

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

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

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

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

**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  $10 \pm 2$  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  $\geq 15$  (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  $10 \pm 2$  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.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.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 coronaria<sup>1-4</sup>. 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)<sup>5-10</sup>; 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 general<sup>11-17</sup>. Trabajos recientes avalan el valor pronóstico del RL como predictor de desarrollo de insuficiencia cardíaca y mortalidad a corto y largo plazo tras un SCA<sup>18-27</sup>, y particularmente tras un infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>18-25,27</sup>. 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 limitados<sup>28</sup>.

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 Corazón<sup>29</sup>. 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 miocárdica<sup>30</sup>. 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<sup>29,31</sup>. 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 ( $10 \times 10^3$  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  $10 \pm 2$  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 ( $10 \times 10^3$  células/ml): RL1 < 10, RL2 = 10-14,9 y RL3 > 15. Los puntos de corte fueron escogidos según trabajos previos<sup>18-20,25</sup>.

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  $\chi^2$ . 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 bivariable, 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»<sup>32</sup>. 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  $35 \times 10^3$  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 <sup>a</sup>
	< $10 \times 10^3$ (n = 358)	10-14,9 $\times 10^3$ (n = 176)	> $15 \times 10^3$ (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.

<sup>a</sup>Valor 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 <sup>a</sup>
	< 10 × 10 <sup>3</sup> (n = 228)	10-14,9 × 10 <sup>3</sup> (n = 239)	> 15 × 10 <sup>3</sup> (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.

<sup>a</sup>Valor de p significativo para la tendencia lineal.

población fue de 9.800 células/ml, con un rango intercuartílico de 7,8-12,5 × 10<sup>3</sup> 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
	Sí	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 ( $\times 10^3$ 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 (polinomiales fraccionados) destaca que el riesgo de mortalidad atribuible al RL empieza a partir de  $10 \times 10^3$  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**

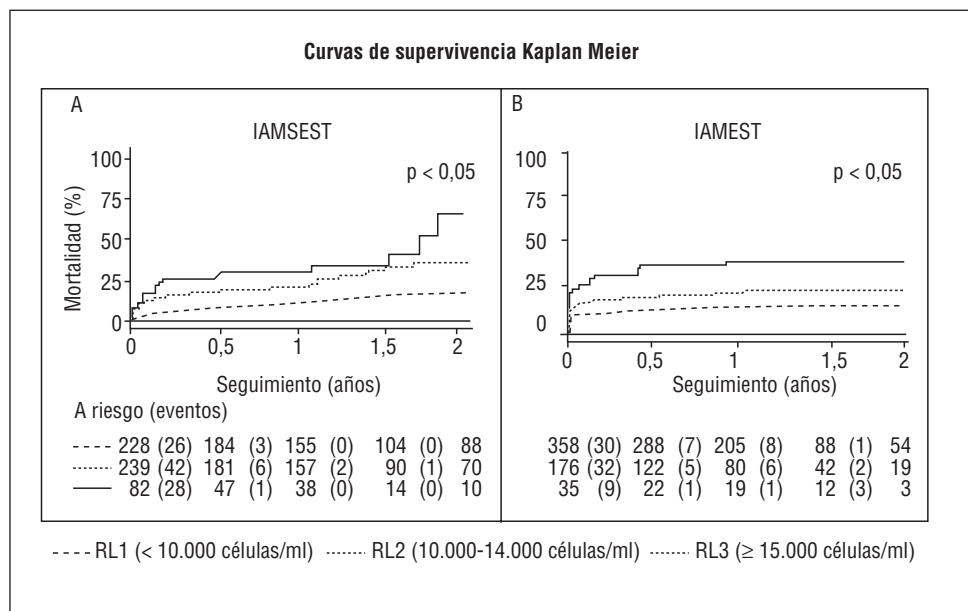
	Análisis bivariante (n = 549)		p
	Sí	No	
Edad 65 años (%)	32,3	5,5	< 0,001
Varón (%)	15,5	31,5	< 0,001
HTA (%)	23	15,8	0,037
Diabetes mellitus (%)	23,3	17,9	0,134
Dislipemia (%)	17,1	21,6	0,197
Tabaquismo (%)	8,8	27,6	< 0,001
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (%)	8,5	21,1	0,039
Antecedentes 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 (> 3 derivaciones con elevación del segmento ST, media $\pm$ DE)	59,3	17,8	< 0,001
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 ( $\times 10^3$ 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 ventricular sostenida/fibrilación ventricular.

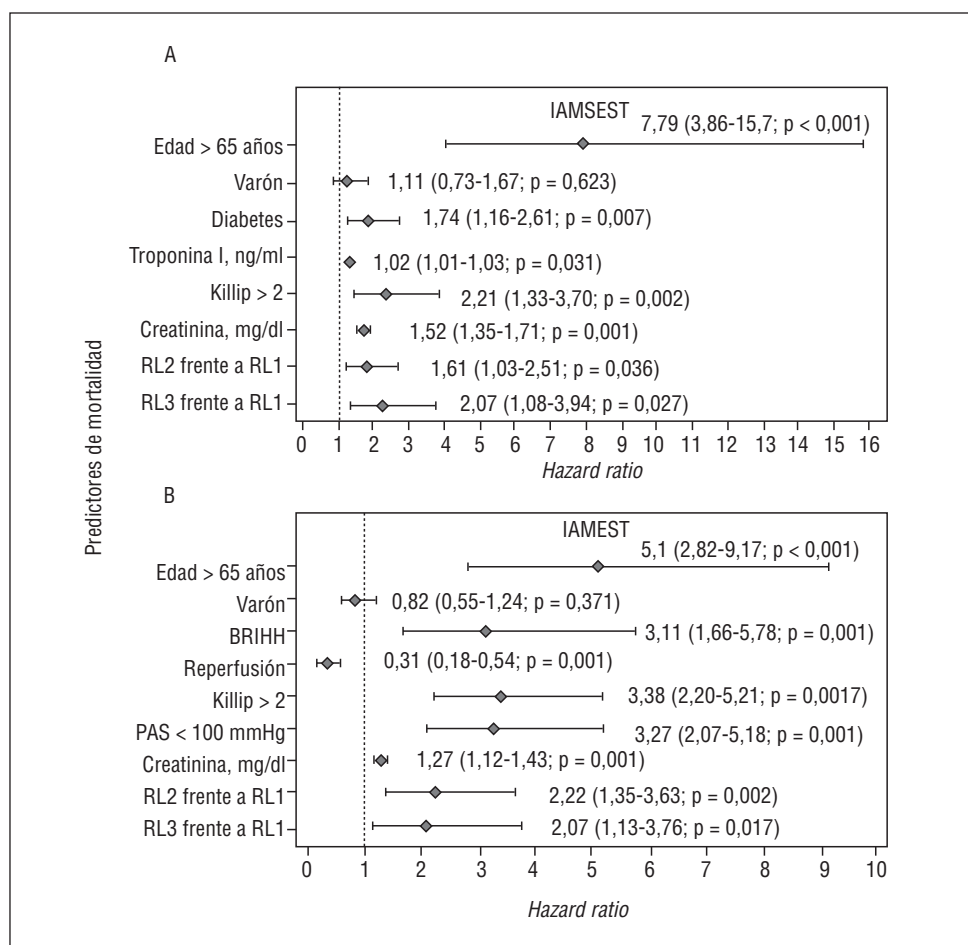
las categorías RL2 y RL3 tuvieron un riesgo de mortalidad ajustado 2,22 (1,35-3,63;  $p = 0,002$ ) y 2,07 (1,13-3,76;  $p = 0,017$ ) veces superior que los pacientes en la categoría RL1 (fig. 2A). En el análisis de la forma funcional de la variable observamos que el riesgo de mortalidad atribuible al 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 <  $10 \times 10^3$  células/ml; RL2: recuento leucocitario  $10-14,9 \times 10^3$  células/ml; RL3: recuento leucocitario  $> 15 \times 10^3$  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-

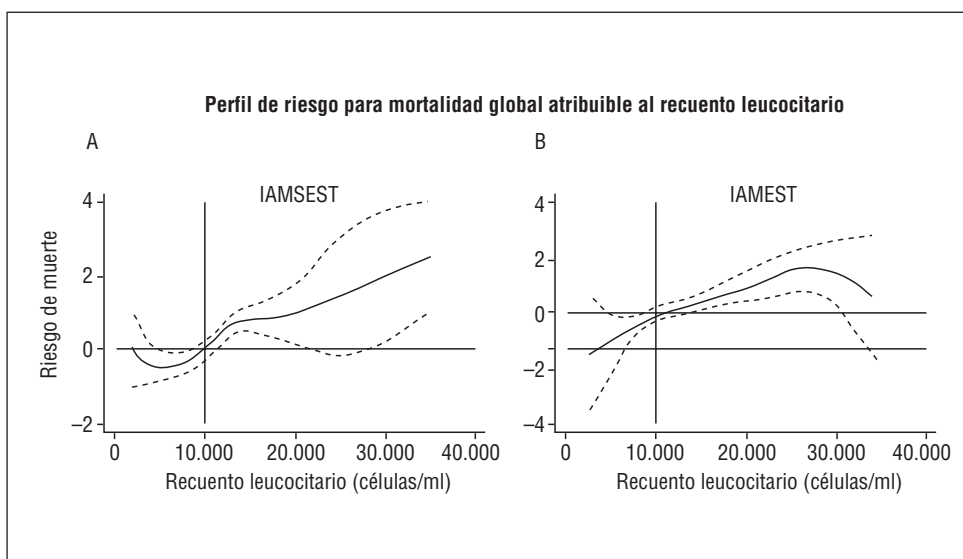
dad aterosclerótica: desde su papel en la patogenia de la placa hasta su importancia como cuantificadores de la respuesta inflamatoria en el seno de un IAM<sup>1-10</sup>.

**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 reperfusión, 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 epidemiológicos<sup>11-17</sup>, 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 plazo<sup>18-28</sup>.

Se han propuesto numerosos mecanismos en un intento de explicar esta asociación: resistencia a la terapia trombolítica por alteración en la microcirculación<sup>33</sup>, estado hipercoagulable<sup>34</sup>, no reflujo mediado por leucocitos<sup>35</sup>, cardiotoxicidad indirecta mediada por citocinas proinflamatorias<sup>36</sup>, promotores de la lesión por isquemia/reperfusión<sup>37</sup> 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<sup>38,39</sup>. 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 reperfusión<sup>40,41</sup>. 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<sup>18,20,23,26,27</sup>, correlaciones significativas con el pico de isoenzima MB de la creatinina (CK-MB)<sup>18-19</sup> o con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>21</sup>. 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  $10 \times 10^3$  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 reactantes 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  $\geq 65$  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, Cherg 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.