

# Recuento de glóbulos blancos como predictor de hallazgos angiográficos y eventos clínicos en los síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST. Subanálisis del estudio PACS angiográfico

## *Leukocyte Count as Predictor of Angiographic Findings and Clinical Events in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Sub-analysis of the PACS Angiographic Study*

ALFREDO HIRSCHSON PRADO<sup>MTSAC, 1</sup>, JOSÉ NAVARRO ESTRADA<sup>MTSAC, 2</sup>, ENRIQUE DOMINÉ<sup>1</sup>, PABLO MERLO<sup>1</sup>, GASTÓN VÁZQUEZ<sup>1</sup>, FERNANDO BOTTO<sup>MTSAC, 3</sup>, JORGE MRAD<sup>4</sup>, FLORENCIA ROLANDI<sup>MTSAC, 2</sup>

Recibido: 25/10/2012

Aceptado: 21/11/2012

### *Dirección para separatas:*

Dr. Alfredo Hirschson  
Hospital General de Agudos B.  
Rivadavia  
Servicio de Cardiología  
Las Heras 2670 - 2º Piso, Unidad  
Coronaria  
(C1425ASP) CABA, Argentina  
Tel. 011 4809-2090  
e-mail: drhirschson@gmail.com

## RESUMEN

### Introducción

La relación entre los marcadores inflamatorios y los síndromes coronarios agudos se ha estudiado previamente. PACS (Prognosis in Acute Coronary Syndromes) fue un estudio prospectivo multicéntrico que se desarrolló entre enero de 2000 y mayo de 2002 en 11 unidades coronarias de la Argentina e incluyó pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) con el objetivo de determinar el valor pronóstico de los diferentes biomarcadores, solos o en combinación en la estratificación de riesgo. Sin embargo, la relación de la elevación de leucocitos con los hallazgos angiográficos y los eventos a mediano plazo se ha estudiado escasamente.

### Objetivo

Determinar si el nivel de leucocitos al ingreso se relaciona con lesiones coronarias complejas y pronóstico adverso a los 6 meses en pacientes internados con SCASEST.

### Material y métodos

El subestudio PACS angiográfico comprendió un subgrupo de 1.253 pacientes de la cohorte del estudio PACS central (cuya población total fue de 1.500 pacientes) e incluyó centros con disponibilidad de cinecoronariografía (CCG). De los 1.253 pacientes del subestudio, se realizó una CCG (media de tiempo 48 horas del ingreso, percentiles 25-75, 24-72 horas) en 633 (50,5%). Para el presente subanálisis se obtuvieron datos completos de 580 pacientes (46,2%). En estos, además de lo establecido en el protocolo PACS de biomarcadores, se analizó el recuento de leucocitos en sangre dentro de las 24 horas de la admisión. La población se dividió en percentiles según el recuento leucocitario al ingreso. En el percentil inferior se incluyeron los pacientes con un recuento inicial de glóbulos blancos  $< 7.700/\text{mm}^3$ , en el percentil intermedio los pacientes con un recuento de entre  $7.700$  y  $11.500/\text{mm}^3$  y en el percentil superior aquellos con  $> 11.500/\text{mm}^3$ .

### Resultados

De los 580 pacientes, la mayoría eran hombres (72,9%), edad media de 66 años ( $\pm 12$ ). Tenían antecedentes de hipertensión el 64,4%, de diabetes el 17,9%, historia de infarto previo el 22,2%, riesgo clínico alto (ACC/AHA) el 60% y el electrocardiograma de ingreso mostró alteración del segmento ST o T en el 61,1%. El recuento de leucocitos superior a  $11.500/\text{mm}^3$  se asoció con una tasa mayor de trombo visible, presencia de placa complicada y mayor extensión de enfermedad coronaria ( $p = 0,019$ ,  $0,033$  y  $0,07$ , respectivamente). En el seguimiento a 6 meses, los pacientes del percentil superior tuvieron mayor tendencia a muerte o infarto que los pacientes del percentil inferior (14,2% vs. 7,5%;  $p = 0,026$ ).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2013;81:XXX-XXX. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.3146>

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Médico cardiólogo. Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia

<sup>2</sup> Médico cardiólogo. Hospital Italiano de Buenos Aires

<sup>3</sup> Médico cardiólogo. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

<sup>4</sup> Médico cardiólogo. Clínica Suizo Argentina

### Conclusión

En los pacientes con SCASEST, un recuento elevado de leucocitos al ingreso se asocia con lesiones coronarias complejas y peor pronóstico a los 6 meses.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:408-414. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.1807>

### Palabras clave >

Síndromes coronarios agudos - Leucocitos - Enfermedad coronaria

### Abreviaturas >

<b>ATC</b>	Angioplastia transluminal coronaria	<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>BNP</b>	Péptido natriurético cerebral o tipo B	<b>IL</b>	Interleucina
<b>CCG</b>	Cinecoronariografía	<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>CRM</b>	Cirugía de revascularización miocárdica	<b>SCASEST</b>	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
<b>ECG</b>	Electrocardiograma	<b>Tn T</b>	Troponina T
<b>GB</b>	Glóbulos blancos	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa

## INTRODUCCIÓN

La inflamación se ha relacionado con el proceso aterogénico y estudios recientes la han asociado con la patogénesis de los síndromes coronarios agudos. (1-4) La elevación de marcadores sistémicos de la inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), está asociada con aterosclerosis coronaria, (3) observándose un incremento significativo en los pacientes con síndrome coronario agudo. (4-6) Recientemente se ha demostrado que los marcadores inflamatorios son potentes predictores de eventos clínicos mayores (6-8) en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Sin embargo, la relación entre los niveles de los marcadores de inflamación y los hallazgos angiográficos en pacientes con SCASEST es todavía controversial, sobre la base de estudios con un número limitado de pacientes. (4, 9, 10)

El objetivo de este subestudio es determinar si el nivel de leucocitos al ingreso en pacientes con SCASEST se relaciona con lesiones coronarias complejas y pronóstico adverso a los 6 meses.

## MATERIAL Y MÉTODOS

PACS (11, 12) es un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico que se realizó en la Argentina entre enero de 2000 y mayo de 2002 e incluyó 1.500 pacientes consecutivos admitidos por SCASEST en 11 unidades coronarias (Apéndice): el objetivo fue evaluar el valor pronóstico de multimarcadores [PCR ultrasensible, troponina T (Tn T), mioglobina y péptido natriurético cerebral o tipo B (BNP)] al ingreso hospitalario. (11, 12) El subestudio PACS angiográfico (10) comprendió el subgrupo de 1.253 pacientes de la cohorte del estudio PACS central (n total = 1.500 pacientes) correspondientes a los centros con disponibilidad de cinecoronariografía (CCG). De los 1.253 pacientes del subestudio se realizó CCG (media de tiempo 48 horas del ingreso percentiles 25-75, 24-72 horas) en 633 (50,5%). Para el presente subanálisis se obtuvieron datos completos de 580 pacientes (46,2%).

Los criterios de inclusión en el estudio PACS fueron la presencia de angina de reposo dentro de las 24 horas del ingreso. Se excluyeron los pacientes con angina secundaria, elevación

persistente del segmento ST, quienes fueron candidatos a terapia de reperfusión y los pacientes con intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica (CRM) dentro de los 6 meses previos a su enrolamiento. Asimismo, se excluyeron los pacientes con condiciones que pudieran alterar los resultados de los biomarcadores (infección activa dentro de las 2 semanas previas o enfermedades inflamatorias crónicas o cáncer).

Los eventos predefinidos (12) a 180 días comprenden un compuesto de mortalidad por cualquier causa o nuevo infarto no mortal, este último como nuevo episodio de angina y alteraciones electrocardiográficas características (cambios del ST/T o nuevas ondas Q) y pico de CK al doble del normal o posangioplastia transluminal coronaria (ATC) por nuevas ondas Q o CK al triple del normal y pos-CRM por nuevas ondas Q. Todos los pacientes fueron seguidos hasta los 180 días de su admisión en el hospital o hasta la aparición del evento (infarto agudo de miocardio [IAM] no mortal o muerte).

Las CCG fueron evaluadas en un laboratorio angiográfico central siguiendo un protocolo preespecificado. Dos cardiólogos intervencionistas revisaron los estudios sin conocer el nivel de glóbulos blancos (GB) ni la evolución clínica. Cuando los revisores estuvieron en desacuerdo, un tercero definió las características de las lesiones. Se definió lesión coronaria compleja a la presencia de al menos una de las siguientes características: 1) trombo intracoronario, 2) placa ulcerada o 3) flujo TIMI anormal. Las lesiones coronarias también se clasificaron según su complejidad en tipos A, B1, B2 o C de acuerdo con la clasificación del American College of Cardiology/American Heart Association. (13) La extensión de la enfermedad coronaria se determinó según el número de vasos comprometidos.

En todos los pacientes se determinó Tn T, PCR ultrasensible, mioglobina y BNP (estas muestras se mantuvieron en freezer a -70 °C, lectura centralizada de acuerdo con el protocolo PACS): el recuento de GB con fórmula completa se obtuvo en todos los pacientes como parte de los análisis de rutina al ingreso en cada centro; los pacientes fueron agrupados según su recuento inicial de GB y divididos por percentiles. En el percentil inferior se consideró un recuento inicial < 7.700/mm<sup>3</sup> GB, en el percentil intermedio entre 7.700/mm<sup>3</sup> y 11.500/mm<sup>3</sup> y en el percentil superior > 11.500/mm<sup>3</sup> GB. Las muestras de sangre fueron tomadas entre las 8 y las 12 horas posteriores al último episodio de dolor que motivó el ingreso. Los investigadores fueron ciegos a los resultados de las determinaciones específicas del protocolo hasta la finalización del estudio.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar o como mediana y rango interpercentil de acuerdo con la distribución. La normalidad de las distribuciones se analizó con pruebas de bondad de ajuste. Para comparar las variables categóricas se empleó la prueba de chi cuadrado. El análisis de la incidencia acumulada de muerte o infarto a los 180 días se realizó con el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante *log rank test*. Finalmente, se efectuó un análisis de regresión logística múltiple donde la variable dependiente fue muerte o infarto no mortal a los 180 días y las variables independientes fueron las características basales (Tabla 1), los biomarcadores (Tn T, PCR y mioglobina) y el recuento de GB al ingreso. Se consideró un umbral de significación estadística para pruebas de dos colas del 5% ( $p < 0,05$ ). Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* SPSS, versión 10.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

### RESULTADOS

Los 580 pacientes incluidos en este subanálisis eran en su mayoría hombres ( $n = 423$ ; 72,9%), con edad media de 66 años ( $\pm 12$ ). Tenían antecedente de hipertensión 374 pacientes (64,4%), diabetes 104 (17,9%), infarto previo 129 (22,2%), tabaquismo 180 (31%), angioplastia previa 75 (12,9%), CRM previa 62 (10,6%) y riesgo clínico alto (ACC/AHA) 348 (60%). El ECG de ingreso mostró alteración del segmento ST/T en el 61,1%. Tratamiento intrahospitalario: aspirina 99%, clopidogrel 21,3%, betabloqueantes 91%, heparina 68,5%. Revascularización a 180 días: ATC 318 pacientes (72,4%) y CRM 121 pacientes (27,5%). La incidencia de evento (IAM o muerte) fue del 9,8% (57 pacientes: en

31 IAM no mortal y 26 fallecidos). La mediana de GB de la población fue de  $9.300/\text{mm}^3$  (rango entre 3.500 y 37.000). En la Tabla 1 se detallan las características de los pacientes agrupados según su recuento inicial de GB y divididos por percentiles. En el percentil inferior se incluyó un recuento inicial  $< 7.700/\text{mm}^3$  GB, en el percentil intermedio de entre  $7.700/\text{mm}^3$  y  $11.500/\text{mm}^3$  y en el percentil superior  $> 11.500/\text{mm}^3$  GB. Se observó una prevalencia mayor de hombres fumadores en el percentil superior y de angina previa en el percentil bajo.

En la Tabla 2 figuran los hallazgos de la CCG. El recuento de GB del percentil superior se asoció con una tasa mayor de trombo visible, presencia de placa complicada y con una extensión mayor de enfermedad coronaria ( $p = 0,019$ ,  $0,033$  y  $0,07$ , respectivamente).

En la Figura 1 se muestra la relación entre los hallazgos angiográficos de placa complicada y trombo intracoronario y el recuento inicial de GB por percentiles. En el grupo de pacientes en el percentil superior, la incidencia de trombo fue del 23,4% y la de placa complicada, del 51% ( $p < 0,03$  y  $< 0,019$ , respectivamente). En la Figura 2 se grafica la relación entre los niveles de GB y los marcadores de necrosis (mioglobina y Tn T) y de inflamación (PCR ultrasensible).

En el seguimiento a 180 días, los predictores independientes (incluidas variables demográficas y el recuento de GB) de IAM o muerte fueron la edad, el antecedente de diabetes y el recuento de GB (Tabla 3). Al agregar los biomarcadores al modelo multivariado, los niveles de GB no son significativos (Tabla 4).

	Bajo (n = 146) n (%)	Intermedio (n = 293) n (%)	Alto (n = 141) n (%)	p
Edad > 65	41 (28,1)	70 (23,9)	30 (21,3)	ns
Masculinos	90 (61,6)	223 (76,1)	110 (78)	0,002
HTA	91 (62)	190 (65)	93 (66)	ns
DM	22 (15,1)	52 (17,7)	30 (21,3)	ns
Tabaquismo	31 (21,2)	88 (30)	61 (43,3)	0,001
Dislipidemia	96 (66)	163 (55,6)	83 (59)	ns
Angor previo	72 (49,3)	100 (34,1)	45 (31,9)	0,003
IAM previo	31 (21,2)	70 (23,9)	28 (19,9)	ns
Angioplastia previa	22 (15,1)	35 (11,9)	18 (12,9)	ns
CRM	14 (9,6)	37 (12,6)	11 (7,8)	ns

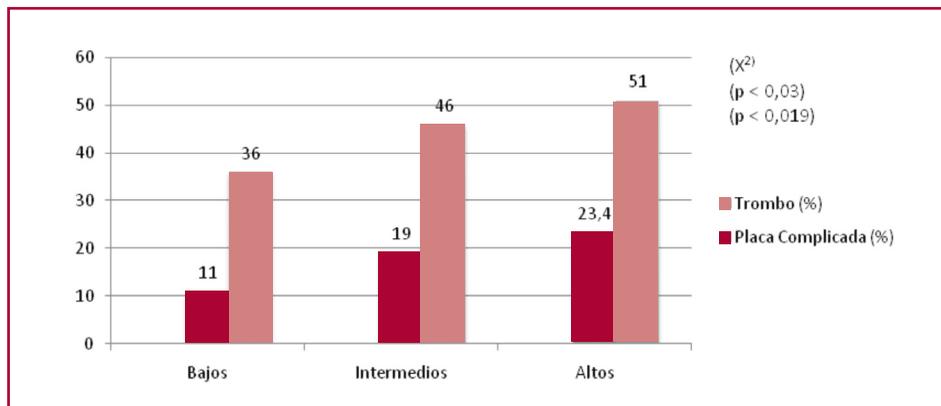
ns: No significativo. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. IAM: Infarto agudo de miocardio. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas según el nivel de glóbulos blancos

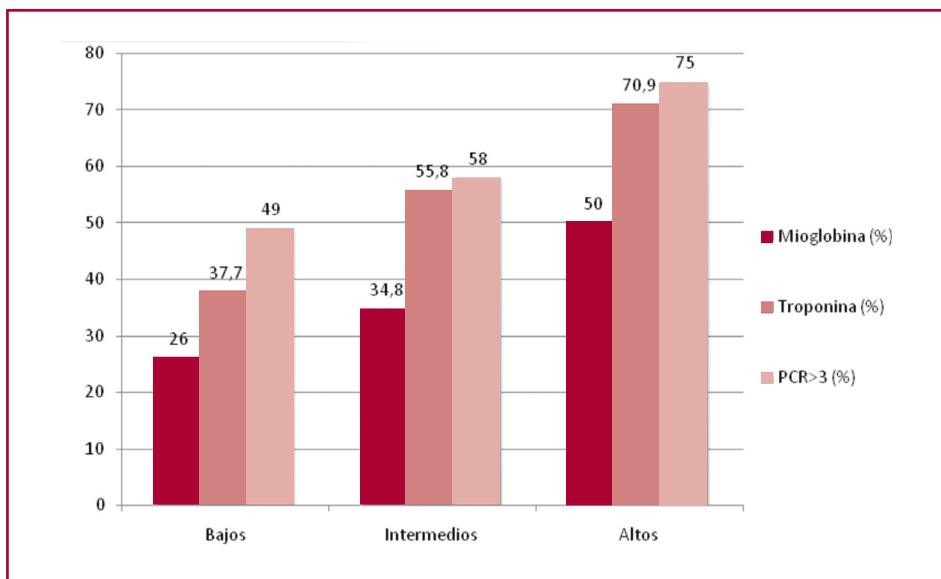
	Bajo (%)	Intermedio (%)	Alto (%)	p (%)
<b>Hallazgos angiográficos</b>				
Placa complicada	36,3	46,4	51,1	0,033
Trombo presente	11	19,1	23,4	0,019
Enfermedad de tres vasos	17,8	25	29,3	0,07

**Tabla 2.** Hallazgos en la cinecoronariografía de acuerdo con el nivel de glóbulos blancos

**Fig. 1.** Hallazgos angiográficos de trombo y placa complicada según el recuento de glóbulos blancos.



**Fig. 2.** Marcadores séricos en relación con el recuento leucocitario.



**Tabla 3.** Análisis multivariado

	OR	IC 95%	p
<b>Variables clínicas / IAM / Mortalidad a 6 meses</b>			
Edad	3,68	2-6,7	0,001
Diabetes	3,81	2-7	0,001
Glóbulos blancos	2,07	1,11-3,8	0,02

**Tabla 4.** Análisis multivariado

	OR	IC 95%	p
<b>Variables clínicas / IAM / Mortalidad a 6 meses</b>			
Edad	3,29	1,8-6	0,0001
Diabetes	3,78	2-7	0,0001
Troponina 0,03	3,08	1,5-6,2	0,002
PCR > 3	2,2	1,1-4,8	0,05

En el análisis del seguimiento clínico a 6 meses (Figura 3) se halló una tendencia a mayor riesgo de IAM o muerte en el grupo de pacientes del percentil superior (14,2%, n = 20) comparado con el percentil bajo (7,5%, n = 11; p = 0,026); sin embargo, la comparación entre los pacientes del percentil intermedio y el superior no mostró diferencia significativa.

Al analizar la población de acuerdo con el nivel de corte de PCR (> o < 3 mg/dl) preestablecido en el protocolo PACS, observamos que en el percentil más alto el recuento de GB agrega información pronóstica significativa (Figura 4).

**DISCUSIÓN**

En el presente estudio observamos que el recuento elevado de GB al ingreso en pacientes con SCASEST demostró correlación con los hallazgos angiográficos

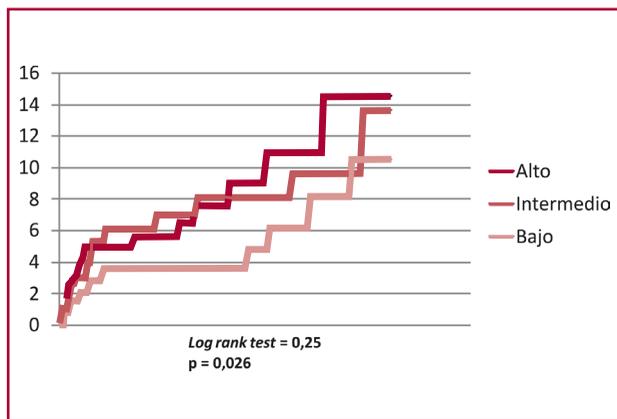
(mayor complejidad anatómica) y agrega información pronóstica en el seguimiento a 6 meses de mayor riesgo de infarto o muerte en el subgrupo de pacientes con PCR elevada, como puede verse en la Figura 4. Este hallazgo es interesante ya que en estudios previos sobre esta misma población la PCR (como marcador de inflamación) no fue significativa en los hallazgos anatómicos y el valor pronóstico. (10)

La inflamación es parte del proceso aterogénico descrito hace más de treinta años, (14, 15) pero el valor pronóstico de la determinación de múltiples marcadores serológicos se ha referido recientemente en los SCASEST. (1, 6, 7, 11, 12, 16-19)

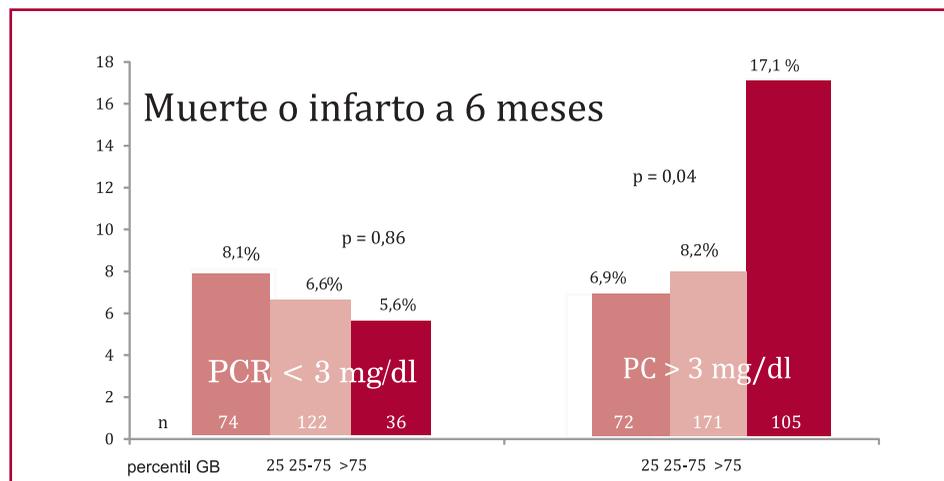
Aunque algunos de los resultados obtenidos se han comunicado en estudios previos que demuestran la utilidad de los leucocitos luego de un evento coronario, son pocos los autores que analizaron los hallazgos angiográficos y su correlación con los eventos clínicos. Núñez y colaboradores (20) demostraron correlación entre el recuento de GB y los eventos clínicos; sin embargo, no analizaron los hallazgos anatómicos. Por otro lado, Brunetti y colaboradores (19) demostraron una correlación significativa entre la PCR con los eventos cardiovasculares mayores, como el grupo de Ray, (5) pero sin poder demostrar vinculación con la complejidad anatómica, similar a los hallazgos de Navarro Estrada y colaboradores. (10)

Recientemente, Brunetti y colaboradores, (4) utilizando marcadores inflamatorios sofisticados (IL-2, IL-18, TNF-α e interferón), demostraron una correlación significativa entre los hallazgos anatómicos y los eventos clínicos en la fase aguda de los SCASEST.

La difusión de la PCR ultrasensible como marcador de actividad inflamatoria es conocida en enfermedad coronaria en fase aguda y crónica. (3, 7, 15, 16, 21) Algunas limitaciones como el costo, la disponibilidad y la complejidad de su determinación motivaron el análisis de los leucocitos, ya que su determinación es muy accesible, reproducible y de bajo costo. (22)



**Fig. 3.** Incidencia acumulada de muerte/infarto a los 180 días según el recuento leucocitario. Los pacientes en el percentil más alto duplicaron el riesgo de infarto o muerte a los 180 días comparados con el percentil bajo (14,2% vs. 7,5%; p= 0,026).



**Fig. 4.** Incidencia de muerte o infarto a los 6 meses según el nivel de PCR (> o < 3 mg/dl) y por percentil de glóbulos blancos.

La limitación de los leucocitos como reactante de fase aguda es su escasa especificidad y la ausencia en la bibliografía de estudios sistemáticos de los GB (9) en los SCASEST que permitan definir puntos de corte, cinética y aplicación a la práctica diaria. Por otro lado, este es un análisis observacional y multicéntrico que carece de la aleatorización de la muestra; además, el presente subestudio no fue diseñado para evaluar los puntos finales analizados (11, 12) (análisis *post hoc*, con las limitaciones que estas observaciones tienen).

Es posible que la amplia disponibilidad, bajo costo y factibilidad hagan de los leucocitos una herramienta (8) que agregaría información pronóstica a las variables clínicas y marcadores ampliamente reconocidos. (12)

## CONCLUSIÓN

La elevación de leucocitos al ingreso en pacientes con SCASEST se asoció con lesiones coronarias más complejas (mayor presencia de trombos y placas complicadas) y con peor pronóstico clínico a los 180 días.

## Implicación clínica

Debido a su especial disponibilidad y factibilidad, los leucocitos podrían ser una herramienta que agregue información pronóstica en subgrupos de pacientes de mayor riesgo, con SCASEST, como observamos en este subanálisis, y requeriría un número mayor de estudios en pacientes no seleccionados.

## ABSTRACT

### Leukocyte Count as Predictor of Angiographic Findings and Clinical Events in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Sub-analysis of the PACS Angiographic Study

#### Background

Previous studies have analyzed the relationship between inflammatory markers and acute coronary syndromes. Prognosis in Acute Coronary Syndromes (PACS) is a prospective, multicentric study conducted between January 2000 and May 2002 in 11 coronary care units of Argentina. It determined the prognostic value of different biomarkers, alone or in combination, to stratify risk in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMACS). However, there are few studies on the relationship of increased leukocyte levels with angiographic findings and mid-term events.

#### Objective

The aim of the study was to establish whether leukocyte count at admission is associated with complex coronary disease and adverse prognosis at 6-month follow-up in patients with NSTEMACS.

#### Methods

The angiographic PACS substudy was conducted in 1253 patients from the PACS study core group (with a population of 1500 patients) and it included centers with coronary angiography (CA). Out of the 1253 substudy patients, CA was performed in 633 (50.5%) (mean of 48 hours after admission, percentiles 25-75, 24-72 hours).

To perform the sub-analysis, complete data were obtained

from 580 patients (46.2%). In this group, leukocyte count within 24 hours of admission was analyzed in addition to tests performed in the biomarkers PACS protocol. The population was divided in percentiles according to admission leukocyte count. Patients with initial leukocytes < 7700/mm<sup>3</sup> were included in the lower percentile, patients with leukocyte count between 7700 and 11500/mm<sup>3</sup> in the middle percentile and those with leukocyte count > 11500/mm<sup>3</sup> in the higher percentile.

## Results

Most of the 580 patients were men (72.9%), and mean age was 66 ± 12 years. Among these patients, 64.4% had history of hypertension, 17.9% of diabetes, 22.2% of previous infarction, 60% presented high clinical risk (ACC/AHA) and 61.1% had ECG at admission with ST-segment or T wave alterations. Leukocyte count > 11500/mm<sup>3</sup> was associated with higher rate of visible thrombus, presence of complicated plaque and more extensive coronary disease (p = 0.019, 0.033 and 0.07, respectively). At the 6-month follow-up, patients in the higher percentile had greater tendency of death or infarction than patients in the lower percentile (14.2% vs. 7.5%; p = 0.026).

## Conclusion

In patients with NSTEMACS, a high leukocyte count at admission is associated with complex coronary disease and worse prognosis at 6 month-follow-up.

**Key words** > Acute Coronary Syndromes - Leukocytes - Coronary Disease

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

## Agradecimiento

Al Dr. Raúl Borracci por sus comentarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kirbis S, Breskvar UD, Zupan I, Sinkovic A. Inflammation markers in patients with coronary artery disease- comparison of intracoronary and systemic levels. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(Suppl 2):31-4. <http://doi.org/dm8djb>
2. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26. <http://doi.org/dn6vvp>
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43. <http://doi.org/ckqt3d>
4. Brunetti ND, Munno I, Pellegrino PL, Ruggiero V, Correale M, De Gennaro L. Inflammatory cytokines imbalance in the very early phase of acute coronary syndrome: correlations with angiographic findings and in-hospital events. *Inflammation* 2011;34:58-66. <http://doi.org/dm24vk>
5. Ray KK, Nazer B, Cairns R, Michael Gibson C, Cannon CP. Association between percutaneous coronary intervention and long-term C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:10-3. <http://doi.org/fgcchs>
6. Borges FK, Stella SF, Souza JF, Wendland AE, Werres Junior LC, Ribeiro JP, et al. Serial analyses of C-reactive protein and myeloperoxidase in acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32:E58-62. <http://doi.org/dfkcd2>
7. Ikonomidis I, Michalakeas CA, Lekakis J, Paraskevidis I, Kremastinos DT. Multimarker approach in cardiovascular risk prediction. *Dis Markers* 2009;26:273-85.
8. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556-66. <http://doi.org/d759qj>

9. Huang G, Zhong XN, Zhong B, Chen YQ, Liu ZZ, Su L, et al. Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2009;39:348-58. <http://doi.org/cgswfn>
10. Navarro Estrada JL, Gabay JM, Alvarez J, Szejfman C, Matas CR, Farrás A, et al. Relation of C-reactive protein to extent and complexity of coronary narrowing in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. A prospective cohort study. *Coron Artery Dis* 2004;15:477-84. <http://doi.org/fmj5h4>
11. Bazzino O, Navarro Estrada J, Botto F, Sosa Liprandi M, Fuselli J, Santopinto J, et al. Comparative analyses of the prognostic value of novel cardiac markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes [abstract]. *J Am Coll Cardiol (Suppl A)* 2002;332A. <http://doi.org/cf3zxw>
12. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859-66. <http://doi.org/dgjjp8>
13. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehili J, et al. Prognostic Value of the Modified American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Long-Term Angiographic and Clinical Outcome After Coronary Stent Placement. *Circulation* 1999;100:1285-90. <http://doi.org/kfd>
14. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766-74. <http://doi.org/cdqr9w>
15. Paul Wood's. *Disease of the Heart and Circulation*. 3.<sup>a</sup> ed. London: Eyre & Spottiswoode; 1968. p. 844.
16. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63. <http://doi.org/kfc>
17. Bazzino O, Natale E. Prognostic value of C-reactive protein in ischemic cardiopathy. *Medicina (B Aires)* 2001;61:239-4.
18. Bazzino O, Ferreirós ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:1235-9. <http://doi.org/c9k7bg>
19. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation

with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006;109:248-56. <http://doi.org/cdbgz2>

20. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Llàcer A. Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: the cinderella of the inflammatory markers. *Curr Med Chem* 2006;13:2113-8. <http://doi.org/dtqgm3>

21. Sakai T, Inoue S, Matsuyama TA, Takei M, Ota H, Katagiri T, Kobayashi Y. Eosinophils may be involved in thrombus growth in acute coronary syndrome. *Int Heart J* 2009;50:267-77. <http://doi.org/fqsk8q>

22. Giugliano G, Brevetti G, Lanero S, Schiano V, Laurenzano E, Chiariello M. Leukocyte count in peripheral arterial disease: A simple, reliable, inexpensive approach to cardiovascular risk prediction. *Atherosclerosis* 2010;210:288-93. <http://doi.org/b76gn4>

## APÉNDICE

### Estudio PACS

#### Coordinador:

Dr. Oscar Bazzino, Hospital Italiano de Buenos Aires.

#### Centros e Investigadores:

Sanatorio Antártida: R. Ahuad Guerrero, P. Schygiel. Hospital Francés: R. Nordaby, M. Brito, C. Dizeo. CEMIC: J. J. Fuselli, J. Guetta. Hospital Italiano: J. L. Navarro Estrada, E. Natale. Clínica Sagrada Familia: F. Sokn, C. Rapallo. Hospital Leónidas Lucero: J. Santopinto, N. Budassi, F. Rocoma. Clínica Suizo Argentina: C. Bruno, F. Peñaloza. Hospital Rivadavia: E. Dominé, A. Hirschson Prado. Corp. Médica San Martín: A. Farrás, R. Memoli. ICBA: L. Guzmán, F. Botto. Hospital Alemán: J. Gant López, F. Meiller, F. Novo, G. Nau. Inst. Card. Hospital Español: M. Russo, E. Berlante. Hospital Británico: M. Pérez, J. Ubaldini. Sanatorio Mitre: M. I. Sosa Liprandi, A. Sosa Liprandi. Hospital Fernández: S. Salzberg, P. Gitelman.

### Subestudio PACS angiográfico

#### Coordinador:

Dr. José L. Navarro Estrada.

#### Participantes:

J. M. Gabay, J. Álvarez, C. Szejfman, C. R. Matas, A. Farrás, R. Sarmiento, A. Tettamanzi, C. Rapallo, J. Mrad, F. Botto, A. Hirschson Prado, L. A. Guzmán.