



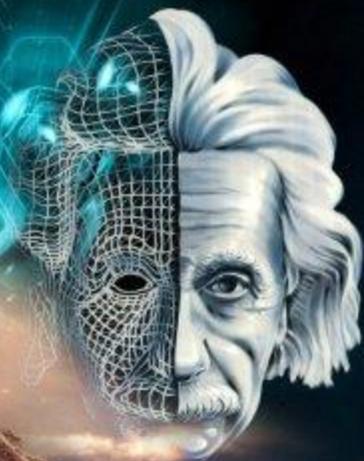
EDITORES

CRISTINA E. SOLANO SOSA
MARÍA EUGENIA SÁNCHEZ
GLORIA VERÓNICA VÁZQUEZ
AMALIA MARTÍNEZ GARCÍA
JUAN MANUEL ESQUIVÁIS

ISBN **978-607-95228-7-2**



COMPENDIO DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
EN MÉXICO



DECLARACIÓN LEGAL

EDITORES:

**Cristina E. Solano Sosa
María Eugenia Sánchez Morales
Gloria Verónica Vázquez García
Amalia Martínez García
Juan Manuel Esquivás Farías**

ISBN 978-607-95228-7-2

Editorial Centro de Investigaciones en Óptica, A.C. (607-95228)

**D.R. Centro de Investigaciones en Óptica A.C. Loma del Bosque 115 Col.
Lomas del Campestre, C.P.3720 León, Guanajuato, México**

Hecho en México

USO DE MARCADORES INDIRECTOS DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL DESARROLLO DE MORBIMORTALIDAD POST-INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS COMO FACTOR PRONÓSTICO

Quirarte-Báez Sol María^{1,2*}, Lazalde Ramos Blanca Patricia², Gutiérrez-Hernández Rosalinda², Medrano-Rodríguez Juan Carlos², Martha Sosa Macías³, Carlos Galaviz Hernández³, Torres-Castorena Alejandro¹.

^{1,2}Instituto Mexicano del Seguro Social, ²Doctorado en Ciencias en la Especialidad en Farmacología Médica y Molecular de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Zacateas, Instituto Politécnico Nacional CIIDR IPN Unidad Durango³.

RESUMEN

En la disfunción endotelial la principal causa de muerte es la cardiopatía isquémica por aterotrombosis coronaria. En el 85% de los casos los mecanismos fisiopatogénico son ruptura de placa ateromatosa asociada a inflamación, trombosis aguda, vasoconstricción y microembolización. Su evaluación se realiza mediante criterios clínicos y bioquímicos. Objetivo: Establecer la utilidad de los marcadores indirectos de disfunción endotelial para el desarrollo de morbilidad en el infarto agudo al miocardio dentro de las primeras 24 horas. Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo longitudinal donde se tomaron dos grupos cada uno con 34 de pacientes. Grupo: A pacientes sin elevación de marcadores de daño endotelial indirecto, B con elevación de marcadores. Se evaluaron 53 variables, incluyendo datos demográficos, comorbilidades, presentación clínica del infarto, localización del infarto, parámetros electrocardiográficos, bioquímicos, complicaciones y muerte. Resultados: Se encontró una asociación entre los parámetros bioquímicos, leucocitos, neutrófilos y niveles de glucosa con un mayor riesgo de presentar mortalidad, con RR 1.172, IC₉₅ (1.020-1.348) p < 0.05, siendo la leucocitosis el marcador de mayor predicción de mortalidad con una X² 5.088, p < 0.024, con RR 0.857, e IC₉₅ (0.749- 0.981). Conclusión: Los resultados establecen una asociación entre leucocitosis, trombosis, estos hallazgos podrían considerarse como una evidencia más de la interacción entre disfunción endotelial (inflamación-aterotrombosis) y asocian a un mayor riesgo de mortalidad post-infarto agudo al miocardio.

1. INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en el mundo, el síndrome coronario agudo (SCA), una complicación común de la cardiopatía coronaria, está asociado a más de 2,5 millones de hospitalizaciones anuales en todo el mundo (1, 2). La cardiopatía isquémica por aterotrombosis coronaria es la forma más frecuente de enfermedad cardiovascular después de los 30 años de edad, y es la principal causa de mortalidad en el mundo y en México (10). Datos epidemiológicos de México establecen a la cardiopatía isquémica como la primera causa de mortalidad en mayores de sesenta años, y la segunda causa en la población en general. En el año 2013 la cardiopatía isquémica fue responsable de 50,000 defunciones y contribuyó aproximadamente al 10% de todas las causas de mortalidad. Su incremento en los últimos años es el resultado de un estado inflamatorio endotelial crónico inducido por incremento en la ingesta de macronutrientes, obesidad, tabaquismo y tensión psicológica como posibles principales generadores de aterotrombosis.

México tiene una de las tasas más altas en diabetes mellitus y junto con la cardiopatía isquémica constituyen las dos primeras causas de mortalidad (11). La mayor incidencia de mortalidad por enfermedad coronaria se observa en grupos de población económicamente activa y en adultos mayores, con un claro predominio del sexo masculino. Después de los 75 años se observa una incidencia similar para ambos sexos. El impacto económico en nuestro país en el año de 2007 fue de aproximadamente de siete mil millones de pesos (12), además del desequilibrio familiar que genera el fallecimiento, o la incapacidad del principal proveedor. Los SCA con o sin elevación del ST y la muerte súbita en el mundo y en nuestro país son los responsables de la alta mortalidad.

El SCA describe trastornos clínicos que abarcan desde el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) hasta el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y la angina de pecho inestable (AI) (3). Se estima que se produce un infarto de miocardio (IM) cada 34 segundos en el mundo., y que cada minuto muere una persona por un acontecimiento coronario grave (4). El riesgo de enfermedad vascular coronaria en el estudio Framingham es de 49% para los hombres y 32% para las mujeres. La mayoría es el resultado de un proceso patológico aterotrombótico en los lechos arteriales encontrado en todo el cuerpo y es grandemente evitable a través de la reducción del factor de riesgo (5). El infarto agudo (IAM) se caracteriza por dolor torácico (típico o atípico) sugestivo de isquemia o equivalente isquémico, (síncope, taquicardia ventricular, edema agudo pulmonar, etcétera) en reposo o ejercicio, mayor de 20 minutos, asociado a disnea y actividad simpático-adrenérgica (6). En más del 85%, el principal mecanismo fisiopatogénico es la ruptura de una placa asociada a inflamación, trombosis aguda (aterotrombosis), vasoconstricción y microembolización. La disminución abrupta del flujo coronario condicionará micro o macronecrosis si no se activa la lisis endógena o se establece un abordaje de reperfusión terapéutico efectivo. El IAM se define en relación a características clínicas, electrocardiográficas (ECG), bioquímica y patológica (7,8)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la base de estudios de prevalencia, definió el IAM mediante la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) dolor torácico sugestivo de isquemia típico o atípico, 2) elevación de marcadores de macro necrosis, 3) cambios ECG característicos con presencia de ondas Q patológicas (2). Por la reciente aparición de biomarcadores (BM) de daño celular agudo, técnicas de imagen y nuevas evidencias sobre la fisiopatogenia del infarto sin elevación del ST surgió la necesidad de buscar una nueva definición actual que permita estandariza estudios epidemiológicos y clínicos (9).

El infarto agudo al miocardio tiene un comportamiento clínico heterogéneo y un amplio espectro de riesgo para mortalidad y eventos adversos, por lo que es importante identificar marcadores indirectos de la disfunción endotelial, que nos permitan identificarlos como factores pronósticos de la evolución del infarto agudo al miocardio. (7)

Para ello el estudio de la fisiopatología de la aterosclerosis ha tenido una extraordinaria evolución, ya que de ser un padecimiento por depósito de colesterol hoy se considera una enfermedad inflamatoria. En la estratificación tienen valor predictivo, historia familiar, características del dolor o equivalente, cambios dinámicos del ST y onda T (3).

Recientemente en el infarto agudo al miocardio se ha demostrado una relación directa e independiente con eventos adversos de una fibrinólisis anormal, proteínas de anticoagulación con actividad disminuida, actividad inflamatoria en donde la disfunción endotelial y la inflamación participan en forma determinante en todo el proceso de aterogénesis, inicio, progresión y su mayor expresión clínica (13). Se ha establecido una correlación entre leucocitosis, fibrinógeno, proteína C reactiva, niveles de creatinina sérica, leucocitosis, lacto-acidemia en conjunción con los marcadores biológicos establecidos para el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda. Estos hallazgos podrían considerarse como una evidencia más de la interacción entre disfunción endotelial (inflamación aterotrombosis) y enfermedad cardiovascular (13,14), por lo que el objetivo del presente trabajo fue establecer la utilidad de los marcadores indirectos de disfunción

endotelial para el desarrollo de morbi-mortalidad en el infarto agudo al miocardio dentro de las primeras 24 horas de evolución.

2. PARTE EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio tipo cohorte retrospectivo, longitudinal, observacional y comparativo, durante el periodo del 1 de marzo del 2009 al 15 de enero 2010. El estudio se realizó en HGZ/UMF 1 IMSS de la ciudad de Durango

Se formaron dos grupos de expediente:

Grupo A: grupo no expuesto, este grupo estuvo constituido por los expedientes de pacientes con IAM que no presenten elevación de marcadores de inflamación.

Grupo B: grupo expuesto, este grupo estuvo constituido por expedientes de pacientes con IAM que presentan elevación de marcadores de inflamación.

Los criterios de inclusión fueron: expedientes de pacientes > 40 y < 80 de ambos sexos, dolor torácico mayor de 30 minutos con IAM diagnosticado por criterios del AHA. Y sin antecedentes de SCA, se excluyeron los expedientes que no cumplieran los criterios descritos previamente y se eliminaron los que no contaban con laboratoriales completos al momento del ingreso

El muestreo fue probabilístico, con un tamaño de muestra de 34 pacientes por grupo. Las variables dependientes evaluadas fueron marcadores de daño endotelial indirecto: leucocitosis, neutrofilia, hiperglucemia, CPK, CPK Mb y la dependiente fueron complicaciones y muerte

Análisis Estadístico: Las frecuencias fueron calculadas mediante la χ^2 de Pearson. Se estableció un nivel de significancia del 95%. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS v20.

3. RESULTADOS

En la Tabla I se presentan los resultados demográficos y marcadores indirectos de lesión endotelial de los dos grupos evaluados. Solamente se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el parámetro de dislipidemia $p < 0.001$. En ambos grupos se confirmó al 100% sedentarismo.

Tabla I. Datos Demográficos grupos expuestos y no expuesto a la elevación de marcadores indirectos de lesión endotelial, en pacientes con infarto agudo al miocardio. $p < 0.05$, χ^2 .

Características	a. Sin Elevación	%	b. Con Elevación	%	P
Femenino	14	41.12	15	44.11	0.555
Masculino	20	48.82	19	52.9	0.467
Diabetes Mellitus	28	82.3	26	76.4	0.514
Hipertensión Arterial	34	100	34	100	0.456
Obesidad	25	73.5	30	88.2	0.142
Dislipidemia	21	63	9	26	0.0001
Tabaquismo	11	32.1	10	29.4	0.237

En lo referente al cuadro clínico, el grupo A, presentó dolor precordial en un 70.5%, en donde solo 44.1% tuvo irradiación, principalmente a cuello, maxilar inferior, miembro torácico izquierdo, las manifestaciones adrenérgicas, el 100% curso con diaforesis, 26.47% presentó palidez generalizada, 97% curso con disnea de medianos a pequeños esfuerzos. El grupo B, el 76.47% curso con dolor precordial, de los cuales el 26.47% con irradiación hacia miembro torácico izquierdo y región maxilar inferior, el 88.2% presentó diaforesis profusa, un 97% curso con disnea de medianos a pequeños esfuerzos, el 20.58% presentó palidez generalizada, 90% presentó náuseas pero solo el 35.29% llegó al vómito. En relación al cuadro clínico no se encontró diferencia estadística significativa. Además se evaluó el grado de disfunción ventricular que presentaban los pacientes al momento del ingreso, con la clasificación Killip Kimball (Figura 1).

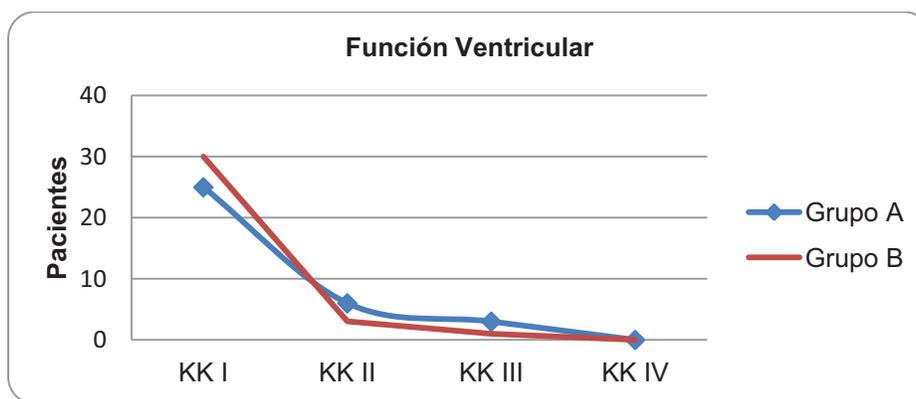


Figura 1: Función ventricular, para determinar los grados de insuficiencia ventricular izquierda en caso de infarto agudo al miocardio.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación al tratamiento en los parámetros presión arterial diastólica $p < 0.05$ (1.375-14.21 IC₉₅), frecuencia cardíaca $p = 0.009$ (1.322-13.81 IC₉₅) y frecuencia respiratoria $p = 0.009$ (1.855-45.05 IC₉₅)

El daño miocárdico se evaluó mediante la enzima muscular creatinin-fosfoquinasa fracción miocárdica MB. Se evaluaron tres tiempos a las 0h que se registró como el ingreso, posterior a las 8 y 24 horas de estancia hospitalaria en el servicio de urgencias mostrando diferencia estadística en los tres tiempos de muestreo entre los grupos $p < 0.001$. El grupo A, a las cero horas incremento un 23% del valor normal (16 UI/L) con un valor de 19.64 ± 15.91 UI/L, a las 8 horas incremento 881%, con un valor de 157 ± 129.52 UI/L, a las 24 horas incremento un 2300% con un valor de 384.61 ± 215.71 . El grupo B, al tiempo cero mostró un incremento del 138% con un valor de 38.12 ± 27.85 UI/L, a las 8 horas el incremento fue 1055%, con un valor de 184.73 ± 138.62 UI/L y a las 24 horas de 1591% con un valor de 454.61 ± 254.30 UI/L

La disfunción endotelial se evaluó mediante los marcadores de inflamación leucocitos y neutrófilos.

El grupo A, presentó un valor inicial de leucocitos de $6,950 \pm 230$ cel. /mm³, a las 24 horas se observó un incremento a $7,080 \pm 270$ cel. /mm³. En relación con la presencia de neutrófilos en función del tiempo se presentó un incremento parcial de forma inicial de $3,670 \pm 180$ cel. /mm³, a las 8 horas de $4,010 \pm 170$ cel. /mm³ y a las 24 horas se presentó el máximo incremento de $4,480 \pm 250$ cel. /mm³. El grupo B también mostró un incremento en los valores de leucocitos. El valor inicial fue de $18,640 \pm 2470$ cel. /mm³, a las 8 horas de $16,210 \pm 670$ cel. /mm³ a las 24 horas de $17,140 \pm 690$ cel. /mm³, de igual forma se incrementó el número de neutrófilos, al tiempo cero

12,230 ± 250 cel. /mm³, 8 horas de 14,100 ± 630 cel. /mm³, a las 24 horas aumentó a 14,930 ± 650 cel. /mm³.

Además se evaluaron niveles de glucosa para ambos grupos puesto que se reconoce que el incremento de esta, conduce a mayor alteración, y disfunción de múltiples funciones celulares por lo cual se incluye como marcador en el presente estudio ya que la mayoría de los pacientes son portadores de diabetes mellitus tipo 2, donde se observó que el grupo A de observó que de forma inicial su valor fue de 203.45 ± 12.71mg/dL, para disminuir a valores dentro de rangos de normalidad como a continuación de denota a las 8 horas su valor fue de 193.19 ± 12.97 mg/dL, a las 24h de 164.52 ± 8.59 mg/dL lo que significa un descenso parcial del 19 %. El grupo B, la glucosa se mantuvo con niveles mayores en relación con el grupo A con valores iniciales de 319.42 ± 32.24 mg/dL, a las 8 horas se mantenía con tendencia hacia la baja del 15.72 % con valor total de 272.27 ± 26.27 mg/dL, y a las 24 horas continuo con un descenso parcial del 30.11% con un valor total de 223.24 ± 19.85 mg/dL. Las diferencias estadísticas a los diferentes tiempos de tratamiento se describen en la tabla II.

Tabla II. Parámetros Bioquímicos Grupo A no expuesto y Grupo B expuestos a la elevación de marcadores indirectos de lesión endotelial, en pacientes con infarto agudo al miocardio. X² de Person

Parámetro	X ²	RR	IC ₉₅	R ^s	P
CPK 0	7.22	3.89	1.417	0.326	0.007
CPK 8	0.442	0.600	10.69	0.081	0.514
CPK 24	8.549	1.296	0.131	0.355	0.003
CPKMB 0	13.353	7.000	2.353	0.443	0.001
CPKMB 8	7.085	5.038	20.829	0.323	0.007
CPKMB24	0.002	1.063	1.438	0.050	0.967
Leucocitos 0	41.931	0.242	0.133	0.785	0.001
Leucocitos 8	68.000	0.120	4.430	1.000	0.001
Leucocitos 24	56.560	0.002	0.001	0.912	0.001
Neutrófilos 0	53.137	0.003	0.000	-0.884	0.001
Neutrófilos 8	56.990	11.667	0.050	-0.915	0.001
Neutrófilos 24	18.146	1.750	3.954	-0.517	0.001
Glucosa 0	0.442	0.600	0.131	-0.810	0.514
Glucosa 8	2.372	0.338	2.738	-0.458	0.127
Glucosa 24	0.561	0.642	0.081	-0.348	0.462

Las complicaciones se presentaron en ambos grupos. El 8.57% de los individuos del grupo A, presentaron bloqueo completo de rama izquierda del haz de his (BCRIHH), el 5.7% presentaron

fibrilación auricular (FA), con un riesgo total de complicación del 14.28%. El grupo B presento las complicaciones se presentaron en un número mayor con un total de 42.85% con las siguientes entidades Edema Agudo Pulmonar (EAP) en un 20%, los BCRIHH 5.7%, fibrilación ventricular (FV) en 8.57% con un 100% de mortalidad, además se asoció a FA en 8.57% con alguna de las complicaciones ya mencionadas, solo el 3.5% presento choque Cardiogénico (CC) y Taquicardia Supraventricular (TSV). Solo el grupo B presento una mortalidad de 14.57% por las complicaciones tipo fibrilación ventricular, y Choque Cardiogénico.

Ademas se realizo la comparacion de la mortalidad con los marcadores de disfuncion endotelial indirectos, donde se observa que la elevacion de estos se relaciona de forma directa con la mortalidad con RR 1.172 IC₉₅ (1.020-1.348), X² 5.397 con un p< 0.020. Tabla III

Tabla III. Analisis de bi-varianza entre grupo A y grupo B marcadores de disfuncion endotelial indirectos, con mortalidad

Grupo	No de paciente	Mortalidad %	RR	P	IC ₉₅
Sin Elevacion	34	0	0.00		
Con Elevacion	34	5	14.7	1.172	0.020 1.020-1.348

X² P< 0.05

El resto de los marcadores de igual forma se contrastaron contra la mortalidad donde se obtuvo una significancia estadística del 95% , leucocitos con IC₉₅ (0.749-0.981) RR de 0.857, p< 0.024, neutrofilos IC₉₅ (0.021-1.892) con RR 0.200, p< 0.125, para plaquetas, glucosa, creatinina y fibrinogeno se obtuvieron valores significativos. (Tabla IV.)

Tabla IV. Analisis de bi-varianza marcadores de disfuncion endotelial indirectos, con mortalidad, con mediciones de inflamacion, consumo plaquetario

Parametro	X ²	P<	Riesgo Relativo	IC ₉₅
Leucocitos	5.088	0.024	0.857	0.749 - 0.981
Neutrofilos	2.351	0.125	0.200	0.021 - 1.892
Glucosa	1.041	0.307	1.096	1.011 - 1.188

4. CONCLUSIONES

Actualmente no existen dudas de que el endotelio es un órgano activo, su integridad funcional y estructural garantiza el correcto funcionamiento de los diferentes sistemas en nuestro organismo (25). Recientemente se demostró que la vasodilatación dependiente del endotelio se altera frente a varios estímulos, como isquemia, hipertermia, en pacientes con insuficiencia renal (26), en este trabajo se analizaron variable de disfunción endotelial en relación a proceso inflamatorio en el infarto agudo al miocardio durante las primeras 24 horas, tomando para ello parámetros indirectos de disfunción como son Leucocitos, Neutrófilos, y la disfunción metabólica a través de hiperglucemia como factores de mal pronóstico.

Existen estudios donde se analizan diferentes indicadores y en la mayoría se analizan a largo plazo, donde se da seguimiento a través de consultas seriadas durante un periodo de 96 meses, donde realizan la asociación de sus variables de inflamación, alteración de la coagulación y descontrol metabólico, la originalidad de este estudio consistió en la agrupación de diferentes marcadores capaces de medir la disfunción endotelial, con pruebas de rutina en pacientes con cardiopatía isquémica de inicio reciente, exclusivamente durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria en el servicio de urgencias, A través de este estudio se establece la utilidad de los marcadores indirectos de disfunción endotelial para el desarrollo de morbi-mortalidad en el infarto agudo al miocardio dentro de las primeras 24 horas de evolución, principalmente asociada a leucocitosis como marcador pronóstico para presentar mortalidad, ya que el grupo con elevación de estos presento una mortalidad del 14.7% se identifica que la cuantificación de los marcadores de disfunción endotelial en los pacientes con IAM fue significativa para leucocitosis, con IC⁹⁵ (1.020-1.348) RR 1.172, p< 0.020. Y se relaciona con arritmias cardiacas, tipo fibrilación auricular, taquicardia supra ventricular, fibrilación ventricular en orden de frecuencia.

Tanto el recuento leucocitario como la glucemia están relacionados con la morbimortalidad durante el evento isquémico agudo, relacionados con la severidad y extensión del infarto, la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la resistencia a la terapia fibrinolítica(19,21) por lo que no es extraño observar valores superiores de Índice Leuco-Glucémico en los pacientes con desenlaces fatales (22). La ventaja de este método radica en que analiza, en conjunto, el efecto sinérgico de la respuesta inflamatoria e hiperglucemia, aumentando así la utilidad práctica y clínica de ambos parámetros complementarios (23).

Limitaciones del estudio. Nuestra investigación tiene limitaciones porque la muestra es relativamente pequeña, lo que pudo influir en el establecimiento del valor de corte. No obstante, se pudo relacionar a los leucocitos y a hiperglucemia como importantes variables clínicas, para identificar tempranamente aquellos pacientes con un mal pronóstico, lo que sin duda permitirá optimizar su manejo hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Heart Network. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition. 2008. Available at: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>
2. US National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Reports. Deaths: preliminary data for 2010. 2012. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_04.pdf
3. Overbaugh KJ. Acute coronary syndrome. *Am J Nurs* 2009; 109:42–52
4. VL Roger, AS Go, DM Lloyd-Jones *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2011 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:e18–e209.

5. C.G Eaton: Traditional and Emerging Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Prim Care Office Pract* 32 (2005) 963-976.
6. EM Antman, JP Bassand, W Klein, M Ohman, JL Lopez-Sendón, L Ryden, et al: *A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for Redefinition of Myocardial Infarction: Myocardial Infarction Redefined*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969.
7. N Mackman. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914–918.220
8. GK Hansson. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685–1695.
9. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature: *Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease*. *Circulation* 1979; 59: 607-609.
10. RJ Frink, LH Ostrach, and PA Rooney, Rose: Coronary thrombosis, ulcerated atherosclerotic plaques and platelet/fibrin micro embolic in patients dying with acute coronary disease: a large autopsy study. *J Clin Invest* 1990; 2: 199-210.
11. A García-Castillo, C Jerjes-Sanchez, BP Martínez, JR Azpiri-López, CA SC Autrey, Martínez, CMA Ramos, G Llamas, SJ Martínez: RENASICA II. A Mexican registry of acute coronary syndromes. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75: S18-S30.
12. D Hasai, S Begar, L Wallentin, N, Danchin AK, Gitt E Boersma, et al: A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 15: 1190-1201.
13. M. Madjid, O Fatemi. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: In-depth review and update. *Tex Heart Inst J*. 2013; 40:17---29.
14. DJ Angiolillo, LM, Biasucci G, Liuzzo F Crea. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433-46
15. G Bellodi, V Manicardi, V Malavasi, L Veneri, G Bernini, P Bossini, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1989; 64: 885-8.
16. JJ O'Sullivan, RM Conroy, K Robinson, N, Hickey R Mulcahy. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1991; 14: 758-60
17. A Afiune Neto, AP Mansur, SD Avakian, EP Gomes, JA Ramirez. Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 240-4.
18. A Goyal, KW, Mahaffey J Garg, JC Nicolau, JS Hochman, WD Weaver, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1289-97.
19. J Núñez, L, Fácila Á Llácer, J Sanchis, V Bodí, Bertomeu V, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:631-9. 2.
20. M Madjid, I Awan, JT Willerson, SW Casscells. Leukocyte count coronary heart disease: Implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1945---56.
21. A Undas, I,Wiek E, Stépien K Zmudka, W Tracz. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2008; 31:1590-5. 21.
22. J Nuñez, E Nuñez, V Bertomeu, L Fácila, J Sanchis, V Bodí, et al. Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. *Heart*. 2005; 91:1094---5.
23. HV Barron, SD Harr, MJ Radford, Y Wang, HM Krumholz. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patient's ≥ 65 years of age: Findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1654---61.

24. F Angeli, P Verdecchia, G Karthikeyan, G Mazzotta, M Del Pinto, S Repaci, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: A systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6:102---10
25. T Trepels, AM Zeiher, S Fichtlscherer. The endothelium and inflammation. *Endothelium* 2006; 13: 423-9.
26. RJ Esper, RA Nordaby, JO, Vilarino A Paragano, JL, Cacharron Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 4.