

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN EL SÍNDROME
CORONARIO AGUDO. NUEVOS MARCADORES DE
AMPLIA Y RÁPIDA DISPONIBILIDAD

JULIO NÚÑEZ VILLOTA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2007

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 25 de Maig de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Vicente López Merino
- D. Joan Cinca Cusculola
- D. Vicente Bertomeu Martínez
- D. José Millet Roig
- D. Francisco Javier Chorro Gascó

Va ser dirigida per:

D. Ángel Llácer Escorihuela

D. Juan Sanchis Fores

D. Vicent Bodí Peris

©Copyright: Servei de Publicacions
Julio Núñez Villota

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-6878-7

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

TESIS DOCTORAL



Título:

**ESTRATIFICACION DE RIESGO EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.
NUEVOS MARCADORES DE AMPLIA Y RÁPIDA DISPONIBILIDAD.**

Directores de tesis:

Dr. Angel Llàcer Escorihuela

Dr. Juan Sanchis Forés

Dr. Vicent Bodí Peris

Autor: Julio Núñez Villota

Dirección para correspondencia:

Av. Blasco Ibáñez 17, CP 46010, Valencia-España

Teléfono/Fax: 963280960

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com

A mi familia, sin ella todo sería distinto.

Mi agradecimiento

A Eduardo Núñez, mi padre y maestro, quien me inculcó su saber, su tiempo, y sobre todo su amor.

A Angel Llàcer, por su confianza y respaldo en todo momento.

A Juan Sanchis y Vicent Bodí, motores de esta línea de investigación, quienes me han enseñado lo que significa la motivación, constancia y tesón.

A Lorenzo Fácila y Vicente Bertomeu, por siempre estar a mi lado.

A Rafael Sanjuán y Marisa Blasco, por su estrecha colaboración y su constante apoyo.

A todos mis compañeros de trabajo, quienes siempre me han apoyado. Este también es vuestro trabajo.

INDICE

I.	INTRODUCCION GENERAL.....	6-18
II.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	19-24
III.	ARTICULOS PUBLICADOS	
	a. Índice de Charlson.....	26-34
	b. Recuento Leucocitario.....	35-46
	c. Disfunción renal.....	47-62
	d. Troponina y mioglobina.....	63-67
	e. Valor de una puntuación clínica diseñada para predecir episodios adversos en pacientes con dolor torácico urgente y ausencia elevación de marcadores de lesión miocárdica y/o desviación del segmento ST.....	68-75
IV.	DISCUSION GENERAL.....	76-83

V. CONCLUSIONES..... 84-86

VI. BIBLIOGRAFÍA..... 87-99

I. INTRODUCCION GENERAL.

En los últimos años, se ha producido un avance considerable en el conocimiento de la patogenia de la placa aterosclerótica y su inestabilización^{1,2}. En este sentido, los síndromes coronarios agudos (SCA) constituyen un conjunto de entidades clínicas con un común denominador, la obstrucción parcial o total de una arteria por un trombo provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable, que se traduce en complicaciones clínicas secundarias a isquemia o necrosis miocárdica³. Su elevada incidencia en los países desarrollados y su notable morbimortalidad^{4,5} generan un alto impacto en los recursos socioeconómicos, además de inhabilitar vidas en el momento de mayor producción y utilidad social de los individuos.

De esta manera la estratificación precoz de riesgo en pacientes SCA es un reto de la cardiología en general, justificado por numerosas razones, entre otras: 1) se trata de una patología con elevada incidencia y prevalencia en nuestro medio⁵; 2) los cambios epidemiológicos observados en los últimos años^{4,5}; 3) la elevada morbimortalidad, fundamentalmente las primeras horas tras el episodio agudo⁶; y 4) la aparición reciente de una clasificación para los SCA^{7,8} (figura 1).

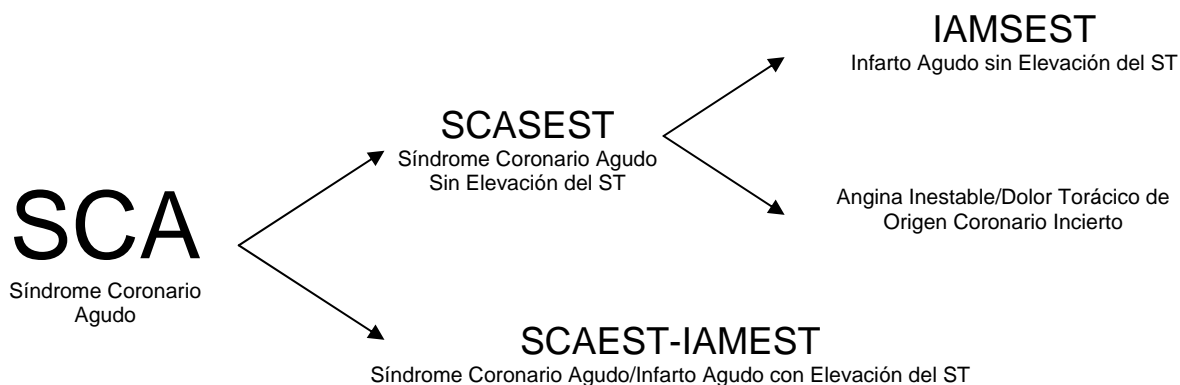


Figura 1. Clasificación actual de los Síndromes Coronarios Agudos

Con respecto a la estratificación pronóstica de los SCA, la evidencia científica, se basa en resultados de estudios randomizados que ofrecen niveles de evidencia científica grado “A”. Sin embargo, estos estudios se diseñan con estrictos criterios de inclusión que habitualmente excluyen a un porcentaje significativo de pacientes, generalmente ancianos, mujeres y aquellos con sustancial comorbilidad cardio y no cardiovascular, no representando fielmente a la población general con SCA⁹, por lo que su aplicabilidad a la práctica clínica diaria es al menos limitada¹⁰. En este sentido, los estudios observacionales y particularmente los registros, pese a sus inherentes limitaciones constituyen una herramienta útil para el estudio de los determinantes pronósticos de los SCA en el global de la población.

Son numerosas las puntuaciones pronósticas que se han creado, y que se emplean para estratificar inicialmente a estos enfermos y así optimizar el uso de los recursos sanitarios¹¹⁻¹³. Con la publicación de los nuevos criterios de definición de infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁴, la aparición de nuevos marcadores de lesión miocárdica, la constante evolución epidemiológica del SCA y la aparición de nuevas herramientas terapéuticas, se ha despertado en la comunidad científica un nuevo y creciente interés por esta línea de investigación con vistas a reevaluar los conceptos previamente establecidos e investigar nuevos elementos que optimicen esta estratificación de riesgo inicial.

Recientes descubrimientos han puesto de relieve la importancia de numerosos aspectos clínicos, epidemiológicos y patogénicos de la enfermedad aterosclerótica de gran relieve en la práctica clínica diaria como son: 1) el papel de la inflamación como factor fundamental en la génesis de la placa aterosclerótica, en su posterior inestabilización y en la respuesta sistémica

inflamatoria secundaria a la necrosis miocárdica^{1,2}; 2) la interrelación entre numerosas entidades nosológicas que podrían contribuir de manera bidireccional en el pronóstico de los pacientes con aterosclerosis coronaria, como es el caso de la comorbilidad asociada y en particular de la disfunción renal; 3) el descubrimiento y generalización de nuevos marcadores de necrosis miocárdica mas sensibles y específicos y; 4) la incertidumbre diagnóstica y pronóstica que se genera ante los sujetos con dolor torácico incierto y ausencia de datos electrocardiográficos, hemodinámicos y bioquímicos de uso habitual que sugieran un origen coronario.

En esta tesis doctoral se evaluarán distintos aspectos patogénicos y fundamentalmente pronósticos sobre los cuatro tópicos anteriores. Además estos anteriores, con intención de darle a nuestros hallazgos una aplicabilidad clínica al global de la población con SCA, poseen las siguientes características:

- 1) Plausibilidad biológica.
- 2) Amplia accesibilidad.
- 3) Rápida disponibilidad.
- 4) Bajo coste económico.

Siguiendo estos cuatro puntos anteriores, en esta tesis doctoral se abarcarán aspectos pronósticos concretos en el SCA como: la comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular asociada, la disfunción renal, los nuevos marcadores de necrosis miocárdica (troponina I y mioglobina), el recuento leucocitario (RL) y el valor de una puntuación clínica diseñada para predecir episodios adversos en los pacientes con diagnóstico de dolor torácico de origen incierto.

A continuación, definiremos cinco parámetros que han sido evaluados como eventuales marcadores de mal pronóstico y estableceremos los objetivos concretos de cada uno de los trabajos utilizando los datos provenientes del registro observacional de SCA del servicio de cardiología del Hospital Clínico.

a. Índice de Charlson.

La cardiopatía isquémica generalmente se presenta a partir de la quinta década de la vida y aumenta su frecuencia con la edad y la coexistencia de factores de riesgo. La epidemiología del SCA está en constante evolución y su incidencia aumenta progresivamente en la población de mayor edad; por ejemplo, en nuestro medio se estima que apenas la mitad de los pacientes con IAM tienen menos de 75 años¹⁵. Por otro lado, la edad avanzada se asocia a un aumento de la comorbilidad y mortalidad tras un IAM; así, en EEUU el 80% de las muertes tras un IAM se producen en aquellos pacientes mayores de 65 años¹⁶, citándose cifras similares en nuestro medio¹⁷ y pese a ello, éstos reciben menos intervenciones terapéuticas de demostrada eficacia (revascularización, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o aspirina) señaladas en las guías actuales de actuación clínica¹⁸⁻²². Así mismo, estas últimas se basan en resultados de ensayos clínicos que, por lo general, excluyen a los pacientes de mayor edad y a aquellos con mayor número de condiciones comórbidas, constituyendo este grupo la mayoría de los casos de IAM en la práctica clínica habitual²³. A pesar del reconocido valor pronóstico asociado a la comorbilidad, la mayoría de los estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica no la tienen en cuenta en el momento de la elaboración de los modelos

multivariados, limitándose la mayoría de ellos a incluir sólo los factores cardiovasculares de riesgo tradicionales e incluso, en algunas ocasiones, ciertas entidades cardiovasculares acompañantes, y un ajuste más preciso y minucioso aunque se sugiere, no se lleva a cabo de manera sistemática.

El índice de Charlson (iCh) consiste en una puntuación resultado de la sumatoria de los pesos de una serie de entidades comórbidas contempladas en el trabajo original de Charlson²⁴. La ponderación inicial se basó en la probabilidad de muerte a un año de una población de individuos hospitalizados, como se detalla en la siguiente tabla.

Índice de Charlson adaptado

Entidades	Códigos CIE 9-MC	Puntuación
Infarto agudo de miocardio	410,412	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	428	1
Enfermedad vascular periférica	441,443.9,785.4, V43.4 procedimiento 38.48	1
Enfermedad cerebrovascular	430-438	1
Demencia	290	1
Enfermedad pulmonar crónica	490-496, 500-505, 506.4	1
Enfermedad reumática	710.0, 710.1, 710.4, 714.0-714.2, 714.81, 725	1
Úlcera péptica	531-534	1
Enfermedad hepática leve	571.2, 571.4-571.6	1
Diabetes leve a moderada	250-250.3, 250.7	1

Diabetes con complicaciones crónicas	250.4-250.6	1
Hemiplejía o paraplejía	342, 344.1	2
Enfermedad renal	582, 583-583.7, 585, 586, 588	2
Tumores malignos	140-172, 174-195.8, 200-208	2
Enfermedad hepática moderada o grave	572.2-572.8, 456.0-456.21	3
Tumor sólido metastásico	196-199.1	6
SIDA	42-44	6

En cuanto al iCh y sus adaptaciones, son numerosos los estudios publicados que han demostrado su consistencia y validez como variable de ajuste en modelos pronósticos²⁴⁻²⁷.

Nosotros esperamos encontrar una asociación independiente entre la puntuación del iCh y la aparición de episodios combinados (muerte o reinfarcto) durante la evolución postinfarto.

Objetivo:

- ❖ Nos propusimos evaluar la influencia de la comorbilidad, cuantificada mediante el iCh determinado en el momento del ingreso hospitalario, en la aparición de un episodio mayor (mortalidad total o reinfarcto) tanto a corto (30 días) como largo plazo (1 año) tras un ingreso, para cada tipo de IAM.

b. Recuento Leucocitario.

En los últimos años, es creciente la evidencia científica que avala el papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis y en la patogenia de la trombosis coronaria²⁸⁻³¹. Existen estudios recientes que muestran como la elevación de ciertos marcadores inflamatorios, se asocian a mayor número de complicaciones cardiovasculares y muerte tanto a corto como a largo plazo en el contexto de un SCA^{32,33}; sin embargo, la accesibilidad a la mayoría de estos marcadores no es universal, su costo es elevado y su obtención no suele ser inmediata; por lo que su utilidad en la práctica clínica habitual es usualmente limitada. Diversas publicaciones muestran que un recuento leucocitario (RL) elevado se asocia a mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y mortalidad global en población general³⁴⁻³⁶. Estos trabajos avalan el valor pronóstico independiente del RL como predictor de desarrollo de insuficiencia cardíaca y mortalidad a corto y largo plazo tras un SCA³⁷⁻³⁹ y particularmente tras IAM. Sin embargo, los datos disponibles en la literatura científica al respecto, en población no seleccionada, con seguimiento a largo plazo, utilizando la nueva definición de IAM y desde la perspectiva de una estratificación precoz de riesgo, son mucho más limitados. En este trabajo esperamos encontrar una asociación independiente entre el RL y la mortalidad durante el seguimiento en ambos tipos de IAM.

Objetivos:

- ❖ Determinar el grado de asociación entre el RL obtenido en el momento del ingreso y la mortalidad por todas las causas a largo plazo, en pacientes con infarto agudo de

miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST).

- ❖ Analizar la forma funcional ajustada atribuible al RL para predecir mortalidad a largo plazo en los pacientes con IAMEST e IAMSEST.

c. Disfunción renal.

Numerosos estudios han demostrado que el deterioro de la función renal se asocia a episodios cardiovasculares mayores. Es bien conocido que la muerte de origen cardiovascular y concretamente por cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica^{40,41}. Hallazgos recientes en pacientes con SCA han demostrado que un deterioro ligero-moderado de la función renal se asocia a un aumento considerable de la mortalidad tras un IAM⁴²⁻⁴⁵. En este sentido, han sido propuestas numerosas explicaciones: a) la disfunción renal lleva a una infrautilización de recursos diagnóstico-terapéuticos recomendados por las guías de actuación clínica; b) el efecto de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y la dislipemia tanto sobre el riñón como el corazón, sugiere que en cierto modo, la disfunción renal podría actuar como indicador de extensión de la enfermedad aterosclerótica y; c) la insuficiencia renal es una complicación frecuente en pacientes críticos⁴⁶, concretamente en el IAM, y particularmente en aquellos con repercusión hemodinámica⁴⁷, lo que sugiere que pequeñas alteraciones de la función renal en el seno de un IAM podrían reflejar alteraciones del estado hemodinámico de estos pacientes. Esperamos, al igual que el caso anterior, encontrar una relación entre parámetros de función renal como la cifra de creatinina sérica y el filtrado

glomerular estimado, con la mortalidad global a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) y un IAMEST.

Objetivos:

- ❖ Determinar el poder pronóstico de la disfunción renal determinada mediante la creatinina sérica o el filtrado glomerular estimado, para predecir episodios mortales a largo plazo en pacientes ingresados por SCASEST.
- ❖ Analizar si el efecto pronóstico independiente atribuible a la creatinina sérica/filtrado glomerular estimado varía en función de presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso en pacientes con IAMEST.

d. Troponina I y mioglobina.

La troponina y mioglobina son proteínas miocárdicas con funciones determinantes en la fisiología del miocito cardiaco. Como marcadores de necrosis miocárdica, su determinación plasmática ha llevado a un cambio profundo en el diagnóstico de los SCA^{48,49} al ofrecer estos marcadores mayores ventajas logísticas desde el punto de vista diagnóstico. Estos nuevos marcadores ofrecen, en el caso de la troponina I mayor especificidad y en el caso de la mioglobina una elevación más precoz, lo que desde el punto de vista diagnóstico su utilización combinada parece justificada. El potencial pronóstico de troponina ha quedado ampliamente demostrado en numerosos artículos^{11,50,51}, aunque la utilidad del uso combinado de la mioglobina y troponina no ha sido objeto de un estudio detallado hasta el momento. En este sentido,

esperaríamos encontrar que, en ausencia de insuficiencia renal, los pacientes con SCASEST y elevación conjunta de ambos marcadores de necrosis exhiben un subgrupo de población de más alto riesgo que aquellos con elevación aislada de troponina.

Objetivo:

- ❖ Determinar si el análisis conjunto de mioglobina y troponina I proporciona información pronóstica adicional a la determinación aislada de troponina I para predecir episodios de mortalidad cardíaca durante el ingreso hospitalario.

e. Valor de una puntuación clínica para predecir episodios adversos en pacientes con dolor torácico incierto y ausencia tanto de alteraciones electrocardiográficas como de marcadores de necrosis miocárdica.

La disponibilidad de los nuevos marcadores de lesión miocárdica, especialmente la troponina, con alta sensibilidad y especificidad, ha mejorado el proceso diagnóstico del dolor torácico urgente en los servicios de urgencias^{48,49}, sin embargo, el diagnóstico y pronóstico en el subgrupo de sujetos con dolor torácico agudo que acuden a los servicios de urgencia donde no se objetiva elevación de marcadores de lesión miocárdica ni trastornos electrocardiográficos sugerentes de lesión/isquemia miocárdica, constituyen un reto creciente y con importantes repercusiones médico-legales para los médicos de urgencia y los cardiólogos clínicos por diversas razones:

- 1) Porcentaje elevado: según nuestra serie, cifras en torno a un tercio de los sujetos que acuden por dolor torácico a los servicios de urgencia no muestran alteraciones ECG ni enzimáticas indicativas de SCA.
- 2) Pronóstico incierto: Aunque series iniciales reportaron un excelente pronóstico en caso de los pacientes con determinaciones seriada negativas de troponina⁵², posteriormente otras series mostraron cifras nada despreciables de hasta un 3% y 4.8% de episodios mayores a 30 días⁵³ y 6 meses respectivamente⁵⁴.
- 3) Ausencia de algoritmos de actuación en este tipo de situación: este particular escenario clínico lleva, por un lado a numerosos ingresos hospitalarios innecesarios y por otro lado a altas médicas inadecuadas con sus posibles repercusiones médico-legales.

De esta manera, consideramos que la estratificación de riesgo en este subgrupo heterogéneo de pacientes es un hecho a considerar muy seriamente, teniendo en cuenta que las puntuaciones pronósticas más habituales (TIMI) derivan su información pronóstica fundamentalmente a partir de subgrupos de población con descenso del segmento ST y/o elevación de marcadores de lesión miocárdica^{11,55}.

En este apartado pretendemos analizar la aparición de episodios mayores a un año de seguimiento en este subgrupo de población, y de esta manera elaborar una puntuación clínica que identifique a los pacientes de alto riesgo dentro de este subgrupo de sujetos que constituyen un verdadero reto clínico.

Objetivo:

- ❖ Establecer las variables relacionadas con la muerte o reinfarto durante el seguimiento (1 año) y de esta manera crear una puntuación de riesgo para predecir episodios adversos construida a partir de variables obtenidas de la historia clínica reglada en pacientes con dolor torácico urgente, ausencia de elevación de marcadores de lesión miocárdica ni desviación del ST en el electrocardiograma. Además, en los pacientes sin elevación de marcadores de lesión miocárdica ni desviación del segmento ST su asociación independiente con los episodios mayores y su poder discriminativo se comparó con el TIMI risk score.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. Grupo de estudio y protocolo de actuación.

Siguiendo la anterior línea de investigación se creó un estudio observacional consecutivo de todos los pacientes ingresados en los servicios de Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde el 1 de noviembre 2000 hasta el presente año con el diagnóstico de SCA. No obstante, la mayoría de artículos que conforman esta tesis doctoral hacen referencia a pacientes incluidos durante los tres primeros años, asegurando de esta manera el seguimiento a largo plazo.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la elevación de marcadores de lesión miocárdica y a los cambios documentados en el segmento ST del electrocardiograma presentes al ingreso, determinándose así el diagnóstico: IAMEST, IAMSEST y dolor torácico de alta probabilidad de angina inestable. En base a esta estratificación, se delinearon las pautas terapéuticas. Los criterios de inclusión fueron los criterios actualmente aceptados por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón¹⁴. Para el IAMEST, como criterio enzimático indicador de necrosis, se aceptó una elevación de marcadores necrosis miocárdica (troponina I >1 ng/ml); los criterios electrocardiográficos fueron definidos como nueva elevación del segmento ST a nivel del punto J de por lo menos 0,2 mV en V1, V2 y V3 y 0,1 mV en el resto de derivaciones y en al menos dos derivaciones contiguas ocurridas durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas. También se incluyeron aquellos pacientes con nueva elevación del segmento ST en el electrocardiograma de presentación asociada a un episodio reciente de dolor torácico, y en los que debido a una muerte precoz, no fue posible obtener determinaciones de marcadores de necrosis miocárdica, o si fueron obtenidos, no alcanzaron los niveles indicativos de necrosis miocárdica⁵⁶. Se definió IAMSEST cuando se

producía una elevación de marcadores de necrosis miocárdica (ya descritos para el IAMEST) y una de las siguientes circunstancias: síntomas isquémicos o alteraciones del ST (exceptuando el ascenso del segmento ST). Se definió como dolor torácico de alta probabilidad de angina inestable (sin elevación de marcadores de lesión miocárdica) cuando existía un correlato clínico compatible y además se cumplía alguna de las siguientes condiciones: - alta sospecha clínico-epidemiológica establecida por el cardiólogo de guardia; alteraciones del ST o inversión de la onda T y, en ausencia de las 2 anteriores, siguiendo una estrategia enmarcada dentro de una unidad de dolor torácico, una prueba precoz de estrés que demuestre la existencia de isquemia miocárdica. La estrategia de tratamiento para cada tipo de SCA fue acorde con lo establecido por las guías de actuación nacionales e internacionales en cada momento^{14,57,58}. La indicación de estudio invasivo y revascularización se dejó en manos del cardiólogo responsable. Cabe destacar que ninguno de estos había sido trasladado de otros centros por su mala evolución clínica.

b. Variables incluidas en el estudio.

Las variables analizadas para la elaboración de artículos referentes a esta tesis doctoral se obtuvieron al ingreso y en su defecto siempre durante las primeras 24 horas tras el ingreso.

Datos epidemiológicos: edad, sexo, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, cardiopatía isquémica previa, revascularización percutánea y quirúrgica, antecedentes de insuficiencia cardíaca, toma previa de aspirina, ≥ 2 episodios de angor las últimas 24 horas, coronariografía previa anormal (estenosis del mas del 50%), índice de Charlson conocido al ingreso.

Datos clínicos: puntuación estandarizada del dolor torácico⁵⁹, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y grado Killip.

Datos electrocardiográficos: desviación del segmento ST (>1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas), localización y número de derivaciones implicadas.

Datos bioquímicos: creatinina sérica (mg/dl) y recuento leucocitario (10×10^3 cels/ml).

Para el IAMSEST:

Nivel máximo de troponina I (ng/ml) y mioglobina alcanzada.

Para el IAMEST:

Frecuencia cardíaca, bloqueo de rama izquierda secundario al infarto, episodios de taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular las primeras 24 horas, localización del IAM, trombolisis, criterios electrocardiográficos de reperfusión (descenso del segmento ST al menos un 50% a los 90 minutos tras la trombolisis).

Tamaño muestral

En este registro observacional, en estos momentos hay aproximadamente 1900 y 577 pacientes incluidos con el diagnóstico de SCASEST e IAMEST respectivamente. No obstante cada artículo de los que se compone esta tesis doctoral tienen un tamaño muestral y número de acontecimientos adversos suficiente para asegurarnos un ajuste minucioso con posibles covariables confusoras (en una relación no menor de 10 entre número de covariables por evento). De esta manera nos aseguramos de modelos robustos, estables y con alto valor predictivo.

c. Definición de episodios mayores y seguimiento.

Se definió como episodio mayor, la aparición de muerte por cualquier causa y reinfarto durante la evolución. El seguimiento se realizó en consultas externas de nuestro centro hospitalario o mediante contacto telefónico por parte de personal médico de la institución.

d. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm 1 desviación estándar; en ausencia de distribución Gaussiana las variables cuantitativas se expresaron como mediana (rango intercuartílico). En la comparación de medias y medianas entre dos grupos se utilizó el procedimiento de la t-de Student o Wilcoxon rank-sum, respectivamente. Para tres o más grupos, ANOVA o Kruskal-Wallis rank test. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de Chi². La proporción acumulada de mortalidad se calculó para cada nivel de la variable objeto de nuestro estudio mediante curvas de Kaplan-Meier y sus diferencias se cuantificaron mediante el test Peto-Peto-Prentice. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para los análisis multivariados. Los modelos multivariados fueron construidos con variables obtenidas sistemáticamente en todos los pacientes durante las primeras 24 horas de ingreso, e independientemente para cada tipo de infarto o SCA. Se incluyeron aquellas variables de reconocido valor pronóstico en la literatura médica e independientemente de su significación estadística; variables no consideradas en base al criterio anterior, se incluyeron sólo si en el análisis bivariado, dicha variable hubiese presentado una $p < 0,20$. Una vez establecidos los modelos iniciales, se procedió a su simplificación mediante la

estrategia de exclusión secuencial “stepdown”. El supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado mediante el análisis de los “residuos de Schoenfeld”, y la forma funcional de las variables cuantitativas (relación log-lineal) fue determinada mediante “polinomios fraccionados”. Los coeficientes estimados fueron expresados como hazard ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En algunos casos, fue de interés científico explorar los factores determinantes de nuestra variable exploratoria (de naturaleza continua), para cuyo efecto se realizó una regresión lineal simple. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 9.0 y STATA 8.2.

Aspectos estadísticos particulares son discutidos detalladamente en cada uno de los trabajos presentados.

III. ARTÍCULOS PUBLICADOS.

a.

Índice de Charlson.

- **Nunez JE**, Nunez E, Facila L, Bertomeu V, Llacer A, Bodi V, Sanchis J, Sanjuan R, Blasco ML, Consuegra L, Martinez A, Chorro FJ. Papel del Índice de Charlson en el Pronóstico a 30 días y 1 año tras un Infarto Agudo de Miocardio. Rev Esp Cardiol. 2004;57:842-9.

Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio

Julio E. Núñez^a, Eduardo Núñez^b, Lorenzo Fácila^a, Vicente Bertomeu^a, Àngel Llàcer^a, Vicent Bodí^a, Juan Sanchis^a, Rafael Sanjuán^c, María L. Blasco^c, Luciano Consuegra^a, Àngel Martínez^a y Francisco J. Chorro^a

^aServei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València. Valencia.

^bUniversity of Minnesota. Minneapolis. Estados Unidos.

^cUnidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

Introducción y objetivos. El índice de Charlson (iCh) ha sido utilizado como variable de ajuste en modelos multivariados como indicador de comorbilidad. Debido a que su valor pronóstico *per se* para complicaciones cardiovasculares tras un infarto agudo de miocardio no ha sido ampliamente evaluado, nos propusimos determinar su valor predictivo para muerte de cualquier causa y/o reinfarcto, a 30 días y 1 año del evento índice.

Pacientes y método. Se incluyó a 1.035 pacientes con el diagnóstico de infarto (508 con elevación del segmento ST y 527 sin elevación del segmento ST). La presencia de eventos se determinó a 30 días (13,9%) y a un año (26,3%). El iCh se calculó junto con otras variables de valor pronóstico en el momento del ingreso, y se establecieron 4 grupos: 1, iCh = 0 (control); 2, iCh = 1; 3, iCh = 2, y 4, iCh \geq 3. Para el análisis multivariable se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox; su poder discriminativo se evaluó mediante el índice C.

Resultados. Los riesgos relativos (RR) y el intervalo de confianza [IC] del 95% para las categorías del iCh fueron: a los 30 días, para la categoría 2, RR = 1,69; IC del 95%, 1,10-2,59; para la 3, RR = 1,78; IC del 95%, 1,08-2,92, y para la 4, RR = 1,57; IC del 95%, 0,87-2,83; los valores a 1 año fueron, para la categoría 2, RR = 1,62; IC del 95%, 1,18-2,23; para la 3, RR = 2,00; IC del 95%, 1,39-2,89, y para la 4, RR = 2,24; IC del 95%, 1,50-3,36. La diferencia en el índice C del modelo con y sin la variable iCh fue 0,765 y 0,750 a los 30 días y 0,751 y 0,735 a 1 año.

Conclusiones. El iCh proporcionó información pronóstica independiente para muerte y/o reinfarcto a los 30 días y a 1 año tras el infarto índice.

Palabras clave: *Infarto agudo de miocardio. Comorbilidad. Índice de Charlson.*

Prognostic Value of Charlson Comorbidity Index at 30 Days and 1 Year After Acute Myocardial Infarction

Introduction and objectives. The Charlson comorbidity index (CCI), an indicator of comorbidity, has been used as an adjusting variable in multivariate models. Because of its prognostic value *per se* for cardiovascular complications after acute myocardial infarction (AMI), we sought to determine the predictive value of the CCI for all-cause mortality and recurrent AMI 30 days and 1 year after the index event.

Patients and method. We analyzed 1035 consecutive patients admitted with the diagnosis of AMI (ST elevation=508 and non-ST elevation=527). The composite endpoint was determined after 30 days (13.9%) and 1 year (26.3%) of follow-up. The CCI was calculated on admission, and other variables with prognostic value were also recorded. CCI was stratified in 4 categories: 1: CCI=0 (control), 2: CCI=1, 3: CCI=2,4: CCI \geq 3. Cox proportional risks analysis was used for the multivariate analysis, and the C-statistic was calculated to assess the discriminative power of the models.

Results. Hazard ratios (95% CI) estimated for each category of CCI were: 2=1.69 (1.10-2.59), 3=1.78 (1.08-2.92) and 4=1.57 (0.87-2.83) at 30 days; 2=1.62 (1.18-2.23), 3=2.00 (1.39-2.89) and 4=2.24 (1.50-3.36) at 1 year. Comparisons with the C-statistic between the nested multivariate models (with and without CCI) yielded values of 0.765 vs 0.750 after 30 days, and 0.751 vs 0.735 after 1 year.

Conclusions. Our data indicate that CCI is an independent predictor of mortality or recurrent AMI 30 days and 1 year after the index AMI.

Key words: *Acute myocardial infarction. Comorbidity. Charlson comorbidity index.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

A este trabajo se le ha concedido el premio Fundación Mapfre Medicina de la Sociedad Española de Cardiología para jóvenes investigadores 2003.

Correspondencia: Dr. J.E. Núñez Villota.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: julionv@terra.es

Recibido el 27 de noviembre de 2003.

Aceptado para su publicación el 27 de mayo de 2004.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo la primera causa de muerte en España, a pesar de que la tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas¹. Su

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
 IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
 iCh: índice de Charlson.

manifestación más ominosa, el infarto agudo del miocardio (IAM), tiende a presentarse a partir de la quinta década de la vida y aumenta su frecuencia con la edad y con la coexistencia de factores de riesgo. En nuestro medio se estima que apenas la mitad de los pacientes con IAM tiene menos de 75 años¹. En Estados Unidos, el 80% de las muertes tras un IAM se producen en los pacientes mayores de 65 años², y en nuestro medio se obtienen cifras similares³. A pesar de ello, las guías de actualización clínica en el IAM se basan en resultados de ensayos clínicos que, por lo general, excluyen a los pacientes de mayor edad y a los que tienen un mayor número de entidades comórbidas, aunque la mayoría de los pacientes con IAM en la práctica clínica habitual forman parte de este grupo^{4,5}. Además, el grupo de mayor edad y comorbilidad recibe menos intervenciones terapéuticas señaladas en las guías de actuación clínica^{6,7}. El papel que desempeña la comorbilidad en el pronóstico a corto y largo plazo en el IAM no ha sido adecuadamente estudiado; la mayoría de los estudios realizados no la toman en cuenta a la hora de elaborar los modelos predictivos y la mayoría se limita a incluir sólo los factores pronósticos específicos para cada tipo de IAM⁸⁻¹². Sin embargo, debido al valor pronóstico asociado a la comorbilidad comunicado por estudios realizados en otras áreas de la salud, y a la necesidad de utilizar un instrumento con el objetivo de separar el efecto de ésta de otros factores pronósticos o intervenciones terapéuticas, se han creado diferentes índices de comorbilidad¹³⁻¹⁵, entre los que destaca el índice de Charlson (iCh)¹⁶. Éste ha sido utilizado ampliamente como variable de ajuste en distintos modelos pronósticos, y su consistencia y validez han sido respaldadas por numerosos estudios¹⁴. Sin embargo, son escasas las publicaciones relacionadas con su valor predictivo *per se* para las complicaciones cardiovasculares tras un IAM¹⁷⁻¹⁹, a pesar de que en su composición forman parte entidades y/o factores de riesgo cardiovascular de reconocido valor pronóstico.

Este hecho nos llevó a determinar el incremento de la cantidad de información que aportaría el iCh en un paciente con IAM sobre los indicadores pronósticos tradicionalmente utilizados en este contexto clínico. Para ello, nos propusimos en el presente trabajo determinar el valor predictivo independiente del iCh en la

incidencia de mortalidad total y/o infarto recurrente a los 30 días y a 1 año de seguimiento tras la hospitalización índice.

PACIENTES Y MÉTODO**Grupo de estudio y protocolo de actuación**

Se analizó de forma prospectiva a 1.035 pacientes que fueron ingresados consecutivamente en nuestro hospital desde el 1 de noviembre de 2000 al 28 de febrero del 2003 con el diagnóstico de IAM. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los cambios documentados en el segmento ST del electrocardiograma presentes en el momento del ingreso: 508 pacientes tenían un IAM con ascenso del segmento ST (IAMEST), y 527 pacientes un IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Sobre la base de esta estratificación, se delinearon las pautas terapéuticas. Una vez admitido, el paciente fue ingresado en la unidad coronaria o en la unidad de hospitalización del servicio de cardiología siguiendo un protocolo establecido en nuestra institución. Los criterios de inclusión para el IAMEST fueron los actualmente aceptados por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón²⁰. Como criterio enzimático indicador de necrosis se aceptó una cinética característica de lesión miocárdica (troponina I [TnI] > 1 ng/ml y/o isoenzima MB de la creatinincinasa [CK-MB] masa > 5 ng/ml); los criterios electrocardiográficos fueron definidos como una nueva elevación del segmento ST en el punto J de por lo menos 0,2 mV en V1, V2 y V3, y 0,1 mV en el resto de las derivaciones y en al menos 2 derivaciones contiguas, ocurrido durante las primeras 24 h del inicio de los síntomas. También se incluyó a los pacientes con nueva elevación del segmento ST en el electrocardiograma de presentación asociada a un episodio reciente de dolor torácico, y en los que, debido a una muerte precoz, no fue posible obtener determinaciones de marcadores de lesión miocárdica o, si fueron obtenidos, no alcanzaron los niveles indicativos de necrosis miocárdica²¹. Se definió un IAMSEST cuando se producía una curva enzimática de marcadores de lesión miocárdica (ya descritos para el IAMEST) y una de las siguientes circunstancias: síntomas isquémicos o alteraciones del ST (exceptuando el ascenso del ST). El paciente con IAMEST era candidato inicial para su ingreso en la unidad coronaria. En el caso del IAMSEST, los pacientes ingresaban en la unidad coronaria si se cumplían al menos uno de los siguientes supuestos: inestabilidad clínica o hemodinámica, o valores de TnI > 5 ng/ml a las 12 h del comienzo de los síntomas. La estrategia de tratamiento para cada tipo de IAM fue acorde con lo establecido por las guías de actuación nacionales e internacionales en cada momento. En general, la estrategia de manejo en cuanto a la revascularización para ambos tipos de

IAM fue conservadora, realizándose cateterismo cardíaco en casos de angina recurrente, insuficiencia cardíaca o prueba de esfuerzo positiva. La decisión de revascularización percutánea y la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se realizó en función del criterio del hemodinamista, mientras que la decisión de realizar cirugía de revascularización se dejó en manos del cardiólogo responsable. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes participaba en algún ensayo clínico o había sido trasladado de otros centros por su mala evolución clínica.

Variables pronósticas y elaboración del índice de comorbilidad

Se emplearon variables de reconocido valor pronóstico, obtenidas en las primeras horas del ingreso y comunes a ambos tipos de infarto⁸⁻¹². Se cuantificó la comorbilidad el primer día del ingreso mediante la aplicación del iCh, que contempla 17 categorías de comorbilidad obtenidas a través de la anamnesis y/o de la revisión de la historia clínica del paciente¹⁶. A cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a 1 año. La puntuación para cada enfermo fue el resultado de la suma de los pesos de cada una de las entidades comórbidas contempladas en el iCh. Con el objeto de determinar las diferencias en la distribución de las variables basales, el iCh se clasificó en 4 niveles, usando los puntos de corte utilizados en el estudio PREDICT¹⁹ y validado posteriormente en una población comunitaria en el contexto de un IAM²² y con cardiopatía isquémica crónica²³. Las categorías fueron: 1, pacientes con iCh = 0; 2, iCh = 1; 3, iCh = 2, y 4, iCh \geq 3. La prevalencia de entidades comórbidas dentro de cada categoría se presenta en la tabla 1.

Definición de eventos

Se definió como un evento la combinación de muerte de cualquier origen y/o el reingreso del paciente por un infarto recurrente. El reinfarto fue definido como una nueva elevación de los marcadores de lesión miocárdica asociada a un nuevo episodio clínico. Se establecieron como puntos de corte en el seguimiento 30 días y 1 año tras el IAM índice. El seguimiento se realizó en las consultas externas de nuestro centro hospitalario o mediante contacto telefónico por parte de personal médico de la institución.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana (rango intercuartílico) en ausencia de distribución gaussiana, y éstas se compararon entre las 4 categorías del iCh mediante el test de ANOVA o el test de rangos lo-

garítmicos de Kruskal-Wallis, respectivamente. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de la χ^2 . Las curvas de mortalidad y/o reinfarto en cada categoría del iCh fueron delineadas mediante el método de Kaplan-Meier y sus diferencias, cuantificadas mediante el test Peto-Peto-Prentice. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para los análisis multivariados. La selección de las variables en la construcción de los modelos se realizó predominantemente sobre la base del conocimiento previo del valor pronóstico de dichas variables (epidemiológica, clínica, bioquímica, tipo de infarto y lugar inicial de ingreso) independientemente de su significación estadística. Las variables que no fueron consideradas según el criterio anterior sólo fueron incluidas si en el análisis univariable presentaban un valor de $p < 0,20$. Una vez establecido el modelo inicial o modelo completo, se procedió a su simplificación mediante la estrategia de exclusión secuencial *stepdown*^{24,25}. El supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado mediante el análisis de los «residuos de Schoenfeld», y la forma funcional de las variables cuantitativas (relación log-lineal) fue determinada mediante «polinomios fraccionados». Los coeficientes estimados fueron expresados como riesgo relativo (RR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). El poder discriminativo de los modelos ajustados fue evaluado mediante el índice C de Harrell para datos censurados²⁵, definido en este contexto como la probabilidad de éxito en el ordenamiento de 2 sujetos en relación con el mayor tiempo de supervivencia. Su valor igual a 0,5 indica predicciones al azar, y 1 indica una perfecta discriminación. La comparación del índice C de cada modelo con y sin la variable iCh nos informa sobre el valor incremental de éste en relación al resto de las variables. La calibración de los modelos fue evaluada mediante la gráfica de las diferencias entre la probabilidad de supervivencia derivada del modelo y la observada a través de las curvas de Kaplan-Meier, a tiempos específicos de seguimiento. En todos los casos se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico S-Plus y STATA 8.2.

RESULTADOS

Características basales

Las entidades comórbidas más frecuentes en orden decreciente fueron: diabetes mellitus sin complicaciones de órgano diana (21,5%), historia previa de IAM (17,6%), antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8,6%), accidente cerebrovascular (6,6%), insuficiencia cardíaca (6,4%), enfermedad vascular periférica (5,5%) y enfermedad renal (4,1%) (tabla 1). El 49,1% de la muestra ingresó por IA-

TABLA 1. Prevalencia de las entidades comórbidas en cada categoría del índice de Charlson, y su ponderación original

Entidades comórbidas	Ponderación asignada*	Población total (n = 1.035)
Infarto agudo de miocardio	1	181 (17,6%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	66 (6,4%)
Enfermedad vascular periférica	1	57 (5,5%)
Enfermedad cerebrovascular	1	68 (6,6%)
Demencia	1	15 (1,5%)
Enfermedad pulmonar crónica	1	89 (8,6%)
Enfermedad reumática	1	6 (0,6%)
Úlcera péptica	1	40 (3,9%)
Enfermedad hepática leve	1	13 (1,3%)
Diabetes leve a moderada	1	222 (21,5%)
Diabetes con complicaciones crónicas	2	17 (1,6%)
Hemiplejía o paraplejía	2	5 (0,5%)
Enfermedad renal	2	42 (4,1%)
Tumores malignos	2	15 (1,5%)
Enfermedad hepática moderada o grave	3	0
Tumor sólido metastático	6	7 (0,7%)
Sida	6	0

*Ponderación de cada variable contemplada en el índice de Charlson.

MEST. La edad media de nuestra población fue de 68 ± 13 años y el 67,9% fueron varones. En la tabla 2 se

muestran las características clínicas, demográficas y de laboratorio de la población, estratificadas de acuerdo con las categorías del iCh. Hubo un incremento proporcional en la edad, la clase Killip 2 y 3, y la hipertensión arterial. Como cabía esperar, debido a que forman parte de la construcción del índice, hubo un aumento de la proporción de pacientes con historia previa de IAM, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica en las categorías de éste. La tendencia fue decreciente en la proporción de pacientes con IAMEST, shock cardiogénico, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y fumadores.

Objetivos

En la población total se detectaron 144 (13,9%) eventos a los 30 días y 272 (26,3%) a 1 año de seguimiento. La incidencia de eventos en cada una de las categorías del iCh (1-4) fueron del 8,8; el 16,8; el 22,1, y el 23,1% ($p < 0,001$) a los 30 días, y del 14,9; el 28,7; el 40,0, y el 55,9% ($p < 0,001$) a 1 año, respectivamente (tabla 3). El análisis estratificado según los componentes del evento mostró incrementos en la mortalidad y el reinfarcto a través de las categorías del iCh a 1 año. A los 30 días, estas diferencias fueron menos notorias para mortalidad y no significativas para el

TABLA 2. Características de la población al ingreso, estratificada según las categorías del índice de Charlson

Variables	Índice de Charlson				p
	iCh = 0 (n = 481)	iCh = 1 (n = 321)	iCh = 2 (n = 140)	iCh ≥ 3 (n = 93)	
Edad, años	66 ± 14	68 ± 12	73 ± 11	73 ± 10	< 0,001
Varones, n (%)	318 (66,1)	228 (71,0)	91 (65,0)	66 (71,0)	0,378
IAMEST, n (%)	209 (42,7)	180 (57,5)	75 (53,6)	44 (47,3)	0,003
Días de hospitalización	8 (7-10)	9 (7-12)	9 (7-12)	10 (7-14)	0,012
Clase Killip al ingreso, n (%)					< 0,001
I	391 (81,3)	220 (68,5)	79 (56,4)	42 (45,2)	
II	56 (11,6)	59 (18,4)	33 (23,6)	25 (26,9)	
III	26 (5,4)	32 (10,0)	22 (15,7)	25 (26,9)	
IV	8 (1,7)	10 (3,1)	6 (4,3)	1 (1,1)	
Historia familiar de cardiopatía isquémica, n (%)	48 (10,1)	22 (6,9)	4 (2,9)	4 (4,3)	0,018
Dislipemia, n (%)	176 (36,6)	145 (45,2)	62 (44,3)	31 (33,3)	0,034
Antecedentes de enfermedad arterial periférica/ictus, n (%)	25 (5,2)	42 (13,1)	50 (35,7)	44 (47,3)	< 0,001
Antecedentes de ACTP, n (%)	3 (0,6)	18 (5,6)	6 (4,3)	5 (5,4)	0,001
Antecedentes de revascularización quirúrgica, n (%)	7 (1,5)	15 (4,7)	4 (2,9)	2 (2,2)	0,055
Antecedentes de IAM, n (%)	0	85 (26,5)	52 (37,1)	44 (47,3)	< 0,001
Tabaquismo, n (%)	172 (35,8)	117 (36,5)	32 (22,9)	17 (18,3)	< 0,001
Hipertensión, n (%)	272 (56,6)	201 (66,6)	96 (68,6)	67 (72,0)	0,006
Diabetes mellitus, n (%)	72 (15,0)	156 (48,6)	79 (56,4)	61 (65,6)	< 0,001
Leucocitos, por 10 ⁹	9,6 (7,9-11,9)	10,2 (8,5-12,9)	9,8 (8,6-13,4)	11,2 (8,5-13,5)	< 0,001
Creatinina sérica, mg/dl	1,0 (0,8-1,2)	1,2 (0,9-1,6)	1,2 (0,9-1,4)	1,4 (1,0-2,5)	0,068
Colesterol, mg/dl	192 ± 39	188 ± 41	188 ± 42	180 ± 39	0,069
cLDL, mg/dl	127 ± 33	123 ± 34	120 ± 33	113 ± 33	0,003
cHDL, mg/dl	39 ± 11	37 ± 8	40 ± 9	38 ± 8	0,091
Triglicéridos, mg/dl	128 (101-163)	129 (103-166)	129 (100-174)	133 (102-162)	0,744

ACTP: angioplastia transluminal percutánea; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IAM: infarto agudo del miocardio; IAMEST: infarto con elevación del segmento ST. Las variables continuas se representan con su media ± desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico).

TABLA 3. Objetivos clínicos estratificados según categorías del índice de Charlson

Eventos	Categorías del índice de Charlson (iCh)				p
	iCh = 0 (n = 481)	iCh = 1 (n = 321)	iCh = 2 (n = 140)	iCh ≥ 3 (n = 93)	
Seguimiento a 30 días					
Muerte y/o reinfarcto, n (%)	38 (8,8)	54 (16,8)	31 (22,1)	21 (23,1)	< 0,001
Mortalidad global, n (%)	28 (5,8)	37 (11,5)	26 (18,6)	18 (19,4)	< 0,001
Reinfarto, n (%)	14 (2,9)	20 (6,2)	8 (5,7)	5 (5,4)	0,130
Seguimiento a 1 año					
Muerte y/o reinfarcto, n (%)	72 (14,9)	92 (28,7)	56 (40,0)	52 (55,9)	< 0,001
Mortalidad global, n (%)	47 (9,8)	52 (16,2)	38 (27,1)	35 (37,6)	< 0,001
Reinfarto, n (%)	37 (7,7)	46 (14,3)	24 (17,1)	25 (26,9)	< 0,001

reinfarto (tabla 3). La curva de supervivencia de Kaplan-Meier a un año (fig. 1B) muestra diferencias significativas en la proporción del evento para las 4 categorías del iCh a un año; a los 30 días (fig. 1A) hubo superposición en las categorías 3 y 4, aunque la diferencia de la tasa de eventos entre las categorías 2 y 3-4 con respecto a la categoría 1 persistían.

Análisis multivariable

Se crearon modelos multivariables a los 30 días y a 1 año de seguimiento (tabla 4). Las variables retenidas en el modelo final a 1 año fueron: clasificación Killip (como variable ordinal), edad (cuantitativa), iCh categorizado, sexo interactuando con tipo de infarto (IAMEST e IAMSEST), creatinina $\geq 1,4$ mg/dl, frecuencia cardíaca > 90 lat/min y presión arterial sistólica < 110 mmHg. Estas variables en conjunto representan el 97% del poder predictivo del modelo completo, con 16 variables predictoras. El modelo final a los 30 días fue similar en las covariables, excepto por: a) el diferente orden jerárquico; b) la ausencia del término de interacción entre el tipo de infarto y el sexo, y c) la creatinina y la frecuencia cardíaca se incluyeron como

variables cuantitativas. Los RR y sus respectivos IC del 95% se muestran en la tabla 4. A los 30 días, el gradiente de riesgo sólo se incrementó para las categorías 1 (69%) y 2 (78%), mientras que a 1 año, dicho gradiente de riesgo fue evidente para todas las categorías.

Validación de los modelos

La aportación en cuanto a habilidad discriminativa de los modelos debido a la inclusión del iCh fue evaluada mediante la comparación del índice C con y sin éste. A los 30 días, los valores para el índice C fueron 0,765 y 0,750, y a un año 0,751 y 0,735, con y sin el iCh, respectivamente. Las curvas de calibración de ambos modelos mostraron una excelente concordancia entre los tiempos de supervivencia calculados y los observados, con puntos específicos de corte en el seguimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la comorbilidad presente en el momento del ingreso y

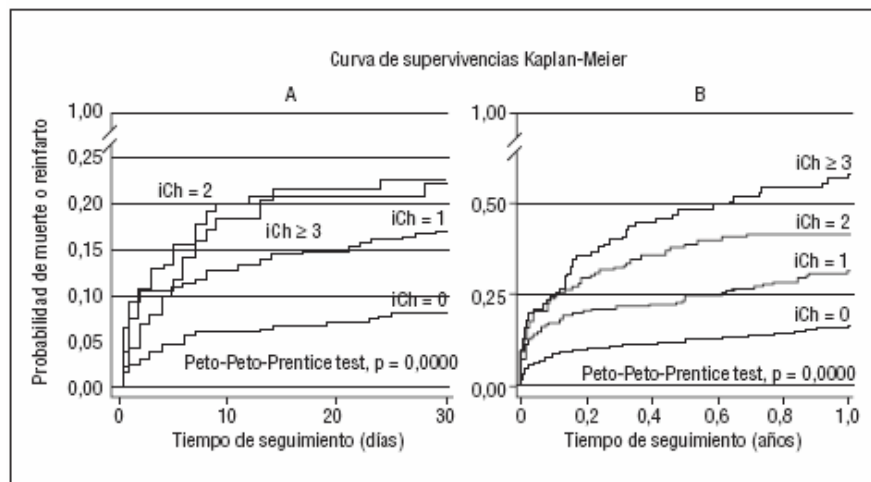


Fig. 1. Diferencias significativas en las proporciones de mortalidad y/o reinfarcto entre las categorías del índice de Charlson (iCh) por el método de Kaplan-Meier, a los 30 días (A) y a 1 año (B) de seguimiento.

TABLA 4. Modelo multivariado de Cox para muerte y/o reinfarto

Covariables	Seguimiento a 30 días		Seguimiento a 1 año	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Índice de Charlson		0,004		< 0,001
1 (iCh = 0)	1		1	
2 (iCh = 1)	1,69 (1,10-2,59)		1,62 (1,18-2,23)	
3 (iCh = 2)	1,78 (1,08-2,92)		2,00 (1,39-2,89)	
4 (iCh ≥ 3)	1,57 (0,87-2,83)		2,24 (1,50-3,36)	
Clase Killip		< 0,001		< 0,001
1	1		1	
2	0,97 (0,59-1,60)		1,35 (0,98-1,85)	
3	2,54 (1,61-4,02)		1,92 (1,35-2,74)	
4	10,40 (5,48-19,75)		9,51 (5,56-16,27)	
Edad, años	1,04 (1,02-1,05)	< 0,001	1,03 (1,02-1,05)	< 0,001
Sexo, varón			1,39 (0,96-2,01)	0,077
Sexo* IAMEST			0,46 (0,28-0,75)	0,002
PAS < 110 mmHg	1,81 (1,05-3,13)	0,034	1,59 (1,05-2,42)	0,03
FC, por 10 lat/min	1,10 (1,01-1,20)	0,032		
FC > 90 lat/min			1,67 (1,28-2,18)	< 0,001
Creatinina, mg/dl	1,22 (1,08-1,37)	0,002		
Creatinina > 1,3 mg/dl			1,87 (1,42-2,46)	< 0,001

FC: frecuencia cardíaca; IAMEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica; RR: riesgo relativo.

*Los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) no se presentan en la tabla para la variable tipo de infarto (IAMEST) debido a que ambos modelos fueron estratificados según ésta; de igual manera, la variable sexo como efecto principal fue omitida del modelo a los 30 días por la misma razón. Dicha estratificación obedece a que dichas variables no cumplan el supuesto de proporcionalidad.

Evento mayor ha sido definido como la ocurrencia de reinfarto o muerte de cualquier causa, cualquiera que ocurra primero.

cuantificada mediante el iCh está asociada a un aumento de la incidencia de mortalidad y/o reinfarto a los 30 días y a 1 año de seguimiento. Además, nuestros resultados confirman un incremento del poder discriminativo de los modelos (tanto a los 30 días como a 1 año) sobre la base de la comparación del índice C; su estabilidad y capacidad predictiva fue demostrada por una excelente concordancia entre el tiempo de supervivencia observado y el predicho por el modelo de Cox.

La comorbilidad asociada es un aspecto importante en el paciente con cardiopatía isquémica que influye no sólo en el pronóstico, sino también en el diagnóstico, la calidad de vida y la selección del tratamiento. Los instrumentos creados para cuantificar la severidad de la comorbilidad pueden clasificarse según método utilizado para la obtención de la información¹⁴. El índice de Kaplan-Feinstein y el iCh se derivan de la información primaria, es decir, la obtenida directamente del médico o la enfermera, o bien de la revisión de la historia clínica del paciente. La información secundaria es la obtenida de las bases de datos administrativas; en este grupo, por ejemplo, se incluyen las adaptaciones del iCh. Son escasas las publicaciones relacionadas con el papel de la comorbilidad en el paciente con IAM^{17-19,26}. El PREDICT¹⁹ y el Cooperative Cardiovascular Project (CCP)¹⁸ son 2 estudios observacionales recientes que han elaborado puntuaciones con fines pronósticos en pacientes con cardiopatía isquémica aguda, en cuya construcción se incluyen enti-

dades comórbidas. En el CCP¹⁸, la mortalidad global al año fue significativamente superior en pacientes con parámetros que describen un estado funcional disminuido (incontinencia e incapacidad para caminar) adicional a una enfermedad con reconocido valor pronóstico, como la enfermedad vascular periférica y la historia de insuficiencia cardíaca. Dentro de los componentes de la puntuación pronóstica del PREDICT score para la mortalidad postinfarto a los 6 años se incluye el iCh. Su relevancia como componente de esta puntuación pronóstica ha sido revisada por Singh et al²², que comparan la habilidad discriminativa del TIMI risk score frente al PREDICT score para predecir la mortalidad a largo plazo en pacientes postinfarto, observando una superioridad en el PREDICT score atribuida en gran medida a la inclusión del iCh en su diseño. Además de la ausencia del ajuste por comorbilidad en los modelos pronósticos, la actual estratificación del riesgo postinfarto se basa en la suma de puntuaciones pronósticas derivadas de los resultados de ensayos clínicos que difícilmente pueden extenderse a la población general⁸⁻¹². Además, algunos se sustentan en pruebas invasivas o no invasivas que no son accesibles a todos los enfermos^{6,27}.

El hecho de haber utilizado el iCh como indicador pronóstico independiente en nuestros resultados, tanto a corto como a largo plazo, corrobora indirectamente los hallazgos de Singh et al²² y Krumholz et al¹⁸ en el sentido de la necesidad de incluirlo como covariable y así obtener del modelo una capacidad predictiva ma-

yor. A esto se agrega la factibilidad en la obtención precoz de la información que forma parte del índice y la facilidad en la obtención de la suma final.

Para explicar la asociación encontrada entre el iCh y el mayor número de muertes y/o reinfartos, postulamos que podría deberse a que 8 de las variables utilizadas en la construcción del iCh son reconocidos factores de riesgo cardiovascular o entidades nosológicas con un sustrato patogénico aterosclerótico. Desde un punto de vista analítico, queremos recalcar la ventaja de utilizar un índice que agrupe estos componentes de riesgo cardiovascular en contraste con la utilización de dichas variables de forma individual: *a)* la introducción de un excesivo número de variables en un modelo multivariable hace difícil su calibración, perdiendo así valor clínico, y *b)* los efectos de multicolinealidad se hacen más marcados, con distorsión en los coeficientes de regresión, sus errores estándar y, muchas veces, con la inversión de la dirección del efecto correspondiente a dicho coeficiente.

Limitaciones

Reconocemos varias limitaciones: *a)* las inherentes a todo estudio observacional para conseguir un apropiado equilibrio entre la validez interna y la externa, y *b)* la ausencia de ajuste en los modelos multivariables por indicadores pronósticos de valor reconocido. Las variables obtenidas en la evolución ulterior del paciente, como la fracción de eyección, la coronariografía, etc., presentan el inconveniente de que sólo son aplicables a la población que sobrevive las primeras 24-48 h, y muchos de estos estudios se deciden sobre la base de la evolución clínica del enfermo. Por otro lado, la inclusión en nuestro análisis de 2 poblaciones heterogéneas, pacientes con IAMEST e IAMSEST, que difieren significativamente en cuanto a su fisiopatología, incidencia de complicaciones cardiovasculares y muerte a corto plazo²⁸, conllevaría en teoría la omisión de variables de ajuste específicas para cada tipo de IAM. A pesar de ello, justificamos la inclusión de estas 2 poblaciones, primero, por el aumento del poder estadístico para el análisis; segundo, porque forman parte de un mismo proceso subyacente (en el espectro continuo de la aterosclerosis), y tercero, por la comparabilidad, ya que la mayoría de los estudios observacionales en el IAM no hacen dicha separación^{11,17-19}. Por tanto, creemos que, de haber algún sesgo en nuestros resultados, no debe ser de una magnitud significativa para invalidarlos, debido a que hemos sido cuidadosos en la selección de nuestras covariables, para lo que utilizamos un criterio clínico, y nos basamos en los resultados de estudios publicados con una alta fiabilidad.

CONCLUSIONES

La comorbilidad presente al momento de un IAM,

cuantificada a través del iCh, es un factor pronóstico independiente de la incidencia de mortalidad total y/o reinfarto a 1 año de seguimiento; a los 30 días, dicha asociación fue significativa sólo para las categorías 2 y 3. Según nuestros hallazgos, sugerimos la realización de futuros estudios con el fin de corroborar el impacto de la comorbilidad en el pronóstico y en la selección de procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante un IAM. De ser así, el iCh complementaría a otras puntuaciones pronósticas ya establecidas en la estratificación de riesgo post-IAM, aunque cabe destacar que su efecto discriminativo se hace más prominente a partir del primer mes.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Beller GA. Are you ever too old to be risk stratified? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1399-401.
- Sala J, Marrugat J, Masia R, Elosua R, Rolfuz I, Pena A. Tasa de incidencia y mortalidad poblacional y hospitalaria del IAM en los mayores de 74 años en Gerona [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(Supl 2):71.
- Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, Barron HV, Radford MJ, Parsons LS, et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-I study. *Am Heart J* 2003;146:839-47.
- Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003;146:250-7.
- Alexander KP, Galanos AN, Jollis JG, Stafford JA, Peterson ED. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients. *Am Heart J* 2001;142:37-42.
- Barakat K, Wilkinson P, Deane A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:955-9.
- 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.
- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, De Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.
- 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.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results

- from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
13. Harboun M, Ankri J. Indices de comorbidité: revue de la littérature et application aux études des populations «âgées». *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:287-98.
 14. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
 15. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:478-85.
 16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 17. Krumholz HM, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Chen YT, Marciniak TA. Comparing AMI mortality among hospitals in patients 65 years of age and older: evaluating methods of risk adjustment. *Circulation* 1999;99:2986-92.
 18. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:453-9.
 19. Jacobs DR Jr, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation* 1999;100:599-607.
 20. 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.
 21. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-30.
 22. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation* 2002;106:2309-14.
 23. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:576-82.
 24. Ambler G, Brady AR, Royston P. Simplifying a prognostic model: a simulation study based on clinical data. *Stat Med* 2002;21:3803-22.
 25. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
 26. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
 27. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561-82.
 28. Fumman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1571-80.

b. *Recuento Leucocitario.*

- **Nunez J**, Facila L, Llacer A, Sanchis J, Bodi V, Bertomeu V, Sanjuan R, Blasco ML, Consuegra L, Bosch MJ, Chorro FJ. Valor Pronóstico del Recuento Leucocitario en el Infarto Agudo de Miocardio. Mortalidad a Largo Plazo. Rev Esp Cardiol. 2005;58:631-9.

- **Nunez JE**, Nunez E, Bertomeu V, Facila L, Sanchis J, Bodi V, Sanjuan R, Blasco ML, Martinez A, Llacer A. Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. Heart. 2005;91:1094-5.

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

Julio Núñez^a, Lorenzo Fácila^a, Àngel Llàcer^a, Juan Sanchís^a, Vicent Bodí^a, Vicente Bertomeu^a, Rafael Sanjuán^b, María L. Blasco^b, Luciano Consuegra^a, María J. Bosch^a y Francisco J. Chorro^a

^aServei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València. Valencia.

^bUnidad Coronaria. Hospital Clínic i Universitari. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Publicaciones recientes respaldan el papel pronóstico del recuento leucocitario (RL) en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). El objetivo de este trabajo fue determinar el valor predictivo atribuible al RL, con independencia de otras variables de contrastado valor pronóstico, para predecir mortalidad a largo plazo en pacientes con IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y con elevación del segmento ST (IAMEST).

Pacientes y método. Analizamos a 1.118 pacientes admitidos de forma consecutiva con el diagnóstico de IAM (IAMSEST = 569; IAMEST = 549). El RL se obtuvo en la primera determinación analítica. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para determinar el grado de asociación entre el RL y la mortalidad total para ambos tipos de IAM. La mediana de seguimiento fue de 10 ± 2 meses. El RL se incluyó en ambos modelos categorizado en los siguientes puntos de corte ($\times 10^3$ células/ml): < 10 (RL1); 10-14,9 (RL2) y ≥ 15 (RL3).

Resultados. Durante el seguimiento se registraron 105 muertes (18,5%) en pacientes con IAMSEST y 109 (19,9%) con IAMEST. Las *hazard ratio* ajustadas para las categorías RL2 y RL3 frente a RL1 en el grupo con IAMSEST fueron: 1,61 (1,03-2,51; $p = 0,036$) y 2,07 (1,08-3,94; $p = 0,027$), y en el IAMEST: 2,22 (1,35-3,63; $p = 0,002$) y 2,07 (1,13-3,76; $p = 0,017$), respectivamente.

Conclusiones. El RL determinado en las primeras horas de un IAM demostró ser un predictor independiente de otras variables de contrastado valor pronóstico para predecir la mortalidad total a largo plazo en el IAMSEST y el IAMEST.

Palabras clave. *Infarto agudo de miocardio. Recuento leucocitario. Mortalidad.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 615-7

Prognostic Value of White Blood Cell Count in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Mortality

Introduction and objectives. Although traditionally an elevated white blood cell count (WBC), an indicator of systemic inflammation, has been accepted as part of the healing response following acute myocardial infarction (AMI), it has frequently been shown to be a predictor of adverse cardiovascular events. The present study was designed to assess the association between WBC and long-term mortality in AMI patients either with ST-segment elevation (STEMI) or without ST-segment elevation (non-STEMI).

Patients and method. The study included 1118 consecutive patients who were admitted with the diagnosis of AMI: 569 non-STEMI and 549 STEMI. The WBC was measured in the 24 hours following admission. Patients were divided into 3 groups: WBC1 (count, $<10 \times 10^3$ cells/mL), WBC2 (count, $10-14.9 \times 10^3$ cells/mL), and WBC3 (count, $\geq 15 \times 10^3$ cells/mL). All-cause mortality was recorded during a median follow-up period of 10 ± 2 months. The relationship between WBC and mortality was assessed by Cox regression analysis for both types of AMI.

Results. Long-term mortality during follow-up was 18.5% in non-STEMI patients and 19.9% in STEMI patients. In non-STEMI patients, the adjusted hazard ratios for those in the WBC3 and WBC2 groups compared with those in the WBC1 group were 2.07 (1.08-3.94; $P = .027$) and 1.61 (1.03-2.51; $P = .036$), respectively. The corresponding figures in STEMI patients were 2.07 (1.13-3.76; $P = .017$) and 2.22 (1.35-3.63; $P = .002$), respectively.

Conclusions. WBC on admission was an independent predictor of long-term mortality in both non-STEMI and STEMI patients.

Key words: *Acute myocardial infarction. Leukocyte count. Mortality.*

Este trabajo ha sido financiado mediante una beca RECAVA-FIS.

Correspondencia: Dr. J. Núñez Villota.
Servei de Cardiologia. Hospital Clínic Universitari.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: yulnunez@gmail.com

Recibido el 17 de diciembre de 2004.
Aceptado para su publicación el 17 de marzo de 2005.

Full English text available at: www.revvespcardiol.org

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
IAMEST: infarto con elevación del segmento ST.
IAMSEST: infarto sin elevación del segmento ST.
RL: recuento leucocitario.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años es creciente la evidencia científica que avala el papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis y en la patogenia de la trombosis coronaria¹⁻⁴. Estudios recientes muestran que la elevación de ciertos marcadores inflamatorios se asocian con un mayor número de complicaciones cardiovasculares y muerte, tanto a corto como a largo plazo, en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA)⁵⁻¹⁰; sin embargo, la accesibilidad a la mayoría de estos marcadores no es universal, su coste es elevado y su obtención no suele ser inmediata. Por ello, su utilidad en la práctica clínica habitual es limitada.

Diversas publicaciones muestran que un recuento leucocitario (RL) elevado se asocia con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y mortalidad global en la población general¹¹⁻¹⁷. Trabajos recientes avalan el valor pronóstico del RL como predictor de desarrollo de insuficiencia cardíaca y mortalidad a corto y largo plazo tras un SCA¹⁸⁻²⁷, y particularmente tras un infarto agudo de miocardio (IAM)^{18-25,27}. Sin embargo, los datos disponibles en la bibliografía científica al respecto en población no seleccionada, con un seguimiento a largo plazo y utilizando la nueva definición de IAM son mucho más limitados²⁸.

El objetivo de este trabajo fue determinar el grado de asociación entre el RL determinado en el momento del ingreso y la mortalidad global a largo plazo en pacientes con IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y con elevación del segmento ST (IAMEST).

PACIENTES Y MÉTODO

Grupo de estudio y protocolo de actuación

Se analizó de forma prospectiva a 1.118 pacientes que fueron ingresados consecutivamente del 1 de noviembre de 2000 al 28 de febrero de 2003 en nuestro centro hospitalario con el diagnóstico de IAM. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los cambios documentados en el segmento ST del electrocardiograma presentes en el momento del ingreso: 569 pacientes con IAMSEST y 549 pacientes con IAMEST. Sobre la base de esta estratificación se delinearon las pautas terapéuticas. Los criterios de in-

clusión fueron los del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón²⁹. Para el IAMEST, como criterio enzimático indicador de necrosis se aceptó una elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (troponina I > 1 ng/ml); los criterios electrocardiográficos fueron definidos como nueva elevación del segmento ST en el punto J de por lo menos 0,2 mV en V1, V2 y V3 y 0,1 mV en el resto de las derivaciones y en, al menos, 2 derivaciones contiguas ocurridas durante las primeras 24 h del inicio de los síntomas. También se incluyó a los pacientes con nueva elevación del segmento ST en el electrocardiograma de presentación asociada con un episodio reciente de dolor torácico y en los que, debido a una muerte precoz, no fue posible obtener determinaciones de marcadores de necrosis miocárdica o, si fueron obtenidos, no alcanzaron los valores indicativos de necrosis miocárdica³⁰. Se definió el IAMSEST cuando se producía una elevación de marcadores de necrosis miocárdica (ya descritos para el IAMEST) y una de las siguientes circunstancias: síntomas isquémicos o alteraciones del segmento ST (excepto el ascenso persistente del segmento ST). La estrategia de tratamiento para cada tipo de IAM fue acorde con lo establecido por las guías de actuación nacionales e internacionales en cada momento^{29,31}. La indicación de estudio invasivo y revascularización se dejó en manos del cardiólogo responsable. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes había sido trasladado de otros centros por su mala evolución clínica. Se excluyó del trabajo a todos los pacientes con enfermedad infecciosa, inflamatoria sistémica o hematológica evidente en el momento del ingreso.

Variables incluidas en el estudio

Las variables analizadas en ambos tipos de IAM se obtuvieron en el momento del ingreso y durante las primeras 24 h del ingreso hospitalario.

Se registraron las variables edad, sexo, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, antecedentes familiares y personales de cardiopatía isquémica, revascularización percutánea y quirúrgica; presión arterial sistólica y grado Killip en el momento del ingreso; desviación del segmento ST (> 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas) y número de derivaciones implicadas; creatinina sérica (mg/dl) y RL (10×10^3 células/ml). En el IAMSEST se determinó la concentración máxima de troponina I (ng/ml) y en el IAMEST, además, la frecuencia cardíaca, el bloqueo de rama izquierda de nueva aparición, los episodios de taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular las primeras 24 h, localización del IAM, trombólisis y criterios electrocardiográficos de reperfusión (descenso del segmento ST al menos un 50% a los 90 min tras la trombólisis).

Definición de eventos y seguimiento

Se definió como evento la aparición de muerte de cualquier origen durante la evolución con un seguimiento máximo de 2 años en la población superviviente (mediana en la población total de 10 ± 2 meses). El seguimiento se realizó en las consultas externas de nuestro centro hospitalario o mediante contacto telefónico por el personal médico de la institución.

Análisis estadístico

El RL obtenido en el momento del ingreso del paciente fue categorizado en las siguientes 3 categorías (10×10^3 células/ml): RL1 < 10, RL2 = 10-14,9 y RL3 > 15. Los puntos de corte fueron escogidos según trabajos previos^{18-20,25}.

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y se compararon entre las 3 categorías del RL mediante ANOVA; en ausencia de distribución gaussiana, las variables cuantitativas se expresaron como mediana (rango intercuartílico) y para su comparación se utilizó el procedimiento de Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de la χ^2 . La mortalidad acumulada en cada categoría del RL se presentó mediante las curvas de Kaplan-Meier y sus diferencias se contrastaron mediante el test Peto-Peto-Prentice. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para los análisis multivariantes. Los modelos multivariantes fueron construidos

con variables obtenidas de manera sistemática en todos los pacientes durante las primeras 24 h de ingreso, e independientemente para cada tipo de infarto. Se incluyeron las variables de reconocido valor pronóstico en la bibliografía médica y con independencia de su significación estadística; las variables que no fueron consideradas según el criterio anterior se incluyeron sólo si, en el análisis bivariante, esa variable hubiese presentado una $p < 0,20$. Una vez establecidos los modelos iniciales se procedió a su simplificación mediante la estrategia de exclusión secuencial *stepdown*. El supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado mediante el análisis de los «residuos de Schoenfeld» y la forma funcional de las variables cuantitativas (relación log-lineal) fue determinada mediante «polinomios fraccionados»³². El poder discriminativo de los modelos ajustados fue evaluado mediante el índice C de Harrell para datos censurados. Los coeficientes estimados fueron expresados como *hazard ratio* (HR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). En todos los casos se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA 8.2.

RESULTADOS

Características basales del grupo de estudio

EL RL en nuestra población tuvo un rango desde $3,1 \times 10^3$ a 35×10^3 células/ml. La mediana en toda la

TABLA 1. Características de la población en el momento del ingreso y mortalidad global a corto plazo, estratificadas según las categorías del recuento leucocitario en el momento del ingreso. IAMSEST

	Recuento leucocitario (células/ml)			p ^a
	< 10×10^3 (n = 358)	10-14,9 $\times 10^3$ (n = 176)	> 15×10^3 (n = 35)	
Edad > 65 años (%)	69,55	65,91	74,29	0,531
Varón (%)	69,5	58,5	51,3	0,009
Hipertensión (%)	63,7	69,3	68,7	0,408
Dislipemia (%)	40,5	36,4	54,3	0,137
Diabetes mellitus (%)	27,9	45,4	60	< 0,001
Tabaquismo (%)	22,3	24,4	25,7	0,810
Historia familiar de cardiopatía isquémica (%)	8,7	5,8	2,9	0,266
Antecedentes de cardiopatía isquémica (%)	39,4	35,8	40	0,709
Antecedentes de ACTP (%)	5	2,7	8,5	0,201
Antecedentes de revascularización quirúrgica (%)	4,8	4	8,6	0,506
Killip > 2 (%)	5,6	11,4	28,6	< 0,001
PAS < 100 mmHg (%)	3,4	6,8	5,7	0,186
Descenso del segmento ST (%)	32,6	39	37,5	0,353
Creatinina sérica (mg/dl)	1,2 \pm 0,7	1,5 \pm 1,3	1,4 \pm 0,8	0,023
Troponina I (ng/ml)	15 \pm 25,4	22,6 \pm 28,8	35,6 \pm 31,9	< 0,001
Mortalidad intrahospitalaria (%)	4,2	12,5	14,3	0,001
Mortalidad a 30 días (%)	4,75	13,1	17,1	0,001

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar.

^aValor de p significativo para la tendencia lineal.

TABLA 2. Características de la población en el momento del ingreso y mortalidad global a corto plazo, estratificadas según las categorías del recuento leucocitario en el momento del ingreso. IAMEST

	Recuento leucocitario (células/ml)			p ^a
	< 10 × 10 ⁹ (n = 228)	10-14,9 × 10 ⁹ (n = 239)	> 15 × 10 ⁹ (n = 82)	
Edad > 65 años (%)	62,7	45,2	52,4	< 0,001
Varón (%)	70,6	76,6	68,2	0,211
Hipertensión (%)	60,5	52,7	54,9	0,227
Dislipemia (%)	42,1	36,5	42,7	0,281
Diabetes mellitus (%)	31,6	38,5	35,4	0,290
Tabaquismo (%)	32	50,2	41,5	< 0,001
Historia familiar de cardiopatía isquémica (%)	7,9	8,9	9,8	0,854
Antecedentes de cardiopatía isquémica (%)	24,6	19,2	13,4	0,041
Antecedentes de ACTP (%)	3	3,3	2,4	0,919
Antecedentes de revascularización quirúrgica (%)	0,88	1,6	1,2	0,517
Killip > 2 (%)	10,1	11,7	36,6	< 0,001
PAS < 100 mmHg (%)	11,8	15,1	22	0,021
FC > 100 lat/min (%)	10,5	11,9	30,5	< 0,001
Número de derivaciones con ascenso del segmento ST	3,9 ± 1,6	4,1 ± 1,6	4,5 ± 2	0,012
IAM con onda Q (%)	76,7	85,4	92	0,005
TV/FV (%)	7	16,4	15,6	0,006
Trombólisis (%)	44,8	51,5	52,4	0,275
Reperusión (%)	45,6	42	33,3	0,031
Creatinina, mg/dl	1,2 ± 1,2	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,5	0,221
Mortalidad intrahospitalaria (%)	7,9	14,2	25,6	< 0,001
Mortalidad a 30 días (%)	7,9	14,2	25,6	< 0,001

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; FC: frecuencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica; TV/FV: episodio de taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular las primeras 24 h. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

^aValor de p significativo para la tendencia lineal.

población fue de 9.800 células/ml, con un rango intercuartílico de 7,8-12,5 × 10³ células/ml. Las características clínicas y demográficas basales se estratificaron en función de las categorías preestablecidas del RL y para cada tipo de IAM por separado (tablas 1 y 2).

IAMSEST

La distribución de la población que se iba a estudiar entre las categorías contempladas del RL fueron: RL1 = 358 (62,9%), RL2 = 176 (30,9%) y RL3 = 35 (6,2%). La edad media de estos pacientes fue 70 ± 12,1 años y el 65% fueron varones. La proporción de diabetes mellitus, grado Killip > 2 y troponina I > 1 ng/ml aumentó monótonicamente desde la categoría inferior hasta la superior del RL, mientras que la relación fue inversamente proporcional en el porcentaje de varones. No se observaron otras diferencias significativas en otras variables de estudio (tabla 1).

IAMEST

La distribución entre las categorías contempladas del RL fue RL1 = 228 (41,5%), RL2 = 239 (43,5%), RL3 = 82 (14,9%) para este tipo de IAM. La edad media de estos pacientes fue de 65 ± 13 años y el 72,9% fueron varones. En este tipo de IAM, la proporción de

fumadores activos, el grado Killip > 2 en el momento del ingreso, la frecuencia cardíaca > 100 lat/min, la presión arterial sistólica < 100 mmHg, la presencia de algún episodio de taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular durante las primeras 24 h, el número de derivaciones con elevación del segmento ST y la aparición de nuevas ondas Q aumentaron de manera proporcional desde la categoría RL1 a la RL3, mientras que esta relación fue inversamente proporcional en los > 65 años, los que tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y en los sujetos con criterios electrocardiográficos de reperusión (tabla 2).

Recuento leucocitario y mortalidad global

Durante el seguimiento se registraron 214 fallecimientos (19,1%): 105 (18,5%) en pacientes con IAMSEST y 109 (19,9%) en pacientes con IAMEST.

En el análisis bivariable se observa que la mortalidad a corto (tablas 1 y 2) y a largo plazo aumenta proporcionalmente en las categorías preestablecidas del RL para ambos tipos de IAM (tabla 3 y 4). En las curvas de Kaplan-Meier se puede identificar que las curvas de mortalidad para las categorías contempladas del RL se separan desde los primeros momentos, especialmente en los pacientes con IAMEST (fig. 1B), y que estas diferencias persisten o incluso se incremen-

TABLA 3. Predictores de mortalidad en el IAMSEST. Análisis bivariante

	Análisis bivariante (n = 569)		p
	Si	No	
Edad > 65 años (%)	24,3	5,6	< 0,001
Varón (%)	17,3	20,6	0,332
HTA (%)	19,5	16,4	0,364
Diabetes mellitus (%)	27,3	13,6	< 0,001
Dislipemia (%)	13,2	21,9	0,008
Tabaquismo (%)	9,8	21,1	0,004
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (%)	7,1	19,3	0,05
Antecedentes de cardiopatía isquémica (%)	22,9	15,7	0,03
Antecedentes de ACTP (%)	12,5	18,7	0,442
Antecedentes de cirugía de revascularización (%)	18,5	18,4	0,993
Killip > 2 (%)	46	15,8	< 0,001
PAS ≤ 100 mmHg (%)	30,7	17,8	0,097
Descenso del segmento ST (%)	18,7	16,6	0,541
Cr > 1,4 mg/dl (%)	43	12,8	< 0,001
Troponina I > 10 ng/ml (%)	23,7	14,5	0,005
Categorías del recuento leucocitario (× 10 ³ células/ml)			< 0,001
RL1: < 10 (%)	12,8	27,9	
RL2: 10-14,9 (%)	25,6	15,2	
RL3: > 15 (%)	40	17	

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; Cr: creatinina sérica; HTA: antecedentes de hipertensión arterial; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica; RL: recuento leucocitario.

tan durante la evolución (fig. 1 A y B) para ambos tipos de IAM.

IAMSEST

En el análisis multivariable final sobre los pacientes con este tipo de IAM, tras incluir en el estudio únicamente covariables obtenidas en las primeras 24 h del inicio de los síntomas (fig. 2A), se observa que los pacientes incluidos en la categoría RL2 y RL3 tienen un riesgo de mortalidad a largo plazo 1,61 (1,03-2,51; p = 0,036) y 2,07 (1,08-3,94; p = 0,027) veces superior, respectivamente, al de los pacientes con un RL1, como se detalla en la figura 2A. En el análisis de la forma funcional de la variable (polinomios fraccionados) destaca que el riesgo de mortalidad atribuible al RL empieza a partir de 10×10^3 células/ml y se incrementa de manera lineal a partir de esta cifra (fig. 3A). El índice C del modelo multivariable para este tipo de IAM fue de 0,80.

IAMEST

En el modelo multivariable final sobre la totalidad de la muestra destaca que los individuos incluidos en

TABLA 4. Predictores de mortalidad en el IAMEST. Análisis bivariante

	Análisis bivariante (n = 549)		p
	Si	No	
Edad 65 años (%)	32,3	5,5	< 0,001
Varón (%)	15,5	31,5	< 0,001
HTA (%)	23	15,8	0,037
Diabetes mellitus (%)	23,3	17,9	0,134
Dislipemia (%)	17,1	21,6	0,197
Tabaquismo (%)	8,8	27,6	< 0,001
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (%)	8,5	21,1	0,039
Antecedentes de cardiopatía isquémica (%)	23,9	18,8	0,227
Antecedentes de ACTP (%)	5,9	20,3	0,142
Antecedentes de cirugía de revascularización (%)	16,7	16,9	0,844
Killip > 2 (%)	61,7	12,6	< 0,001
PAS ≤ 100 mmHg (%)	40,7	16,2	< 0,001
FC > 100 lat/min (%)	42,1	16,3	< 0,001
BRIHH complicado (%)	59,3	17,8	< 0,001
> 3 derivaciones con elevación del segmento ST, media ± DE			0,061
Precordiales (%)	21,4	16,8	0,195
TV/FV (%)	27,9	18,6	0,070
Cr > 1,4 mg/dl (%)	51,9	14,5	< 0,001
Reperusión (%)	6,9	28,8	< 0,001
Categorías del recuento leucocitario (× 10 ³ células/ml)			< 0,001
RL1: < 10 (%)	12,7	18,4	
RL2: 10-14,9 (%)	21,3	17,4	
RL3: > 15 (%)	35,4	17,1	

ACTP: angioplastia transluminal percutánea; BRIHH: bloqueo completo de rama izquierda; Cr: creatinina sérica; HTA: antecedentes de hipertensión arterial; IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica; RL: recuento leucocitario; TV/FV: taquicardia sostenida/fibrilación ventricular.

las categorías RL2 y RL3 tuvieron un riesgo de mortalidad ajustado 2,22 (1,35-3,63; p = 0,002) y 2,07 (1,13-3,76; p = 0,017) veces superior que los pacientes en la categoría RL1 (fig. 2A). En el análisis de la forma funcional de la variable observamos que el riesgo de mortalidad atribuible al RL empieza a partir de una cifra ligeramente $> 10 \times 10^3$ células/ml; sin embargo, en el examen visual de la figura 3B se observa que esta pendiente de riesgo presenta un discreto aplanamiento a partir de esta cifra. El índice C del modelo en estos casos fue de 0,85.

DISCUSIÓN

Desde una perspectiva encuadrada en una estratificación temprana de riesgo, este trabajo muestra cómo el RL determinado en las primeras horas de un IAM es un predictor independiente de otras variables de reconocido valor pronóstico para predecir mortalidad a largo plazo en ambos tipos de IAM.

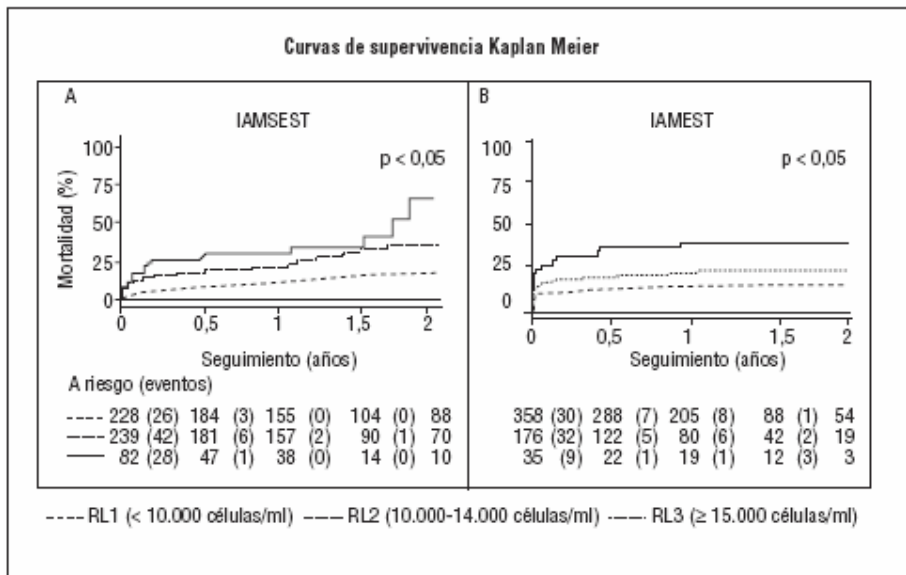


Fig. 1. Diferencias significativas en las proporciones de mortalidad global entre las categorías del recuento leucocitario por el método de Kaplan-Meier, para el IAMSEST (A) y para el IAMEST (B). RL: recuento leucocitario; IAMEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo con elevación del segmento ST.

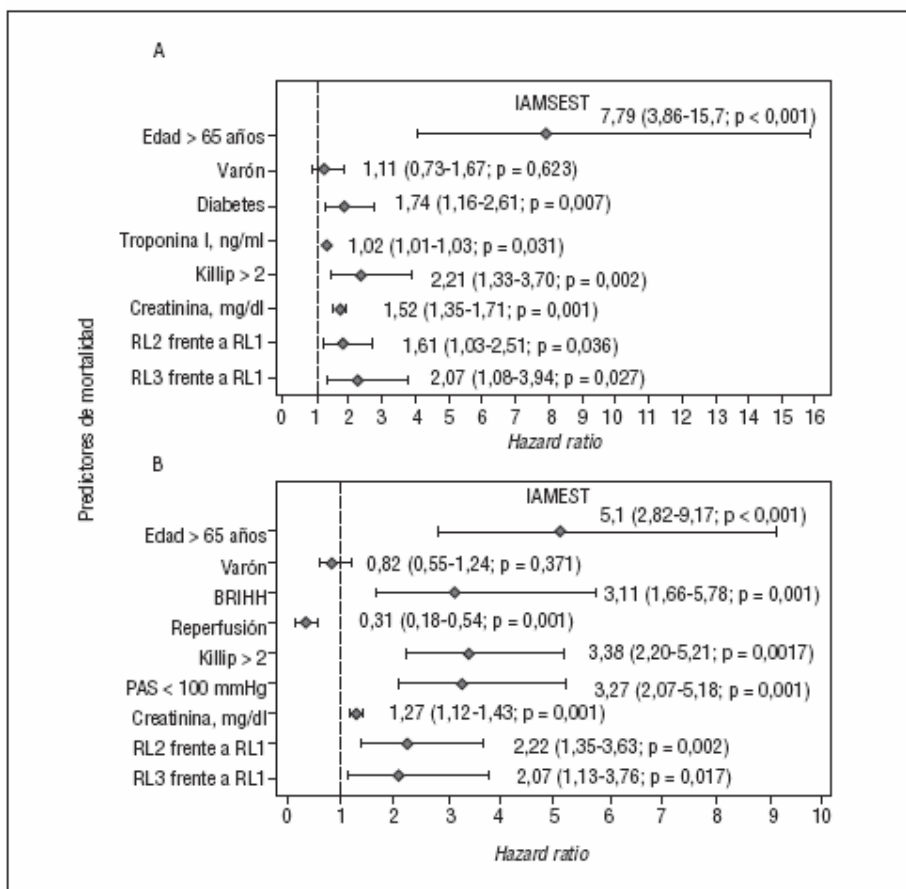


Fig. 2. Predictores de mortalidad global. Análisis multivariable para el IAMSEST (A) para el IAMEST (B). RL1: recuento leucocitario < 10×10^3 células/ml; RL2: recuento leucocitario 10-14,9 $\times 10^3$ células/ml; RL3: recuento leucocitario > 15×10^3 células/ml; IAMEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo con elevación del segmento ST.

En la bibliografía se dispone de creciente información que avala el poder pronóstico de los marcadores inflamatorios en el amplio espectro clínico de la enferme-

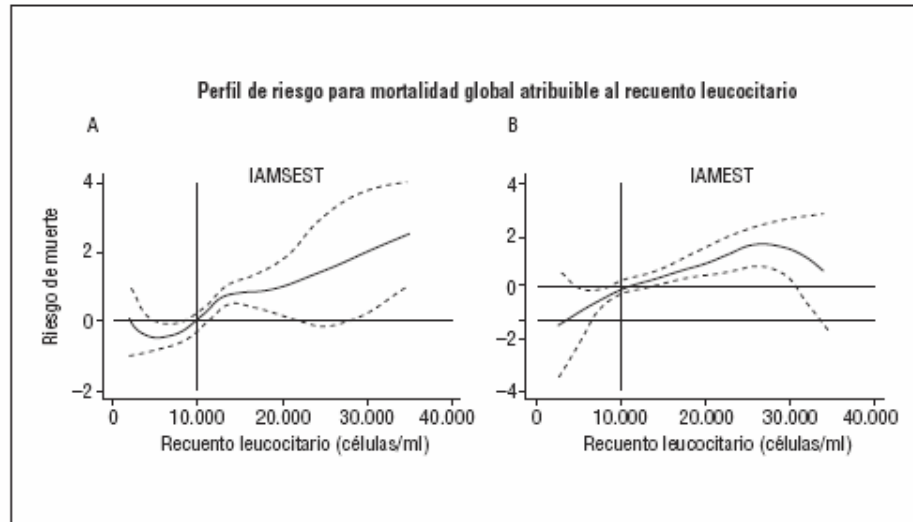
dad aterosclerótica: desde su papel en la patogenia de la placa hasta su importancia como cuantificadores de la respuesta inflamatoria en el seno de un IAM¹⁻¹⁰.

Fig. 3. Perfil de riesgo de mortalidad global a largo plazo atribuible al recuento leucocitario en el IAMSEST (A) y en el IAMEST (B).

Perfil de riesgo ajustado por edad, sexo, diabetes mellitus, concentraciones máximas de troponina I, clase Killip > 2 y creatinina sérica para el IAMSEST.

Perfil de riesgo ajustado por edad, sexo, bloqueo de rama izquierda del haz de His complicado, criterios electrocardiográficos de reperusión, clase Killip > 2, presión arterial sistólica < 100 mmHg y creatinina sérica para el IAMEST.

IAMEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo con elevación del segmento ST.



El RL basal se asocia con aumento en la incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad en la población general en amplios estudios epidemiológicos¹¹⁻¹⁷, y el potencial poder pronóstico atribuible al RL determinado en fase aguda de un IAM para predecir complicaciones posteriores a éste es un tema de interés científico actual. En este sentido, en trabajos recientes se respalda la asociación entre un RL elevado y un mayor número de complicaciones tras un IAM, particularmente una mayor incidencia de desarrollo de insuficiencia cardíaca y mortalidad a corto y largo plazo¹⁸⁻²⁸.

Se han propuesto numerosos mecanismos en un intento de explicar esta asociación: resistencia a la terapia trombolítica por alteración en la microcirculación³³, estado hipercoagulable³⁴, no reflujo mediado por leucocitos³⁵, cardiotoxicidad indirecta mediada por citocinas proinflamatorias³⁶, promotores de la lesión por isquemia/reperusión³⁷ y mayor extensión del IAM. Con respecto a este último punto hay que destacar que la respuesta leucocitaria que ocurre tras un IAM es un componente central de la respuesta inflamatoria-reparativa que se pone en marcha para reemplazar el tejido necrótico por tejido cicatrizal. Esto llevaría a especular que a mayor grado de necrosis mayor respuesta leucocitaria. Esta aseveración se basa en estudios experimentales que muestran una relación directa entre la extensión de la necrosis y el grado de leucocitosis, tanto sistémica como local^{38,39}. Además, la depleción de neutrófilos en modelos animales a los que se les realiza una oclusión coronaria ha resultado en disminuciones significativas en el tamaño del infarto y en la magnitud de la lesión por reperusión^{40,41}. En el ámbito clínico, la extensión del IAM es de alguna manera estimada mediante parámetros indirectos, de esta manera son diversas las publicaciones que relacionan el valor del RL con variables asociadas con el tamaño del IAM: como el desarrollo de insuficiencia

cardíaca^{18,20,23,26,27}, correlaciones significativas con el pico de isoenzima MB de la creatinina (CK-MB)¹⁸⁻¹⁹ o con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo²¹. En nuestra muestra se observó un incremento monótono entre las categorías del RL y la variable Killip > 2 y PAS < 100 mmHg en ambos tipos de IAM, de manera particular en el IAMEST, hecho que de manera indirecta respalda la asociación entre el RL y la extensión del IAM. En el análisis de la forma funcional del RL dentro de cada modelo multivariable destacan: a) el nivel del RL donde empieza incrementarse el riesgo se centra en los 2 tipos de IAM en una cifra cercana a 10×10^3 células/ml, lo que sugiere que es un punto al menos contemplable para la categorización, y b) la pendiente de riesgo en el IAMEST es menor que en el IAMSEST (fig. 3), lo que podría explicarse por el mayor impacto pronóstico de variables de perfil hemodinámico en el IAMEST (clase Killip y PAS) en comparación con el IAMSEST, como se puede apreciar en los análisis multivariables para cada tipo de IAM (tablas 3 y 4). Este hecho sugiere la presencia de cierto grado de colinealidad entre el RL y las variables relacionadas con la extensión del infarto, sobre todo en el IAMEST. Esta asociación es menor en el IAMSEST, lo que sugiere que el RL en estos pacientes podría estar relacionado con el RL basal y, así, ser un indicador válido del «grado de inflamación sistémica».

No obstante, en nuestra muestra, a pesar de ajustar por las covariables relacionadas con el tamaño del IAM, el RL se muestra como una variable predictora independiente de mortalidad a largo plazo, hecho que sugiere cierta evidencia indirecta del papel independiente que desempeña el RL en la patogenia de las complicaciones post-IAM.

Entendemos que, a la vista de nuestros resultados, el RL es una herramienta bioquímica de gran interés en

la estratificación de riesgo en los pacientes con ambos tipos de IAM, destacando a su favor las siguientes características logísticas:

1. Su determinación en el IAM es sistemática: los protocolos de actuación y las guías de actuación clínica vigentes recomiendan la realización de un hemograma básico ante un dolor torácico de perfil coronario.

2. Se encuentra ampliamente disponible.

3. Se obtiene de manera precoz: la determinación del RL en un paciente con IAM se produce las primeras horas y en cualquier área de urgencias, a diferencia de otros marcadores inflamatorios que necesitan de reactivos no usualmente disponibles en un laboratorio de urgencias.

4. Su coste económico es reducido y, dado que es una determinación sistemática, no supone un coste añadido a los procedimientos actuales.

Limitaciones

Limitaciones inherentes al diseño del estudio fueron: *a)* las propias de todo estudio observacional debido a la dificultad para incluir variables de valor pronóstico desconocidas o no recogidas en nuestro registro; *b)* en ausencia del recuento diferencial de los leucocitos en el momento del ingreso, no se puede determinar si el valor pronóstico del RL depende de alguno de sus componentes (como los neutrófilos), y *c)* la inclusión de variables accesibles en las primeras 24 horas de la hospitalización del paciente impide el ajuste por otras variables de reconocido valor pronóstico que usualmente se obtienen durante el curso de la hospitalización, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

CONCLUSIONES

El RL determinado en el momento del ingreso en pacientes con IAMSEST e IAMEST demostró estar asociado con la mortalidad a largo plazo, de forma independiente de otras variables de reconocido valor pronóstico; por ello, consideramos que es una herramienta biológica útil y ampliamente disponible para discriminar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
2. Robbins M, Topol EJ. Inflammation in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:130-42.
3. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.

4. Sanchís J, Bodí V, Llàcer A, Fàcila L, Martínez-Brotons A, Insa L, et al. Relación de los valores de proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:382-7.
5. Bodí V, Sanchís J, Llàcer A, Fàcila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Indicadores pronósticos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:857-64.
6. Bodí V, Fàcila L, Sanchís J, Llàcer A, Núñez J, Mainar L, et al. 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 reactivos de fase aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:823-30.
7. 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.
8. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002;105:1412-5.
9. Bodí V, Sanchís J, Llàcer A, Fàcila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Valor independiente de la proteína C reactiva para predecir acontecimientos adversos al primer mes y al año en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. *Med Clin (Barc)*. 2004;122: 248-52.
10. Sanchís J, Bodí V, Llàcer A, Núñez J, Fàcila 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.
11. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol*. 1999;84:252-7.
12. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA*. 1987;257: 2318-24.
13. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, et al. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol*. 1996;143: 1107-15.
14. Zolotar JB. Re: leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol*. 1983;118:611-2.
15. Ensrud K, Grimm RH Jr. The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *Am Heart J*. 1992;124:207-13.
16. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA*. 1985;254:1932-7.
17. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in african-american and white men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:758-64.
18. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*. 2000;102:2329-34.
19. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients ≥ 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1654-61.
20. 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.

21. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1761-8.
22. 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.
23. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:368-72.
24. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, et al. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003;92:136-40.
25. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation. *Heart.* 2003;89:389-92.
26. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;139:94-100.
27. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2004;147:42-8.
28. Hung MJ, Cheng WJ. Comparison of white blood cell counts in acute myocardial infarction patients with significant *versus* insignificant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;91:1339-42.
29. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.
30. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2114-30.
31. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:919-56.
32. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1999;28:964-74.
33. Wong CK, French JK, Gao W, White HD. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of Thrombolysis In Myocardial Infarction-3 flow after streptokinase. *Am Heart J.* 2003;145:95-102.
34. 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.
35. 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:H314-23.
36. 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.
37. 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.
38. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol.* 1990;52:561-76.
39. Chatelain P, Latour JG, Tran D, De Lorgeril M, Dupras G, Bourassa M. Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts: relation with extent of injury and effect of reperfusion. *Circulation.* 1987;75:1083-90.
40. Jolly SR, Kane WJ, Hook BG, Abrams GD, Kunkel SL, Lucchesi BR. Reduction of myocardial infarct size by neutrophil depletion: effect of duration of occlusion. *Am Heart J.* 1986;112:682-90.
41. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation.* 1983;67:1016-23.

SCIENTIFIC LETTER

Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation

J E Núñez, E Núñez, V Bertomeu, L Fácila, J Sanchis, V Bodí, R Sanjuán, M L Blasco, Á Martínez, Á Llacer

Heart 2005;91:1094–1095. doi: 10.1136/hrt.2004.043174

In the setting of an acute myocardial infarction (AMI), elevated white blood cell count (WBC-C) has been associated with adverse cardiovascular events^{1–3} implying not only a purely reparative physiological role, but a pathologic one. Therefore, WBC-C has recently drawn the attention of researchers as a potential stratification tool because of its simplicity, cost effectiveness, and wide availability. The present study was designed to determine the independent predictive value of WBC-C on mortality at 30 days and one year after ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

METHODS

We studied a cohort of 515 consecutive patients admitted to our centre with STEMI from October 2000 to February 2003. STEMI was defined based on the criteria established by the American College of Cardiology and European Society of Cardiology. Total WBC-C ($\times 10^9/l$) was obtained in the emergency department within the first 24 hours of symptom onset. The treatment allocated to each patient, was individualised following established guidelines. The decision for surgical or percutaneous revascularisation was guided by the presence of ominous symptoms, like recurrent angina, severe heart failure, or a positive stress test at discharge. Death for any cause was selected as a main end point and ascertained either during hospitalisation, contacting patient/family by telephone, or by routine clinic visits.

Multiple linear regression analysis was used to explore the degree of association between WBC-C and those variables that traditionally have been associated with poor prognosis after STEMI. Cox regression analysis was used to calculate the crude, as well as the adjusted, incidence rates and hazard ratios (HR) with their respective 95% confidence intervals (95% CI).

The linearity assumption for continuous variables was assessed with proportional hazards additive model (GAM). In the absence of known biological evidence supporting a particular threshold along the continuum in the WBC-C, the GAM plot was also used as a criterion for variable categorisation.

RESULTS

At a median follow up of one year (interquartile range (IQ) range = 0.6), a total of 99 deaths were identified; the proportion of deaths across the WBC-C increases steadily at 30 days as well as at one year. The univariate and multivariate adjusted risk trajectory between WBC-C and the log hazard ratio is depicted in fig 1. In multivariate analysis the association is monotonically positive until the $10 \times 10^9/l$ point after which the relation becomes flat (fig 1B). For further analysis, WBC-C was categorised as follows: WBC-1, $< 10 \times 10^9/l$; WBC-2, $10–15 \times 10^9/l$; and WBC-3, $> 15 \times 10^9/l$. In multivariate analysis (adjusted by

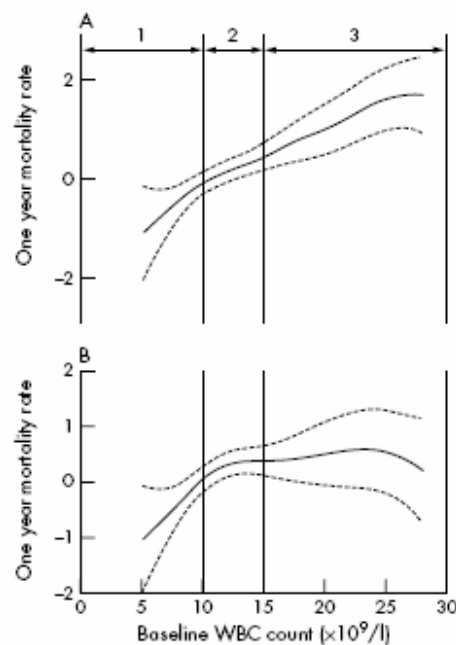


Figure 1 GAM plot characterising the relation between mortality rate and each value point in the continuum of WBC-C. Dash lines are 95% CI. Numbers 1, 2, and 3 represent the stratum created when categorising WBC-C. (A) Univariate analysis. (B) Analysis adjusted by age, sex, Killip class, systolic blood pressure, reperfusion, new onset bundle branch block, and serum creatinine.

age, sex, Killip class, new onset bundle branch block, clinical evidence of reperfusion, systolic blood pressure, and serum creatinine) WBC-2 was associated with a twofold increase in the incidence of death at 30 days (HR 2.21, 95% CI 1.13 to 4.31) and one year (HR 2.16, 95% CI 1.27 to 3.7) compared with WBC-1. A similar gradient of risk was found between WBC-3 v WBC-1 at 30 days (HR 2.01, 95% CI 0.90 to 4.46) and one year (HR 2.33, 95% CI 1.21 to 4.48). A significant difference was found at one year (0.862 v 0.853 ; $p = 0.034$) between the C statistics of the models with and without WBC-C.

Killip classification ranked as the most important variable associated with WBC-C, explaining up to 44.3% of the model predictability ($r = 0.28$, $p < 0.001$). This finding highlighted the close relation between the leucocyte's initial response after STEMI and the degree of left ventricular dysfunction. On the other hand, the degree of association between WBC-C with troponin ($r = 0.19$, $p < 0.001$) or left ventricular ejection fraction ($r = -0.15$, $p = 0.005$) was less pronounced.

DISCUSSION

In the present study, we demonstrated that WBC-C taken during the first 24 hours after admission, in patients with STEMI, was strongly and independently associated with 30 day and one year mortality. Furthermore, our results show that the gradient of risk flattened after the $10 \times 10^9/l$ threshold, which in our cohort discriminates subjects with and without risk for future events, leading us to suggest, for sake of simplicity, the use of WBC-C binary as a prognostic factor.

Several mechanisms have been proposed to account for the association between WBC-C and mortality. The leucocyte response that occurred after STEMI is a central component of the systemic inflammatory response to injury and the reparative mechanism which is mounted in order to initiate the replacement of the infarct area by collagen. It follows that the greater the area of the myocardial necrosis, the greater the leucocyte response at systemic and local levels.^{4,5}

On clinical grounds, we can only indirectly measure the extension of the infarction, by its effects on clinical indices such as peak concentrations of myocardial enzymes, left ventricular ejection fraction, or Killip class, all variables with established prognostic implications after STEMI. Killip class was shown to be the strongest and independent predictor for WBC-C, supporting the role of WBC-C as a surrogate for infarct extension. However, the fact that WBC-C has been shown to predict mortality independently of infarct size related variables^{1,2} it provides indirect evidence for an additional role in the pathogenesis of the post-AMI complications.

Based on the present study, WBC-C independently increased the risk of death at 30 days and one year in patients with STEMI. The gradient of risk starts at $10 \times 10^9/l$ with no further increment beyond this point. More research on experimental grounds needs to be done to determine the

precise role of leucocytosis in the cascade of pathophysiological events that occur during the ischaemic insult, and consequently, opening new therapeutic avenues designed to minimise further myocardial damage.

Authors' affiliations

J E Núñez, V Bertomeu, L Fácila, J Sanchis, V Bodí, Á Martínez, Á Llácer, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitari, University of Valencia, Valencia, Spain
E Núñez, University of Minnesota, Minneapolis, USA
R Sanjuán, M L Blasco, Unidad Coronaria. Hospital Clínic Universitari, University of Valencia

This paper was supported by a grant (RECAVA-FIS)

Correspondence to: Julio E Núñez, MD, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitario, Avda. Blasco Ibáñez 17. 46010 Valencia, Spain; julionv@terra.es

Accepted 17 September 2004

REFERENCES

- 1 Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102:2329–34.
- 2 Barron HV, Harr SD, Radford MJ, et al. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients \geq or \leq 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1654–61.
- 3 Furman MI, Gore JM, Anderson FA, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Am Heart J* 2004;147:42–8.
- 4 Lucchesia BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol* 1990;52:561–76.
- 5 Chatelain P, Latour JG, Tran D, et al. Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts: relation with extent of injury and effect of reperfusion. *Circulation* 1987;75:1083–90.

c. Disfunción renal.

- Lorenzo Fácila, **Julio Núñez**, Vicent Bodí, Juan Sanchís, Vicente Bertomeu-González, Luciano Consuegra, Mauricio Pellicer, Ángel Ferrero, Rafael Sanjuán y Ángel Llácer. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol 2006; 59: 209 – 216.

- Bertomeu-Gonzalez V, **Nunez J**, Nunez E, Facila L, Sanchis J, Bodi V, Pellicer M, Bosch MJ, Martinez A, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic effect of renal dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction with and without heart failure. Int J Cardiol. 2005; [Epub ahead of print].

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

Lorenzo Fácila^a, Julio Núñez^a, Vicent Bodí^a, Juan Sanchís^a, Vicente Bertomeu-González^a, Luciano Consuegra^a, Mauricio Pellicer^a, Ángel Ferrero^a, Rafael Sanjuán^b y Ángel Llácer^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^bServicio de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal. La presencia de fallo renal es un factor pronóstico muy importante en los pacientes cardiopatas, y es determinante en el seguimiento. El objetivo es determinar la asociación entre la presencia de insuficiencia renal en el momento del ingreso y la mortalidad a 1 año en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Pacientes y método. Estudiamos a 1.029 pacientes consecutivos, en los que se determinaron la creatinina y el filtrado glomerular en el momento del ingreso, junto con los factores de riesgo clásicos y los marcadores bioquímicos. El criterio de evaluación principal fue la muerte por todas las causas a 1 año.

Resultados. Los pacientes fallecidos eran mayores, con más antecedentes de diabetes y cardiopatía isquémica, y con un mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso, junto con unas concentraciones más altas de troponina I, mioglobina y creatinina, y un menor porcentaje de dislipémicos y fumadores. En el análisis multivariable, los predictores independientes de muerte a 1 año fueron: edad, diabetes, troponina, clase Killip > 1, sexo masculino, creatinina y filtrado glomerular. El incremento de riesgo con respecto a las concentraciones de creatinina fue lineal.

Conclusiones. La determinación de la creatinina en el momento del ingreso es una de las variables importantes en la estratificación pronóstica inicial de estos pacientes. Las concentraciones de creatinina más elevadas (o un filtrado glomerular menor) aumentan la probabilidad de muerte por todas las causas. Se trata, por tanto, de un marcador de obtención inmediata, fácil y disponible en todos los centros.

Palabras clave: Pronóstico. Isquemia miocárdica. Insuficiencia renal.

Prognostic Value of Serum Creatinine in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome

Introduction and objectives. Cardiovascular disease is the main cause of death in patients with kidney failure. Moreover, the presence of impaired renal function is an important prognostic factor in patients with heart disease, and is a determinant of outcome during follow-up. The main aim was to investigate the relationship between kidney failure at admission and one-year mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome.

Patients and method. We studied 1029 consecutive patients admitted to our institution. The serum creatinine level and glomerular filtration rate were determined at admission, and classical risk factors and biochemical markers were assessed. The primary endpoint was all-cause mortality at one year.

Results. Patients who died were older, more frequently had a history of diabetes or coronary artery disease, were more likely to have heart failure at admission, had higher troponin-I, myoglobin and creatinine levels, and were less likely to have dyslipidemia or to be a smoker. Multivariate analysis showed that the independent predictors of all-cause mortality at one year were age, diabetes, troponin-I level, Killip class > 1, male gender, creatinine level, and glomerular filtration rate. There was a linear correlation between increased risk and creatinine level.

Conclusions. Creatinine level at admission is one of the most important covariates in early prognostic stratification in these patients. A high serum creatinine level (or a low glomerular filtration rate) increases the probability of death due to all causes. The serum creatinine level is, moreover, an inexpensive, easy-to-use, and widely available prognostic marker.

Key words: Prognosis. Myocardial ischemia. Kidney failure.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Proyecto apoyado por la Red temática de investigación cardiovascular (RECAVA-FIS).

Correspondencia: Dr. L. Fácila Rubio.
Servicio de Cardiología. Hospital Provincial de Castellón.
Avda. Dr. Clará, 19. 12002 Castellón. España.
Correo electrónico: lfacila@hotmail.com

Recibido el 25 de abril de 2005.
Aceptado para su publicación el 15 de diciembre de 2005.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal terminal y, por tanto, son muy frecuentes en este tipo de enfermos. Por otro lado, la presencia de fallo

ABREVIATURAS

FGE: filtrado glomerular estimado.
 MDRD: modification of diet in renal disease.
 RI: rango intercuartil.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

renal es un factor pronóstico muy importante en los pacientes con cardiopatía y es un factor determinante en el seguimiento de los que han sido tratados con *bypass* coronario¹ o intervencionismo percutáneo^{2,3}, o han tenido un infarto agudo de miocardio (IAM)⁴⁻¹¹. La mayor parte de los estudios que señalan la disfunción renal como factor pronóstico de la cardiopatía isquémica se han realizado en pacientes seleccionados (ensayos clínicos, pacientes graves, etc.)^{1,2,4,7,12,13}, por lo que sus resultados son difíciles de generalizar. Además, son escasos los que se han realizado con las nuevas definiciones de síndrome coronario agudo¹⁴ y que utilizan el filtrado glomerular para definir la insuficiencia renal¹⁵.

Junto con todo ello, la estratificación pronóstica de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) ha sido un tema en continua evolución durante la última década¹⁶ en el que se han utilizado tanto factores epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes) como marcadores bioquímicos¹⁷⁻¹⁹ (homocisteína, proteína C reactiva, fibrinógeno, troponina).

El objetivo de este trabajo fue determinar el grado de asociación entre la presencia de insuficiencia renal en el momento del ingreso (estratificación pronóstica precoz), cuantificada mediante la determinación de la creatinina sérica y la estimación del filtrado glomerular, y la mortalidad global a largo plazo en los pacientes ingresados por SCASEST.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

El grupo de estudio estuvo constituido por 1.029 pacientes consecutivos ingresados en nuestro hospital entre noviembre de 2000 y mayo de 2003 por dolor torácico de características isquémicas y al menos uno de los siguientes criterios: *a*) electrocardiografía (ECG) indicativa de cardiopatía isquémica aguda (descenso del segmento 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 3 primeros criterios, también fueron incluidos los pacientes con historia clínica muy indicativa: dolor torácico típico en reposo o, en el caso de ser de esfuerzo, con menos de 1 semana de evolución, o bien con una clara disminución del umbral de aparición (en pacientes con angina crónica). El diagnóstico final de infarto de miocardio fue establecido en el caso de elevación de la troponina I (> 0,5 ng/ml). El tratamiento administrado consistió en aspirina, heparina de bajo peso molecular, nitratos y bloqueadores beta (o antagonistas del calcio si estaban contraindicados). Los pacientes fueron tratados de acuerdo con una estrategia conservadora. Se realizaba coronariografía cuando aparecían dolor torácico recurrente (a pesar de tratamiento), insuficiencia cardíaca o prueba de estrés positiva realizada antes del alta. Todos los datos clínicos y bioquímicos utilizados en el análisis fueron recogidos en el momento del ingreso.

Insuficiencia renal

La creatinina sérica fue obtenida en urgencias en las primeras 24 h del ingreso. Además, se calculó el filtrado glomerular (FGE) mediante la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)^{15,20} presentada a continuación:

$$\text{FGE (ml/min por } 1,73 \text{ m}^2 \text{ de superficie corporal)} = 186 \times (\text{creatinina sérica [mg/dl]})^{-1,154} \times (\text{edad [en años]})^{-0,203}$$

El resultado se multiplica por 0,742 si es mujer.

Dividimos a la población en 2 subgrupos de acuerdo con la creatinina en el momento del ingreso (mayor y menor de 1,3 mg/dl, que es el límite alto de esta prueba en nuestro hospital) y en 5 categorías según el FGE obtenido (< 15, 15-29, 30-59, 60-89 y \geq 90 ml/min/1,73 m²), de acuerdo con las guías reconocidas internacionalmente²¹, y cada una de ellas se analizó por separado. El resto de las variables pronósticas utilizadas en los análisis también fueron recogidas en el momento del ingreso.

Otras determinaciones analíticas

La troponina I y la mioglobina (método inmunométrico, DPC, Los Angeles, California, Estados Unidos) se analizaron al llegar a urgencias y a las 6 h (en los casos que llegaron dentro de las primeras 2 h de inicio del cuadro clínico), así como a las 8, 12, 18 y 24 h (hasta que se detectó el valor máximo). De acuerdo con las recomendaciones de nuestro laboratorio, se adoptaron como puntos de corte unos valores de 0,5 ng/ml para la troponina I y de 70 ng/ml para la mioglobina.

TABLA 1. Características de la población estudiada, estratificada según las concentraciones de creatinina en el momento del ingreso. Análisis univariable

	Creatinina \leq 1,3 mg/dl (n = 812)	Creatinina $>$ 1,3 mg/dl (n = 217)	p
Varones, %	64,0	71,4	0,044
Edad, años, media \pm DE	67,1 \pm 11,7	73,8 \pm 10,8	$<$ 0,001
Tabaquismo, %	23,6	16,6	0,02
Ex tabaquismo, %	30,0	39,6	0,009
Hipertensión arterial, %	62,3	78,8	$<$ 0,001
Dislipemia, %	45,7	41,0	NS
Diabetes mellitus, %	30,2	37,3	0,049
Historia familiar de CI, %	10,6	3,2	$<$ 0,001
Antecedentes de CI, %	46,0	53,0	NS
Descenso segmento ST, %	26,4	30,9	NS
Killip $>$ 1, %	13,2	40,1	$<$ 0,001
Troponina I, ng/ml, media \pm DE	9,2 \pm 20,8	17,2 \pm 29,0	$<$ 0,001
Mioglobina, mg/ml, media \pm DE	103,7 \pm 150,8	214,5 \pm 230,7	$<$ 0,001
Creatinina (en el ingreso), mg/dl, media \pm DE	0,98 \pm 0,19	2,25 \pm 1,55	$<$ 0,001
FGE, ml/min/1,73 m ² , media \pm DE	76,7 \pm 26,1	36,3 \pm 13,9	$<$ 0,001

CI: cardiopatía isquémica; DE: desviación estándar; FGE: filtrado glomerular estimado; NS: no significativo.

Episodios analizados

Definimos como parámetro de valoración principal la mortalidad por todas las causas en el seguimiento a 1 año.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos como mínimo 1 año o hasta que se produjo el parámetro de valoración principal (mediana de seguimiento de 54 semanas). El seguimiento fue realizado por vía telefónica, en las consultas externas y por revisión de las bases de datos y la historia clínica del hospital.

Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución gaussiana están descritas como media \pm desviación estándar (DE) y comparadas mediante el test de la t de Student para muestras independientes, o mediante ANOVA. Las que no estaban distribuidas normalmente se muestran como mediana y rango intercuartil (RI) y se comparan mediante el test de Mann-Whitney. Las variables discretas se expresan como porcentajes y sus comparaciones mediante test de la χ^2 .

Para valorar el papel independiente de los factores clínicos y bioquímicos, así como de la clase Killip en el momento del ingreso, con respecto a la presencia de insuficiencia renal para predecir la muerte por todas las causas, se realizó un análisis de regresión múltiple de Cox. En este análisis multivariable se incluyeron las variables que clásicamente son reconocidas como pronósticas (edad, sexo, concentraciones de troponina, clase Killip en el momento del ingreso y diabetes mellitus), así como las que en el análisis univariado pre-

sentaron un valor de $p <$ 0,20 y que fueron recogidas en las primeras 24 h del ingreso (estratificación pronóstica precoz), realizándose 2 modelos, uno de ellos que incluyó la creatinina (por cada 0,1 mg/dl) y otro el FGE, y se determinó el estadístico C de cada uno de ellos. Este parámetro mide la capacidad de predicción de cada modelo y discrimina el que aporta mayor información²². Además, se aplicaron estos mismos modelos a la población dividida en dos subgrupos de acuerdo con la presencia de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (Killip $>$ 1).

El supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld, y la forma funcional de las variables cuantitativas (relación *log*-lineal) fue determinada mediante polinomios fraccionados. Los coeficientes estimados fueron expresados como razón de riesgo (*hazard ratio* [HR]), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). En todos los casos se consideraron significativos los valores de $p <$ 0,05.

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

RESULTADOS

Características basales

Incluimos en el estudio a 1.029 pacientes que consecutivamente ingresaron en nuestro hospital y que cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, el 65,3% eran varones, con una media de edad de $68,6 \pm 11,8$ años; el 47,3% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica (el 27,4% había tenido un infarto previo), el 44,7% eran dislipémicos, el 31,7% diabéticos, el 12,2% insulinodependientes, el 22,2% fumadores y el 65,8%

tenían historia de hipertensión arterial. Se obtuvo el diagnóstico final de infarto de miocardio (troponina I > 0,5 ng/ml) en el 58,7% de los casos (n = 604).

El 27,3% de los pacientes presentó un descenso dinámico del segmento ST, mientras que la inversión de la onda T apareció en el 9%. El 19% presentó signos de fallo de bomba (clase Killip II en el 13,5%, III en el 5% y IV en el 0,1%) en el momento del ingreso. Las concentraciones de troponina I fueron de 10,94 ng/ml (RI = 10,5) y las de creatinina de $1,18 \pm 0,95$ mg/dl. El 21,2% presentó una creatinina > 1,3 mg/dl (insuficiencia renal) en el momento del ingreso. Se realizó cateterismo cardíaco durante el ingreso en el 44,8% de los casos (en el 15,4% del total de pacientes se realizó una revascularización percutánea y en el 6,3%, una revascularización quirúrgica).

Asociación de la insuficiencia renal con otros factores de riesgo

Los pacientes con una creatinina > 1,3 mg/dl tuvieron mayor edad y eran predominantemente varones. Además, presentaron un mayor porcentaje de antecedentes de ex tabaquismo y diabetes mellitus, y menor de tabaquismo activo e historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. Asimismo, en el momento del ingreso, estos pacientes mostraron valores máximos de troponina I y mioglobina más elevados, junto con un mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca (tabla 1). Esta tendencia también se apreció en los distintos subgrupos según el FGE estimado (tabla 2). Es decir, cuanto menor era el FGE, mayor era el porcentaje de varones, hipertensos, antecedentes de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso, y también había una mayor edad y menos antecedentes de tabaquismo y de historia familiar de cardiopatía isquémica precoz.

La creatinina sérica y el filtrado glomerular como factores de pronóstico

Las variables asociadas con la mortalidad durante el seguimiento en el análisis bivariante están descritas en la tabla 3. Cabe resaltar que los pacientes fallecidos eran de mayor edad, con más antecedentes de diabetes y cardiopatía isquémica, y presentaron un mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso, junto con unos valores más altos de troponina I, mioglobina y creatinina, y un porcentaje menor de dislipémicos y fumadores.

En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier se refleja el incremento de riesgo de muerte por todas las causas en relación con la presencia de una creatinina > 1,3 mg/dl (fig. 1A) y en relación con los distintos subgrupos de FGE (fig. 1B). Esta diferencia ya es patente desde el inicio del seguimiento, como se aprecia en ambas figuras.

Como factores predictores independientes de muerte (análisis multivariable mediante análisis de regresión de Cox) aparecen la edad, la diabetes, la concentración máxima de troponina I, la presencia de insuficiencia cardíaca en la presentación (Killip > 1) y las concentraciones de creatinina en el momento del ingreso (tabla 4). Si incluimos la variable FGE de forma continua en lugar de la creatinina, aparecen las mismas variables predictoras, además del sexo masculino (tabla 5). Ambos análisis multivariante presentan unos parámetros de predicción muy altos y similares (estadístico C) y, por tanto, podemos considerar que la información aportada por el modelo con la variable creatinina es muy parecida al que incluye la variable FGE.

Se realizó un análisis por separado en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso para evitar la influencia del fallo de bomba en la función renal (insuficiencia renal prerrenal), pero tanto

TABLA 2. Características de la población estudiada, estratificada según las categorías de la National Kidney Foundation de filtrado glomerular estimado (ml/min por 1,73 m² de superficie corporal). Análisis univariable

FGE	< 15 (n = 25)	15-29 (n = 59)	30-59 (n = 313)	60-89 (n = 489)	≥ 90 (n = 153)	p
Varones, %	69,6	43,5	56,0	70,3	78,9	< 0,001
Edad, años, media ± DE	69,1 ± 12,7	74,9 ± 10,4	74,3 ± 9,5	67,8 ± 11,5	59,1 ± 10,7	< 0,001
Tabaquismo, %	13	8,7	14,1	20,7	43,7	0,001
Ex tabaquismo, %	39,1	30,4	32,0	35,6	25,4	NS
Hipertensión arterial, %	91,3	82,6	71,5	63,0	53,5	< 0,001
Dislipemia, %	60,9	45,7	39,9	44,1	52,8	NS
Diabetes mellitus, %	34,8	50,0	34,7	30,1	32,4	NS
Historia familiar de CI, %	0	6,5	4,1	10,5	14,1	< 0,001
Antecedentes de CI, %	60,9	47,8	52,9	48,4	36,6	0,002
Descenso segmento ST, %	43,5	39,1	26,8	25,1	24,6	NS
Killip > 1, %	43,5	43,5	34,4	11,4	4,9	< 0,001
Troponina I, ng/ml, media ± DE	15,3 ± 23,7	24,2 ± 36,6	13,5 ± 25,3	9,6 ± 21,8	9,5 ± 18,8	< 0,001
Muerte, %	52,2	37,0	24,4	8,4	1,4	< 0,001

CI: cardiopatía isquémica; DE: desviación estándar; FGE: filtrado glomerular estimado; NS: no significativo.

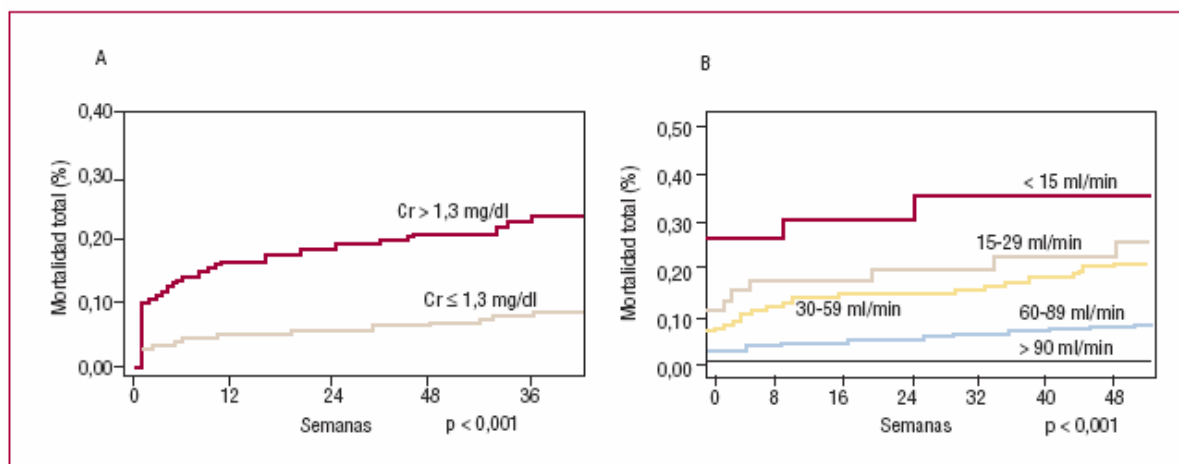


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad total en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST estratificada según las concentraciones séricas de creatinina (Cr) en el momento del ingreso (A) o en función del filtrado glomerular estimado (B).

TABLA 3. Predictores pronósticos de muerte a 1 año. Análisis univariable

	Muerte (n = 139)	No muerte (n = 890)	p
Varones, %	66,6	61,2	NS
Edad, media ± DE	76,3 ± 9,1	67,2 ± 11,8	0,000
Hipertensión arterial, %	69,1	65,2	NS
Tabaquismo, %	10,1	24	0,000
Ex tabaquismo, %	36	31,7	NS
Dislipemia, %	33,8	46,5	0,003
Diabetes mellitus, %	48,2	29	0,000
Historia familiar de CI, %	4,4	9,9	0,037
Antecedentes de CI, %	56,1	44,7	0,028
Killip > 1, %	48,9	13,4	0,000
Descenso segmento ST, %	34,6	26,3	0,033
Troponina I, ng/ml, media ± DE	21,0 ± 31,7	9,21 ± 20,6	0,000
Mioglobina, mg/ml, media ± DE	233,5 ± 257	103,6 ± 151	0,000
Creatinina (en el ingreso), mg/dl, media ± DE	1,80 ± 1,56	1,09 ± 0,78	0,000
Creatinina > 1,3, mg/dl, %	47,9	16,8	0,000
FGE, ml/min/1,73 m ² , media ± DE	48,5 ± 23,7	70,5 ± 28,6	0,000

CI: cardiopatía isquémica; DE: desviación estándar; FGE: filtrado glomerular estimado; NS: no significativo.

la creatinina como el FGE se comportaron igualmente como factores predictores independientes de muerte en el seguimiento en ambos subgrupos (tablas 4 y 5, modelos 2 y 3).

Creatinina/filtrado glomerular y riesgo funcional para la mortalidad

En el análisis de la forma funcional de la creatinina y el FGE, estimada dentro del modelo multivariable final mediante polinomios fraccionados, cabe destacar que ambas variables tienen un gradiente de riesgo lineal para predecir la mortalidad global (fig. 2 A y B). Este riesgo está incrementado a partir de valores teóricamente normales, en el caso de la creatinina a partir de 1,2 mg/dl y en el el FGE por debajo de 45

ml/min/1,73 m², apareciendo el mismo incremento del riesgo por cada incremento de estos valores.

DISCUSIÓN

Este estudio observacional prospectivo unicéntrico realizado mediante una estricta metodología, en el que se han utilizado las nuevas definiciones de los síndromes coronarios agudos¹⁴ (SCA), nos demuestra que la determinación de la creatinina en el momento del ingreso es una de las variables importantes que se deben tener en cuenta en la estratificación inicial de los pacientes con SCASEST.

A pesar de ello, la valoración de la función renal no se empleó en la confección de las más importantes puntuaciones de riesgo en este tipo de pacientes²³. Sin

TABLA 4. Predictores independientes de mortalidad a 1 año de seguimiento. Análisis multivariable (regresión de Cox) realizado con variables obtenidas en el momento del ingreso, incluida la creatinina

	p	HR	IC del 95%
Edad (por año) ^a	0,000	1,08	1,06-1,10
Diabetes mellitus ^a	0,001	1,70	1,26-2,49
Killip > 1 ^a	0,000	2,74	1,92-3,92
Troponina I máxima (por cada ng/ml) ^a	0,010	1,01	1,00-1,01
Creatinina (por cada 0,1 mg/dl) ^a	0,000	1,04	1,03-1,05
Creatinina (por cada 0,1 mg/dl) ^b	0,000	1,46	1,27-1,69
Creatinina (por cada 0,1 mg/dl) ^c	0,000	1,49	1,27-1,75
Estadístico C del modelo ^a	= 0,8103		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

^aAnálisis de todos los pacientes. ^bAnálisis de los pacientes sin insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (el modelo incluye la edad, la diabetes, la troponina I máxima y la creatinina). ^cAnálisis de los pacientes con insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (el modelo incluye la edad, la diabetes, la troponina I máxima y la creatinina).

TABLA 5. Predictores independientes de mortalidad global a 1 año. Análisis multivariable (regresión de Cox) realizado con variables obtenidas en el momento del ingreso, incluido el filtrado glomerular

	p	HR	IC del 95%
Edad (por año) ^a	0,000	1,06	1,04-1,08
Varones ^a	0,012	1,59	1,10-2,27
Diabetes mellitus ^a	0,002	1,71	1,26-2,49
Killip > 1 ^a	0,000	2,30	1,60-3,31
Troponina I máxima (por cada ng/ml) ^a	0,011	1,01	1,00-1,01
FGE (por cada ml/min/1,73 m ²) ^a	0,000	0,97	0,97-0,98
FGE (por cada ml/min/1,73 m ²) ^b	0,000	0,98	0,96-0,99
FGE (por cada ml/min/1,73 m ²) ^c	0,000	0,97	0,96-0,98
Estadístico C del modelo ^a	= 0,8124		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; FGE: filtrado glomerular estimado.

^aAnálisis de todos los pacientes. ^bAnálisis de los pacientes sin insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (el modelo incluye la edad, la diabetes, la troponina I máxima y la creatinina). ^cAnálisis de los pacientes con insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (el modelo incluye la edad, la diabetes, la troponina I máxima y la creatinina).

embargo, hay un interés creciente por la importancia pronóstica de la disfunción renal en los pacientes con SCA debido sobre todo a un incremento de su prevalencia. Este aumento de la prevalencia se explica por diversos motivos: por un lado, por el incremento de la incidencia de sus causas más comunes (hipertensión arterial, diabetes mellitus y arteriosclerosis generalizada), y por otro, por la imagen más real que proporcionan los más recientes trabajos^{11,24}. La mayoría de los estudios previos que nos informaban acerca de la prevalencia de la disfunción renal en los pacientes con SCA se basaban en poblaciones seleccionadas (unidad coronaria, ensayos clínicos) que en algunos casos excluían en mayor o menor medida a estos pacientes^{1,2,4,7,12,13}.

En concordancia con los estudios más recientes¹⁵, en nuestro trabajo, algo más de 1/5 de los pacientes ingresados presentaban disfunción renal al ingreso; estos resultados son extrapolables, ya que no se trata de una población seleccionada, sino consecutiva.

Para analizar el pronóstico hemos utilizado, además de las concentraciones de creatinina, la estimación del FGE mediante la ecuación de MDRD²⁰, la cual, de

acuerdo con estudios previos^{15,25}, es más precisa y evalúa mejor la función renal en ancianos y mujeres. Además, en comparación con otras fórmulas que estiman el filtrado, es más fácil de obtener, ya que no necesita el peso del individuo (de difícil obtención en pacientes críticos y con mortalidad precoz). A pesar de ello, en los modelos multivariables (tablas 4 y 5) no se ha demostrado que tenga una mayor capacidad de predicción que la creatinina por sí sola y, por tanto, en el presente estudio, el valor del FGE es relativo.

Como hemos mencionado con anterioridad, hay un aumento de riesgo que es proporcional a las concentraciones elevadas de creatinina sérica en el momento del ingreso (o disminución del FGE). Este incremento de riesgo es lineal (fig. 2) y no hay un punto de corte a partir del cual los pacientes presenten un claro aumento del riesgo sino que, cuanto mayor es la concentración de creatinina, mayor es el riesgo (incluso con valores considerados como normales). Esta observación es acorde con estudios similares recientes^{11,26,27}.

Este incremento de riesgo puede ser debido a distintos motivos. Por una parte, los pacientes con insufi-

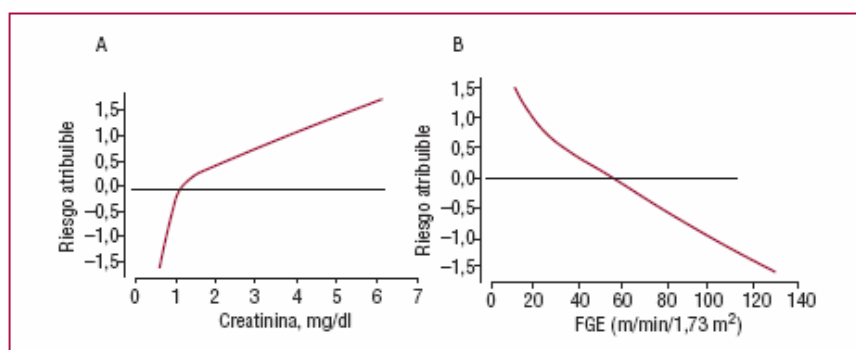


Fig. 2. Perfil de riesgo atribuible a las concentraciones séricas de creatinina en el momento del ingreso (A) y al filtrado glomerular estimado (FGE) (B).

ciencia renal tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular contrastados, como son la diabetes mellitus, la dislipemia, la hipertrofia ventricular izquierda o la arteriosclerosis generalizada²⁸⁻³⁰. Además, como se muestra en las tablas 1 y 2, estos pacientes acuden a urgencias con una presentación clínica más desfavorable en cuanto, por ejemplo, a la clase Killip o las concentraciones máximas de troponina. Estos enfermos, que según las guías de práctica clínica de las principales sociedades internacionales deberían recibir un tratamiento enérgico, reciben menos estrategias terapéuticas de eficacia contrastada, como se ha reflejado en publicaciones previas^{9,31,32}. Así, por ejemplo, en el estudio de Berger et al³¹, los pacientes con insuficiencia renal recibieron con menos frecuencia ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores beta (a pesar de que está demostrado que producen el mismo beneficio) que los que tenían una función renal normal^{31,33}; además, según Freeman et al⁷, en este tipo de pacientes se realizaron menos procedimientos de revascularización (angioplastias) y se utilizaron menos los antiagregantes.

También se ha demostrado un mayor efecto tóxico de los fármacos y los tratamientos prescritos (contrastes, IECA, antagonistas de los receptores IIb/IIIa) que, junto con el incremento de complicaciones hemorrágicas^{7,9}, provocan un pronóstico más desfavorable.

Las limitaciones de este trabajo son las propias de los estudios observacionales que no permiten una aleatorización estratificada, junto con la no inclusión de los tratamientos prescritos durante el ingreso en los análisis que pueden explicar parte de los resultados obtenidos. Estos datos no han sido incluidos porque nuestro objetivo era determinar el pronóstico al inicio, por lo que sólo hemos utilizado las variables obtenidas en el momento del ingreso. Otra limitación es que la determinación de la creatinina y, por tanto, del FGE en el momento del ingreso, puede verse modificada por las condiciones hemodinámicas iniciales y no reflejar fielmente la función renal basal.

CONCLUSIONES

La valoración de la función renal mediante la determinación de la creatinina (o la estimación del FGE) proporciona información pronóstica independiente y muy valiosa para la estratificación inmediata de los pacientes con SCASEST (tanto en los que presentan insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso como en los que no), a pesar de que no es utilizada en las actuales escalas de riesgo en este tipo de pacientes. Cualquier incremento en las concentraciones de creatinina (o disminución del FGE) refleja un incremento de la probabilidad de muerte por todas las causas a 1 año de seguimiento, incluso por encima de valores considera-

dos como normales. Se trata, por tanto, de un marcador de obtención inmediata, fácil y disponible en todos los centros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marso SP, Ellis SG, Gurm HS, Lytle BW, Topol EJ. Proteinuria is a key determinant of death in patients with diabetes after isolated coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2000;139:939-44.
2. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1269-77.
3. McCullough PA, Wolyan R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103:368-75.
4. Dumaine R, Collet JP, Tanguy ML, Mansencal N, Dubois-Randé JL, Henry P, et al. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the Prospective Multicenter SYCOMORE study). *Am J Cardiol*. 2004;94:1543-7.
5. Hobbach HP, Gibson CM, Giugliano RP, Hundertmark J, Schaeffer C, Tschlereniak W, et al. The prognostic value of serum creatinine on admission in fibrinolytic-eligible patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16:167-74.
6. 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.
7. 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.
8. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147:623-9.
9. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avrum 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.
10. Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;144:1003-11.
11. Wilson S, Foo K, Cunningham J, Cooper J, Deane A, Knight C, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:1051-4.
12. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246-9.
13. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:679-84.
14. 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.
15. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez 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.

16. Bodí V, Sanchís J, Llácer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Indicadores pronósticos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56: 857-64.
17. Bodí V, Fácila L, Sanchís J, Llácer A, Núñez J, Mainar L, et al. 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. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:823-30.
18. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Núñez J, Fácila 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.
19. Bodí V, Sanchís J, Llácer A, Fácila L, Núñez J, Bertomeu V, et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol.* 2005;98:277-83.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130: 461-70.
21. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
22. D'Agostino RB, Pencina MJ. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med.* 2005;23:2109-23.
23. 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.
24. Al BW, Mukherjee D, Kline-Rogers E, Mani O, Hussain S, Mehta R, et al. Clinical association between renal insufficiency and positive troponin I in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2004;102:215-9.
25. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Using the right MDRD equation. *Kidney Int.* 2004;66:2089-90.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2002;144:226-32.

Prognostic effect of renal dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction with and without heart failure

Vicente Bertomeu-Gonzalez ^{a,*}, Julio Núñez ^a, Eduardo Núñez ^b, Lorenzo Fácila ^a, Juan Sanchis ^a, Vicent Bodí ^a, Mauricio Pellicer ^a, María J. Bosch ^a, Angel Martínez ^a, Francisco J. Chorro ^a, Angel Llàcer ^a

^a Cardiology Department, Valencia Clinic University Hospital, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain

^b University of Minnesota, Minneapolis, USA

Received 20 May 2005; received in revised form 9 August 2005; accepted 20 August 2005

Abstract

Purpose: The present study was designed to assess, 1) the independent prognostic effect of renal dysfunction on all-cause mortality in the setting of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI), and 2) to determine if such effect varies based upon the presence of heart failure (HF) on admission.

Methods: 549 consecutive patients admitted with the diagnosis of STEMI were prospectively recruited in a teaching hospital in Spain. Serum creatinine (sCr) and glomerular filtration rate (GFR) were obtained on admission, together with other relevant information used for risk stratification. The independent effect of sCr and GFR on long-term mortality was determined by Cox regression analysis. Main outcome was all-cause mortality, with a median follow-up of 1 year.

Results: In a multivariate analysis the degree of renal impairment was a strong predictor of mortality in patients without clinical evidence of HF at admission (HR=1.15; 95% CI 1.10 to 1.19 and HR=1.58; 95% CI 1.30 to 1.81) for sCr (per 0.1 mg/dl) and GFR (per decreasing 10 ml/min/1.73 m²), respectively. In the group with HF, the effect was less pronounced (HR=1.03; 95% CI 1.01 to 1.04 and HR=1.17; 95% CI 1.02 to 1.37) for sCr and GFR, respectively.

Conclusions: In the setting of STEMI, renal dysfunction estimates showed a differential prognostic effect depending on HF status, with a greater impact seen in patients without clinical evidence of HF.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Myocardial infarction; Congestive heart failure; Creatinine; Glomerular filtration rate

1. Introduction

Early risk stratification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is justified by a large amount of major events occurring within the first hours [1–3]. Therefore, the search for new biomarkers to improve the bedside risk stratification is a constant challenge for the clinician.

Numerous studies have demonstrated that impaired renal function is associated with major cardiovascular outcomes

[4–14]. Coronary heart disease has shown to be the principal cause of death in patients with end stage renal disease [4–7]. Recent information has shown that mild to moderate renal impairment is also associated with increased mortality in the setting of acute myocardial infarction [8–10]. Numerous explanations have been proposed to account for such an association. Renal dysfunction might impede access to treatment and/or to hospital resources leading to a lack of adherence to established guidelines in the management of an acute myocardial infarction [10–14]. In addition, the toll produced by long-standing hypertension, diabetes, and dyslipidemia suggests that renal impairment may be an expression of an underlying generalized atherosclerotic

* Corresponding author. Tel: +34 657985351; fax: +34 963862658.
E-mail address: vbortog@secardiologia.es (V. Bertomeu-Gonzalez).

disease, and therefore, explaining the higher incidence of myocardial dysfunction [15,16]. There is literature supporting the effect of renal function on mortality even after adjusting for treatment administered, cardiovascular risk factors and ejection fraction [9–16,22]. In the setting of acute myocardial infarction complicated with low cardiac output, acute renal failure is a well-established complication [17,18]. However, no clear explanation has been given to the observed association between serum creatinine (sCr) or glomerular filtration rate (GFR) and increased mortality when values remain within the range of normality [8,9,12,19]. We hypothesize that small deterioration of renal function may act as a surrogate of subtle hemodynamic changes. Therefore, the present study was designed to determine: 1) if there was an association between sCr and GFR with all-cause mortality in patients admitted with STEMI, and 2) if its independent prognostic effect varied based upon the presence of heart failure (HF) on admission.

2. Methods

2.1. Study population

We studied a cohort of 549 consecutive patients admitted to our centre (a teaching hospital in Spain) with STEMI from October 2000 to February 2003. STEMI was defined based on the criteria established by the American College of Cardiology and European Society of Cardiology [20]. sCr was obtained in the emergency department within the first 24 h of admission. Renal insufficiency was defined as sCr > 1.4 mg/dl, the upper limit of the normal laboratory value at our institution. GFR was calculated with the modification of diet in renal disease equation and GFR > 60 ml/min/1.73 m² was considered as normal renal function [21]. Clinical evidence of HF on admission was also assessed in the emergency room and defined as Killip > I (Killip class I patients had no evidence of heart failure; Killip class II patients had mild heart failure with rales involving one third or less of the posterior lung fields and systolic blood pressure of 90 mm Hg or higher; Killip class III patients had pulmonary edema with rales involving more than one third of the posterior lung fields and systolic blood pressure of 90 mm Hg or more; and Killip class IV patients had cardiogenic shock with rales and systolic blood pressure lower than 90 mm Hg); as routinely done, other contrasted prognostic variables were also collected at admission. Patients with known chronic renal failure were excluded from the study.

The treatment allocated to each patient was individualized following the guidelines of our institution in agreement with national and international guidelines. All patients received antiplatelet agents, betablockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors unless contraindicated. Thrombolytic therapy was indicated on admission when no contraindications presented. Electrocardiographic reper-

fusion criterion was defined as a fall in at least 50% in the ST-segment elevation, measured at 90 min after the administration of the thrombolytic agent. The decision for surgical or percutaneous revascularization was guided by the presence of ominous symptoms, like recurrent angina, severe heart failure or positive stress test at the patient's discharge. Ejection fraction was assessed through echocardiography during admission, and the variable was dichotomized into <50% (depressed systolic function) and ≥50% (normal systolic function).

The research protocol complied with the Declaration of Helsinki, and was approved by the local ethics committee.

2.2. Data collection and ascertainment of endpoint

Data was collected by trained cardiologists using prespecified definition of variables. The median duration of follow-up was 12 months. Death for any cause was selected as the main endpoint and ascertained either during hospitalization, during routine clinic visit or by contacting patient/family by phone.

2.3. Statistical analysis

Continuous variables were presented as mean (SD) or median (IQ range) as appropriate. Their comparison among the groups with and without renal insufficiency was performed with Student *t*-test, or Sign rank test for skewed variables. Discrete variables were presented as percentages, and compared by chi-squared test. Multiple linear regression analysis was used to select those variables that were significantly associated with sCr and GFR at admission. A parsimonious, although highly predictive model, was obtained by using a backward stepdown selection. Variables retained in the final model were ranked based on the magnitude of change in the *R*².

Kaplan–Meier curves were used to depict the cumulative survival probability of the groups formed by the interaction between renal insufficiency and HF, and their differences tested by the Peto–Prentice test.

Cox regression analysis was used to determine which variables were related significantly with all-cause mortality (presented by the hazard ratios with their respective 95% confidence intervals). The threshold for retaining a variable in the multivariate model was set at *p* < 0.2. Two models were built: the first model included the sCr and HF interaction and the second GFR and HF interaction. In order to strengthen our results, we built two additional models including sCr/GFR and Killip categories interaction, adjusting by covariates obtained within the first hours in the whole sample: age, gender, new onset left bundle branch block, systolic blood pressure (mm Hg), heart rate (bpm), electrocardiographic evidence of reperfusion and white blood cells count > 10,000 cells/ml. Additionally we tested the interaction between sCr/GFR and HF in the group of patient survivors to hospitalization, adjusting the model by

ejection fraction, revascularization procedures and discharge treatment. The linearity assumption for continuous variables was assessed by modelling the variable with fractional polynomials. The proportionality assumption for the hazard function was tested by means of the Schoenfeld residuals. A 2-sided *p*-value of <0.05 was considered to be statistically significant for all analyses. All statistical analyses were performed using Stata 8.2 and S-Plus.

3. Results

3.1. Clinical and demographic characteristics of the population

The mean age of the cohort was 65.6 years (± 13.3), 72.9% males and 27.9% presented HF on admission (Killip II: 13.2% and Killip III/IV: 14.7%). The mean sCr was 1.18 mg/dl (± 0.88) and the median 1 mg/dl (0.9 to 1.2). The mean GFR was 65.5 ml/min/1.73 m² (± 13.4). Clinical characteristics of the study population were stratified according to renal function estimates; sCr (Table 1) and GFR (Table 2). Patients with unpaired renal function were older, had higher heart rate, and more frequently had hypertension, diabetes, non-cardiac atherosclerotic disease, personal history of myocardial infarction, atypical presentation, Q wave infarction, presence of HF and higher Killip categories, while the proportion of current smokers and family history of coronary disease was lower.

3.2. Serum creatinine and glomerular filtration rate predictors

Age, male gender, Killip class (as ordinal variable), time to emergency room >6 h, hypertension, diabetes, non-cardiac atherosclerotic disease, and anterior wall infarction were independent predictors for sCr in multiple regression analysis. Killip classification ranked as the third important variable within the model (21%), after age (33%) and male gender (23%). The rest of covariates accounted for the remaining 23% of the total model predictability.

For GFR, age explain up to 70% of the model predictability in our sample. Killip class was the second important variable, explaining 10% of the model predictability. Rest of covariates only contribute with 20% of the model predictability.

As expected, Killip class, which can be considered a proxy for myocardial damage extension, was the third and second most important variable associated with sCr and GFR, respectively, within the linear regression models.

3.3. Relationship of serum creatinine and glomerular filtration rate with mortality

At a median follow-up of 12 months a total of 115 deaths were identified (20.9%); mortality rates were higher in case

Table 1
Baseline characteristics by sCr groups

	sCr ≤ 1.4 (n=470)	sCr >1.4 (n=79)	<i>p</i> -value
Age, years	64 \pm 13	66 \pm 13	<0.001
Gender, male	73.4	69.6	0.4
Hypertension	54.0	69.6	0.01
Hypercholesterolemia	39.2	40.5	0.8
Diabetes	32.9	48.1	0.009
Atherosclerotic disease ^a	12.1	27.8	<0.001
Current smoker	44.6	21.5	<0.001
Family history of ischemic heart disease	9.8	1.3	0.008
Prior myocardial infarction	10.8	24.1	0.001
Atypical presentation ^b	8.7	26.9	<0.001
White blood cells count (10 ⁶ /L)	11.3 \pm 3.7	12.4 \pm 4.9	0.02
Anterior myocardial infarction	66.4	65.8	0.9
Q wave myocardial infarction	81.5	90.8	0.04
Killip classification:			<0.001
Class I	76.2	48.1	
Class II	12.8	15.2	
Class III	7.2	25.3	
Class IV	3.8	11.4	
Heart failure ^c	23.8	51.9	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	138 \pm 31	130 \pm 35	0.06
Heart rate, bpm	79 \pm 20	87 \pm 27	<0.001
Delay, min ^d			0.5
0–360 min	72.4	77.2	
360–720 min	12.3	7.6	
>720 min	15.3	15.2	
Ejection fraction <50%	35.4	49.1	0.05
Thrombolysis	51.3	34.2	0.005
Reperfusion	45.3	24.1	<0.001
Revascularization during hospitalization	34.9	32.9	0.7
Discharge treatment			
Aspirin	97.4	91.9	0.06
Betablockers	51.9	36.7	0.04
ACE inhibitors	52.6	53.1	0.9

Continuous variables are presented as mean \pm SD; discrete variables as percent.

^a Non-cardiac atherosclerotic disease (include ischemic stroke and peripheral vascular disease).

^b Included absence of ischemic pain, and or atypical symptoms.

^c Defined as Killip class >I.

^d Time from the onset of symptoms to medical assistance.

of renal dysfunction: 51.9% if sCr >1.4 mg/dl vs 15.7% if sCr \leq 1.4, and 44.9% if GFR \leq 60 ml/min/1.73 m² vs 12.0% if GFR >60 ml/min/1.73 m² (*p* <0.001). Survival Kaplan–Meier curves show mortality differences among groups (Fig. 1A and B).

By cross-tabulation of HF and renal insufficiency status (sCr >1.4 mg/dl), 4 groups were created: 1) *normal sCr–no HF group* with a mortality rate of 9.2%; 2) *high sCr–HF group* (65.8%), with a *p* <0.001 as compared with group 1; no differences were found between groups 3) (*high sCr–no HF*) and 4) (*normal sCr–HF*) in mortality rates (36.8% vs 36.6%; *p*=ns) (Fig. 2). By using GFR dichotomized at GFR >60 ml/min/1.73 m², similar pattern was observed: mortality rate was lower for *normal GFR–no HF group* and higher for *low GFR–HF group* (7.2% vs 58.1%; *p* <0.001). Intermediate mortality rates were observed in *low GFR–no*

Table 2
Baseline characteristics by GFR groups

	GFR > 60 (n = 400)	GFR ≤ 60 (n = 149)	p-value
Age, years	62 ± 13	74 ± 10	<0.001
Gender, male	73.4	80.0	<0.001
Hypertension	51.2	69.8	<0.001
Hypercholesterolemia	38.8	40.9	0.6
Diabetes	32.0	43.6	0.01
Atherosclerotic disease ^a	10.5	24.8	<0.001
Current smoker	50.5	16.8	<0.001
Family history of ischemic heart disease	10.9	2.7	0.002
Prior myocardial infarction	10.3	19.5	0.004
Atypical presentation ^b	7.5	21.6	<0.001
White blood cells count (10 ⁶ /L)	11.3 ± 3.7	11.9 ± 4.6	0.1
Anterior myocardial infarction	67.0	64.4	0.6
Q wave myocardial infarction	82.0	85.1	0.4
Killip classification:			<0.001
Class I	80.3	50.3	
Class II	11.2	18.1	
Class III	5.5	21.5	
Class IV	3.0	10.1	
Heart failure ^c	19.8	49.7	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	138 ± 30	133 ± 36	0.2
Heart rate, bpm	78 ± 19	86 ± 25	<0.001
Delay, min ^d			0.9
0–360 min	73.2	72.5	
360–720 min	11.5	12.1	
>720 min	15.3	15.1	
Ejection fraction <50%	33.8	47.6	0.01
Thrombolysis	51.8	40.9	0.02
Reperfusion	47.5	28.2	<0.001
Revascularization during hospitalization	37.0	28.2	0.05
Discharge treatment			
Aspirin	97.9	93.2	0.03
Betablockers	54.5	34.9	0.001
ACE inhibitors	52.4	52.7	0.9

Continuous variables are presented as mean ± SD; discrete variables as percent.

^a Non-cardiac atherosclerotic disease (include ischemic stroke and peripheral vascular disease).

^b Included absence of ischemic pain, and or atypical symptoms.

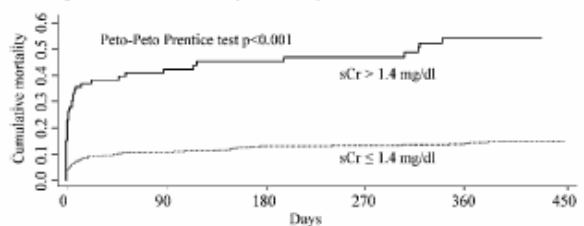
^c Defined as Killip class >1.

^d Time from the onset of symptoms to medical assistance.

HF group and normal GFR–HF group (32% vs 31.6%; $p = ns$) (Fig. 3).

When sCr and GFR were treated as continuous variables, a significant interaction with HF status was found under both univariate and multivariate settings ($p < 0.001$ and $p = 0.006$, respectively). The adjusted hazard ratios (HR) for sCr (per 0.1 mg/dl increment) and GFR (per decrease in 10 ml/min/1.73 m²) were higher in the absence of HF: 1.15 (95% CI 1.10 to 1.19) and 1.58 (95% CI 1.30 to 1.81), respectively, for the group without HF; and 1.03 (95% CI 1.01 to 1.04) and 1.17 (95% CI 1.02 to 1.37) for the HF group (Table 3). When the interaction between sCr/GFR and Killip class was assessed, similar results were obtained (Table 3). The C statistics of multivariate models were 0.84 and 0.85, respectively.

A. Kaplan-Meier mortality curve by sCr



B. Kaplan-Meier mortality curve by GFR

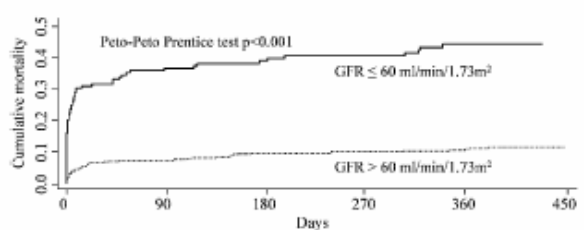


Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of the rates of long-term mortality in STEMI patients according to sCr (A) and GFR on admission (B). GFR: glomerular filtration rate; sCr: serum creatinine.

In survivors to the first hours ($n = 466$) this interaction between sCr/GFR and HF maintains its significance after adjusting by revascularization during the index hospitalization, discharge treatment (including aspirin, betablockers and ACE inhibitors) and ejection fraction: the adjusted hazard ratios (HR) for sCr (per 0.1 mg/dl increment) are 1.12 (1.08–1.17) in the absence of HF and 1.03 (1.01–1.05) in case of HF ($p < 0.001$ for sCr–HF interaction), and for GFR (per decrease in 10 ml/min/1.73 m²) are 1.69 (1.37–2.09) in the absence of HF and 1.06 (0.86–1.30) in case of HF ($p = 0.002$ for GFR–HF interaction).

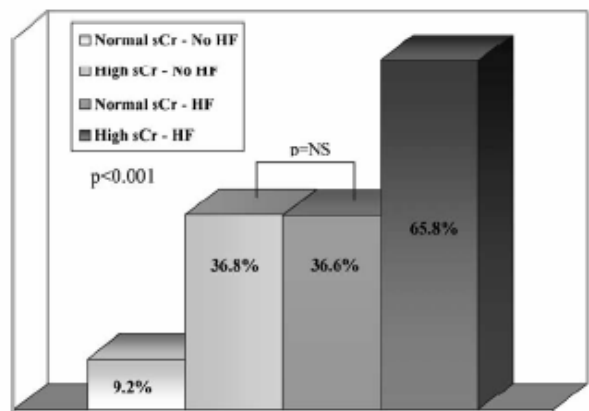


Fig. 2. All-cause mortality rates according to sCr and HF status. Mortality rate was lower for normal sCr–no HF group and higher for high sCr–HF group; similar mortality rates were observed between high sCr–no HF group and normal sCr–HF group. HF: heart failure on admission; high sCr: serum creatinine >1.4 mg/dl; normal sCr: serum creatinine ≤1.4 mg/dl.

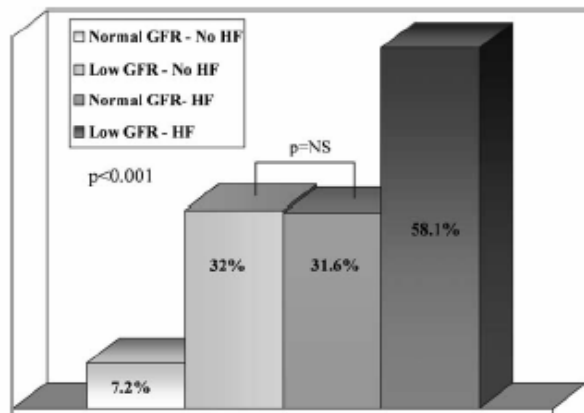


Fig. 3. All-cause mortality rates according to GFR and HF status. Mortality rate was lower for *normal GFR–no HF group* and higher for *low GFR–HF group*. Intermediate and similar mortality rates were observed in *low GFR–no HF group* and *normal GFR–HF group*. HF: heart failure on admission; low GFR: glomerular filtration rate ≤ 60 ml/min/1.73 m²; normal GFR: glomerular filtration rate >60 ml/min/1.73 m².

3.4. Creatinine and glomerular filtration rate threshold for all-cause mortality

In a bivariate analysis we observed a higher mortality in renal dysfunction groups (Fig. 1A and B). In multivariate analysis we find that excess of mortality risk due to sCr/GFR increase follows a gradient of risk across the continuum of sCr and GFR, with a steeper slope in Killip I patients. This risk slope becomes flat in patients with clinical evidence of HF (Fig. 4A and B). For instance, patients with no HF on admission having a sCr=1.7 mg/dl or GFR=45 ml/min/1.73 m² equate in their mortality risk with those diagnosed with HF on admission and normal renal function.

4. Discussion

This study, in accordance with other published articles [8,14,19], demonstrates that sCr and GFR measured on

admission are strongly and independently associated with mortality in the setting of STEMI. However, our main findings stem on the fact that the predictive ability of sCr and GFR is mainly related with the presence/absence of HF. For instance, sCr/GFR was strongly associated with mortality in patients with no evidence of HF, but to a lesser degree in patients with clinical evidence of HF at presentation. Similar results were observed when we used Killip class (as ordinal variable) instead of HF.

4.1. Renal function estimates and heart failure

Previous authors have mentioned the interaction between impaired renal function at presentation and presence of HF during an acute myocardial infarction. Gibson et al. [12], in a large STEMI thrombolytic trial, showed that the likelihood of 30-day mortality attributable to creatinine clearance depended upon the HF status ($p=0.001$ for interaction), with a higher influence in mortality (among all creatinine clearance categories) in patients with no HF compared to those presenting with HF and the same creatinine clearance values. Walsh et al. [14], in 483 patients with acute myocardial infarction, reported an important modification of the prognostic value of sCr (>1.5 mg/dl) for predicting 1-year mortality by the presence of HF at presentation ($p=0.04$ for interaction); the HR for 1-year death associated with elevated sCr compared with normal sCr was 3.89 (95% CI 1.87 to 8.07) in patients without HF at presentation, meanwhile in patients with HF the HR was 1.92 (95% CI 1.10 to 3.36). However, it is worth to note that the authors did not provide any explanation about the potential mechanisms supporting the interaction between renal function and HF.

To explain the differential effect of sCr/GFR on mortality depending on the presence of HF, we propose that such indicators do not reflect basal renal function, but a reflection of hemodynamic disturbances caused by decreases in cardiac output not always detected by standard clinical estimates (Killip class, heart rate, blood pressure). The

Table 3
Adjusted hazard ratios for death according sCr and GFR at baseline

Serum creatinine ^a		Glomerular filtration rate ^b			
Non-HF ^c	HF	Non-HF ^d	HF		
1.15 (1.10–1.19)	1.03 (1.01–1.04)	1.58 (1.30–1.81)	1.17 (1.02–1.37)		
Killip I ^e	Killip II	Killip III/IV	Killip I ^f	Killip II	Killip III/IV
1.15 (1.11–1.19)	1.03 (1.02–1.05)	1.03 (1.01–1.05)	1.58 (1.35–1.86)	1.15 (0.87–1.53)	1.24 (1.07–1.44)

All estimates are adjusted by age (as continuous variable), gender, new-onset bundle branch block, heart rate, systolic blood pressure, evidence of electrocardiographic reperfusion and white blood cells count $>10,000$ cells/ml. In survivors to the first hours ($n=466$) the interaction between sCr/GFR and HF and their relationship to 1-year mortality are still significant after adjusting by ejection fraction, revascularization procedures and discharge treatment.

^a Per 0.1 mg/dl increases.

^b Per decreasing 10 ml/min/1.73 m².

^c $p < 0.001$ for the interaction between HF status and sCr.

^d $p = 0.006$ for the interaction between HF status and GFR.

^e $p < 0.001$ for the interaction between Killip categories and sCr.

^f $p = 0.04$ for the interaction between Killip categories and GFR.

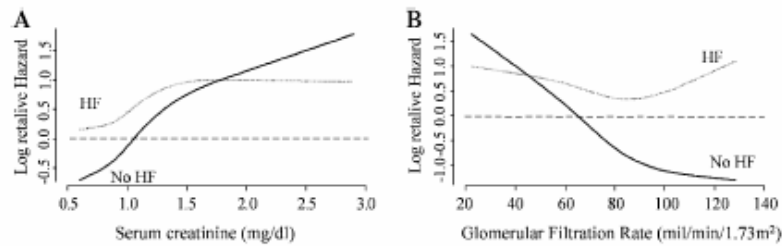


Fig. 4. Adjusted all-cause mortality risk-gradient for sCr (A) and GFR (B) (fractional polynomials). The gradients of incremental risk associated with sCr and GFR values are higher for patients without HF on admission. This risk attenuates in patients presenting with HF. GFR: glomerular filtration rate; HF: heart failure, sCr: serum creatinine.

following indirect reasons are given in support of our hypothesis:

- 1) The presence of very significant interactions between HF and sCr/GFR suggests that clinically detectable HF absorbs part of the renal dysfunction estimates of predictive prognostic values. This interaction is consistent and persists with both renal function estimates (sCr and GFR) and when HF is replaced by categorical variable (Killip I, Killip II and Killip III–IV) suggesting this finding is not a statistical artifact.
- 2) In sCr and GFR linear regression models Killip class was the third and second most important variable in the predictive models, explaining up to 21% and 10% of the models predictability, respectively. Other hemodynamic variables like systolic blood pressure and heart rate were independent sCr predictors in the same regression model. These findings suggest sCr and GFR levels are influenced by “hemodynamic status”, yet with this appreciation we can not conclude a cause–effect relationship.
- 3) The fact that slopes of mortality risk associated to the sCr and GFR have linear characteristics, with increasing risk even within normal sCr/GFR levels (Fig. 4A and B) suggests these minor sCr/GFR modifications could be surrogate for other not measured variables.
- 4) Acute renal failure is a well known nosologic condition in acutely ill patients with hemodynamic disturbances [18], little modifications in renal function estimates in the setting of STEMI could reflect subclinical low cardiac output.

4.2. Effect of discharge treatment and ejection fraction

In the first model we included variables obtained within the first 24 h because of the large amount of deaths which occurred in the first hours after the myocardial infarction, avoiding the analysis of a biased population (only survivors). However, given the importance of ventricular function, revascularization procedures and discharge treatment we performed a new analysis including these variables in the population of survivors to the first hours ($n=466$). The results did not differ from the first model (although discharge treatment and ejection fraction were significantly associated with 1-year mortality it did not affect renal

function association with mortality neither its interaction with HF). Previous publications regarding the interaction between renal function estimates and HF in myocardial infarction do not mention discharge treatment or ventricular function [12,14], there are, however, studies reporting a lower use of treatments associated with substantial benefits [9–13,22] and the importance of ejection fraction on long-term survival in both groups with and without renal failure [6,22].

4.3. Strengths and limitations

Several methodological strengths are worth to mention: first, this is an observational study based on our STEMI registry, in which the patients were recruited prospectively using a consistent methodology. Second, our findings are based on the new criteria for STEMI definitions in the reperfusion era, and finally, we kept an event per variable ratio not lower than 10 to ensure reliable and consistent estimates from the regression models. On the other hand, there are several limitations: first, the absence of previous knowledge of the renal function in a large number of patients impedes to evaluate the degree of changes in renal parameters caused by the myocardial infarction. Second, the lack of a longitudinal assessment of sCr/GFR over time did not permit us to account for the effects of serial changes that might have occurred and their effect on subsequent mortality (it was not feasible in this study because a significant number of outcomes occurred within the first hours making serial determinations impossible). Third, although the modification of diet in renal disease equation is a reliable estimation of GFR, it has limitations, because sCr is influenced by non-renal factors. Fourth, although an analysis was performed with discharge treatment out-patients’ medication was not captured.

5. Conclusions

In conclusion, this study demonstrates that renal dysfunction diagnosed on admission in patients with STEMI imparts a differential mortality risk effect depending on the presence of clinical HF, with a greater impact seen in patients without clinical evidence of HF. Our findings

highlight the independent effect of renal dysfunction on mortality after an STEMI, and add new information by establishing a more pronounced effect on patients without HF. Thus, further studies with an appropriated design need to be done to clarify this complex association.

References

- [1] Sanchis J, Bodí V, Llácer A, et al. Emergency room risk stratification of patients with chest pain without ST segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:955–62.
- [2] Jacobs Jr DR, Kroenke C, Crow R, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation* 1999;100:599–607.
- [3] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, 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.
- [4] Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Eng J Med* 1998;339:799–805.
- [5] Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of renal transplant recipients in the united states after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 2000;36:145–52.
- [6] Chertow GM, Normand SLT, Silva LR, et al. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1044–51.
- [7] Rubin TA, Thielen KA, Collins AJ. Acute myocardial infarction in chronic dialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:67A.
- [8] Wison S, Foo K, Cunningham J, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:1051–4.
- [9] Suwaidi JA, et al., for the GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;103:974–80.
- [10] Schlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002;137:555–62.
- [11] Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction; a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002;137:563–70.
- [12] Gibson CM, et al., for the TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535–43.
- [13] Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, 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.
- [14] Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA, et al. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:1003–11.
- [15] Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–9.
- [16] Cerme D, Kaplan-Pavlovic S, Kranjec I, et al. Mildly elevated serum creatinine concentration correlates with extent of coronary atherosclerosis. *Ren Fail* 2000;22:799–808.
- [17] Kleinknecht D. Risk factors for acute renal failure in critically ill patients. In: Roco C, Bellomo R, editors. *Critical care nephrology*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 143–52.
- [18] Koreny M, Karth GD, Geppert A, et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med* 2002;112:115–9.
- [19] Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364–72.
- [20] The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–13.
- [21] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
- [22] Sagedhi HM, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2769–75.

d. Troponina I y Mioglobina.

- Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, **Nunez J**, Bertomeu V, Pellicer M, Chorro FJ. 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.

Usefulness of Concomitant Myoglobin and Troponin Elevation as a Biochemical Marker of Mortality in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes

Juan Sanchis, MD, Vicent Bodí, MD, Àngel Llàcer, MD, Lorenzo Facila, MD, Julio Núñez, MD, Vicente Bertomeu, MD, Mauricio Pellicer, MD, and Francisco J. Chorro, MD

An important step in the diagnosis and initial management of patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndromes is the determination of cardiac biochemical markers. Troponins, creatine kinase-MB, and myoglobin are the most widely used markers. Of these, troponins are the markers of choice due to their higher sensitivity and specificity in detecting myocardial necrosis.¹ Myoglobin is the earliest marker, with a negative predictive value for myocardial infarction diagnosis greater than that afforded by troponin in the first hours^{2,3}; however, in later stages, its diagnostic value is lost because of rapid renal clearance. In addition, false-positive results can be found in patients with skeletal-muscle injury or renal failure.⁴ Because very early diagnosis is not crucial in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, myoglobin determination may be considered secondary or even unnecessary for diagnostic purposes in these patients. However, the prognostic role of myoglobin in predicting an adverse outcome has not been investigated in depth. The present report analyzes whether myoglobin provides prognostic information additional to that afforded by troponin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.

...

From January 15, 2001 to July 1, 2002, a total of

From the Servei de Cardiologia, Hospital Clinic Universitari, València, Universitat de València, València, Spain. Dr. Sanchis' address is: Hospital Clinic Universitari, Servei de Cardiologia, Blasco Ibáñez 17, 46010 València, Spain. E-mail: sanchis_juafor@gva.es. Manuscript received July 29, 2002; revised manuscript received and accepted September 30, 2002.

562 consecutive patients were admitted to our cardiology department with the diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation. All patients presented to the emergency room with acute chest pain of possible coronary etiology and were admitted with 1 of the following criteria: (1) an electrocardiogram (ECG) that showed dynamic changes (ST-segment depression or T-wave inversion), (2) increase in troponin I, (3) positive early (<24 hours from patient arrival) exercise testing results according to a chest pain unit protocol, (4) a high probability of an acute coronary syndrome according to the criteria of the cardiologist on duty, with contraindication for early exercise testing. ST-segment elevation and renal failure (creatinine >1.5 mg/dl) were exclusion criteria. In addition, for inclusion in the study, the first blood sample used to assess biochemical markers was required to have been drawn \leq 10 hours from the onset of chest pain.

All patients were evaluated by a chest pain unit protocol implemented in our institution. An ECG was recorded in the emergency room and data considered were: (1) nonischemic ECG during chest pain in the case of no ST-T segment modifications during the chest pain episode; (2) ST-segment depression, defined by an ST depression of >1 mm at 80 ms from the J point; (3) T-wave inversion, defined by a peak T-wave inversion of >1 mm; and (4) a confounding ECG in the case of ST-T segment modifications that could have been explained by other causes (left bundle branch block, cardiac pacemaker, left ventricular hypertrophy with strain pattern). Troponin I and myoglobin were determined on arrival and at 6 (in patients arriving within the first 2 hours from pain onset), 8,

Age (yrs) (range)	67 ± 12 (31–92)
Men	374 (67%)
Current smoker	116 (21%)
Systemic hypertension	370 (66%)
Hypercholesterolemia (>200 mg/dl)	281 (50%)
Diabetes mellitus	178 (32%)
Insulin-dependent diabetes mellitus	63 (11%)
Family history of coronary disease	59 (10%)
Previous coronary event	305 (54%)
Previous coronary bypass surgery	32 (6%)
Nonischemic ECG during chest pain*	73 (13%)
ST depression	149 (27%)
T-wave inversion	73 (13%)
Confounding ECG	69 (12%)
Troponin I elevation	253 (45%)
Myoglobin elevation	203 (36%)
Concomitant troponin I and myoglobin elevation	179 (32%)

*In relation to electrocardiographic categorization, 35% of patients arrived at the emergency department when the pain had discontinued and showed normal results during an ECG.
Values are expressed as mean ± SD or as number of patients (%).

	Death (n = 16)	No Death (n = 546)	p Value
Age >70 years	12 (75%)	203 (37%)	0.003
Men	10 (63%)	364 (67%)	0.8
Current smoker	3 (19%)	113 (21%)	1
Systemic hypertension	13 (81%)	357 (65%)	0.3
Hypercholesterolemia	8 (50%)	273 (50%)	1
Diabetes mellitus	10 (63%)	168 (38%)	0.01
Insulin-dependent diabetes mellitus	6 (38%)	57 (10%)	0.005
Family history of coronary disease	1 (6%)	58 (11%)	1
Previous coronary event	10 (63%)	295 (54%)	0.6
Previous coronary bypass surgery	2 (13%)	30 (6%)	0.2
Nonischemic ECG during chest pain	0 (0%)	73 (13%)	0.3
ST depression	8 (50%)	141 (26%)	0.04
T-wave inversion	2 (13%)	71 (13%)	1
Confounding ECG	3 (19%)	66 (12%)	0.4
Troponin I elevation	11 (69%)	242 (44%)	0.07
Myoglobin elevation	10 (63%)	193 (35%)	0.03
Concomitant troponin I and myoglobin elevation	10 (63%)	169 (31%)	0.01

Values are expressed as number of patients (%).

12, and 18 hours. In addition, they were determined every 24 hours after the onset of pain and until the maximum peak troponin level was reached. Troponin I and myoglobin were determined immunologically using an Immulite assay (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, California). Troponin I elevation was defined by an increase of >1 ng/ml (upper limit of normal) and myoglobin elevation was defined by an increase of >70 ng/ml at any determination. The reference values were determined in our laboratory; the coefficient of variation was <10%.

Cardiac death during hospital admission was the end point; the cause of death (whether cardiac or not) was established by the attending physician. Categorical variables are expressed as percentages and were compared using the chi-square test; the corresponding relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI)

were calculated. The receiver-operator characteristic (ROC) test was used to define the best cut-off value for predicting cardiac death in continuous variables (e.g., age). Multivariate analysis was performed using binary logistic regression. The odds ratio (OR) with 95% CI were calculated. A p value <0.05 was considered significant.

Table 1 lists the clinical, electrocardiographic, and biochemical characteristics of the patient population. Mean time delay of patient arrival from chest pain onset was 3.7 ± 2.6 hours. Mean time from chest pain onset to initial myoglobin elevation was 5.3 ± 2.6 hours; mean time to troponin I onset was 7.0 ± 2.6 hours. In patients with concomitant troponin I and myoglobin elevation, myoglobin elevation occurred earlier than troponin I elevation (5.2 ± 2.7 vs 7.0 ± 2.6 hours, p = 0.0001).

Sixteen patients (2.8%) experienced cardiac death during their hospital stay. By univariate analysis using the categorical variables of troponin elevation (>1 ng/ml), myoglobin elevation (>70 ng/ml), and concomitant troponin and myoglobin elevation, cardiac death was associated with troponin I elevation (4.3% vs 1.6%, RR 2.8, 95% CI 0.9 to 8.1, sensitivity 69%, specificity 56%; p = 0.07), myoglobin elevation (4.9% vs 1.7%, RR 3.0, 95% CI 1.1 to 8.4, sensitivity 63%, specificity 65%; p = 0.03), and concomitant troponin I and myoglobin elevation (5.6% vs 1.6%, RR 3.7, 95% CI 1.3 to 10.3, sensitivity 63%, specificity 70%; p = 0.01). Using multivariate analysis, including the 3 biochemical patterns, concomitant troponin I and myoglobin elevation was found to be the independent predictor of mortality (OR 3.7, 95% CI 1.3 to 10.3; p = 0.01). After adjusting for those clinical and electrocardiographic variables (Table 2) also associated with cardiac death by univariate analysis (age >72 years, diabetes mellitus, insulin-dependent diabetes mellitus, and ST-segment depression), the multivariate analysis showed that concomitant troponin I and myoglobin elevation was independently related to cardiac death (OR 3.1, 95% CI 1.1 to 8.8; p = 0.03) along with age >72 years (OR 4.3, 95% CI 1.4 to 13.9; p = 0.01) and insulin-dependent diabetes mellitus (OR 4.0, 95% CI 1.4 to 11.9; p = 0.01).

In the troponin I elevation subgroup (n = 253), 179 patients (71%) also showed myoglobin elevation, whereas 74 patients (29%) had isolated troponin I elevation. Those patients with concomitant troponin I and myoglobin elevation evidenced a higher troponin I final peak compared with those with isolated troponin I elevation (26.0 ± 31 vs 3.1 ± 2.8 ng/ml, p = 0.0001). The best troponin I final peak cut-off value for predicting cardiac death in the whole troponin I elevation subgroup was 12 ng/ml (ROC area 0.68,

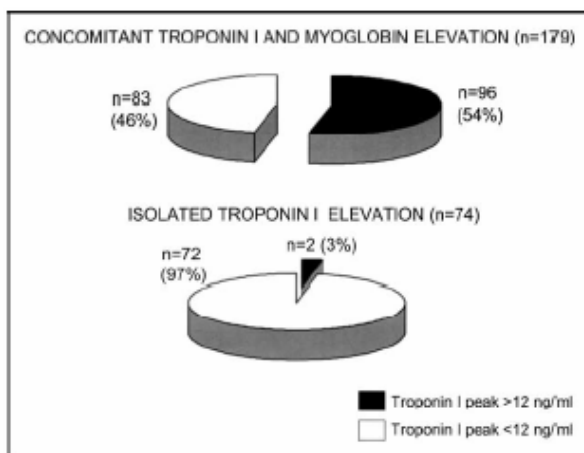


FIGURE 1. Percentage of patients with troponin I final peak >12 ng/ml (cut-off value for mortality, ROC test) in the troponin I elevation group. *Top*, subgroup with concomitant troponin and myoglobin elevation. *Bottom*, subgroup with isolated troponin elevation.

95% CI 0.56 to 0.78; $p = 0.04$). Ninety-six patients (53.6%) with concomitant troponin I and myoglobin elevation reached a troponin I final peak >12 ng/ml, whereas only 2 patients (2.7%) with isolated troponin I elevation reached this peak ($p = 0.0001$; Figure 1). After including in the multivariate analysis a cut-off value for troponin final peak >12 ng/ml along with the variables myoglobin elevation and concomitant troponin and myoglobin elevation, a troponin final peak >12 ng/ml was the independent predictor of mortality (OR 3.9, CI 95% 1.4 to 10.7; $p = 0.009$).

...

For patients with an acute coronary syndrome without ST-segment elevation, a cardiac biochemical marker increase confirms the diagnosis of myocardial infarction and indicates a worse outcome.⁵ Myoglobin is the marker most rapidly released and can be detected as early as 2 hours after the onset of myocardial necrosis. Its ability for establishing an early diagnosis of myocardial infarction has been reported,^{2,3,6,7} although the brief duration of its increase and its lack of cardiac specificity may limit its clinical value.⁸ Consequently, the preferred biomarker for myocardial damage is cardiac troponin, which has nearly absolute myocardial tissue specificity, as well as high sensitivity, reflecting even microscopic zones of necrosis, which are also called "minor myocardial damage."¹¹ However, unlike myoglobin, the times to initial increase (4 to 6 hours) and final peak (around 24 hours) are longer.⁹ Because troponin is the marker of choice, the additional role of myoglobin should be discussed, especially in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, where very early diagnosis is not crucial. Our results indicate an important role of myoglobin for early triage of patients arriving in the emergency department within the first 10 hours of chest pain onset and who have normal renal function. Concomitant myoglobin and troponin elevation predicted mortality better than the isolated increase of either marker alone. Concomitant myoglobin and troponin elevation was associated with a high troponin final peak, which indicated

a large infarction. Although a troponin final peak >12 ng/ml was the best mortality biochemical marker, initial concomitant myoglobin and troponin elevation would allow earlier stratification and triage selection. In this combination of markers, troponin confers specificity, whereas myoglobin would be an early indicator of a large infarct size and worse outcome.

In a previous study by Holmvang et al,¹⁰ myoglobin did not contribute independent information with respect to electrocardiographic data or troponin for death or myocardial infarction in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. It is possible that patients were included as late as 24 hours after the episode of chest pain or that mortality was not separately analyzed. In the study of Störk et al,¹¹ myoglobin and troponin I predicted in-hospital infarction or death, although the RR ratios of myoglobin were lower than for troponin. However, the predictive value of the concomitant elevation of the 2 markers was not investigated and, again, mortality was not separately analyzed. The Chest Pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin and Troponin I (CHECKMATE) study evaluated the ability of a combination of markers (myoglobin, creatine kinase-MB, and troponin I) to risk-stratify patients with chest pain without ST-segment elevation.¹² A strategy that included myoglobin determination proved to be the best discriminator for 30-day mortality compared with a strategy that included only creatine kinase-MB and troponin I or testing of a single marker.

A higher troponin final peak may explain the predictive value of initial myoglobin elevation combined with troponin elevation for mortality. Around 1/3 of the patients with troponin elevation exhibited normal myoglobin levels; these patients reached a much lower troponin final peak, reflecting smaller infarctions. Therefore, a concomitant elevation of troponin and myoglobin implies larger myocardial damage than isolated troponin release. Some investigators have used the term minor myocardial damage or "microinfarction" applied to patients with detectable troponin but no creatine kinase-MB in their blood.¹³ It has been speculated that myocardial ischemia without necrosis can occur in this setting. This pattern is comparable with that of troponin elevation with normal myoglobin. Whether the release of troponin reflects myonecrosis or may occur in the setting of ischemia without infarction is a matter of controversy, although the available clinical and experimental information suggests that troponin release represents irreversible injury.¹⁴

In summary, in non-ST-segment acute coronary syndromes, concomitant myoglobin and troponin elevation is a better predictor of mortality than the isolated increase of 1 marker. This finding suggests that the combination of the 2 markers is better than either marker alone for early triage selection of these patients.

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the joint

- European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
2. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-3407.
 3. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CH, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-1677.
 4. Hamm CW. New serum markers of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:607-608.
 5. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation* 1998;98:1831-1833.
 6. Kontos MC, Anderson PH, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999;83:155-158.
 7. Jernberg T, Lindahl B, James S, Ronquist G, Wallentin L. Comparison between strategies using creatine kinase-MB(mass), myoglobin, and troponin T in the early detection or exclusion of acute myocardial infarction in patients with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2000;86:1367-1371.
 8. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). Available at: <http://www.acc.org>. Accessed September 18, 2002.
 9. Donnelly R, Millar-Craig MW. Cardiac troponins: IT upgrade for the heart. *Lancet* 1998;351:537-539.
 10. Holmvang L, Lüscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P, and the TRIM Study Group. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (a thrombin inhibition in myocardial ischemia (TRIM) substudy. *Circulation* 1998; 98:2004-2009.
 11. Störk THV, Wu AHB, Müller-Bardoff M, Gareis R, Müller R, Hombach V, Katus H, Möckel M, for the North-Württemberg Infarction Study (NOWIS) Group. Diagnostic and prognostic role of myoglobin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2000;86:1371-1374.
 12. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, Schreiber DH, Tuttle RH, McNulty SE, Ohman EM. Bedside multimarker testing of risk stratification in chest pain units. The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103:1832-1837.
 13. Hamm CW, Goldman BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinerz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-1653.
 14. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FA, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-1220.

e. *Valor de una puntuación clínica diseñada para predecir episodios adversos en pacientes con dolor torácico urgente y ausencia elevación de marcadores de lesión miocárdica y/o desviación del segmento ST.*

- Sanchis J, Bodi V, **Nunez J**, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ, Consuegra L, Bosch X, Chorro FJ, Llacer A. 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.

Myocardial Infarction/Ischemia

New Risk Score for Patients With Acute Chest Pain, Non-ST-Segment Deviation, and Normal Troponin Concentrations

A Comparison With the TIMI Risk Score

Juan Sanchis, MD,* Vicent Bodí, MD,* Julio Núñez, MD,* Vicente Bertomeu-González, MD,* Cristina Gómez,* María José Bosch, MD,* Luciano Consuegra, MD,* Xavier Bosch, MD,† Francisco J. Chorro, MD,* Àngel Llàcer, MD*
València and Barcelona, Spain

OBJECTIVES	The purpose of this research was to develop a risk score for patients with chest pain, non-ST-segment deviation electrocardiogram (ECG), and normal troponin levels.
BACKGROUND	Prognosis assessment in this population remains a challenge.
METHODS	A total of 646 consecutive patients were evaluated by clinical history (risk factors and chest pain score according to pain characteristics), ECG, and early exercise testing. ST-segment deviation and troponin elevation were exclusion criteria. The primary end point was mortality or myocardial infarction at one year. The secondary end point was mortality, myocardial infarction, or urgent revascularization at 14 days (similar to the Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] risk score).
RESULTS	Primary and secondary end point rates were 6.7% and 5.4%. A risk score was constructed using the variables related to the primary end point: chest pain score ≥ 10 points (hazard ratio [HR] = 2.5; 1 point), ≥ 2 pain episodes in last 24 h (HR = 2.2; 1 point), age ≥ 67 years (HR = 2.3; 1 point), insulin-dependent diabetes mellitus (HR = 4.2; 2 points), and prior percutaneous transluminal coronary angioplasty (HR = 2.2; 1 point). Patients were classified into five categories of risk ($p = 0.0001$): 0 points, 0% event rate; 1 point, 3.1%; 2 points, 5.4%; 3 points, 17.6%; ≥ 4 points, 29.6%. The accuracy of the score was greater than that of the TIMI risk score for the primary (C index of 0.78 vs. 0.66, $p = 0.0002$) and secondary (C index of 0.70 vs. 0.66, $p = 0.1$) end points.
CONCLUSIONS	Patients presenting with chest pain despite no ST-segment deviation or troponin elevation show a non-negligible rate of events at one year. A risk score derived from this specific population allows more accurate stratification than when using the TIMI risk score. (J Am Coll Cardiol 2005;46:443–9) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation

The availability of troponin assay in emergency departments has afforded substantial improvement in the diagnosis and management of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS). Troponin is a very sensitive and specific marker of myocardial necrosis (1) and is helpful as a guide to best management, including early revascularization (2,3). The ST-segment depression in the initial electrocardiogram (ECG) is also helpful for identifying patients with ACS at medium to high risk of events, and for guiding their management (4,5). In contrast to these high-risk markers, diagnosis and prognosis assessment in patients with chest pain without ST-segment deviation or troponin elevation remains a challenge. Though some data suggested that a normal troponin result implies excellent prognosis (6), other studies report a non-negligible 3% rate of myocardial infarction or death at 30 days (7), which

increased to 4.8% at six months of follow-up (8). Therefore, careful risk stratification seems mandatory.

Several risk scores have been described for non-ST-segment elevation ACS (9–13). The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score is the most widely used. Such scores derive from populations that include high-risk subsets (including ST-segment deviation and/or positive cardiac markers). Consequently, the applicability of these scores to lower-risk patients may not be adequate. Furthermore, troponin was not routinely used as marker of necrosis in most of these studies, and patients were not managed by a chest pain unit protocol, which seems to be the most appropriate management for these lower-risk patients (14).

The present study examined a series of patients with acute chest pain without ST-segment deviation and presenting normal troponin concentrations. They were managed by a chest pain unit protocol and were followed-up for one year. A risk score was elaborated using the predictors of poor outcome, and its performance was compared to the TIMI risk score.

From the *Servei de Cardiologia, Hospital Clínic Universitari, Universitat de València, València, Spain; and †Institut Clínic de Malalties Cardiovasculars, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. This work was supported by a grant from RECAVA-FIS.

Manuscript received March 4, 2005; revised manuscript received March 29, 2005, accepted April 13, 2005.

Abbreviations and Acronyms

ACS	= acute coronary syndrome
CABG	= coronary artery bypass graft
CI	= confidence interval
HR	= hazard ratio
IDDM	= insulin-dependent diabetes mellitus
PTCA	= percutaneous transluminal coronary angioplasty
ROC	= receiver-operating characteristic
TIMI	= Thrombolysis In Myocardial Infarction

METHODS

The study group consisted of 646 consecutive patients (from January 15, 2001 to November 30, 2003) coming to the emergency room with acute chest pain of possible coronary origin. ST-segment deviation (≥ 1 -mm elevation or depression) in the initial ECG or troponin I elevation were exclusion criteria. Troponin I was determined in our institution on arrival and at 6 h (in patients arriving within the first 2 h from pain onset), 8, and 12 h after pain onset (8,15,16). All patients had normal troponin concentrations at all determinations.

Troponin I was determined immunologically using an Immulite assay (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, California). According to the instructions of the manufacturer, the Immulite troponin kit was used to test 255 serum samples from healthy laboratory volunteers and from hospitalized patients who had been shown to be negative for troponin I by another immunometric method. The median values for these samples was non-detectable; 98% of the values were below 1.0 ng/ml. Troponin I increase was defined as ≥ 1 ng/ml (upper limit of normality). The troponin I assay was tested in our laboratory, the coefficient of variation being $<10\%$. Coefficients of variation were obtained at two levels: one within the normal range and the other above the normal range.

Patients were evaluated by a chest pain unit protocol that included evaluation of the clinical history and ECG, and early exercise testing in patients without contraindication to exercise (physical incapacity or abnormalities in the baseline ECG) (8,12,13).

Clinical evaluation. The clinical characteristics of chest pain presentation were assessed. On the basis of these characteristics, the semiquantitative score previously reported by Geleijnse et al. (17) was calculated (Appendix). In addition, the following variables were recorded, including those variables collected in the TIMI risk score study (9): gender, age, smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus, insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), hypercholesterolemia, family history of ischemic heart disease, at least three risk factors for coronary artery disease, ≥ 2 chest pain episodes in last 24 h, Killip class >1 at presentation, evidence of prior coronary stenosis $\geq 50\%$, use of aspirin in the last seven days, prior myocardial infarction, prior percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), prior

coronary artery bypass graft (CABG), and a history of heart failure. The TIMI risk score was calculated in all patients.

An ECG was recorded in the emergency room and evaluated for T-wave inversion (≥ 1 mm) or confounding ECG (left bundle branch block of paced rhythm).

Early exercise testing. A total of 322 patients (50%) were eligible for early exercise testing (within the first 24 h after arrival). A symptom-limited Bruce protocol was used. The result was considered positive in the case of ischemia induction (indicated by a 1-mm horizontal or downsloping depression of the ST-segment at 80 ms from the J point, or a 1-mm ST-segment elevation). A negative test was considered when at least a submaximal test was performed without ST-segment changes. An inconclusive test was considered if the patient was unable to reach submaximal heart rate (85% of the theoretical-age-predicted heart rate) without ischemia. All 190 patients with a negative result were discharged after the exercise test, while all 52 with a positive test were hospitalized. In the case of an inconclusive test, the final decision was left to the criterion of the supervising physician.

In-hospital management. Overall, 216 patients were early discharged and 430 hospitalized. All hospitalized patients were treated with aspirin, low-molecular-weight heparin, and beta-blockers (unless contraindicated). Patients underwent invasive management in case of recurrent chest pain or evidence of ischemia in noninvasive tests. Cardiac catheterization was performed in 227 patients (35% of the global population and 53% of the hospitalized patients). During hospitalization 68 patients underwent PTCA and 31 CABG. Creatine kinase-MB mass (5 ng/ml upper limit of normal) was routinely determined 12 and 24 h after a revascularization procedure. Fifty-seven patients had normal coronary arteries.

End points. Patients were followed-up for one year. Complete follow-up was obtained in 98% of the patients (a total of 11 cases were missed). The end points considered in the TIMI risk score study were used in the present study (9). Therefore all-cause mortality, acute myocardial infarction, and urgent revascularization were recorded. An acute myocardial infarction was defined as a new episode of chest pain with increased troponin I. Acute myocardial infarction was also considered if creatine kinase-MB mass increased to ≥ 3 times the upper limit of normal after PTCA or to ≥ 5 times the upper limit of normal after coronary bypass surgery. Severe recurrent ischemia requiring urgent revascularization was defined as an episode of recurrent angina prompting the performance of coronary revascularization on the index hospitalization or an episode of recurrent angina after discharge that resulted in re-hospitalization during which coronary revascularization was performed.

The primary end point was a composite of all-cause mortality or non-fatal myocardial infarction at one year. The secondary end point was a composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, or urgent revas-

cularization at 14 days (similar to the primary end point of the TIMI risk score study).

Statistical analysis. To analyze the predictors for the end points, data from the clinical history were taken as independent variables. Continuous variables were expressed as the mean \pm SD and compared by the unpaired *t* test or the analysis of variance test for more than two groups. Categorical variables were expressed as percentages and compared by the chi-square test. Continuous variables, such as age and chest pain score, were dichotomized, taking the best cutoff point of the receiver-operating characteristic (ROC) curves for primary end point prediction. Multivariate analysis by Cox regression models tested variables that were significant at $p < 0.1$ in the univariate analysis. The hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A risk score was developed using the five variables associated with the primary end point in the multivariable analysis. For the construction of the risk score, each variable was considered as 1 point except IDDM, which was considered as 2 points because its HR was twice the value of the HR of the remaining variables. The ROC curves were used to test the accuracy of the new risk score and of the TIMI risk score for predicting the primary and secondary end points. The ROC curves corresponding to both risk scores were compared.

Calculations were performed using the SPSS software version 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Comparison between ROC curves was performed using the STATA software version 8.2 (Stata Corp., College Station, Texas). Statistical significance was considered for $p < 0.05$.

Validation cohort. The new risk score was validated in a second cohort comprising 171 consecutive patients coming to the emergency room of our hospital with acute chest pain without ST-segment deviation and with normal troponin levels, in the period immediately after the inclusion of the first cohort (from December 1, 2003 to February 1, 2005). The primary end point (death or myocardial infarction) was recorded for a median follow-up of 28 weeks.

RESULTS

Patient population characteristics. Table 1 shows the clinical and ECG characteristics of the global patient population.

During one year of follow-up, 21 patients died (3.3%) and 29 suffered acute myocardial infarction (4.5%). Two deaths and six infarctions were related to revascularization procedures. The primary end point (death or myocardial infarction) occurred in 43 patients (6.7%). At 14 days of follow-up, 5 patients died (0.8%), 17 suffered acute myocardial infarction (2.6%), 26 underwent urgent revascularization (4%), and 35 (5.4%) reached the secondary end point (death, myocardial infarction, or urgent revascularization).

Predictors of the primary end point. Table 2 lists the predictors of the primary end point by univariate and multivariate analysis. Chest pain score (11.6 ± 2.4 points vs.

Table 1. Characteristics of the Patient Population (n = 646)

Clinical history	
Chest pain score (points)	10.4 \pm 2.8
≥ 2 chest pain episodes in last 24 h	229 (35%)
Killip class >1	20 (3%)
Age (yrs)	64 \pm 12
Men	425 (68%)
Current smokers	131 (20%)
Hypertension	380 (59%)
Hypercholesterolemia	341 (53%)
Diabetes mellitus	166 (26%)
IDDM	45 (7%)
Family history of ischemic heart disease	78 (12%)
At least three risk factors*	81 (13%)
Prior coronary stenosis $\geq 50\%$	156 (24%)
Use of aspirin in last 7 days	278 (43%)
Prior myocardial infarction	163 (25%)
Prior PTCA	59 (9%)
Prior CABG	50 (8%)
History of heart failure	13 (2%)
ECG	
T-wave inversion	66 (10%)
Confounding ECG	56 (9%)

*Risk factors included family history of ischemic heart disease, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, or being a current smoker.

CABG = coronary artery bypass grafting; ECG = electrocardiogram; IDDM = insulin-dependent diabetes mellitus; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty.

10.3 ± 2.8 points, $p = 0.002$) and age (70 ± 11 years vs. 64 ± 12 years, $p = 0.001$) were associated with the primary end point. According to their ROC curves, these variables were dichotomized as ≥ 10 points and ≥ 67 years, respectively, for predictive analysis.

In order to evaluate the influence of early exercise testing, the patient population was divided into four groups according to the performance and results of the exercise test as follows: negative result, inconclusive result, positive result, and not performed. The rates of the primary end point were 1.6%, 3.9%, 9.6%, and 10%, respectively ($p = 0.002$ for the trend), significance being reached for the differences between the subgroup with a negative result and the subgroup with inability to perform the test ($p = 0.004$). Thus, a negative result in the early exercise test and inability to perform the test were incorporated to the predictive analysis as independent variables (Table 2).

By multivariable Cox regression analysis, the independent factors that increased the risk of the primary end point were a chest pain score ≥ 10 points (HR = 2.5, 95% CI 1.2 to 5.6, $p = 0.02$), ≥ 2 chest pain episodes in last 24 h (HR = 2.2, 95% CI 1.2 to 4.2, $p = 0.01$), age ≥ 67 years (HR = 2.3, 95% CI 1.2 to 4.4, $p = 0.01$), IDDM (HR = 4.2, 95% CI 2.1 to 8.4, $p = 0.0001$), and prior PTCA (HR = 2.2, 95% CI 1.1 to 4.8, $p = 0.04$).

Risk score. A risk score was constructed taking the five variables independently related to the primary end point. To this effect, 1 point value was assigned to those variables having a similar HR, as chest pain score ≥ 10 points, ≥ 2 chest pain episodes in the last 24 h, age ≥ 67 years, and prior PTCA. On the other hand, a 2-point value was used for IDDM because its HR was two-fold greater. The variables

Table 2. Predictors of the Primary End Point (Death or Myocardial Infarction)

	Univariate	Multivariate		
	p Value	p Value	HR	95% CI
Clinical history				
Pain score ≥ 10 points	0.001	0.02	2.5	1.2-5.6
≥ 2 chest pain episodes in last 24 h	0.001	0.01	2.2	1.2-4.2
Killip >1	0.1		0.7	
Age ≥ 67	0.004	0.01	2.3	1.2-4.4
Men	0.4			
Current smokers	0.2			
Hypertension	0.4			
Hypercholesterolemia	0.6			
Diabetes mellitus	0.001	0.2		
IDDM	0.0001	0.0001	4.2	2.1-8.4
Family history of ischemic heart disease	0.6			
At least three risk factors	0.8			
Prior coronary stenosis $\geq 50\%$	0.1	0.7		
Use of aspirin in last 7 days	0.02	0.6		
Prior myocardial infarction	0.1	0.9		
Prior PTCA	0.05	0.04	2.2	1.1-4.8
Prior CABG	0.1	0.8		
History of heart failure	0.6			
ECG				
T-wave inversion	0.4			
Confounding ECG	0.09	0.3		
Early exercise test				
Negative result	0.0001	0.07		
Inability to exercise	0.001	0.2		

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; other abbreviations as in Table 1.

of the stress test were not included in the final score because they were not significant in the Cox regression analysis. Distribution of the patient population according to the risk score was as follows: 0 points, n = 111 (17.2%); 1 point, n = 198 (30.7%); 2 points, n = 206 (31.9%); 3 points, n = 103 (15.9%); 4 points, n = 16 (2.5%); 5 points, n = 11 (1.7%); and 6 points, n = 1 (0.2%). Because of the small number of patients in the extreme upper score range, patients with 4 to 6 points were combined (n = 28, 4.3%). Five categories were therefore distinguished (Fig. 1): very low-risk (0 points, primary end point = 0%), low-risk (1 point, primary end point = 3.1%), intermediate-risk (2 points, primary end point = 5.4%), high-risk (3 points, primary end point = 17.6%), and very high-risk (≥ 4 points, primary end point = 29.6%). The statistical significance for the trend was p = 0.00001, the differences between the very low-, low- and intermediate-risk categories being significant compared with the very high- (p = 0.0001, p = 0.0001, and p = 0.0001, respectively) and high-risk (p = 0.002, p = 0.0001, p = 0.0001, respectively) categories.

Comparison with the TIMI risk score. The accuracy of the new risk score for the primary end point was tested by a ROC curve, showing a C index of 0.78 (p = 0.0001). The TIMI risk score was also associated with the primary end point (C index of 0.66, p = 0.0001). However, the C index of the new risk score was significantly greater (p = 0.0002, Fig. 2). The accuracy of both risk scores was also tested for the secondary end point consisting of death, myocardial infarction, or urgent revascularization at 14 days, for which

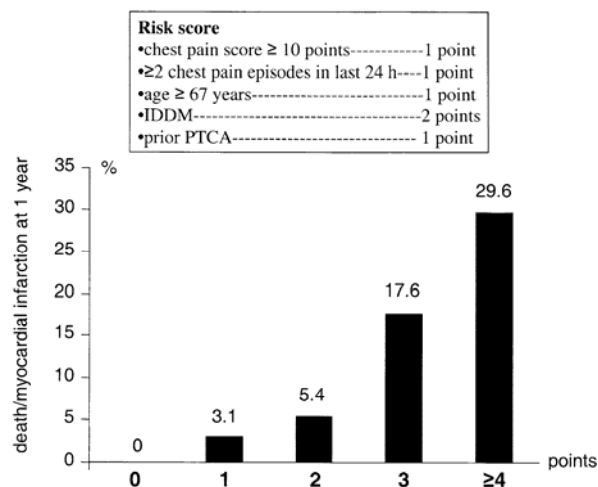


Figure 1. Risk categories according to risk score: very low-risk (0 points, primary end point = 0%), low-risk (1 point, primary end point = 3.1%), intermediate-risk (2 points, primary end point = 5.4%), high-risk (3 points, primary end point = 17.6%), and very high-risk (≥ 4 points, primary end point = 29.6%). The statistical significance for the trend was p = 0.00001; the differences between the very low-, low-, and intermediate-risk categories being significant compared to the very high- (p = 0.0001, p = 0.0001, and p = 0.0001, respectively) and high-risk (p = 0.002, p = 0.0001, p = 0.0001, respectively) categories. IDDM = insulin-dependent diabetes mellitus; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty.

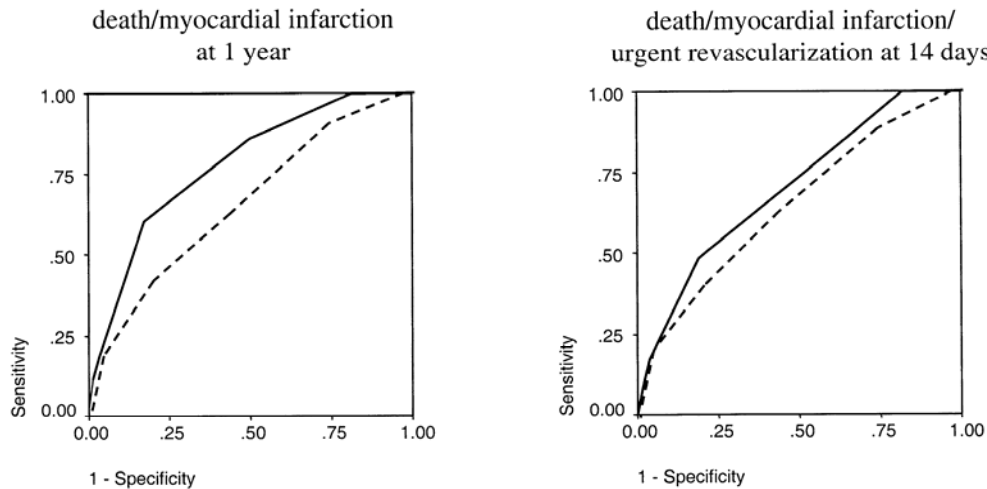


Figure 2. Receiver-operating characteristic curves of the new risk score and of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score for the primary end point (death or myocardial infarction at 1 year) (left) and the secondary end point (death or myocardial infarction or urgent revascularization at 14 days) (right). The accuracy of the new risk score was greater for both the primary (C index of 0.78 vs. 0.66, $p = 0.0002$) and secondary (C index of 0.70 vs. 0.66, $p = 0.1$) end points. **Solid line** = new risk score; **dashed line** = TIMI risk score.

the TIMI risk score was originally designed (9). The new risk score (C index of 0.70, $p = 0.0001$) and the TIMI risk score (C index of 0.66, $p = 0.002$) were both correlated to the secondary end point, but without significant differences between them ($p = 0.1$).

Validation cohort. In the validation cohort the primary end point occurred in eight patients (4.7%). The new risk score was associated with the primary end point (C index of 0.78, $p = 0.007$) and was more accurate ($p = 0.05$) than the TIMI risk score (C index of 0.70, $p = 0.06$).

DISCUSSION

Main findings. The present study included a series of patients presenting to the emergency department with acute chest pain, non-ST-segment deviation in the initial ECG, and normal troponin concentrations. After one year of follow-up, a 6.7% rate of mortality or nonfatal myocardial infarction was found. Clinical data at presentation allowed risk stratification. Using clinical predictors, a risk score proved to be useful for prognostic categorization. This new risk score evidenced superior accuracy than the TIMI risk score for this specific population.

Prognosis of patients with chest pain and normal troponin levels. The introduction of troponin as a diagnostic tool facilitates the triage of patients with acute chest pain. However, though a negative troponin result identifies a lower risk, this does not necessarily imply a low-risk group (18). Although initial studies reported an excellent short-term prognosis for troponin-negative patients (6), later data found a non-negligible 3% rate of major events at 30 days (7) and 4.8% at 6 months (8). In the present study, in which ST-segment deviation in the initial ECG was an exclusion criterion, the rate of death or myocardial infarction was 6.7% at one year. For a longer period of follow-up, a 10%

event rate has been observed at 31 months (19). These data, therefore, point to the need for careful prognostic assessment in this population despite its apparent low risk.

Risk score. Evaluation of the clinical history in the emergency room is of utmost importance in patients with chest pain, mainly in the absence of other objective signs as is the case of a non-ST-segment deviation ECG and negative markers of necrosis. In the present study, a risk score was constructed with five clinical variables of the clinical history that were shown to have important prognostic value: typical presentation of chest pain (evaluated by a chest pain score); two or more chest pain episodes in the last 24 h; a patient age of 67 years or older; IDDM; and prior PTCA. This score was useful for patient classification into five progressive risk categories (0%, 3.1%, 5.4%, 17.6%, and 29.6% event rate).

One of the major problems with chest pain symptoms is that they are variable and perceived very differently by patients (20). In order to define the characteristics of chest pain, we used a chest pain score previously published by Geleijnse et al. (17) that has been shown to possess prognostic value in a previous series of patients with chest pain and negative troponin levels with or without ST-segment depression in the initial ECG (8). The chest pain score was associated with poorer outcome, reflecting that a typical presentation increases the probability of a cardiac origin of the pain. Recurrence of chest pain within 24 h before admission increased the risk as a marker of instability. Older age was another predictor of risk, as seen in all risk scores for non-ST-segment ACS (9-12). Diabetes mellitus was an independent factor in the univariate analysis, though, in the multivariate model, IDDM was the variable included, its HR being twice the value of the remaining factors. The longer evolution of their metabolic

disturbance as well as the more diffuse coronary disease and smaller arterial size observed in diabetics treated with insulin could explain this finding (21). Finally, a previous PTCA as hallmark of a documented history of coronary artery disease requiring revascularization also exerted prognostic influence.

Comparison to the TIMI risk score. Among the risk scores described for non-ST-segment elevation ACS, the TIMI risk score is the most widely used (9). Although it was not designed for the whole spectrum of patients with acute chest pain, its use tended to be generalized in all patients with non-ST-segment elevation chest pain. The present study demonstrates that the new risk score is more accurate than the TIMI risk score in patients with non-ST-segment deviation ECG and normal troponin values, especially for predicting major events at one year. Its predictive accuracy for short-term cardiac events for which the TIMI risk score was originally calculated was similar. The main explanation for this could be that the TIMI risk score was not designed for such a low-risk population. The TIMI risk score was designed to facilitate risk stratification in patients with non-ST-segment elevation ACS. It was not designed to aid in the diagnosis of this syndrome, which continues to be based on clinical parameters that may be supported by appropriate ECG changes or elevations of biomarkers of necrosis. In addition, the characteristics of chest pain presentation were not evaluated in the TIMI risk score, probably because of their lesser role in high-risk patients. Finally, diabetes and IDDM were not tested as individual risk factors.

Study limitations. The risk score was verified on a separate validation cohort. However, this validation cohort examined the primary end point after a median follow-up of 28 weeks, as opposed to the primary end point in the original cohort that examined outcome after 52 weeks.

Conclusions. In patients presenting with acute chest pain, the presence or absence of ST-segment deviation or troponin elevation differentiates a high- from a low-risk group of patients. The latter patients, however, show a non-negligible 6.7% rate of major events at one year. Clinical variables at presentation, such as typical characteristics of the chest pain, two or more chest pain episodes in the last 24 h, patient age 67 years or older, IDDM, and prior PTCA, allow the construction of a risk score that has been shown to be useful for early prognostic stratification. The predictive accuracy of this score for one-year major cardiac events is greater than that of the TIMI risk score.

Reprint requests and correspondence: Dr. Juan Sanchis Forés, Servei de Cardiologia, Hospital Clínic Universitari, Blasco Ibáñez 17, 46010 València, Spain. E-mail: sanchis_juafor@gva.es.

REFERENCES

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
2. Wallentin L, Lagerqvist B, Ustved S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
3. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, 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.
4. Kaul P, Newby K, Fu Y, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:371-80.
5. Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002;23:41-9.
6. Hamm CW, Goldman BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
7. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing of 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.
8. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart* 2005. In press.
9. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, 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.
10. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Circulation* 2000;101:2557-67.
11. López de Sá E, López Sendón JL, Anguera I, Bethencourt A, Bosch X. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results of the Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). *Medicine* 2002;81:434-42.
12. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, et al. Emergency room risk stratification of patients with chest pain without ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:955-62.
13. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, et al. Predictors of short-term outcome in acute chest pain without ST-segment elevation. *Int J Cardiol* 2003;92:193-9.
14. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251-6.
15. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as biochemical markers of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:13-6.
16. Bodí V, Sanchis J, Llácer A, 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.
17. Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, 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.
18. Kontos MC, Anderson FP, Alimard R, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Ability of troponin I to predict cardiac events in patients admitted from the emergency department. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1818-23.
19. Hillis GS, Taggart P, Hillis L, Zhao N, Dalseg WC, Mangione A. Biochemical and clinical predictors of long-term outcome in patients with nonspecific chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *Am Heart J* 2003;145:88-94.
20. Lewis WR, Amsterdam EA. Defining the role of chest pain units. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2050-2.
21. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol* 1998;81:1290-394.

APPENDIX

Chest Pain Score (Geleijnse *et al.* [17])

Location	
Substernal	+3
Precordial	+2
Neck, jaw, epigastrium	+1
Apical	-1
Radiation	
Either arm	+2
Shoulder, back, neck, jaw	+1
Characteristics	
Crushing, pressing, squeezing	+3
Heaviness, tightness	+2
Sticking, stabbing, pinprick, catching	-1
Severity	
Severe	+2
Moderate	+1
Influenced by	
Nitroglycerin	+1
Stature	-1
Breathing	-1
Associated symptoms	
Dyspnea	+2
Nausea or vomiting	+2
Diaphoresis	+2
History of exertional angina	+3

IV. DISCUSIÓN GENERAL.

En la presente tesis doctoral, elaborada mediante trabajos científicos publicados, identificamos una serie de variables de obtención precoz, fácilmente disponibles y con un coste reducido, asociadas a un pronóstico adverso tras un SCA. Además de poseer implicaciones diagnósticas y terapéuticas inmediatas, los datos electrocardiográficos y las alteraciones hemodinámicas observadas en el SCA son los principales elementos que llevan a una estratificación pronóstica inicial. La búsqueda de nuevos biomarcadores e información obtenida fruto de una anamnesis y/o exploración física adecuadas, debe pasar por profundizar en toda aquella información, tanto clínica como bioquímica que sea ampliamente disponible y que con clara plausibilidad biológica, se asocie al pronóstico tras un SCA.

En esta tesis y siempre desde una perspectiva actual, encontramos que con datos fácilmente obtenibles a partir de una anamnesis inicial (antecedentes patológicos y características clínicas del dolor torácico) y marcadores bioquímicos de obtención rutinaria (RL, creatinina sérica, troponina I y mioglobina) es posible obtener información pronóstica independiente de los datos electrocardiográficos y hemodinámicos que habitualmente marcan las decisiones diagnóstico-terapéuticas iniciales dentro del amplio espectro clínico de entidades que constituyen los SCA.

Tanto el índice de Charlson, los datos clínicos obtenidos para construir una puntuación de riesgo en pacientes con diagnóstico incierto (sin elevación de marcadores de lesión ni desviación del segmento ST), el RL, la creatinina sérica y los marcadores de lesión miocárdica (troponina y mioglobina) han mostrado estar asociados a un pronóstico adverso durante el seguimiento. A parte de las consideraciones logísticas tratadas con anterioridad (disponibilidad inmediata, coste reducido y fácil obtención), estos hallazgos poseen explicaciones fisiopatológicas racionales. En este sentido, en los artículos que componen esta tesis doctoral discutimos posibles mecanismos que podrían explicar el comportamiento de estas variables como elementos pronósticos, tal es el

caso de la relación inversa encontrada entre los niveles máximos de troponina I y la disfunción sistólica post-IAM; la relación entre la comorbilidad y la menor utilización de técnicas diagnósticas y terapéuticas de reconocida eficacia en los pacientes con mayor comorbilidad basal y; el perfil de riesgo diferencial atribuible a la creatinina sérica en función de la presencia o no de IC al ingreso en pacientes con IAMEST.

En cuanto al pronóstico del SCA y las variables estudiadas nos gustaría resaltar ciertos puntos para cada una de las variables objeto de nuestro estudio.

Índice de Charlson.

La comorbilidad asociada es un aspecto importante en el paciente con cardiopatía isquémica, influyendo, además de en el pronóstico, en el diagnóstico, calidad de vida y selección del tratamiento. Los instrumentos creados para cuantificar la severidad de la comorbilidad pueden clasificarse en base al método utilizado en la obtención de la información⁶⁰. Son escasas las publicaciones que tratan el papel de la comorbilidad en el paciente con IAM^{12,13,61}. El PREDICT¹² y el Cooperative Cardiovascular Project (CCP)¹³ son dos estudios observacionales recientes que han elaborado puntuaciones con fines pronósticos en pacientes con cardiopatía isquémica aguda donde se incluyen entidades comórbidas en su elaboración. En el CCP¹³ la mortalidad global al año fue significativamente superior en pacientes con parámetros que describen un status funcional disminuido como la incontinencia e incapacidad para caminar adicionalmente a patologías con reconocido valor pronóstico, como enfermedad vascular periférica e historia de insuficiencia cardíaca. Dentro de los componentes de la puntuación pronóstica del PREDICT score para mortalidad post-infarto a 6 años se incluye el iCh¹². Su

relevancia como componente de esta puntuación pronóstica ha sido revisada por Singh et al.⁶² quien compara la habilidad discriminativa del TIMI risk score frente al PREDICT score para predecir mortalidad a largo plazo en pacientes post-infarto, observando superioridad en el PREDICT score en gran medida atribuida a la inclusión del iCh en su diseño. Además de la ausencia en el ajuste por comorbilidad en los modelos pronósticos, la actual estratificación de riesgo post-infarto se basa en la sumatoria de puntuaciones pronósticas derivadas de resultados de ensayos clínicos que difícilmente pueden generalizarse a la población general¹¹. Así mismo, algunos se sustentan en pruebas invasivas o no invasivas que difícilmente son accesibles a todos los enfermos y en todos los medios⁶³.

Nosotros postulamos que la asociación encontrada entre el iCh y el mayor número de muertes y/o reinfartos durante el seguimiento tras un IAM podría deberse a que ocho de las variables utilizadas en la construcción del iCh son reconocidos factores de riesgo cardiovascular o entidades nosológicas con un sustrato patogénico aterosclerótico.

Recuento Leucocitario.

El papel de la inflamación en la patogenia de la placa aterosclerótica es indudable²⁸⁻³⁰. En este sentido, son numerosas las evidencias científicas que avalan el poder pronóstico del RL tanto en población general como en sujetos con cardiopatía isquémica establecida³⁴⁻³⁹. En nuestro trabajo encontramos una fuerte asociación entre la leucocitosis al ingreso y la mortalidad a largo plazo durante el seguimiento. En nuestra muestra a pesar de ajustar por variables clínicas que miden la extensión de la injuria inicial (variables hemodinámicas), el RL se muestra como predictor independiente de mortalidad a largo plazo, hecho que sugiere cierta evidencia indirecta

del 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: resistencia a la terapia trombolítica⁶⁴, estado hipercoagulable⁶⁵, no reflujo mediado por leucocitos⁶⁶, cardiotoxicidad mediada por citoquinas proinflamatorias⁶⁷ y lesión por isquemia/reperfusión entre otras⁶⁸⁻⁷¹. Futuros estudios deberán dilucidar si el RL no es más que un marcador de injuria o si por el contrario los leucocitos poseen efectos deletéreos por si mismos dentro de la cascada inflamatoria que se desencadena en el IAM.

Disfunción renal.

En nuestra serie hemos observado un aumento de riesgo de mortalidad en pacientes con disfunción renal al ingreso en pacientes con SCA^{42,43,45,72}. Según nuestros hallazgos y en consonancia con otros autores⁷¹, este exceso de riesgo posee características lineales, no existiendo un punto de corte en el cual los pacientes presenten un mayor riesgo. En el IAMEST, a parte de encontrar una asociación independiente entre la mortalidad y niveles de creatinina sérica, nosotros describimos una interacción estadística intensa y significativa entre la creatinina sérica/FGE y la presencia o no de IC; de esta manera, el perfil de riesgo atribuible a la creatinina sérica/filtrado glomerular estimado varía en función de la presencia o no de insuficiencia cardíaca al ingreso. Así, la pendiente de riesgo para los pacientes con insuficiencia cardíaca es menor que para aquellos en grado Killip 1.

En general, el incremento de riesgo atribuible a la disfunción renal puede ser debido a numerosos motivos entre los que principalmente destacamos:

- Aceleración del proceso arteroesclerótico (disfunción de los mecanismos de coagulación y fibrinólisis, una alteración de los lípidos, del balance calcio/fósforo, de los niveles de homocisteína, estrés oxidativo, disfunción endotelial, etc⁷³⁻⁷⁶).
- Menor realización de test diagnósticos y terapéuticos de contrastada eficacia en estos pacientes y manejo médico y farmacológico complejo ya que los efectos deletéreos sobre la función renal de numerosos tratamientos son bien conocidos⁷⁷⁻⁷⁹.
- Mayor comorbilidad cardiovascular asociada⁷³⁻⁷⁶.
- Marcador de la situación hemodinámica: modificaciones de las cifras de creatinina sérica en la fase aguda de un IAM, pueden estar reflejando alteraciones de la perfusión tisular secundarias a un descenso del gasto cardíaco, hecho que postulamos podría explicar la intensa interacción encontrada entre la disfunción renal y la presencia de IC en el IAMEST.

Troponina I y mioglobina.

Numerosos trabajos muestran el poder diagnóstico y pronóstico atribuible a la troponina en pacientes con dolor torácico agudo, particularmente en nuestro medio⁵⁰⁻⁵¹. Por el contrario, la determinación de mioglobina en este contexto clínico es discutida por algunos autores quienes argumentan que no añade información relevante en estos pacientes⁸⁰. Sin embargo, nuestros resultados sugieren un valor pronóstico añadido, para predecir muerte hospitalaria en pacientes con SCASEST, cuando se realiza la determinación de troponina y mioglobina frente a la determinación de la troponina aislada; de esta manera, la elevación conjunta de estos dos marcadores de necrosis miocárdica identifica a un subgrupo no despreciable de población con

SCASEST con una probabilidad ajustada de episodios mayores muy elevada (mayor de tres veces en nuestra serie). Estos pacientes además presentan mayor pico de troponina y por tanto mayor extensión del daño isquémico⁸¹. Desde el punto de vista práctico, una elevación precoz de mioglobina, en ausencia de insuficiencia renal u otras causas posibles de elevación de este marcador, predice mayor extensión del “infarto”, lo que en las primeras horas es importante para establecer medidas diagnóstico-terapéuticas adecuadas para identificar un subgrupo de pacientes con SCASEST de alto riesgo a corto plazo.

Valor de una puntuación clínica diseñada para predecir episodios adversos en pacientes con dolor torácico urgente y ausencia de elevación de marcadores de lesión miocárdica y/o desviación del segmento ST.

En pacientes con dolor torácico y sin evidencia de lesión miocárdica, nuestros resultados en pacientes seleccionados clínicamente por un cardiólogo, a diferencia con otras series⁸², muestran una frecuencia nada despreciable de episodios mayores a 1 año (6.7% en pacientes con dolor torácico sin elevación de marcadores ni desviación del segmento ST), hecho con numerosas implicaciones médico-legales. Por un lado, altas médicas de alto riesgo y por otro lado ingresos innecesarios. En nuestro trabajo hemos elaborado una puntuación clínica de riesgo de cara a la difícil estratificación pronóstica de estos sujetos. Las variables clínicas que aparecen como predictoras independientes de episodios mayores a 1 año son: la edad >67 años, el antecedente de DM insulino dependiente, el antecedente de intervencionismo percutáneo y una presentación clínica “típica”. Además en este estudio se demostró que el poder discriminatorio de esta

puntuación pronóstica fue superior al “score” más conocido y universal como lo es el “TIMI risk score”¹¹. Aparte de la racionalidad de nuestros hallazgos, éstos tienen implicaciones prácticas en la clínica diaria a la hora de poder identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de episodios mayores al año, a pesar de no presentar datos ECG ni bioquímicos sugerentes de mal pronóstico. Futuros estudios deberán validar nuestros resultados en otros medios y de esta manera confirmar la aplicabilidad clínica de la puntuación pronóstica creada.

V. CONCLUSIONES GENERALES.

Los artículos científicos que conforman esta tesis doctoral, desarrollando una línea de investigación pronóstica en el SCA, exploran distintos aspectos clínicos y bioquímicos que, siendo obtenidos rutinariamente durante la valoración inicial de un paciente con un eventual SCA, se asocian, de manera independiente, con el pronóstico durante el seguimiento. Las conclusiones de nuestro trabajo se podrían resumir en los siguientes apartados:

1. La comorbilidad presente en el momento inicial en pacientes con IAM, y cuantificada mediante el Ich es un factor determinante en el pronóstico. La asociación entre el iCh y la aparición de episodios mayores (muerte o reinfarto) fue significativa tanto a 30 días como al año, aunque más intensa a partir de los 30 días de seguimiento.
2. El RL obtenido durante las primeras horas en pacientes con IAM se asocia intensa y significativamente con la mortalidad a largo plazo para ambos tipos de IAM, a pesar de ajustar por variables pronósticas ampliamente reconocidas y aquellas relacionadas con la extensión de la necrosis.
3. En sujetos con SCASEST, la elevación de ambos marcadores de necrosis miocárdica (troponina y mioglobina) se asocia a un mayor riesgo de mortalidad a 30 días que el aumento aislado de la primera.
4. La Cr sérica o el FGE, ambas como estimadores de la función renal, se comportan como marcadores bioquímicos asociados, de manera positiva e independiente, a la mortalidad al año de seguimiento en pacientes con SCASEST e IAMEST. Además, en

este último, su valor pronóstico mostró valores diferenciales en función de la presencia de IC al ingreso.

5. En pacientes con dolor torácico agudo, ausencia de alteraciones del segmento ST en el electrocardiograma ni elevación de troponina, presentan una tasa nada despreciable de episodios mayores al año de seguimiento. Variables clínicas, como las características del dolor, la presencia de 2 o más episodios en las 24 horas previas, la edad mayor de 67 años, la diabetes mellitus insulino dependiente y el antecedente de intervencionismo percutáneo, permiten la construcción de una puntuación “clínica” útil para la estratificación de riesgo de estos sujetos.

Estudios futuros han de confirmar nuestros resultados, profundizar en la fisiopatología de nuestros hallazgos, y de esta manera, valorar su incorporación al estadiaje pronóstico habitual de los SCA.

VI.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1050-60.
2. Patel VB, Topol EJ. The pathogenesis and spectrum of acute coronary syndromes: from plaque formation to thrombosis. *Cleve Clin J Med.* 1999;66(9):561-71.
3. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;44(5):357-68.
4. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al. Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med.* 1996;334(14):884-90.
5. Perez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol.* 1998;27(4):599-604.
6. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2004;93(3):288-93.

7. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8.
8. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
9. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290(12):1624-32.
10. Carruthers KF, Dabbous OH, Flather MD, Starkey I, Jacob A, Macleod D, et al. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2005;91(3):290-8.
11. 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(7):835-42.
12. Jacobs DR, Jr., Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, et al. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation*. 1999;100(6):599-607.

13. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):453-9.
14. 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(3):959-69.
15. Marrugat J, Elosua R, Marti 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(4):337-46.
16. Beller GA. Are you ever too old to be risk stratified? *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1399-401.
17. Sala J, Marrugat J, Masia MR, Elosua R, Rolfhz I, Pena A. Tasa de incidencia y mortalidad poblacional y hospitalaria del IAM en los mayores de 74 años en Gerona [abstract]. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53 (Supl 2):71.
18. Alexander KP, Peterson ED, Granger CB, Casas AC, Van de WF, Armstrong PW, et al. Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):2023-30.
19. Alexander KP, Galanos AN, Jollis JG, Stafford JA, Peterson ED. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients. *Am Heart J.* 2001;142(1):37-42.

20. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9157):955-9.
21. Paul SD, O'Gara PT, Mahjoub ZA, DiSalvo TG, O'Donnell CJ, Newell JB, et al. Geriatric patients with acute myocardial infarction: Cardiac risk factor profiles, presentation, thrombolysis, coronary interventions, and prognosis. *Am Heart J*. 1996;131(4):710-5.
22. Fácila L, **Núñez J**, Bertomeu V, Sanchis J, Bodí V, Consuegra L, Sanjuán R, Llácer A. Influencia de la comorbilidad en el tratamiento intrahospitalario y al alta de los pacientes con infarto agudo de miocardio. *Med Clin (Barc)* 2005;124:447-450
23. Krumholz HM, Philbin DM, Jr., Wang Y, Vaccarino V, Murillo JE, Therrien ML, et al. Trends in the quality of care for Medicare beneficiaries admitted to the hospital with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):957-63.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
25. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9.
26. Marx BE, Feinstein AR. Methodologic sources of inconsistent prognoses for post-acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1995;98(6):537-50.

27. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(10):1075-9.
28. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
29. Robbins M, Topol EJ. Inflammation in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII130-SII142.
30. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
31. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Martinez-Brotons A, Insa L, et al. Relación de los valores de proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(5):382-7.
32. 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(16):1139-47.
33. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105(12):1412-5.

34. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, et al. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol.* 1996;143(11):1107-15.
35. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol.* 1999;84(3):252-7.
36. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA.* 1987;257(17):2318-24.
37. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation.* 2000;102(19):2329-34.
38. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients \geq 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1654-61.
39. 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(5):636-9, A10.

40. Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1044-51.
41. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805.
42. 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(9):1535-43.
43. 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(9):1003-8.
44. 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(7):555-62.
45. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):563-70.
46. Kleinknecht D. Risk factors for acute renal failure in critically ill patients. *Critical care nephrology.* Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1998: 143-52.

47. Koreny M, Karth GD, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Heinz G, et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med.* 2002;112(2):115-9.
48. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation.* 1995;92(12):3401-7.
49. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J, Apple FS. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med.* 1997;4(1):13-21.
50. Bodi V, Facila L, Sanchis J, Llacer A, Nunez J, Mainar L, et al. 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. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(8):823-30.
51. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Nunez J, Rosello A, et al. Predictors of short-term outcome in acute chest pain without ST-segment elevation. *Int J Cardiol.* 2003;92(2-3):193-9.
52. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 1997;337(23):1648-53.
53. 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(14):1832-7.
54. 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(8):1013-8.
55. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(7):436-43.
56. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2114-30.
57. Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabades A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(11):919-56.
58. Lopez BL, Aros BF, Lidon Corbi RM, Cequier FA, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):631-42.

59. 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(5):397-406.
60. de G, V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221-9.
61. Krumholz HM, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Chen YT, Marciniak TA. Comparing AMI mortality among hospitals in patients 65 years of age and older: evaluating methods of risk adjustment. *Circulation*. 1999;99(23):2986-92.
62. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*. 2002;106(18):2309-14.
63. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1997;126(7):561-82.
64. Wong CK, French JK, Gao W, White HD. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of Thrombolysis In Myocardial Infarction-3 flow after streptokinase. *Am Heart J*. 2003;145(1):95-102.
65. 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(5):1420-6.
66. 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(2 Pt 2):H314-H323.
67. 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(11):1492-8.
68. Chatelain P, Latour JG, Tran D, de LM, Dupras G, Bourassa M. Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts: relation with extent of injury and effect of reperfusion. *Circulation.* 1987;75(5):1083-90.
69. Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A, et al. LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2003;24(14):1287-95.
70. Jolly SR, Kane WJ, Hook BG, Abrams GD, Kunkel SL, Lucchesi BR. Reduction of myocardial infarct size by neutrophil depletion: effect of duration of occlusion. *Am Heart J.* 1986;112(4):682-90.
71. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol.* 1990;52:561-76.

72. Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA, Jr., Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002;144(6):1003-11.
73. Jungers P, Massy ZA, Nguyen KT, 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(12):2597-602.
74. 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(5):853-906.
75. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):725-8.
76. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton 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(17):2154-69.
77. 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(2):201-8.

78. 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(5):718-24.
79. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2002;144(2):226-32.
80. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). The TRIM Study Group. *Circulation.* 1998;98(19):2004-9.
81. Bodi V, Nunez J, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Chorro FJ. Utilidad de la troponina I para predecir la disfunción sistólica en los síndromes coronarios agudos. Resultados de un estudio prospectivo y cuantitativo. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:738-41.
82. Hamm CW, Goldman BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648 –53.