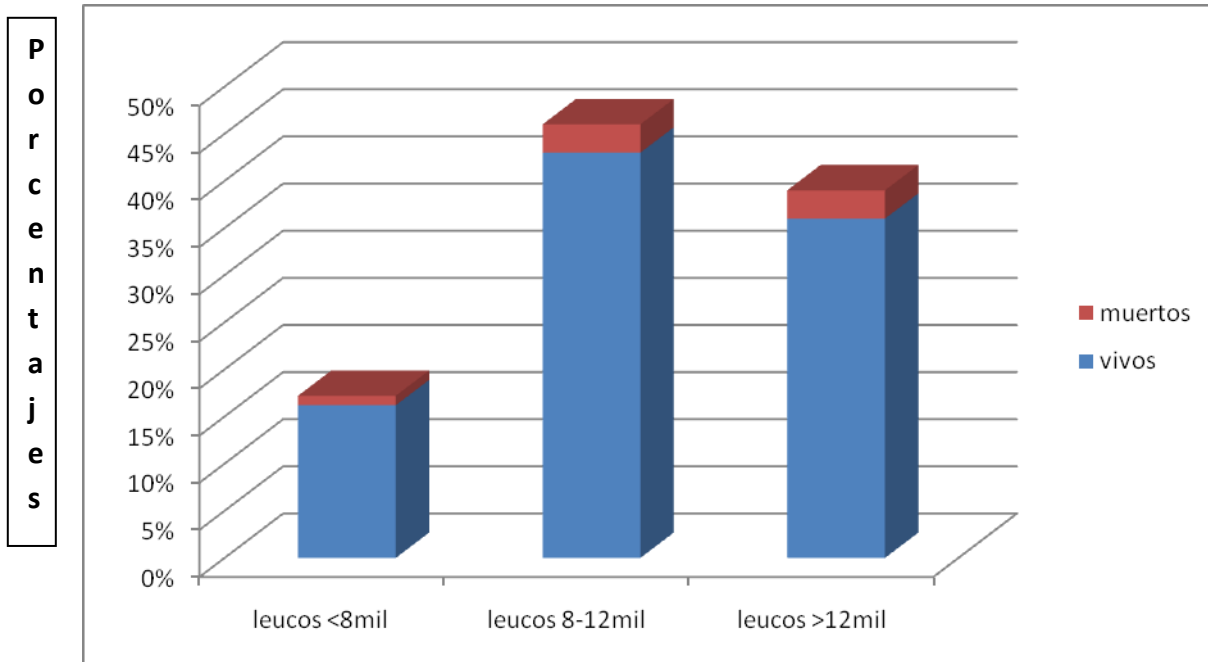
- La prevalencia de diabetes mellitus en la población fue del 33% y de hipertensión arterial sistémica fue del 54%. El total de variables que se analizaron fueron las siguientes: edad, genero, tabaquismo previo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, ingesta de aspirina, diabetes mellitus conocida, antecedentes de infarto del miocardio, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización, consumo de estatinas, sin haberse encontrado diferencias significativas en la distribución de los grupos por grado de leucocitosis.
- Otras de las variables que también fueron analizadas fue el tiempo de retraso, en el cual como era de esperarse se encontró que a mayor tiempo de retraso es mayor la cuenta leucocitaria y por lo tanto mayor probabilidad de fallo en la reperfusión. Al comparar el grupo con menos de 8mil leucocitos vs el grupo de >12mil leucocitos la diferencia se consideró significativa con $p=0.04$, siendo la media en el primer grupo de 3hr con 52min y la media en el segundo grupo de 4hr con 52 minutos.

Tabla 4 EDAD Y LEUCOCITOSIS



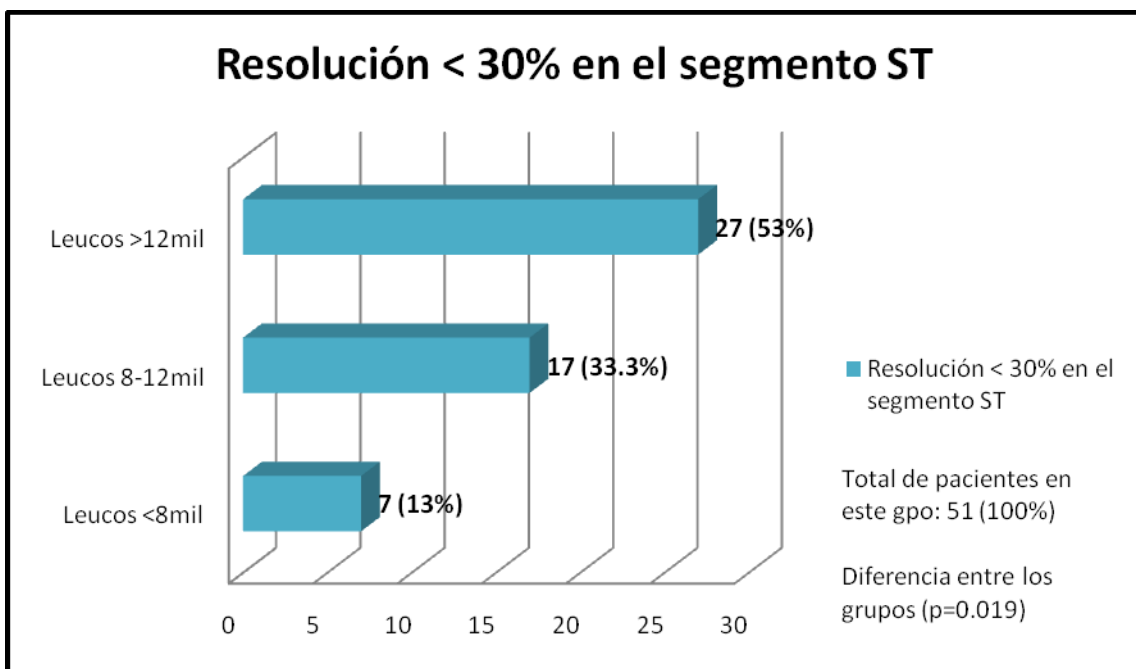
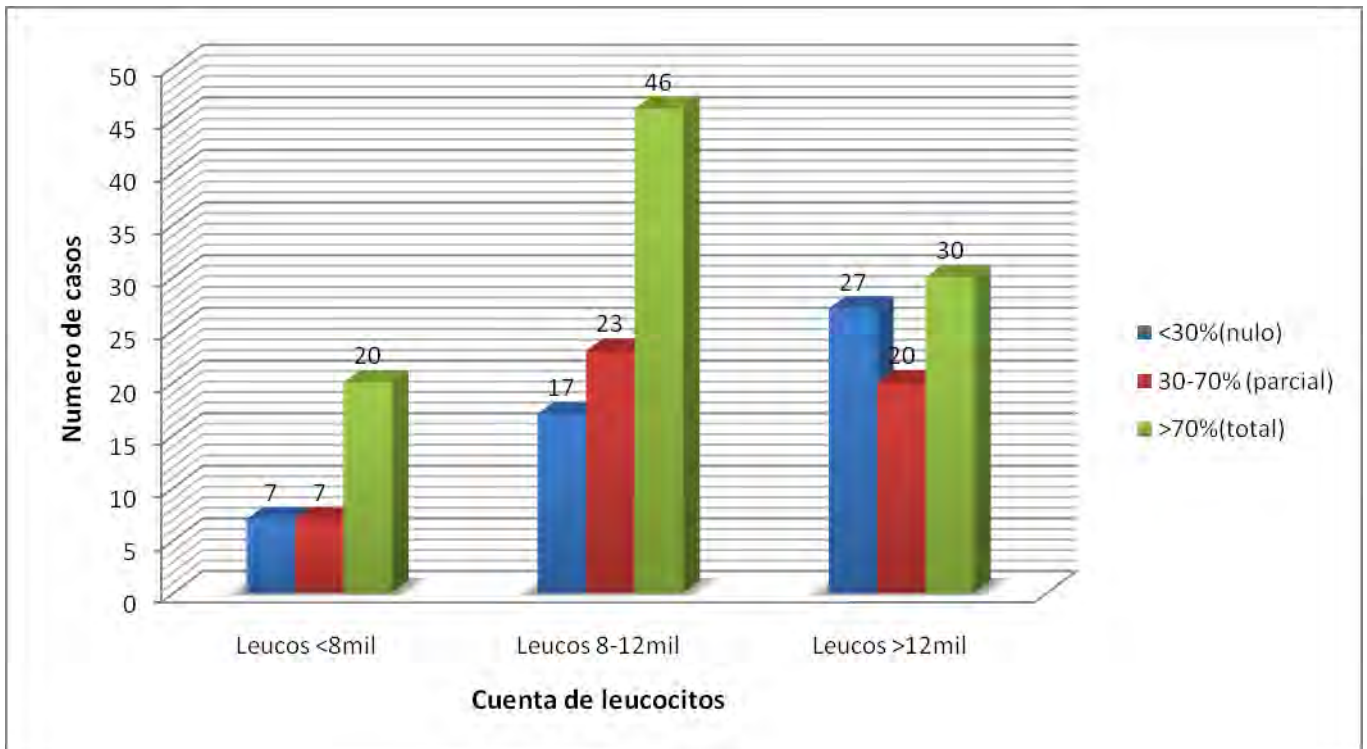
- Con respecto al nivel de enzimas cardiacas la CK total solo pudo ser determinada en 159 pacientes (80%) y la troponina I en 191 pacientes (96%), en donde ambas mostraron un nivel enzimático significativamente mayor siendo la media para la CPK total en el grupo 1 (leucocitos menor de 8 mil) de 1252ng/ml (IC 95% de 906 hasta 1597) y en el grupo 3 (leucocitos mayor de 12mil) de 2218ng/ml (IC 95% de 1846 hasta 2589), de misma manera la troponina I mostró en el grupo 1 una media de 51ng/ml (IC 95% de 36 hasta 65), en el grupo 2 de 61ng/ml (IC 95% de 52 hasta 69) y en el grupo 3 de 71ng/ml (IC 95% de 62 hasta 79), lo cual traduce mayor extensión del infarto a mayor leucocitosis, obteniéndose diferencia significativa por el análisis de anova tanto en el grupo de CPK total (con $p=0.013$) como en el grupo de la troponina I ($p=0.04$).

Tabla 5 LEUCOCITOS Y MORTALIDAD EN %.



- La mortalidad del grupo estudiado en general fue del 7.1% (14 pacientes), de estos el 14.2% (2 pacientes) tenían valores de leucocitos por debajo de 8mil y el 85% (12 pacientes) tenían valores por arriba de 8mil, sin embargo las cifras fueron muy similares en el grupo de pacientes que sobrevivieron sin mostrar diferencia significativa entre ambos.
- Dentro de los fármacos trombolíticos utilizados fue la estreptoquinasa (STK) en el 12.7% (25) de los casos, el Alteplase (rTPA) en el 22.3% (44), el tenecteplase (TNK) en el 46.2% (91) y el esquema SASTRE (1/2 dosis de trombolítico + inhibidor de GP IIB/IIIa) en el 18.5% (37). La elección del fármaco dependió del criterio clínico del médico encargado y de la disponibilidad del fármaco, sin encontrarse diferencias significativas en la distribución de los pacientes por grado de leucocitosis y el medicamento utilizado.

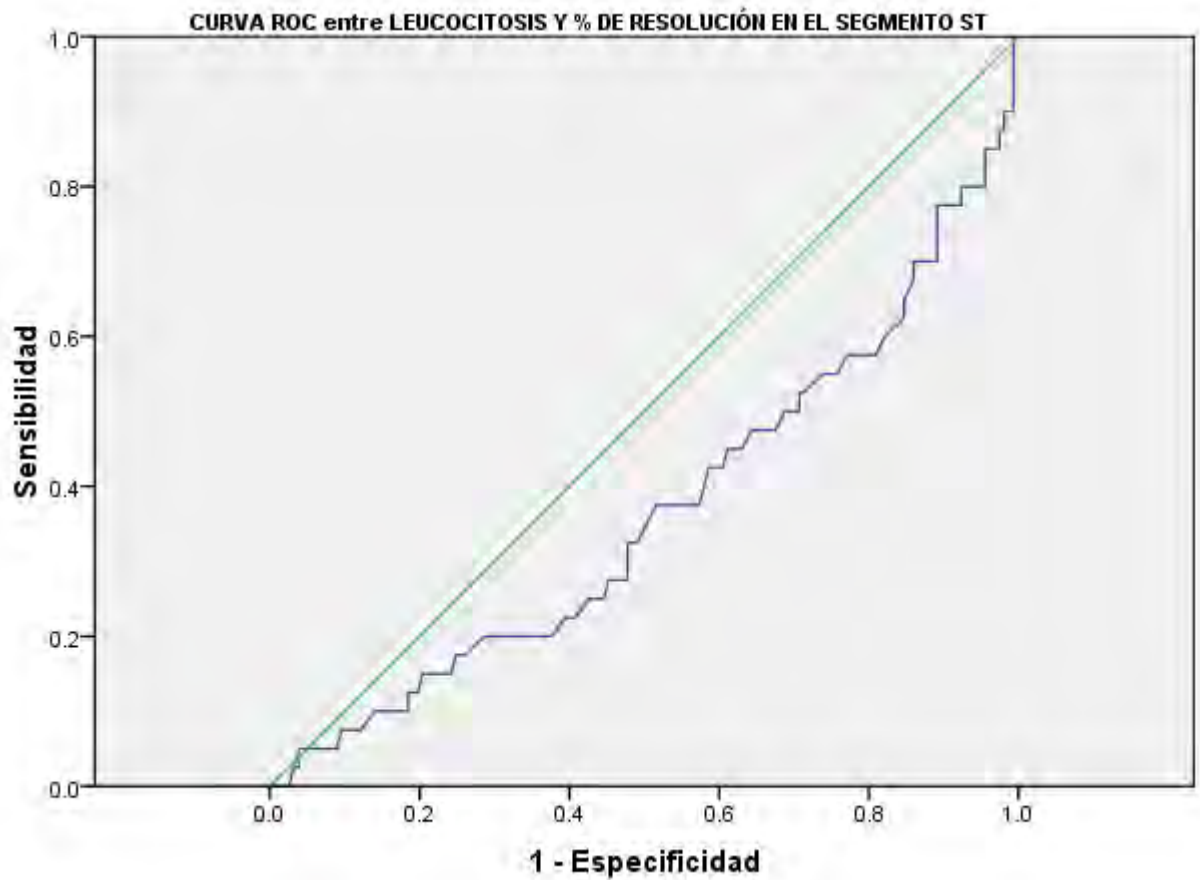
Tabla 6 LEUCOCITOS Y PORCENTAJE DE RESOLUCIÓN EN EL SEGMENTO ST



Resolución del segmento ST en %

Grupo de <8mil vs >12mil: RR: (4:1)
 Grupo de <8mil vs 8-12mil: RR: (2.5:1)

- El punto final del estudio fue determinar el grado de reperfusión evaluado por resolución del segmento ST en el electrocardiograma de superficie a las 2hr de postrombolisis, correlacionándolo con el grado de leucocitosis, en donde se encontró lo siguiente: el 25.9% (51) de los pacientes tuvo una resolución nula (menor al 30%), el 25.4% (50) tuvo una resolución parcial (del 30 al 70%) y el 48.7% (96) tuvo una resolución total. De los 51 pacientes que tuvieron una resolución nula el 53% (27) presentó un valor de leucocitos mayor de 12mil, en comparación del 13% (7) que presento un valor menor de 8mil, esto corresponde a una diferencia de 40% entre los pacientes con valores de menos de 8 mil y con los de valores por arriba de 12mil (con $p=0.01$, correspondiendo a un riesgo relativo de 4:1). Si se compara el grupo de leucocitosis entre 8 y 12mil vs el grupo de <8mil se obtuvo un riesgo relativo de 2.5:1. No así en los grupos donde se mostró una resolución parcial o completa del segmento ST en donde la mayoría de los pacientes se encontraron en el rango de leucocitos de 8 mil a 12mil siendo 23 pacientes (46%) para el grupo de resolución parcial y de 46 pacientes (48%) para la resolución completa en donde no se encontró una correlación con el grado de leucocitosis. Es importante mencionar que del total de pacientes con leucocitos menor a 8mil el 58.8% (20) presentó resolución completa del segmento ST en comparación del 20% (7) con resolución nula.



LEUCOCITOS	SENSIBILIDAD	1-ESPECIFICIDAD
3.6000	.000	.000
4.7000	.000	.013
4.8500	.000	.019
5.1500	.000	.025
6.8500	.050	.083
7.9000	.100	.185
8.9500	.200	.287
9.9500	.225	.408
10.9500	.375	.522
11.8500	.450	.631
12.9500	.550	.739
13.9500	.625	.847
14.9500	.775	.892
15.7500	.775	.924
16.7500	.800	.955
17.6500	.850	.962
18.9500	.900	.981
19.3000	.900	.987
19.6000	.900	.994
20.9000	.925	.994

- Con la tabla anterior podemos darnos cuenta que con un valor de corte tomado a partir de 12mil leucocitos la sensibilidad y la especificidad para predecir fallo en la resolución del segmento ST es del 54% y 74% respectivamente y esta incrementa progresivamente conforme se incrementa el valor total de leucocitos en la muestra inicial, llegando a ser la sensibilidad de hasta el 80% con valores por arriba de 16mil leucocitos.

DISCUSION

Uno de los puntos iniciales a mencionar es que la mayoría de los pacientes que se estudiaron se encontraron en un rango entre 8 a 12 mil (43%) y en segundo lugar en el rango por arriba de 12mil (39%) lo cual traduce que el infarto agudo del miocardio efectivamente genera un estado de respuesta inflamatoria generalizada que puede ser estimado de manera indirecta por el nivel de leucocitos al momento de su ingreso, sin embargo a partir de esta afirmación se pudieran generar ciertas interrogantes como si existiría correlación entre el grado de leucocitosis y la localización del infarto o bien si el tiempo de evolución es un factor determinante en el grado de leucocitosis, lo cual deberá de estudiarse en lo subsecuente.

Dentro de las características demográficas se encontró que del total de pacientes el 40.1% tenían el antecedente de tabaquismo actual, encontrando una correlación directa con el grado de leucocitosis en donde solo el 10.1% tenían leucocitos menor a 8mil y el 50.6% tenían leucocitos mayor a 12mil ($p=0.003$) y el 76% de los pacientes con menos de 8mil leucocitos no fumaban, lo cual ya se había mencionado en estudios previos, donde de misma manera se había determinado una mayor prevalencia de leucocitosis en los pacientes con antecedente de tabaquismo (62; 63; 64) sin embargo esta relación no tiene hasta el momento una causa bien determinada, permaneciendo hasta cierto punto de incierta (55; 56). Se cree que pudiera ser secundario a un estado de inflamación endotelial propiciada por el consumo del tabaco. La no resolución del segmento ST asociada a un valor elevado de células blancas continúa teniendo un valor significativo aun a pesar de tomar en cuenta dicho antecedente de tabaquismo en el análisis multivariado.

Es notorio que el 31% de los pacientes estudiados en nuestro grupo, habían presentado un infarto al miocardio previo en comparación del 15% que reporta la mayoría de la literatura (67; 21), lo cual corresponde a casi el doble de población de este tipo en comparación de otros grupos que son llevados a trombolisis como método de reperfusión, lo cual pudiera estar en relación muchas veces a la disponibilidad del equipo para la realización de angioplastia coronaria primaria percutánea, ya que como bien es sabido este último es el método idóneo para la reperfusión en pacientes con enfermedad coronaria conocida por el hecho de que en muchas ocasiones son portadores de endoprotesis coronarias que condicionan un factor de riesgo predisponente para fallo en la reperfusión con trombolisis. Sin embargo de esta población estudiada solo el 11% de los pacientes tenían el antecedente de angioplastia previa que se asemeja mucho a otras poblaciones estudiadas donde se reportan prevalencias del 12 a 14%.

La prevalencia de diabetes mellitus en nuestro grupo fue del 33%, lo cual corresponde a un valor significativamente mayor en comparación de lo reportado en la literatura donde varían entre 16 a 25% (67; 22; 53), lo cual pudiera traducir de manera indirecta ya sea una mayor prevalencia de diabetes mellitus en nuestra población en comparación de las previamente estudiadas o bien el hecho de que la diabetes mellitus en nuestra población tenga un impacto mayor desde el punto de vista de complicaciones macrovasculares e inflamación activa ya sea por genética, metabolismo, dieta, falta de apego al tratamiento, pobre seguimiento médico, etc. Situaciones que serían conveniente estudiar en un subgrupo dentro de nuestra población y que por

estas causas se encuentran cursando con mayores complicaciones vasculares trombóticas como lo es en este caso un infarto agudo al miocardio.

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en nuestro grupo de estudio no muestra variaciones significativas con otras poblaciones estudiadas (67) ya que se había reportado tasas de prevalencia en el caso de hipertensión arterial sistémica del 50% cuando en nuestro grupo es del 54%.

Con respecto al hecho de que se reporte un mayor nivel de elevación enzimática (tanto CK total como troponina I) en el grupo con leucocitosis de más de 12mil era de esperarse, ya que como se había mencionado previamente la leucocitosis en caso de que se encontrara contribuyendo a la patogenia del infarto pudiera estar reflejando un mayor grado de inflamación sistémica y que a su vez esta inflamación promueva una mayor mionecrosis (26; 55) o bien simplemente que se encuentre reflejando que la leucocitosis es simplemente un fenómeno asociado al hecho de que estos pacientes presentan un infarto de mayor extensión. Motivo por el cual se reitera la necesidad de estudios posteriores donde se intente determinar si la leucocitosis es causa o efecto de los eventos cardiovasculares adversos, ya que esto a largo plazo pudiera tener implicaciones clínicas importantes en donde se pudiera intentar dar tratamiento anti-inflamatorio con la intención de disminuir los efectos de estas células sobre la microcirculación y sobre el efecto de reperfusión.

La mortalidad reportada en este estudio fue del 7.1% (14 pacientes), la cual no se mostró con valor significativo en el análisis univariado tras comparar los pacientes que fallecieron y los pacientes que sobrevivieron, mostrando valores de leucocitos muy similares entre ambos grupos, sin embargo es probable que esto se deba a la poca cantidad de pacientes estudiados para determinar mortalidad, ya que en estudios previos (67; 55; 73; 52) uno de los datos que se repite frecuentemente es la correlación entre leucocitosis y mortalidad, por ejemplo en el estudio PARIS-1 predijo no solo eventos recurrentes coronarios sino incluso mayor mortalidad a 2 y a 60 meses post-infarto, repitiéndose dichos hallazgos en otros estudios. (46; 47; 48; 49).

Si bien es cierto en las últimas 2 décadas se le ha dado un auge a la teoría de que la aterosclerosis es una enfermedad multifactorial donde además de existir predisposición genética existen múltiples factores de riesgo para la génesis de la lesión endotelial (2), que de manera subsecuente ocasionan un estado de inflamación activa persistente (10; 8) no se ha logrado clarificar el papel que juegan las células blancas en el pronóstico de estos pacientes, que como ya se mencionó se ha encontrado que ha mayor grado de leucocitosis mayor mortalidad, mayor grado de elevación enzimática en los pacientes infartados, mayor carga de trombo en las coronariografías realizadas tempranamente y menor flujo TIMI en los territorios infartados, lo cual concuerda con los hallazgos encontrados en este estudio, donde no solo se demostró que existe mayor extensión del infarto, sino que de manera indirecta se evidenció una menor tasa de reperfusión estimada por la falta de resolución del segmento ST (25; 26). Todos los estudios previos se habían realizado solamente en pacientes que fueron llevados a una angioplastia coronaria

percutánea primaria, más no en pacientes que recibieron trombolisis como método de reperfusión, lo cual influye notablemente en el hecho de que con este último método existe mayor incidencia de reoclusión y de no reperfusión la cual llega hasta cifras de un 40 a 60%, atribuido en la mayoría de los casos a la persistencia del trombo en la arteria afectada (24), por lo que en este estudio se realizó la comparación entre el grado de leucocitosis con la no resolución del segmento ST que de manera indirecta nos estaría hablando de la no reperfusión. El porcentaje de pacientes que mostró resolución completa del segmento ST fue del 48.7%, resolución parcial del 25.4% y ausencia de resolución en el 25.9%. Cuando en la literatura se muestran niveles de reperfusión mayores incluso de hasta el 60% (67) esto medido con el flujo TIMI 2-3 en la coronariografía post-trombolisis, lo cual evidentemente refleja el éxito del trombolítico, sin embargo existe poca literatura sobre el grado de resolución del segmento ST y el grado de resolución comparado con el grado de leucocitosis. Existe otro punto que mencionar al respecto ya que en nuestro medio aun continúa utilizándose trombolíticos no selectivos como la estreptoquinasa cuando en la mayoría de las series reportadas son medicamentos que ha perdido su papel debido a la pobre tasa de reperfusión en comparación de medicamentos con mayor selectividad como el TNK o el alteplase.

Algunos de los datos obtenidos en este estudio confirman que los pacientes con gran leucocitosis (generalmente >12mil) se asocian fuertemente a fallo en la resolución del segmento ST calculándose un riesgo relativo de 4.1 en comparación del grupo con leucocitos por debajo de 8mil, siendo la sensibilidad del 54% y la especificidad del 74%, obteniéndose valores no tan

distintos de los reportados en estudios previos como el estudio realizado por P, Reizenstein (40) donde la sensibilidad y la especificidad de los leucocitos como predictores de mal pronóstico fue del 36% y del 86% respectivamente, esto sin diferenciar las causas de gravedad, lo cual hace importante este estudio brindando nueva información sobre la estimación de la leucocitosis sobre el grado de reperfusión. Habrán que realizarse mayores estudios donde además de evaluar el grado de resolución en el segmento ST se evalúe el grado de perfusión medido por el blush miocárdico y el flujo TIMI coronario en los pacientes trombolizados y en los no trombolizados. El estudio CADILLAC encontró que la leucocitosis es un factor pronóstico negativo en los pacientes sometidos a una angioplastia primaria percutánea en el contexto de un IAM con mayor probabilidad de obtener flujo TIMI 0 previo a la angioplastia (55), sin embargo no se encontró que la leucocitosis influyera en el resultado post-angioplastia. Con esto se puede suponer que la leucocitosis se asocia con un estado procoagulante o bien un estado con mayor proceso inflamatorio, que pudiera estar influyendo en la pobre reperfusión de los pacientes con infarto agudo del miocardio.

Con lo anterior solo se reafirma el hecho de que la leucocitosis es un marcador sérico de mal pronóstico en los pacientes con enfermedades cardiovasculares (18; 19; 42; 43; 44) así como en enfermedades no cardiovasculares, sin embargo aun a pesar de ser este un estudio fácil de realizar, fácil de interpretar y de bajo costo, que bien pudiera servir para evaluar el riesgo cardiovascular, el diagnóstico y el pronóstico, se le ha dado poca atención en los nuevos estudios reflejando un pobre interés en los mecanismos moleculares de la fisiopatología en la leucocitosis, mas aun, que al momento

actual persiste el cuestionamiento sobre si la leucocitosis es causa o efecto, si influye en la génesis de la enfermedad aterosclerosa coronaria o si bien solo refleja un estado inflamatorio activo generalizado.

A pesar de que la leucocitosis evidentemente se correlaciona con mayores efectos adversos cardiovasculares se requieren de mayores estudios para determinar el papel exacto que desempeñan estas células en la patogénesis de la enfermedad coronaria aterosclerosa y sus implicaciones clínicas como pudiera ser el hecho de discriminar tempranamente a los pacientes que se beneficiarían de una terapia trombolítica y que pacientes de la angioplastia primaria percutánea. Una de las preguntas a contestar en estos estudios es el determinar el valor de corte para tales efectos adversos y si existen o no terapias que pudieran disminuir la cuenta leucocitaria como alternativa anti-inflamatoria para mejorar el pronóstico de los pacientes de alto riesgo como lo son algunos de los tratamientos actuales (óxido nítrico, estatinas, IECAS, anti-TNF, anti-receptores activadores o proliferadores de peroxisomas, aspirina, etc) que pudieran modificar la inflamación sistémica.

CONCLUSIONES

- Como se menciona en los resultados en el grupo de pacientes que no mostraron resolución del segmento ST (menos del 30%) el 53% tenían leucocitosis mayor de 12mil en comparación de solo el 13% de los pacientes con leucocitos menor a 8mil (diferencia del 40%), de misma manera de los 96 pacientes (48.7%) que mostraron resolución completa del ST (mayor del 70%), la mayor parte de ellos (el 48%) se concentro en el grupo que presentó leucocitos entre 8 a 12mil, siendo de tan solo el 21% en el grupo con leucos menor a 8mil y de 31% en el grupo de mas de 12mil, (con diferencia porcentual entre estos dos últimos grupos de tan solo el 10%). La sensibilidad y la especificidad de la leucocitosis con valores arriba de 12mil para predecir fallo en la resolución del segmento ST fue del 54% y 75% respectivamente. Con lo anterior podemos concluir que la leucocitosis se puede considerar un marcador sérico de mal pronóstico en los pacientes con IAM CEST prediciendo fallo en la reperfusión tras el uso de trombolisis en caso de encontrarse un valor mayor a 12mil con un riesgo relativo de 4.1:1 en comparación de un valor normal de leucocitos (menor a 8mil). Sin embargo la presencia de un valor de leucocitos menor a 8 mil no predice éxito en la reperfusión.
- La elevada cuenta leucocitaria se asocia con incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa. Parece ser además un factor de riesgo independiente.

BIBLIOGRAFIA

1. *Heart Disease and Stroke Statistics- 2003 Update*. Dallas, TX: . **Association, American Heart**. s.l. : American Heart Association, 2002.
2. *Atherosclerosis- an inflamatory disease*. **R., Ross**. 340, s.l. : N Engl J Med, 1999. 115-26.
3. *Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese Cohort*. **Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH**. 116, s.l. : Am J Epidemiol, 1982. 496-509.
4. *Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease?* **Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR**. 137, s.l. : Am J Epidemiol, 1993. 49-53.
5. *Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease; meta-analyses of prospective studies*. . **Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R**. 279, s.l. : JAMA, 1998. 1477-82.
6. *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. . **R., Ross**. 1999, N Engl J Med, págs. 340:115-26.
7. *Molecular basis of the acute coronay syndromes*. **P, Libby**. 91, 1995, Circulation. 2844-52.
8. *Coronary plaque disruption*. **Falk E, Shah P, Fuster V**. 92, 1995, Circulation. 657-71.
9. *Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals*. **Takahashi K, Takeyra M, Sakashita N**. 35, s.l. : MED Electron Microsc, 2002. 179-203.
10. *What have we learn about the biology of atherosclerosis?. The role of inflammation*. **P., Libby**. 88, s.l. : Am J Cardiology, 2001. 3J-6J.
11. *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes*. . **Naruko T, Ueda M, Haze K, et al**. 106, s.l. : Circulation, 2002. 2894-900.
12. *Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery*. **Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT**. 99, s.l. : Circulation, 1999. 361-9.
13. *Mechanisms of plaque vulnerability and rupture*. . **PK., Shah**. 41, s.l. : J Am Coll Cardiol, 2003. S15-22..
14. *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology*. **Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK**. 89, s.l. : Circulation, 1994. 36-44.
15. *Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction*. **Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al**. 82, s.l. : Heart, 1999. 269-72.
16. *Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH**. 336, s.l. : N Engl J Med, 1997. 973-9.

17. *C-reactive protein and myocardial infarction.* **Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP.** 55, s.l. : J Clin Epidemiol, 2002. 445-51.
18. *Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction.* **Zalokar JB, Richard JL, Claude JR.** 304, s.l. : N Engl J Med, 1981. 465-8.
19. *Pronostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality.* **Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W.** 254, s.l. : JAMA, 1985. 1932-7.
20. *Leukocyte count and risk of major coronary heart disease event.* **Phillips A, Neaton J, Cood D, Grimm RJ, Shaper A.** 136, s.l. : Am J Epidemiol, 1992. 59-70.
21. *White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study.* **Kannel W, Anderson K, Wilson P.** 267, s.l. : JAMA, 1992. 1263-6.
22. *Preprocedural inflammatory state predicts periprocedural myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention: an EPIC substudy.* **Aronow HD, Quinn MJ, Gurm HS, et al.** 41 suppl A, s.l. : Am J Cardiol, 2003. 17A.
23. *The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction.* **Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB.** 290, s.l. : N Engl J Med, 1974. 1275-8.
24. *Leukocytes as a coronary risk factor in a dyslipidemic male population.* **Manttari M, Manninen V, Koskinen P, et al.** 123, s.l. : Am Heart J, 1992. 873-7.
25. *Leukocytes and coronary heart disease.* **Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M.** 172, s.l. : Atherosclerosis, 2004. 1-6.
26. *Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in Myocardial Infarction 10 substudy.* **Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM.** 102, s.l. : Circulation, 2000. 2329-2334.
27. *Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: relevance to reperfusion.* **Mehta JL, Nichols WW, Mehta P.** 11, s.l. : J Am Coll Cardiol, 1988. 1309-16.
28. *The damaging potential of leukocyte activation in the microcirculation.* **GW., Schmid-Schonbein.** 44, s.l. : Angiology, 1993. 45-56.
29. *Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog.* **Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RS.** 111, s.l. : Am J Pathol, 1983. 98-111.
30. *Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro mechanisms of cell detachment.* **Harlan JM, Killen PD, Harker LA, Striker GE, Wright DG.** 68, s.l. : J Clin Invest, 1981. 1394-403.
31. *Neutrophil function in ischemic heart disease.* **Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al.** 79, s.l. : Circulation, 1989. 549-56.
32. *Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils.* **Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM.** 303, s.l. : N Engl J Med, 1980. 27-34.

33. *Increased leucocyte oxidative metabolism in hyperlipoproteinaemia.* **Ludwing PW, Hunninghake DB, Hoidal JR.** 2, s.l. : Lancet, 1982. 348-50.
34. *Leukocyte reduction for acute leukemia.* **Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M.** 6, s.l. : Ther Apher, 2002. 15-23.
35. *Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes; an in vitro model of immune vascular damage.* **Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Bowers TK, Jacob HS.** 61, s.l. : J Clin Invest, 1978. 1161-7.
36. *Granulocyte rheology; experimental studies in an in vitro micro flow system.* **Bagge U, Skalak R, Attefors R.** 7, s.l. : Adv Microcirc, 1977. 29-49.
37. *Leukopenia and low incidence of myocardial infarction.* **Shoenfeld Y, Pinkhas J.** 304, s.l. : N Engl J Med, 1981. 1606.
38. *Adhesion of leukocytes to endothelial cells in atherosclerosis.* **Masuda M, Takahashi H.** 46, s.l. : Rinsho Byori, 1998. 1149-55.
39. *Haematological stress syndrome in atherosclerosis.* **Stuart J, George AJ, Davies AJ, Aukland A, Hurlow RA.** 34, s.l. : J Clin Pathol, 1981. 464-7.
40. *The haematological stress syndrome.* **P., Reizenstein.** 43, s.l. : Br J Haematol, 1979. 329-34.
41. *Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes.* **Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I.** 105, s.l. : Circulation, 2002. 2166-71.
42. *Reperfusion injury; a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options.* **Maxwell SRJ, Lip GYH.** 58, s.l. : Int J Cardiol, 1997. 95-117.
43. *Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina.* **Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, et al.** 94, s.l. : Circulation, 1996. 1239-46.
44. *Markers of inflammation and cardiovascular disease; application to clinical and public health practice; a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association.* **Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al.** 107, s.l. : Circulation, 2003. 499-511.
45. *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease.* **Danesh J, Wheeler JG, Hirshfield GM, et al.** 350, s.l. : N Engl J Med, 2004. 1387-97.
46. *C-reactive protein reassessed.* **AR., Tall.** 350, s.l. : N Engl J Med, 2004. 1350-2.
47. *Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction.* **Green SM, Vowels J, Waterman B, Rothrock SG, Kuniyoshi G.** 3, s.l. : Acad Emerg Med, 1996. 1034-41.
48. *The white blood cell count and risk for coronary heart disease.* **Ensrud K, Grimm RJ.** 124, s.l. : Am Heart J, 1992. 207-13.

49. *White blood cell count, coronary heart disease, and death; the NHANES I Epidemiologic Follow up Study.* **Gillum R, Ingram D, Makuc D.** 125, s.l. : Am Heart J, 1993. 855-63.
50. *Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies.* **Sweetnam P, Thomas H, Yarnell J, Baker I, Elwood P.** 145, s.l. : Am J Epidemiol, 1997. 416-21.
51. *Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease; meta-analyses of prospective studies.* **Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R.** 279, s.l. : JAMA, 1998. 1477-82.
52. *White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort.* **Brown E, Giles W, Croft J.** 54, s.l. : J Clin Epidemiol, 2001. 316-22.
53. *Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events.* **Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, Lopez-Sendon J, Klein W, Mukherjee D, Eagle KA, Dabbous OH, Goldberg RJ.** 147, s.l. : Am Heart J, 2004. 42-48.
54. *The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men; the 5-year findings of the coronary drug project.* **Schlant RC, Forman S, Stamler J, Canner PL.** 66, s.l. : Circulation, 1982. 401-14.
55. *Leukocyte count as a predictor of the severity of ischaemic heart disease as evaluated by coronary angiography.* **Amaro A, Gonzalez-Juanatey JR, Iglesias C, et al.** 12, s.l. : Rev Port cardiol, 1993. 913-7, 899.
56. *Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction.* **Haines AP, Howarth D, North WR, et al.** 50, s.l. : Thromb Haemost, 1983. 800-3.
57. *Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 substudy.* **Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM.** 40, s.l. : J Am Coll Cardiol, 2002. 1761-1768.
58. *Comparison of white blood cell counts in acute myocardial infarction patients with significant versus insignificant coronary artery disease.* **Hung MJ, Cherg WJ.** 91, s.l. : Am J Cardiol, 2003. 1339-42.
59. *Platelets, leukocytes, and coagulation.* **Boouchard BA, Tracy PB.** 8, s.l. : Curr Opin Hematol, 2001. 263-9.
60. *Preoperative white blood cell count and mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting.* **Dacey LJ, SeSimone J, Braxton JH, et al.** 76, s.l. : Ann Thorac Surg, 2003. 760-4.
61. *Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease.* **Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP.** 79, s.l. : Am J Cardiol, 1997. 812-4.

62. *Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasoospastic angina pectoris.* . **Umemoto S, Susuki N, Fujii K, et al.** 85, s.l. : Am J Cardiol, 2000. 715-9.
63. *Initial leukocyte count during acute myocardial infarction independently predicts early ventricular fibrillation.* **Maisel AS, LeWinter M, Henning H, Ross J, Engler R.** 72, suppl III, s.l. : Circulation, 1985. III 414..
64. *White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study: correlations with baseline clinical and demographic characteristics.* **Bovill EG, Bild DE, Heiss G, et al.** 143, s.l. : Am J Epidemiol, 1996. 1107-15.
65. *An epidemiological study on the association between the total leukocyte and neutrophil counts, and risk factors of ischemic heart disease by smoking status in Japanese factory workers.* **Ogawa Y, Imaki M, Yoshida Y, Shibakawa M, Tanada S.** 17, s.l. : Appl Human Sci, 1998. 239-47.
66. *Association between white blood cell count and risk factors of coronary artery disease.* **Capuano V, Lamaida N, De Martino M, Mazzotta G.** 25, s.l. : G Ital Cardiol, 1995. 1145-52.
67. *Relation Between Leucocyte Count, Myonecrosis, Myocardial Perfusion, and Outcomes Following Primary Angioplasty.* **Abhram P, Gregg WS, Thomas DS, Costantino OC, Roxana M, Eulogio G.** 2007, Am J Cardiol, págs. 99:1067-1971.
68. *Relation of admission white blood cell count to long-term outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction.* **Fellizzon GG, Dixon SR, Stone GW, Cox DA, Mattos L, Boura JA, Grines LL, Addala S, O`Neill WW.** 91, s.l. : Am J Cardiology, 2003. 729-731.
69. *Chlamydia pneumoniae induced transactivation of the major immediate early promoter of cytomegalovirus: potential synergy of infectious agents in the pathogenesis of atherosclerosis.* **Wanishawad C, Zhou YF, Epstein SE.** 181, s.l. : J Infect Dis, 2000. 787-90.
70. *C-reactive protein and body mass index in children: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.* **Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH.** 138, s.l. : J Pediatr , 2001. 486-92.
71. *Association between white blood cell count and features of the metabolic syndrome in japanese male office workers.* **Nakanishi N, Sato M, Shirai K, et al.** 40, s.l. : Ind Health, 2002. 273-7.
72. *Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure.* . **Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, et al.** 142, s.l. : Am Heart J, 2001. 167-73.
73. *Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk?* **Benjamin DH, Jeffrey LA, Jerry MJ, Aaron W, Tami LB, et al.** 10, s.l. : J Am Coll Cardiol, 2005, Vol. 45. 1638-1643.

74. *White blood cell count and haematocrit as predictors of coronary recurrence after myocardial infarction.* **Lowe GD, Machado SG, Krol WF, Barton BA, Forbes CD.** 54, s.l.: Thromb Haemost, 1985. 700-3.