

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

INDICADORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES  
INGRESADOS POR SÍNDROME CORONARIO SIN  
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (NUEVOS  
MARCADORES BIOQUÍMICOS)

LORENZO FÁCILA RUBIO

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2007

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 5 de Juliol de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Vicente López Merino
- D. Vicente Bertomeu Martínez
- D. Ginés Sanz Romero
- D. Juan Antonio Ruipérez Abizanda
- D. Francisco Javier Chorro Gascó

Va ser dirigida per:  
D. Juan Sanchis Fores  
D. Vicent Bodi Peris

©Copyright: Servei de Publicacions  
Lorenzo Fácila Rubio

---

Depòsit legal:  
I.S.B.N.:978-84-370-6877-0

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**  
**Facultat de Medicina i Odontologia**  
**Departament de Medicina**



**“INDICADORES PRONÓSTICOS EN LOS  
PACIENTES INGRESADOS POR SÍNDROME  
CORONARIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO  
ST (NUEVOS MARCADORES BIOQUÍMICOS)”**

**TESIS DOCTORAL**

**PRESENTADA POR:**

Lorenzo Fácila Rubio

**DIRIGIDA POR:**

Dr. Juan Sanchis Fores

Dr. Vicent Bodi Peris

**Valencia, 2007**

## **AGRADECIMIENTOS**

Es difícil intentar resumir en pocas palabras el sentimiento de agradecimiento hacia todos los que indirecta o directamente me han apoyado, no solo a la realización de esta tesis, sino a la publicación de los artículos que la constituyen desde el año 2000.

En primer lugar, a mi esposa, Rosana, por haber perdonado el tiempo que he dejado de estar con ella por este trabajo, y por haberme animado en todas las facetas de mi vida.

A mi madre, por su cariño, y apoyo continuo, y a mi padre (d.e.p) por que sin él no hubiera llegado a lo que hoy soy. A mis hermanos y mis suegros por su paciencia y ayuda.

Esta tesis es el resultado de varios años de investigación, que nunca podría haber llegado a su fin sin los consejos, enseñanzas, asesoramiento y tutela de los Dres. Juan Sanchis y Vicent Bodi, cuyo apoyo ha ido más allá que el de dirigir una tesis.

También agradecer a los Dres. Ángel Llácer y Fco Javier Chorro por sus consejos y colaboración en el momento adecuado.

A mi compañero de residencia y amigo, Julio Núñez, por su incansable interés y su gran iniciativa a la hora de poner en marcha cada proyecto.

Al resto de compañeros de residencia que hemos coincidido en el Hospital Clínico de Valencia y hemos pasado juntos alegrías y tristezas, especialmente a Vicente Bertomeu, Luciano Consuegra, Mauricio Pellicer, M. Jose Bosch, Araceli Roselló y Angel Martínez y por amistad y colaboración, a Pedro Rollán, Angel Ferrero, Estrella Blasco, Eva Plancha, Alex Navarro,

M.Pilar López, Alberto Berenguer y Juan Carlos Porres por ser mis “hermanos mayores” de la cardiología. Y a los “pequeños”, Gemma, Rocio, Quique y Eloy.

Al personal de enfermería, también por su ayuda y apoyo, Amparo’s, Rafa, Juanjo, Mati, Reme, Bellido, Gaspar, Tomás, Isabel, Cristina, y a Mari Tere nuestra incansable y eficiente secretaria.

A mi actual Jefe, el Dr. Vicente Bellido y a Pepe Roig por su apoyo y a todo el personal del Hospital Provincial de Castellón.

**ÍNDICE**

AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	4
ABREVIATURAS	5
I. INTRODUCCIÓN	6
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	30
III. MATERIAL Y MÉTODOS	35
IV. RESULTADOS	42
V. DISCUSIÓN	50
VI. CONCLUSIONES	62
VII. BIBLIOGRAFÍA	65

**ABREVIATURAS**

ACC/AHA	American Collage of Cardiology/American Heart Association
AI	Angina instable
BNP	Péptido natriurético cerebral
CK-MB	Creatinkinasa subfracción MB
DMID	Diabetes mellitus en tratamiento con insulina
ECG	Electrocardiograma
EE.UU	Estados Unidos de América
FGE	Filtrado glomerular estimado
Hb1Ac	Hemoglobina glicosilada
Ho	Homocisteína
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IL	Interleuquina
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MDRD	Modification of diet in renal disease
NHANES	National Health and Nutrition Surveys
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
PCRs	Proteína C reactiva determinada por métodos ultrasensibles
RI	Rango intercuartil
RL	Recuento leucocitario
ROC	Receiver operador characteristic
SAA	Sustancia amiloide tipo A
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
ST	Segmento ST del electrocardiograma
Tpl	Troponina I
VSG	Velocidad de sedimentación globular

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **I.1.EPIDEMIOLOGÍA**

En España, se ha estimado que durante el año 2002, 40.989 pacientes fueron hospitalizados por infarto agudo de miocardio (IAM) y 33.529 por angina inestable (AI)<sup>1</sup>. Por otro lado en EE.UU son hospitalizados 1,7 millones de pacientes aproximadamente por síndrome coronario agudo (SCA), de los cuales  $\frac{3}{4}$  corresponden a episodios de no elevación del segmento ST (angina inestable o infarto) (SCASEST).A pesar de ello no existe una clara estimación de la prevalencia de enfermedad coronaria, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy sutiles o incluso estar ausentes (isquemia silente), por ello los datos del National Health and Nutrition Surveys (NHANES) que sugieren que 13,7 millones de personas en EE.UU padecen esta enfermedad, infraestiman esta prevalencia <sup>2</sup>.

## **I.2.DEFINICIÓN**

Las definiciones de los síndromes coronario agudo, en concreto de IAM han variado a lo largo de los años, debido fundamentalmente a que cada vez las técnicas para detección de lesión miocárdica (necrosis) son más sensibles y específicas (troponinas, ck-mb), y permiten delimitar mucho mejor todo el espectro del síndrome coronario agudo. Actualmente para la definición de IAM se utilizan las propuestas en el documento de consenso de las sociedades americanas y europeas del año 2000 <sup>3</sup>:

Estas guías consideran Infarto sin elevación del ST (IAMSEST), aquellos pacientes que presentan clínica sugerente de cardiopatía isquémica sin

presentar elevación persistente del ST con la presencia de ascenso típico y caída gradual de marcadores de daño miocárdico (troponinas o CK-MB).

Al contrario de lo que ocurre con el SCA con elevación del segmento ST, los enfermos que padecen un SCASEST presentan una obstrucción coronaria importante pero sin oclusión total con lo que las terapéuticas de reperfusión y fibrinólisis no están indicadas.

Por tanto, se considera angina inestable (AI) en aquellos casos que no exista elevación de marcadores de daño miocárdico con o sin alteración del electrocardiograma. En fases iniciales, ambas entidades son indistinguibles, ya que se precisa unas horas para la elevación de marcadores.

### **I.3.ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO**

#### **I.3.a. ESCALAS DE RIESGO BASADAS EN ESTUDIOS POBLACIONALES Y ENSAYOS**

El pronóstico de los pacientes con SCASEST ha sido comparado con el de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) en numerosos estudios. En general, los pacientes que sufren un SCASEST presentan un mejor pronóstico intrahospitalario que los pacientes con SCACEST, pero ambos se igualan a largo plazo.

La mayor experiencia en este campo se obtuvo del estudio GUSTO IIb<sup>4</sup> a finales de los 90. Este estudio incluye a 12.142 pacientes con SCA divididos en SCACEST, SCASEST y AI, demostrando que la mortalidad a 30 días fue del 6,1% en SCACEST, 5,7% SCASEST y 2,4% AI, a los 6 meses 8,0%, 8,8% y

5,0%, respectivamente y en el primer año 9,6%, 11,1% y 7% respectivamente. Por tanto la mortalidad fue mayor en los pacientes con SCASEST al año de seguimiento debido según los autores del estudio a la alta prevalencia de enfermedad multivaso.

En distintos estudios se ha intentado realizar una estratificación de riesgo en forma de escalas de riesgo o de evaluación de distintos factores (clínicos, bioquímicos, electrocardiográficos, epidemiológicos etc) que predigan de manera precoz con mayor o menor precisión la mortalidad de los pacientes que sufren un SCASEST. El objetivo principal es obtener unos marcadores o escalas de riesgo precozmente para aplicar unos tratamientos más agresivos cuanto antes. En general los pacientes que según los factores pronósticos tengan un alto riesgo serán sometidos a angiografía y los de moderado y bajo riesgo a tratamiento médico.

Existen varias escalas o puntuaciones de riesgo, utilizadas a nivel internacional, aunque una de las más utilizadas es el TIMI risk score obtenida del análisis de los estudios TIMI 11B y ESSENCE. Este “score” utiliza como parámetros de valoración pronóstica los siguientes <sup>5</sup>:

- Edad > 65 años
- Presencia de 3 factores de riesgo para cardiopatía isquémica (CI)
- Estenosis coronaria previa > 50%
- Alteración del ST al inicio
- 2 o más episodios de angina en las 24 horas previas
- Elevación de marcadores de daño miocárdico
- Uso de ácido acetilsalicílico en los últimos 7 días.

Esta escala de riesgo ha sido validada por distintos estudios y ha sido utilizada para identificar los pacientes que se van a beneficiar más de unas terapias que de otras (PRISM-PLUS, TACTIS TIMI 18, etc)<sup>6</sup>.

Las asociaciones americanas del corazón (ACC/AHA) en las guías publicadas en el 2002 también subrayan una serie de criterios de evaluación del riesgo en el que están incluidos factores de la historia clínica, factores de riesgo cardiovascular, características del dolor torácico, hallazgos electrocardiográficos y marcadores bioquímicos y clasifican a los pacientes según la presencia o no de estos factores, en bajo, medio o alto riesgo <sup>7</sup>.

A nivel Europeo, el registro GRACE <sup>8</sup> propone otra escala de riesgo tras evaluar a 11.389 pacientes (94 hospitales de 14 países) con SCASEST, para el pronóstico a 6 meses incluyendo 8 factores independientes:

- Edad
- Clase Killip de Insuficiencia cardiaca
- Presión arterial sistólica
- Alteración del segmento ST
- Parada cardiaca al inicio
- Concentración de creatinina sérica
- Elevación de marcadores cardiacos
- Frecuencia cardiaca

La ventaja de esta última calificación radica en que ha sido validada en estudios poblacionales, siendo los resultados más ajustados a la realidad que los obtenidos de los ensayos clínicos.

En nuestro medio son varias las escalas que evalúan el pronóstico y evolución de los pacientes, realizadas en pacientes con SCASEST sin elevación de marcadores de daño miocárdico<sup>9</sup> y que se han comparado con la escala de riesgo TIMI<sup>10</sup>. Se evalúa la aparición de infarto o muerte cardiovascular a los 6 meses de seguimiento, siendo factores predictores independientes los siguientes:

- Dolor torácico de características clínicas típicas (puntuación de > 11 puntos según la escala de Geleijnse et al<sup>11</sup>).
- Diabetes mellitus
- Cirugía de bypass
- Descenso del segmento ST

Por último, el registro PEPA<sup>12</sup> aporta información sobre las características clínicas y el manejo de estos pacientes en los hospitales españoles, destacando la gran heterogeneidad de los mismos y la gran variabilidad interhospitalaria en su manejo terapéutico, tanto farmacológico como, sobre todo, invasivo. Esto resalta la importancia de la estratificación inicial del riesgo de estos pacientes en el momento de su ingreso en urgencias y la homogeneización de su tratamiento siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

### **I.3.b. FACTORES PRONÓSTICOS**

Los factores que influyen en el pronóstico tras un SCASEST, pueden ser de muy diverso tipo, desde los datos más básicos epidemiológicos (edad, sexo, etc), pasando por los datos de presentación hasta las determinaciones bioquímicas más complejas y específicas (neopterina, interleuquinas, etc.). A continuación se resumen los que poseen más evidencia científica en los últimos años.

#### **EPIDEMIOLÓGICOS**

##### **Edad**

La edad es un factor importante de riesgo para enfermedad coronaria difusa y para una mala evolución durante la hospitalización de los enfermos con SCASEST<sup>13, 14</sup>, es utilizado por todas las escalas de riesgo y ampliamente validado en los estudios poblacionales y ensayos clínicos.

##### **Sexo**

Estudios previos han demostrado claras diferencias entre sexos en la cardiopatía isquémica inestable en cuanto a características clínicas (las mujeres presentan globalmente un perfil basal de mayor riesgo), tratamiento (más intervencionismo en varones) y pronóstico (más desfavorable a corto plazo en mujeres)<sup>15-21</sup>. En general, se trata de estudios retrospectivos muy amplios, poblacionales<sup>15, 17, 19</sup> y, por tanto, en los que es difícil recoger todas

las variables de interés. De hecho, en análisis multivariados se observa que las diferencias entre sexos parecen disminuir y dependen en gran medida de las diferentes características clínicas basales entre varones y mujeres<sup>15-17, 20</sup>.

### **Diabetes**

Es un factor de riesgo cardiovascular indiscutible y además junto con la edad son los factores epidemiológicos mas importantes que predicen la mortalidad a corto, medio y largo plazo de los sujetos que padecen un SCA, hasta tal punto que los pacientes diabéticos presentaban una probabilidad de muerte cuatro veces superior a lo de los no diabéticos<sup>22</sup>.

Esto se debe fundamentalmente a una mayor presencia de complicaciones (insuficiencia cardiaca, angor postinfarto), junto con una mayor afectación coronaria (con importantes dificultades para revascularización), y alteraciones de la función sistólica. Aunque no solo esta peor evolución aparece en los pacientes con la diabetes ya establecida, sino que desde 1966, se conoce que los pacientes con infarto de miocardio presentan niveles de glucosa elevados<sup>23</sup>, explicado por el incremento del estrés que provoca una liberación catecolaminérgica<sup>24, 25</sup>. Posteriormente estas alteraciones metabólicas se han relacionado con un peor pronóstico, así pues en el estudio DIGAMI se obtuvo que la glucemia en el ingreso se relaciona con el pronóstico a largo plazo de pacientes con infarto de miocardio.<sup>26</sup>

Recientes estudios corroboran estas afirmaciones relacionando los niveles alterados de glucemia o la alteración en la sobrecarga oral de glucosa como predictores de muerte por todas las causas<sup>27-29</sup>.

### **Antecedentes de cardiopatía isquémica**

Se considera que los pacientes presentan cardiopatía isquémica previa cuando han padecido con anterioridad un infarto o han sido diagnosticados de angina con procedimiento invasivo o test de estrés.

Es obvio pensar que los pacientes con un IAM previo presentan mayor mortalidad, debido a que estos tienen una menor reserva ventricular y una afectación coronaria mayor. Sin embargo no está tan claro este hecho en los pacientes sin IAM previo pero con antecedentes de cardiopatía isquémica (es decir angina previa). Los datos son contradictorios, ya que unos estudios demuestran un peor pronóstico en este subgrupo de pacientes, frente a otros estudios que lo consideran un factor protector.

El preacondicionamiento miocárdico puede explicar este hecho corroborándose por la menor proporción de complicaciones postinfarto en los pacientes con crisis de angina las 24 horas previas. Sin embargo esta protección desaparece si la angina es crónica, ya que denota una mayor afectación coronaria<sup>30</sup>.

### **Dislipemia**

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular conocido desde hace muchos años. En varios estudios (7 países<sup>31</sup>, Framingham<sup>32</sup>) se ha relacionado unas cifras elevadas de colesterol total y LDL con el desarrollo de cardiopatía isquémica, sin que existiera un claro umbral, a más cifras de

colesterol mayor riesgo coronario<sup>33</sup>. De igual forma, estudios en prevención secundaria han demostrado una mejoría del pronóstico, a largo plazo, en los pacientes con hipercolesterolemia que tras un IAM recibían tratamiento para reducir las cifras de colesterol total y LDL. Sin embargo, en cuanto el efecto pronóstico (sobre la mortalidad) del antecedente de dislipemia tras un SCA es paradójico. Es decir, los sujetos con hipercolesterolemia que padecen un IAM presentan menor mortalidad que los no dislipémicos, probablemente debido a que son más jóvenes y presentan menos antecedentes de diabetes e hipertensión arterial<sup>34</sup>.

### **Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial es un factor muy prevalente que contribuye a la aparición de enfermedades cardiovasculares, incluyendo los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular periférica y la cardiopatía isquémica. La prevalencia de la hipertensión varía desde el 31% al 76% en los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo<sup>35-37</sup>. Además se han demostrado diferencias epidemiológicas entre los pacientes con antecedentes de hipertensión frente a los que no la presentan<sup>37</sup> y una peor evolución de este tipo de pacientes tras un infarto de miocardio,<sup>38-41</sup>.

Diversos estudios como el de López Minguez et al.<sup>42</sup> demuestran una peor evolución de los pacientes hipertensos tras un síndrome coronario, con un mayor índice de reingresos por insuficiencia cardíaca<sup>39</sup>, infarto agudo de miocardio<sup>37</sup> explicado por una mayor actividad trombogénica<sup>43</sup>.

### **Arteriosclerosis periférica (claudicación intermitente)**

Existen estudios que demuestran que los pacientes que presentan claudicación intermitente y que padecen un SCA tienen un peor pronóstico a largo plazo. En un estudio que incluía 1.045 pacientes de los cuales un 7% padecían claudicación, a los 26 meses el riesgo de episodios fatales era 5 veces superior en estos pacientes (19,2 vs 3,6%)<sup>44</sup>.

### **FACTORES DE PRESENTACIÓN**

#### **Presencia de insuficiencia cardiaca (clase Killip)**

La clasificación de Killip descrita en 1967<sup>45</sup>, categoriza a la insuficiencia cardiaca en el contexto de un síndrome coronario agudo en 4 grupos o clases:

- Clase I: Sin evidencia de insuficiencia cardiaca
- Clase II: Presencia de subcrepitanes pulmonares a la auscultación, tercer ruido o ingurgitación yugular
- Clase III: Cuando aparece clínica compatible con edema agudo de pulmón
- Clase IV: Presencia de shock cardiogénico

Habitualmente los pacientes con clase Killip>I son de mayor edad y comorbilidad siendo además sometidos a menos tratamientos de contrastada eficacia y por ello la supervivencia es menor<sup>46</sup>. A pesar de ello existen varios estudios que han demostrado el valor independiente de la clase Killip a la

presentación para predecir peor pronóstico en el SCASEST. El análisis de 26.090 pacientes incluidos en los ensayos clínicos PARAGON A y B, PURSUIT y GUSTO IIb demuestran que los pacientes en clase Killip III/IV y II presentan una mayor mortalidad a 30 días que los que ingresan en Killip I (3% vs 9% vs 14%) e incluso a los 6 meses (5% vs 15% vs 23%)<sup>47</sup>.

También en estudios observacionales como el registro GRACE<sup>46</sup>, han demostrado resultados similares (incremento de la mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses).

### **Alteraciones electrocardiográficas (depresión del ST)**

Está ampliamente demostrado que los pacientes con descenso del segmento ST tienen peor pronóstico que aquellos con alteración de la onda T y sin alteración del ECG<sup>48</sup>. La importancia de la depresión del ST fue puesta en relieve en un análisis del ensayo GUSTO IIb que estudiaba a aproximadamente 12.000 pacientes con síntomas de isquemia en reposo, confirmada con el ECG. A los 30 días la incidencia de muerte o infarto fue superior en los que mostraban depresión del ST en el ECG. Esta diferencia se mantuvo a los 6 meses (15,4% vs 8,1%)<sup>49</sup>.

## FACTORES BIOQUÍMICOS

### De daño miocárdico

Los marcadores séricos de daño miocárdico actualmente más utilizados son la mioglobina, las troponinas (T e I) y la subfracción MB de la creatinquinasa (CK-MB).

#### Mioglobina

La mioglobina es una proteína cuya elevación en sangre sugiere daño muscular, es poco específica de miocardio y la principal característica donde reside su utilidad es la precocidad, lo cual nos permite orientar el diagnóstico en las primeras horas (2-4 horas), pero siempre a expensas de otros marcadores más específicos.

Cuanto mayor es la elevación inicial de mioglobina se sugiere una mayor extensión de daño miocárdico y predice la elevación de otras proteínas (troponinas y creatinquinasa), así como el pronóstico<sup>50</sup>.

Un análisis de los estudios TIMI 11B y TACTIC-TIMI 18 muestra que una elevación de mioglobina por encima de 110 mcg/l se asoció con las siguientes alteraciones<sup>51</sup>:

- Menor presencia de flujo coronario TIMI III.
- Mayor probabilidad de la existencia de trombo en la arteria responsable.

- Incremento de la mortalidad a los seis meses pero no la de infarto no fatal.

Estos efectos fueron independientes de otras variables pronósticas.

### Troponinas

El complejo de la troponina consiste en tres subunidades que regulan el proceso contráctil mediado por calcio (troponina I, T y C). Estas proteínas se encuentran en este complejo pero aproximadamente 5% está en el citoplasma de la célula pasando a la circulación general cuando ésta es dañada. Existen técnicas validadas con anticuerpos que detectan en el torrente circulatorio las troponinas T e I cardioespecíficas. Su determinación es un marcador muy sensible y específico de necrosis miocárdica que nos permite el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Pero además la elevación de estas incrementa gradualmente el pronóstico adverso a corto, medio y largo plazo<sup>52</sup>.

La más amplia experiencia de la magnitud del valor predictivo de las troponinas (concretamente de la troponina T) se obtuvo del ensayo clínico GUSTO IV (7.000 pacientes a los que se les realizó revascularización precoz)<sup>53</sup>. Todos los pacientes fueron divididos en cuartiles según los niveles de troponina T. A los 30 días la mortalidad fue del 7,4% en el cuartil superior frente al 1,1% en el inferior. También existió diferencias entre los cuartiles segundo y tercero.

### Creatinquinasa (CK)

Existe también una relación entre las elevaciones de CK (subunidad MB). CK-MB y el pronóstico, en el SCASEST. El estudio PURSUIT incluyó a 8.250 pacientes a los que se les extrajo una muestra de sangre donde se determinó la CK-MB. A los 30 días los pacientes que presentaron una CK-MB normal (etiquetados de angina inestable), tuvieron una mortalidad menor que los que tenían una CK-MB diez veces más alta que el valor normal (1,8% vs 8,3%). Y lo mismo a los 6 meses (4% vs 11%)<sup>54</sup>.

### **De inflamación**

Existe numerosa evidencia científica acumulada desde 1990 que demuestra que los procesos inflamatorios contribuyen de manera importante en la arteriosclerosis<sup>55-57</sup>, tanto en aumentar la vulnerabilidad de la placa como a producir su ruptura. A partir de un foco inflamatorio (placa arteriosclerosa inestable, lesión miocárdica, tejido adiposo), se liberan citocinas (IL 1, IL6, Factor de necrosis tumoral, etc) que estimulan al hígado, el cual produce los llamados reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, sustancia amiloide), que a su vez pueden actuar sobre el foco inflamatorio. Una mayor inflamación, provocará una mayor liberación de reactantes, lo que supuestamente indicará un mayor riesgo o peor pronóstico<sup>58-60</sup>

A partir de estos datos se ha propuesto analizar los distintos marcadores de inflamación (proteínas, velocidad de sedimentación, recuento leucocitario), como predictores de episodios arterioscleróticos tanto en gente sana como en

pacientes que ya han padecido alguno de ellos (en nuestro caso un SCASEST). El marcador inflamatorio más utilizado y estudiado en la última década y del que disponemos más evidencia científica es la proteína C reactiva, obtenida mediante métodos ultrasensibles (PCRas) <sup>61 62</sup> que incluso ha sido recomendada su uso en las guías de actuación clínica, aunque aún existe controversia en cuanto a su uso generalizado. Estos junto con otros biomarcadores de actividad arteriosclerótica se encuentran representados en la tabla siguiente:

Tabla 1. Biomarcadores de actividad de la placa arteriosclerosa.

Citocinas IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF sCD40 ligando Mieloperoxidasa	Heart shock Proteins VSG Neopterina
Moléculas de adhesión sICAM, sVCAM PSelectina	Adiponectina
Reactantes de fase aguda Fibrinógeno SAA PCR	PAPP-A Fosfolipasa A2 Cistatina C
Recuento de leucocitos	

#### Proteína C reactiva (PCR)

La elevación de PCR se ha relacionado con un peor pronóstico a corto, medio y largo plazo tras un SCASEST. El estudio más amplio que ha demostrado esta asociación y su interacción con la troponina T fue el GUSTO IV<sup>53</sup>, en el cual los pacientes (más de 7.000) fueron divididos según los niveles de PCR en cuartiles. La mortalidad a 30 días era del 6,3% en el cuartil más alto

frente al 2% en el más bajo, no existiendo diferencias entre la aparición de infarto. Otros estudios de menor número de pacientes han ratificado estos resultados<sup>63-65</sup>

### Fibrinógeno

Ha sido demostrado que el fibrinógeno se comporta como un factor de riesgo en distintas enfermedades cardiovasculares, tal y como se ha mostrado en diferentes estudios epidemiológicos<sup>66, 67</sup>, y no solo eso, también se comporta como un factor de mal pronóstico en los pacientes con angina inestable o infarto<sup>63, 68</sup>, independientemente de otros factores de riesgo, como la edad, el consumo de tabaco, la diabetes o la hipertensión arterial<sup>48, 69</sup>

### Recuento leucocitario (RL)

Otro marcador de inflamación más sencillo de medir y ampliamente disponible es el recuento leucocitario que se obtiene en un hemograma estándar. Diversos estudios han demostrado un papel predictor de este parámetro tras un SCA. Los pacientes con mayor RL, presentan una peor evolución intrahospitalaria a corto, medio o a largo plazo<sup>70-77</sup>. En un informe del Cooperative Cardiovascular Project sobre 165.000 pacientes con infarto de miocardio se informó de una mayor mortalidad de los pacientes que se encontraban en el quintil más alto para RL con respecto a los del quintil más bajo<sup>71</sup>.

El valor predictor más específico del RL fue mejor estudiado en un subestudio del TACTICS-TIMI 18<sup>73</sup>, que obtuvo los siguientes datos:

- Un RL alto se asoció a un flujo TIMI coronario y a una perfusión miocárdica menor en el cateterismo.
- Un RL alto presentó mayor mortalidad a los seis meses (1,5% con RL <6700/mcl, 3,6% con RL entre 6700 y 10100/mcl, y 5,1% con RL>10100/mcl).
- La mortalidad a seis meses en pacientes con RL<6700/mcl y PCRas baja fue del 0,8%, sin embargo con RL>10100/mcl la mortalidad fue del 2,2 y del 7,1% respectivamente según presentaban niveles de PCRas bajos o altos.

## **Otros factores bioquímicos**

### **Homocisteína**

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que elevaciones moderadas de homocisteína (Ho) se comportan como un factor de riesgo potencialmente modificable para enfermedades cardiacas, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o trombosis venosa<sup>78-80</sup>. Este aminoácido está producido por la desmetilación de la metionina, y niveles muy altos (>100 mcmol por litro) que son provocados por trastornos genéticos, se relacionan con enfermedades vasculares prematuras y muy agresivas (homocistinuria). Si esta enfermedad no se trata aparecen fenómenos

tromboembólicos en el 50% de los pacientes y el 20% fallecen antes de los 30 años <sup>81</sup>.

Existe una evidencia creciente de que la Ho afecta al sistema de coagulación, a la agregación plaquetaria <sup>82</sup> e interfiere con la función antitrombótica y vasodilatadora del óxido nítrico.

La relación de los niveles de Ho en sangre y el pronóstico tras un episodio cardiovascular ha sido estudiado mucho menos. La mayoría de los estudios se han realizado en grandes poblaciones de individuos sanos <sup>83</sup>, o han sido realizados midiendo sus concentraciones durante la realización de coronariografía programada <sup>84</sup> o en fase de convalecencia <sup>85</sup>. Muy pocos estudios que analizan la mortalidad se han realizado determinándola en fase aguda tras un síndrome coronario agudo <sup>86-89</sup>, con diferentes resultados difíciles de generalizar por las distintas metodologías utilizadas.

### **Función renal**

Es conocido que los pacientes en insuficiencia renal terminal tienen un alto riesgo de episodios cardiovasculares tras un infarto agudo de miocardio. <sup>90-92</sup>. Por ejemplo, en un metaanálisis de 3 ensayos clínicos que incluye aproximadamente 19.000 pacientes con SCASEST, los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min presentaron una mayor tasa de exitus a los 30 días y 6 meses, en general estos pacientes eran mayores y con más factores de riesgo basales, pero la alteración de la función renal se comportó como factor independiente (Razón de riesgo de 1,23 y 1,08 a los 30 días y 6 meses respectivamente con cada disminución de 10 ml/min de filtrado).

Observaciones similares se han obtenido en el reciente estudio VALIANT que estudia a 14.527 pacientes con infarto agudo de miocardio complicados con insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o ambas <sup>91</sup>. El filtrado glomerular en este ensayo fue determinado por la formula MDRD (modification of diet in renal diseases). A los 3 años la mortalidad fue para los subgrupos según las categorías de filtrado glomerular (>75 hasta <45 ml/min) desde el 14,1 al 45,5% respectivamente.

### **Control glucémico**

Existe una evidencia creciente que el control subóptimo de las cifras de glucemia en diabéticos y la alteración de la glucemia en no diabéticos está relacionado con una peor evolución tras un SCA. Las guías de las sociedades americanas de cardiología recomiendan el uso de infusión de insulina para garantizar el nivel óptimo de glucosa en los pacientes con una evolución complicada (clase I), junto con un control exhaustivo de las cifras de glucemia en diabéticos (objetivo de Hb1Ac<7%)<sup>93</sup>.

### **Anemia**

Los pacientes con anemia presentan un peor pronóstico tras un SCA. En un metaanálisis que estudia a 14.500 pacientes con SCASEST incluidos en distintos ensayos clínicos, demuestra que los enfermos con hemoglobina por debajo de 11 g/dl, presentan un mayor riesgo de que aparezca la combinación de muerte cardiovascular, infarto no fatal o isquemia recurrente <sup>94</sup>. Estos

pacientes, tuvieron mayor porcentaje de hipotensión taquicardia o insuficiencia cardiaca que aquellos sin anemia. Pero tras ajustar por estas variables y otras, la concentración de hemoglobina se mostró como factor predictor independiente (HR 1,45 por cada g/dl de descenso).

### **Péptido natriurético cerebral (BNP)**

El BNP es un neurohormona sintetizada en el miocardio del ventrículo izquierdo, y se segrega a la circulación general como respuesta a la dilatación ventricular o a la sobrecarga de presión. La elevación de esta sustancia, que se puede realizar a la cabecera del enfermo nos informa sobre el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con SCASEST<sup>95-99</sup>.

El valor predictivo del BNP plasmático fue analizado en un estudio que incluyó a 2.525 pacientes en los que se midió estos niveles en las primeras horas del inicio de los síntomas<sup>95</sup>. Tras ajustar por otros factores predictores, las razones de riesgo para muerte a los 10 meses fueron 3,8%, 4% y 5,8%, para las concentraciones del segundo, tercer y cuarto cuartel con respecto al primero. También estos niveles elevados estuvieron relacionados con la aparición de infarto recurrente o insuficiencia cardiaca.

### **Combinación de marcadores bioquímicos.**

Existen estudios que demuestran que el uso de múltiples marcadores de distinta naturaleza posee un valor pronóstico adicional al uso de cada uno por separado.

Así en el estudio CHECKMATE, se determina con una simple prueba y una sola muestra a la cabecera del enfermo (kit diagnóstico) tres marcadores (CK-MB, troponina I y mioglobina) y se compara con la obtención de un solo marcador medido de forma seriada mediante los procedimientos habituales de laboratorio.<sup>100</sup> Los pacientes con los 3 marcadores del kit positivos o con CK-MB y troponina I tuvieron una mayor probabilidad de muerte o infarto a los 30 días comparándolo con los que solo elevaron troponina en el laboratorio.

Esto pudo ser debido a que la combinación de marcadores reflejan diferentes mecanismos de elevación enzimática, desde células miocárdicas isquémicas (Tpl, CK-MB), hasta la hipoperfusión de las células esqueléticas (mioglobina)<sup>51</sup>.

También se ha demostrado un efecto aditivo al combinar los marcadores de daño miocárdico junto con los de inflamación para predecir el pronóstico. Así en un estudio de 450 pacientes con SCASEST procedentes del ensayo OPUS-TIMI 16 y validado posteriormente en 1.635 pacientes del ensayo clínico TACTICS-TIMI 18<sup>73</sup>, se demuestra que el número de marcadores elevados fue un predictor independiente de episodio combinado de muerte, infarto e insuficiencia cardíaca, y en el TACTICS-TIMI 18, los pacientes que tenían elevados uno, dos o tres factores presentaron una probabilidad de episodio combinado a los 6 meses del 2,1, 3,1 y 3,7 veces más que si no tenían ninguno, respectivamente.

## JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

En los últimos años, son múltiples los esfuerzos para intentar obtener unos marcadores o factores de riesgo tras un episodio isquémico cardiaco.

Obtener algún dato o un conjunto de ellos que nos indique con precisión cual va a ser la evolución de un enfermo tras una angina o infarto es muy valioso, ya que con ello podremos indicar o no ciertas actitudes más o menos invasivas, más o menos agresivas, en las que el riesgo de no realizarlas es inferior al potencial beneficio de las mismas.

El problema radica fundamentalmente en distintos aspectos, por un lado existen marcadores o factores pronósticos difíciles de obtener por su poca disponibilidad, bien por que son caros de determinar o por que exigen una gran especialización, y ello ha hecho que factores muy prometedores se hayan quedado en el camino. También la mayoría de los estudios consolidados, sobre las variables capaces de predecir la evolución, se han realizado en poblaciones seleccionadas (ensayos clínicos, pacientes ingresados en unidades especializadas), que difieren con la población general que en definitiva son los que se tienen que beneficiar de estos avances y por tanto son difícilmente extrapolables. Además muchos de estos estudios se han realizado siguiendo las definiciones antiguas de los síndromes coronarios, y no han utilizado los nuevos marcadores de daño miocárdico ni inflamatorios, con lo cual la precisión de los mismos disminuye sustancialmente. Por ello y por que la mayoría de los resultados validados proceden de la literatura anglosajona (no sabemos si son aplicables a nuestra población), realizamos un estudio observacional, prospectivo de los pacientes que siguiendo las definiciones

actualmente vigentes ingresan consecutivamente en un hospital terciario de la ciudad de Valencia por un SCASEST, se determinan durante el ingreso los marcadores más actuales de daño miocárdico, de inflamación y otros, además de los factores epidemiológicos clásicos, de presentación y ecocardiográficos.

Todos los pacientes son seguidos durante aproximadamente un año en para valorar la evolución, y se registran todos los episodios cardiovasculares.

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## II.1.HIPOTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con SCA presentan un pronóstico distinto según si presentan unas características u otras. Estas características, marcadores o factores según hemos descrito previamente pueden ser los propios del perfil epidemiológico, la forma de presentación, bioquímicos (de daño miocárdico, inflamatorio, etc) u obtenidos mediante técnicas específicas. También, estos, pueden ser obtenidos al ingreso o en fases posteriores, reflejando diversos aspectos del SCA y con un significado distinto. Muchos de estos marcadores pronósticos han sido estudiados en poblaciones seleccionadas de ensayos clínicos (sesgadas), que cumplían los criterios previos de definición de los SCA y fuera de nuestro medio.

Así, nuestra hipótesis de trabajo contempla que los pacientes de nuestro medio con SCASEST definido por los actuales criterios, y no seleccionados (consecutivos) con un perfil bioquímico más desfavorable, es decir, con alteración de la función renal, elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno, recuento leucocitario mayor) elevación de homocisteína, elevación de marcadores de daño miocárdico (troponina y mioglobina), presentarán una peor evolución tanto a intermedio como a largo plazo, y esto será independiente de los factores pronósticos clásicos (edad, diabetes, hipertensión, tabaquismo etc). O lo que es lo mismo, los factores bioquímicos como homocisteína, proteína C reactiva, fibrinógeno, recuento leucocitario, troponina, mioglobina y creatinina, determinados en fase aguda se comportarán como factores pronósticos independientes para predecir episodios

pronósticos adversos en los pacientes ingresados por SCASEST, definido por los actuales criterios, y por tanto nos ayudarán a aumentar la precisión de la evaluación pronóstica.

## **II.2.OBJETIVOS**

- Conocer los factores predictores de mala evolución, sobretodo bioquímicos, en los pacientes que ingresan consecutivamente por síndrome coronario agudo sin elevación del ST, en nuestro medio.
- Conocer si los marcadores de inflamación (concretamente la proteína C reactiva, el fibrinógeno y el recuento leucocitario) actúan como predictores independientes de episodios cardiovasculares a corto, medio y largo plazo de seguimiento en los pacientes con SCASEST, y su relación con los marcadores de daño miocárdico, concretamente con la troponina I y mioglobina.
- Estudiar si la utilización de una combinación de marcadores bioquímicos (de daño miocárdico e inflamación), aporta información respecto al pronóstico de los pacientes con SCASEST.
- Valorar la utilidad de la homocisteína como factor pronóstico en este tipo de enfermos.

- Evaluar el poder como predictor de mortalidad de la función renal mediante una determinación bioquímica sencilla y ampliamente disponible (creatinina plasmática).
- Estudiar si los factores de riesgo clásico mantienen su valor pronóstico de episodios adversos en nuestro medio en los pacientes ingresados por SCASEST.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

El material y método se encuentra descrito con más precisión en cada uno de los artículos que componen la tesis y que a continuación someramente y en líneas generales describimos.

### **Pacientes**

Durante un período de dos años y medio aproximadamente, de forma consecutiva se han incluido los pacientes que ingresan en la Sala de Cardiología y Unidad coronaria de un hospital terciario, concretamente, el Hospital Clínico Universitario de Valencia, con dolor torácico de características isquémicas y que cumplían al menos uno de los siguientes criterios: *a)* ECG indicativo de cardiopatía isquémica aguda (descenso del ST o inversión de la onda T); *b)* elevación de los marcadores de daño miocárdico (troponina I); *c)* ergometría positiva (realizada en pacientes sin cambios electrocardiográficos y sin elevación de marcadores de daño miocárdico), y *d)* en ausencia de los tres primeros criterios, también fueron incluidos aquellos pacientes con historia clínica muy sugerente: dolor torácico típico en reposo o, en el caso de ser de esfuerzo, con menos de una semana de evolución, o bien con una clara disminución del umbral de aparición (en pacientes con angina crónica).

### **Variables recogidas**

#### **Epidemiológicas**

Edad, sexo, hipertensión, diabetes, dislipemia, arteriosclerosis periférica, tabaquismo, menopausia precoz, antecedentes personales y familiares de cardiopatía isquémica.

### **De presentación**

Características del dolor, ausencia de dolor torácico, duración, killip, alteraciones de la onda T, alteraciones del ST, fibrilación auricular, ECG con dolor, milímetros de desviación del ST, localización de la alteración del ECG, ingreso en UCI, cifra de troponina I máxima, mioglobina y ck-mb.

### **Analítica**

Glucemia, creatinina, HDL, LDL, TG, colesterol total, PCRas, homocisteína, hemoglobina, leucocitos, lipoproteína A, fibrinógeno, hemoglobina glicosilada.

### **Episodios hospitalarios**

Exitus, IAM, angina, insuficiencia cardiaca, angioplastia, cirugía de bypass

### **Ecocardiografía**

Tabique, pared posterior, diámetro telediastólico, diámetro telesistolico, fracción de eyección, diámetro de aurícula izquierda, alteración de la contractilidad segmentaria

### **Ergometría**

Positividad, descenso ST, mm de descenso, incompetencia inotrópica, incompetencia cronotrópica, METS

### **Cateterismo**

Vasos afectados, localización de la lesión, realización de angioplastia, no revascularizable, etc.

### **Datos de resonancia cardiaca**

**Datos de SPECT miocárdico**

**Tratamiento al alta**

IECAS, ARA-2, antiagregantes, anticoagulantes, betabloqueantes, calcioantagonistas estatinas

**Episodios tras el alta**

Revascularización percutánea, cirugía, reinfarto, angor, exitus, insuficiencia cardiaca.

Todas estas variables fueron recogidas mediante el programa de base de datos FILEMAKER PRO v.4.0 y 6.0 (véase hoja de datos a continuación)

Nombre  Medico

Historia  Teléfono  Fecha  TAS

**PRESENTACIÓN** scoreUDUNCI  fc  Killip

AngEst  AngRep  AngPostlam  ScoreAng  NoDolor  DolorMin  UCI  EstatUCI  lcc

EcgBasalNorm  ACxFA  EcgDolo  EcgDolorSINCAMB  DescST  OndaT  ECGNval

Nderiv  mmST  Pred  IaVL  II,III,aVF  Troponin  CkMb  Mioglobina

PresCom

**DIAGNOSTIC** Diag IAM  Diag Ang  Diag No is  No Estudi  Fin Pres

**DATOS EPIDEMIOLÓGICO** Est previa  AAS prev

Edad  Varón  Menopausia  Fumador  Exfumador  HTA  AntColes

DM  DMID  AntFam  AntCisq  Antlam  AntActp  AntCir  AE

Glu  Colest  LDL  HDL  TG  Fibrinog  PCRas  PCRtroC

Lpa  Homocisteina  HB1A  Cr  Analit?  FecAn  Fin Epi

EpidemCom

Leucocitos  Neutro  Linfos  Basof  Eosi  Plaquet

Hb  Hto  gluingr  Creatinr  Leuco2

**EVENTOS HOSPITA**

ExitusH  IamH  AngRefH  lccH  RV1  OndaO  Tanterio  PDAI

Antiag  Antiag y Antic  Iblla  Arrit vENT

EsfH  EsfAngH  EsfIsqH  EsfAscST  EsfInotH  EsfMetsH  EsfNoconH

EsfAngIsqH

EcoH  EcoFE  EcoDtd  EcoDts  DisfReg  E  A  tdE  TRIV

**CATERETERISMO**

CateH  FE  TCI  Multiv  ADA  ACX  Oclus  Tim3

CateNormalH  ActpH  CirH  NoRevH  IamRevH  ExitusRevH

Ventriculografia  Valido  FE ventr  ED ventr  ES ventr

No. cuerdas  Loc max  maximo

HospCom

**RESONANCIA**

RM  rmVD  rmdTDVI  rmdTSVI  rmTIV  PERFUSIÓN

AREA DEP

**ISOTOPOS**

Isotopos  Reversible  Territorio Rev

Irreversible  Territorio irrev  Porc reve

**TRATAMIENTO** Fin hosp

Antiagreg  Nit  Beta  Ca  ATII  Ieca  Est

TtoCom

DiagPrinc  FAIta

**EVOLUCION** FRev  Sem Rev

ExitusEv  IamEv  ReingAngEv  AngEv  lccEv  SinEventos

ExitusSem  IamSem  ReingAngSem  AngEvSem  lccEvSem  SinEventosSem

CateEv  ActpEv  CirEv  CateNorevEv  CateNormalEv

CateSem  ActpSem  CirSem  CateNorevSem  CateNormalSem

EvCom  Fin evol

## **Seguimiento**

El seguimiento fue realizado por vía telefónica y en consultas externas.

## **Análisis estadístico**

Las variables continuas con distribución Gaussiana se describen como media  $\pm$  desviación estándar y comparadas mediante la t-student para muestras independientes, o mediante ANOVA. Aquellas no distribuidas normalmente se muestran como mediana y rango intercuartil (RI) y comparadas mediante el test de Mann–Whitney. Las variables discretas se expresan como porcentajes y sus comparaciones mediante test del  $\chi^2$ .

Para valorar el papel independiente de los factores clínicos, bioquímicos con respecto a las variables testadas en cada estudio para predecir episodios cardiovasculares, se realizó un análisis de regresión múltiple de Cox. En este análisis multivariado se incluyó las variables que clásicamente son reconocidas como pronósticas (edad, sexo, hipertensión, tabaquismo niveles de troponina, clase killip al ingreso y diabetes mellitus) y aquellas que en el análisis univariado presentaron una  $p < 0,20$  y que fueron recogidas durante el ingreso, Se determinó el estadístico C de cada uno de los modelos multivariantes. Este parámetro mide la capacidad de predicción de cada uno de ellos, discriminando cual de ellos aporta mayor información.<sup>101</sup>

Otros análisis estadísticos, más específicos están descritos en el material y métodos de cada uno de los artículos.

Los cálculos estadísticos fueron realizados con el paquete de software SPSS versión 9.0 y 10.0 (Chicago, IL) y STATA 8.2.



## **IV. RESULTADOS**

## **PUBLICACIONES CONSTITUTIVAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL**

**1. Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda.**

Revista Española de Cardiología. Factor de Impacto: 1,80

Vicent Bodí<sup>a</sup>, Lorenzo Fácila<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup>, Ángel Llácer<sup>a</sup>, Julio Núñez<sup>a</sup>, Luis Mainar<sup>b</sup>, Ricardo Gómez-Aldaraví<sup>b</sup>, José V Monmeneu<sup>c</sup>, María L Blasco<sup>d</sup>, Rafael Sanjuan<sup>d</sup>, Luis Insa<sup>e</sup> y Francisco J Chorro<sup>e</sup>.

<sup>a</sup>Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. València. Universitat de València.

<sup>b</sup>Unidad de Cardiología. Hospital de Requena.

<sup>c</sup>Unidad de Cardiología. Hospital de Xàtiva.

<sup>d</sup>Unidad Coronaria. Hospital Clínic i Universitari. València.

<sup>e</sup>Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. València. Universitat de València.

**Rev Esp Cardiol 2002; 55: 823 – 830.**

## **2. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo.**

Revista Española de Cardiología. Factor de Impacto: 1,80

Julio Núñez<sup>a</sup>, Lorenzo Fácila(\*)<sup>a</sup>, Àngel Llàcer<sup>a</sup>, Juan Sanchís<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Vicente Bertomeu<sup>a</sup>, Rafael Sanjuán<sup>b</sup>, María L Blasco<sup>b</sup>, Luciano Consuegra<sup>c</sup>, María J Bosch<sup>c</sup> y Francisco J Chorro<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València. Valencia.

<sup>b</sup>Unidad Coronaria. Hospital Clínic i Universitari. Valencia. España.

<sup>c</sup>Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València. Valencia.

**Rev Esp Cardiol 2005;58 (6):631-9.**

(\*) El segundo autor ha participado por igual que el primer autor, en la recogida de datos, seguimiento de los pacientes, realización de estadísticas y redacción del manuscrito.

**3. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.**

Revista Española de Cardiología. Factor de Impacto: 1,80

Lorenzo Fácil<sup>a</sup>, Julio Núñez<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Juan Sanchís<sup>a</sup>, Vicente Bertomeu-González<sup>a</sup>, Luciano Consuegra<sup>a</sup>, Mauricio Pellicer<sup>a</sup>, Ángel Ferrero<sup>a</sup>, Rafael Sanjuán<sup>b</sup> y Ángel Llácer<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

Rev Esp Cardiol 2006; 59: 209 – 216.

**4. Early determination of homocysteine levels in acute coronary syndromes, is it an independent prognostic factor?**

International Journal of Cardiology. Factor de Impacto: 2,095

Lorenzo Fácila, Julio E. Nuñez, Vicente Bertomeu G, Juan Sanchis,

Vicent Bodi, Fco J. Chorro, Angel Llácer

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

Int J Cardiol 2005;100:275-279

**5.Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non–ST-elevation acute coronary syndromes**

American Heart Journal. Factor de Impacto: 3,68

Vicent Bodi, MD, Juan Sanchis, MD, FESC, Angel Llacer, MD, Lorenzo Fácila, MD, Julio Nuñez, MD, Mauricio Pellicer, MD, Vicente Bertomeu, MD, Vicente Ruiz, MD, and Francisco J. Chorro, MD, FESC

<sup>a</sup>Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. València. Universitat de València.

Am Heart J 2005;149:268-74



## **V. DISCUSIÓN**

A continuación desarrollaremos la discusión de cada uno de los objetivos de esta tesis en distintos apartados.

### **Factores bioquímicos**

En la presente tesis se han estudiado las variables bioquímicas relacionadas con el pronóstico del síndrome coronario sin elevación del segmento ST. Se ha intentado una valoración del proceso arteriosclerótico e isquémico por diversos frentes , por un lado se han incluido aquellas que muestran un daño miocárdico y muscular como la troponina I y la mioglobina, las relacionadas con la inflamación (proteína C reactiva determinada por métodos ultrasensibles, fibrinógeno y recuento leucocitario), las relacionadas con la aparición de trombosis intravascular (homocisteína y fibrinógeno), las que muestran lesiones de otros órganos fundamentales en el proceso arteriosclerótico (creatinina y filtrado glomerular) y las que reflejan disfunción endotelial (homocisteína y proteína C reactiva). Además se ha analizado el poder predictor de la combinación de algunas de ellas con respecto a la utilización de cada una por separado.

Dichos marcadores, que se explicarán con más detenimiento a continuación, han demostrado en los distintos análisis realizados un valor predictor de episodios cardiovasculares en el seguimiento.

## **Marcadores de inflamación**

Como se ha comentado en la introducción, el papel de la inflamación en la patogenia de la placa aterosclerótica es indudable<sup>55-60, 102</sup>.

Existen diversos métodos para medir esta inflamación, desde los más sencillos y rutinarios como el recuento leucocitario a otros algo más específicos, que se van abriendo un hueco en la práctica clínica (PCRas, fibrinógeno).

En este sentido, nuestros resultados confirman la importancia de la PCRas y del fibrinógeno en el pronóstico de los pacientes ingresados por alta sospecha de síndrome coronario agudo incluso a muy corto plazo (intrahospitalario) y tras ser corregidos por las variables clásicas de tipo clínico, electrocardiográfico (depresión del segmento ST e inversión de la onda T y de daño miocárdico (troponina y CK-MB). Es más, utilizando prácticamente los mismos puntos de corte que otros grandes estudios (FRISC), apreciamos que una PCRas > 11 mg/ml multiplicaba por 5,2 (1,8 a 14,5) y un fibrinógeno > 6 g/l multiplicaba por 7,1 (1,8 a 27,6) el riesgo de padecer un episodio mayor (muerte o infarto intrahospitalario). En el estudio multivariado la PCRas se relacionó con una mayor tasa de muerte y episodio mayor, y el fibrinógeno con una mayor tasa de infarto (probablemente como consecuencia de su papel en la agregación y coagulación). El presente trabajo demuestra que la utilidad pronóstica de los reactantes de fase aguda a medio y largo plazo observada en trabajos previos<sup>48, 63, 64, 69, 103</sup> también se cumple en un período tan crítico para la estratificación de riesgo como la intrahospitalaria.

En análisis posteriores, la proteína C reactiva, mantiene el poder predictor a medio y largo plazo (un mes y un año), que se incrementa cuando se combina con otros marcadores<sup>104</sup>

En relación al recuento leucocitario, en nuestra población de estudio, también a pesar de ajustar por variables clínicas y epidemiológicas de contrastado valor pronóstico, El RL se muestra como predictor independiente de mortalidad a un año de seguimiento no solo en el SCASEST que es el objeto de esta tesis, sino también en el síndrome coronario con elevación del segmento ST. En nuestro estudio, tener un RL en el segundo y tercer tercil multiplicaba por 1,61 y 2,07 respectivamente la posibilidad de muerte por todas las causas en los pacientes con IAM sin elevación del ST, a 10 meses de seguimiento como mediana. Este hecho indica el papel independiente que desempeña el RL en la patogenia de las complicaciones post-IAM. Se han propuesto numerosos mecanismos en un intento de explicar esta asociación: estado hipercoagulable<sup>105</sup>, fenómeno de no reflujo en la coronariografía<sup>106</sup>, producción de citoquinas inflamatorias que provocan toxicidad cardíaca<sup>107</sup> y lesión por isquemia/reperfusión entre otras (tabla 2)<sup>108, 109</sup>.

Aún así, son necesarios más estudios que permitan conocer si la elevación de leucocitos en sangre es solo un marcador de daño o poseen efectos negativos sobre el proceso arteriosclerótico.

A pesar de todo ello, existen nuevos interrogantes tales como el verdadero causante (foco inflamatorio) del ascenso de estos reactantes en los síndromes coronarios<sup>58, 60</sup>, en que momento es mejor la determinación de estos marcadores (ya que a la llegada del enfermo demostrará la afectación

coronaria y en una fase posterior como es nuestro caso un mayor daño miocárdico <sup>110</sup>) su aplicación para individualizar tratamientos (utilidad de la aspirina<sup>103</sup> y las estatinas <sup>111</sup> en aquellos casos con PCRas elevada) o en la identificación genética de pacientes con más riesgo (polimorfismos relacionados con mayores valores de fibrinógeno) nos indican el amplio campo que se abre en la aplicación clínica de estos marcadores.

### **Combinación de marcadores bioquímicos**

En nuestro análisis realizado sobre 557 pacientes ingresados por SCASEST, con un seguimiento a un mes y a un año, se evalúa la elevación de 0 a 5 marcadores cuantificados de manera dicotómica (Tpl>1 ng/ml, Mioglobina >70 ng/ml, homocisteína > 12 mcm/l, PCR>11mg/l y Fibrinógeno >5 g/l) para predecir muerte o infarto en ese seguimiento <sup>104</sup>. La combinación de elevación de mioglobina-PCR incrementaba 2,4 veces la posibilidad de muerte o infarto al mes de seguimiento, lo mismo ocurría al año con PCR-Ho-Tpl que se multiplicaba por 2. Por otro lado la elevación de 1 a 5 de los marcadores descritos previamente incrementaba desde una probabilidad de episodios del 3,7% al 50% respectivamente, con una graduación intermedia si se trataba de 2,3 o 4 los marcadores elevados. Estos datos corroboran el poder predictor de la combinación de marcadores como se ha comentado en la introducción previamente. Una elevación simultánea de varios tipos de factores muestran la afectación de distintos mecanismos de daño y de ahí un peor pronóstico. Los distintos mecanismos afectados son la necrosis miocárdica (troponina) o muscular (mioglobina), la inflamación (PCR, fibrinógeno), trombosis

(homocisteína y fibrinógeno) y disfunción endotelial (homocisteína y PCR). A pesar de que la troponina y la mioglobina tienen un mismo perfil, una elevación combinada puede reflejar una mayor necrosis, no solo cardíaca sino representar una necrosis muscular esquelética debida a las posibles alteraciones hemodinámicas y conllevar una mayor tasa de exitus (tabla 2). En este mismo sentido en cuanto a los reactantes de fase aguda, la PCR ha sido definida como un fuerte predictor de muerte cardíaca mientras que el fibrinógeno lo es de infarto<sup>63, 64</sup>.

### **Homocisteína**

En el estudio realizado sobre 1029 pacientes se demuestra que elevaciones moderadas de Ho obtenidas durante el ingreso por un SCASEST y estratificadas en terciles, es un potente predictor de muerte por todas las causas en el seguimiento a un año. Estudios previos han demostrado que los niveles de Ho son importantes predictores de complicaciones en pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>112</sup>, enfermedad arterial periférica<sup>113</sup>, diabetes<sup>114</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>115</sup>, y trombosis venosa<sup>116</sup>, pero son pocos los estudios en los que la determinación de Ho durante el ingreso hospitalario (fase aguda) ha demostrado un poder predictor independiente de muerte en los pacientes con angina inestable o IAM.<sup>88, 89</sup>

Nuestro estudio, ajustado por marcadores clásicos (epidemiológicos y clínicos) y aquellos recientemente establecidos, demuestra que esta determinación tiene poder predictivo independiente para predecir mortalidad a largo plazo en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

La elevación de Ho por encima de 10  $\mu\text{mol/l}$  (tercil 2) incrementa la posibilidad de muerte por todas las causas al año de seguimiento tras un SCASEST, y esto es independiente de factores pronósticos tan importantes como la edad, los factores de riesgo, el grado de insuficiencia cardiaca, o la creatinina al ingreso. Es el primer estudio que además demuestra el poder pronóstico de la Ho con independencia de los reactantes de fase aguda (la PCR formó parte de la regresión de Cox).

La concentración de Ho por encima de la cual existe un incremento de riesgo de muerte en nuestro estudio, es sustancialmente menor que respecto a los estudios similares previos<sup>88, 89</sup>.

Esto puede ser debido a que nuestra población de estudio era más anciana, con mayor proporción de mujeres, y con mas factores de riesgo cardiovascular (diabetes e hipertensión), que en el estudio de Omland et al<sup>88</sup> o de Sttubs et al.<sup>89</sup>

Uno de los temas más controvertidos es el momento de la obtención de los niveles plasmáticos de Ho. Algunos estudios<sup>117, 118</sup> sugieren que los niveles de Ho son más altos en la fase de convalecencia que después de un episodio cardiovascular (accidente cerebrovascular). Y argumentan que esto es debido a que durante el episodio los niveles de Ho plasmática disminuyen, por la alteración del ratio Ho libre/Ho unida a proteínas producido por el incremento de los reactantes de fase aguda (PCR, Amiloide sérico A, etc) y disminuir la producción de albumina por el hígado<sup>119</sup>. Pero otros estudios, realizados en pacientes con síndrome coronario agudo muestran que las concentraciones plasmáticas de Ho son influenciadas mínimamente por las alteraciones que se producen en fase aguda en los pacientes con síndrome coronario agudo.<sup>120</sup>

Independientemente de esta controversia, en nuestro estudio demostramos que los niveles de Ho obtenidos en el momento del ingreso (mediana de 48h) son predictores independientes de muerte, y por tanto son válidos (aunque no sean demostrativos de la concentración real de Ho en ese individuo), y son obtenidos de forma precoz (no precisan esperar a la fase de convalecencia para su determinación).

Otro tema controvertido es el mecanismo patógeno por el cual el aumento de Ho incrementa el riesgo. Se han demostrado un estado de hipercoagulabilidad producido por: (a) la disminución de la expresión de la trombomodulina, (b) activación del factor V <sup>121</sup>), que se asocia a una elevación del factor VII <sup>122</sup>) y de la trombina, (c) reducción de la activación de la PCR, (d) predisposición al daño endotelial <sup>123, 124</sup> (e) disminución de la producción de NO por las células endoteliales (f) facilitación de la adhesión de leucocitos al endotelio junto con la proliferación de células musculares lisas. Todo ello asociado a un incremento de la agregación plaquetaria (tabla 2). Todos estos mecanismos favorecedores de la hipercoagulabilidad y de aterosclerosis han sido ampliamente estudiados in vitro, sin embargo, son necesarios más estudios que demuestren estos procesos en el humano, Por todo ello la Ho, más que un marcador de riesgo, juega un papel activo en la progresión de la arteriosclerosis y de ahí su valor predictivo independiente de otros factores.

En resumen, podemos concluir que la determinación de los niveles plasmáticos de Ho en la fase aguda de un SCASEST es una herramienta útil para la estratificación pronóstica, e independiente de los marcadores de riesgo clásicos (edad, factores de riesgo, presencia de insuficiencia cardiaca, pico de troponina) de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) y de la

creatinina obtenida en el momento del ingreso. Y, por otro lado, a la espera de los resultados de los grandes ensayos clínicos con fármacos (ácido fólico, vitamina B12), nos permitirá en un futuro seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarían de este tratamiento.

### **Función renal**

Del estudio de la función renal, determinada por la creatinina sérica o por el filtrado glomerular mediante la fórmula de MDRD, de acuerdo con publicaciones previas nos demuestra que ambos son parámetros muy importantes a tener en cuenta para la estratificación pronóstica inicial en los pacientes con SCASEST.

Existe un aumento de riesgo de muerte proporcional a los niveles elevados de creatinina sérica al ingreso (o disminución del filtrado glomerular). Por cada 0,1 mg/dl de elevación de creatinina al ingreso se multiplica 1,46 veces el riesgo de muerte por todas las causas a un año de seguimiento. Este incremento de riesgo es lineal, sin existir un punto de corte en el cual los pacientes presenten un claro aumento de riesgo, sino que a mayor nivel de creatinina, mayor riesgo (incluso con valores considerados como normales), esta observación es similar a la de estudios recientes<sup>125-127</sup>

Este incremento de riesgo puede ser debido a que los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como son la diabetes mellitus, la dislipemia, la hipertrofia ventricular izquierda o la arteriosclerosis generalizada<sup>128-130</sup>. y acuden a urgencias con una presentación clínica más desfavorable, en cuanto, por

ejemplo a la clase killip o los niveles máximos de troponina. Además son sometidos a menos estrategias terapéuticas de eficacia contrastada, como se ha visto reflejado en publicaciones previas<sup>131-133</sup>. Y también ha sido demostrado un mayor efecto tóxico de los fármacos y tratamientos prescritos (contrastes, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores IIb/IIIa), que junto con el incremento en la aparición de complicaciones hemorrágicas<sup>92, 131</sup> provocan un pronóstico más desfavorable (tabla 2).

Por tanto podemos concluir que la determinación de la disfunción renal en estos enfermos es muy útil para la valoración del pronóstico a largo plazo y además se trata de un marcador, de obtención inmediata, fácil y disponible en todos los centros.

### **Factores de riesgo clásico**

En todos los análisis realizados, se han incluido las variables pronósticas clásicas (antecedentes personales, formas de presentación, etc) de las cuales en prácticamente todos los estudios se han mantenido como fuertemente pronósticas las referidas a la edad, la presencia de diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca al ingreso (killip>1), alteraciones del ECG (descenso de ST), junto con las variables bioquímicas testadas en cada uno de los estudios. Se han comportado con factores pronósticos débiles otros antecedentes como el de dislipemia, tabaquismo, hipertensión arterial, y distintas formas de presentación, como las características del dolor torácico, las alteraciones de la onda T en el ECG, etc

Por todo ello, y a pesar de que actualmente en la llamada “era bioquímica” se están introduciendo nuevos marcadores para predecir el pronóstico en el SCA, los factores de riesgo clásico y de formas de presentación, continúan vigentes para la estratificación inicial de este tipo de enfermos, y no precisan más que una buena anamnesis para su recogida y nos proporcionan una información muy valiosa a la cabecera del enfermo, a la espera del resto de variables bioquímicas que perfilen de una manera más precisa este pronóstico.

### **Aportaciones más importantes de los diferentes trabajos presentados**

Las aportaciones más novedosas de cada uno de los trabajos presentados se resumen en que, en el trabajo cotidiano realizado en nuestro entorno, que incluyen pacientes de todas las edades sin ningún tipo de restricción ingresados por SCASEST, las variables pronósticas clásicas se ratifican como unos factores importantes y son complementados por otras variables bioquímicas (obtenidas en fase aguda) más novedosas estudiadas en ensayos clínicos y trabajos fuera de nuestro entorno, que son fácilmente obtenibles y disponibles. Además como aportación más novedosa se ha demostrado el papel independiente de la homocisteína determinada en fase aguda como factor predictor de mortalidad (independientemente de la función renal) en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Tabla 2. Mecanismos propuestos por los que se explica el poder pronóstico de los diferentes marcadores

<b>Disfunción renal (Creatinina, FGE)</b>	<b>Homocisteína</b>	<b>Marcadores de inflamación (PCRas, Fb, RL)</b>	<b>Marcadores de daño miocárdico (Tpl,Mb)</b>
Mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos (DM, Dislipemia, etc).	Mayor estado de hipercoagulabilidad	Estado hipercoagulable	Mayor necrosis cardiaca, mayor extensión y disfunción posterior.
Más daño orgánico y arteriosclerosis generalizada.	Mayor adhesión de leucocitos al endotelio.	Mayor adhesión plaquetaria	Mayor necrosis muscular esquelética (por mayores alteraciones hemodinámicas iniciales).
Perfil clínico y bioquímico más desfavorable en la presentación	Menor producción de NO vascular	Mayor liberación de citoquinas cardiotoxícas.	
Menos agresividad en los tratamientos administrados	Incremento de la agregación plaquetaria.	Mayor inflamación del árbol coronario (mayor extensión)	
Mayores efectos secundarios de fármacos cardiovasculares		Placas aterioscleróticas más complejas y vulnerables	

## **VI. CONCLUSIONES**

En este estudio observacional, unicéntrico y descriptivo, realizado en nuestro entorno y que ha incluido consecutivamente a más de un millar de pacientes no seleccionados con SCASEST (definido por criterios actuales), se ha demostrado que:

1. Los marcadores bioquímicos más actuales, tanto de inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno y recuento leucocitario), como de daño miocárdico (troponina I, mioglobina) o de trombosis (homocisteína), se comportan como variables predictoras de episodios cardiovasculares y muerte a corto, intermedio y largo plazo, independientemente de las variables clínicas, epidemiológicas clásicamente contrastadas.

2. Existen marcadores de sencilla determinación, bajo coste, ampliamente disponibles y que aportan una gran información pronóstica adicional como es el caso de la creatinina sérica y del recuento leucocitario.

3. La homocisteína determinada durante el ingreso, por si sola, también se comporta como factor pronóstico independiente (sobretudo independiente de la función renal) a largo plazo.

4. Los factores predictores clásicos (edad, la presencia de diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca al ingreso y el descenso de ST) mantienen su poder pronóstico a pesar de los nuevos marcadores bioquímicos.

5. La combinación de marcadores de distinto tipo (clásicos, de necrosis y de inflamación) nos permite precisar mejor la evolución del paciente tras el episodio.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55: 337-46
2. American Heart Association. Heart and Stroke Facts:1995 Statistical supplement. American Heart Association. Dallas TX 75231: 1994
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 959-69
4. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation* 1998;98: 1860-8
5. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284: 835-42
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344: 1879-87
7. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart

---

Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1366-74

8.Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163: 2345-53

9.Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Nunez J, Consuegra L, Bosch MJ et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart* 2005;91: 1013-8

10.Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 443-9

11.Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, Rambaldi R, van Domburg RT, Cornel JH et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J* 2000;21: 397-406

12.Bosch X, Lopez de SE, Lopez SJ, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A et al. [Clinical characteristics, prognosis, and variability in the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Data from the PEPA registry]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 346-53

13.Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial

infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol* 1998;82: 1311-7

14.Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA* 1996;275: 1104-12

15.Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000;343: 8-15

16.Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de WF et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341: 226-32

17.Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;91: 1861-71

18.Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134: 173-81

19.Alter DA, Naylor CD, Austin PC, Tu JV. Biology or bias: practice patterns and long-term outcomes for men and women with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1909-16

20. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998;338: 8-14
21. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334: 1311-5
22. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 1788-94
23. Carlson LA, Wahlberg F. Serum lipids, intravenous glucose tolerance and their interrelation studied in ischaemic cardiovascular disease. *Acta Med Scand* 1966;180: 307-15
24. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293: 917-22
25. Oswald GA, Smith CC, Delamothé AP, Betteridge DJ, Yudkin JS. Raised concentrations of glucose and adrenaline and increased in vivo platelet activation after myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;59: 663-71
26. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99: 2626-32

27.Arcavi L, Behar S, Caspi A, Reshef N, Boyko V, Knobler H. High fasting glucose levels as a predictor of worse clinical outcome in patients with coronary artery disease: results from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Am Heart J* 2004;147: 239-45

28.Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, Choi J, Kohli A, Marantz PR. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev* 2005;13: 223-30

29.Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111: 754-60

30.Barbash GI, White HD, Modan M, Van de WF. Antecedent angina pectoris predicts worse outcome after myocardial infarction in patients receiving thrombolytic therapy: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 36-41

31.Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 1989;21: 175-9

32.Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256: 2835-8

33. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256: 2823-8
34. Valencia J, Gomez L, Cebrián J, Cabadés A. Letalidad del infarto agudo de miocardio en el registro PRIMVAC. Factores pronósticos. In: Cabadés A, Cebrian J, Echanove I, Valls F, Mota A, eds. *El infarto agudo de miocardio en al Comunidad Valenciana. El estudio PRIMVAC*. Valencia: INSVACOR, 2002:111-154.
35. Willich SN, Muller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Gohlke H, Hahmann H et al. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease; a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2001;22: 307-13
36. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90: 358-63
37. Majahalme SK, Smith DE, Cooper JV, Kline-Rogers E, Mehta RH, Eagle KA et al. Comparison of patients with acute coronary syndrome with and without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92: 258-63
38. Haider AW, Chen L, Larson MG, Evans JC, Chen MH, Levy D. Antecedent hypertension confers increased risk for adverse outcomes after initial myocardial infarction. *Hypertension* 1997;30: 1020-4

39.Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1446-53

40.Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP, McGee D. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1980;45: 326-30

41.Rabkin SW, Mathewson FA, Tate RB. Prognosis after acute myocardial infarction: relation to blood pressure values before infarction in a prospective cardiovascular study. *Am J Cardiol* 1977;40: 604-10

42.Lopez-Minguez JR, Fuentes ME, Doblado M, Merchan A, Martinez A, Gonzalez R et al. Papel pronóstico de la hipertensión arterial y de la diabetes mellitus en los pacientes con angina inestable tratados con stents coronarios. *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 987-94

43.Fadl YY, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Sparks CS, Miller Watelet LF et al. History of hypertension and enhanced thrombogenic activity in postinfarction patients. *Hypertension* 2003;41: 943-9

44.Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164: 440-6

45.Killip T, III, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20: 457-64

46.Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109: 494-9

47.Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290: 2174-81

48.Sanchis J, Bodi V, Navarro A, Llacer A, Blasco M, Mainar L et al. Factores pronósticos en la angina inestable con cambios dinámicos del electrocardiograma. Valor del fibrinógeno. *Rev Esp Cardiol* 2002;55: 921-7

49.Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281: 707-13

50.Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Nunez J, Bertomeu V et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as a biochemical marker of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91: 448-51

51.de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 238-44

52. Bodi VV, Sanchis J, Llacer A, Graells ML, Llorca L, Chorro FJ et al. ¿Es la troponina I útil para predecir el riesgo hospitalario en pacientes con angina inestable ingresados en un hospital comarcal? Resultados de un estudio prospectivo. *Rev Esp Cardiol* 2002;55: 100-6

53. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 916-24

54. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Ohman EM et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *JAMA* 2000;283: 347-53

55. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868-74

56. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116 Suppl 6A: 9S-16S

57. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21: 315-25

58. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;343: 1179-82

59. Best PJ, Gersh BJ. Cell adhesion molecules and inflammation in acute coronary syndromes: markers and emerging risk factors. *Eur Heart J* 2001;22: 1155-9

60. de Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, van Straalen JP, de JT, Tijssen JG et al. C-Reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. *Clin Chem* 2000;46: 1597-603

61. Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease: clinical update. *Tex Heart Inst J* 2005;32: 384-6

62. Katz DA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. *JAMA* 1996;276: 1568-74

63. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96: 4204-10

64. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139-47

65. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Nunez J, Facila L, Ruiz V et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94: 766-9

66.Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987;258: 1183-6

67.Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1993;118: 956-63

68.Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). Am J Cardiol 1996;78: 142-7

69.Arnau Vives MA, Rueda SJ, Martinez Dolz LV, Osa SA, Almenar BL, Morillas BP et al. Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Rev Esp Cardiol 2002;55: 622-30

70.Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. J Am Coll Cardiol 2004;44: 1945-56

71.Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or =65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. J Am Coll Cardiol 2001;38: 1654-61

72.Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. Am J Cardiol 2001;87: 636-9, A10

- 73.Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105: 1760-3
- 74.Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, Harrington RA, Newby LK, Ardissino D et al. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2003;115: 318-21
- 75.Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35: 1147-52
- 76.Nunez JE, Nunez E, Bertomeu V, Facila L, Sanchis J, Bodi V et al. Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. *Heart* 2005;91: 1094-5
- 77.Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu V, Consuegra L, Bosch MJ et al. Pronostic usefulness of white-blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-st-segment elevation acute chest pain. *Am J Cardiol* 2006;en prensa
- 78.Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274: 1049-57
- 79.Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277: 1775-81

80.den HM, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334: 759-62

81.Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37: 1-31

82.Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1646-54

83.Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159: 1077-80

84.Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000;102: 1227-32

85.Retterstol L, Paus B, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Malinow MR et al. Plasma total homocysteine levels and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: a 10-year follow-up study. *J Intern Med* 2003;253: 284-92

86.Acevedo M, Pearce GL, Jacobsen DW, Minor S, Sprecher DL. Serum homocysteine levels and mortality in outpatients with or without coronary artery disease: an observational study. *Am J Med* 2003;114: 685-8

87. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337: 230-6
88. Omland T, Samuelsson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Christensen B et al. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2000;160: 1834-40
89. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, MusB, Collinson PO, MRCPath et al. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;102: 605-10
90. Al SJ, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106: 974-80
91. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351: 1285-95
92. Freeman RV, Mehta RH, Al BW, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 718-24
93. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the

1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004;44: E1-E211

94.Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005;111: 2042-9

95.de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001;345: 1014-21

96.Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation 2003;107: 2786-92

97.Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol 2004;43: 757-63

98.Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. J Am Coll Cardiol 2004;44: 335-9

99.Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. JAMA 2005;294: 2866-71

100.Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103: 1832-7

101.D'Agostino RB, Pencina MJ. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Statistics in Medicine* 2005;23: 2109-23

102.Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 1135-43

103.Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1266-70

104.Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nunez J, Pellicer M et al. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;149: 268-74

105.Neumann FJ, Zohlnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1420-6

106.Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Peterson MA, Schmid-Schonbein GW. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986;251: H314-H323

- 107.Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 1999;99: 1492-8
- 108.Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A et al. LINCIS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24: 1287-95
- 109.Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol* 1990;52: 561-76
- 110.Bodi V, Nunez J, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Chorro FJ. Why does C-reactive protein increase in non-ST elevation acute coronary syndromes? Role of myocardial damage. *Int J Cardiol* 2003;92: 129-35
- 111.Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001;344: 2016-8
- 112.Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 891-900
- 113.Taylor LM, Jr., Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;29: 8-19
- 114.Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parving HH. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 1999;55: 308-14

- 115.Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348: 1120-4
- 116.Eichinger S, Stumpfelen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80: 566-9
- 117.Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995;26: 795-800
- 118.Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke* 2001;32: 57-62
- 119.Egerton W, Silberberg J, Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman N. Serial measures of plasma homocyst(e)ine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77: 759-61
- 120.Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Amersey R, Noble MI. Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* 2001;85: 380-4
- 121.Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95: 1777-82

122.Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, Adami A, Amersey R, Noble MM et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101: 372-7

123.Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326: 242-50

124.Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326: 310-8

125.Wison S, Foo K, Cunningham J, Cooper J, Deaner A, Knight C et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91: 1051-4

126.Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1364-72

127.Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1535-43

128.Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in

Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108: 2154-69

129. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 853-906

130. Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 2597-602

131. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003;89: 1003-8

132. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 201-8

133. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002;137: 555-62