

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Factores de riesgo cardiovasculares y su relación con el Síndrome Coronario Agudo en el servicio de emergencias. Revisión Sistemática y Meta-análisis.

Tesis sometida a consideración de la comisión del Programa de Estudios de Posgrado Medicina de Emergencias para optar al grado y título de Doctorado Académico en Medicina de Emergencias

Dr. Alfredo Errázuriz Aguilera

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2019

Dedicatoria y agradecimientos

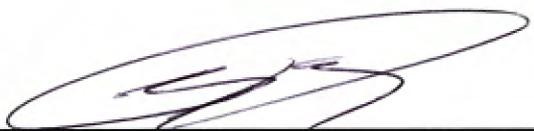
Quisiera agradecer a Dios, quien me ha acompañado en cada momento de mi vida, quien ha sido mi guía y quien me ha conducido al éxito, sin él esto no hubiera sido posible.

A mis padres quienes han dedicado su vida a mí. Quienes han inculcado en mí sus valores. Quienes han pasado noches en vela y realizado un duro esfuerzo por sacarme adelante, lo han dado siempre todo y más. No tengo como agradecerles. Muchas gracias por tanto, muchas gracias por todo, este logro esta dedicado a ustedes.

A Yaudicia González, por toda su ayuda y apoyo incondicional.

Sin ella este camino hubiera sido más difícil.

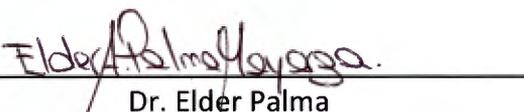
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Medicina de Emergencias.”



Dr. Tomás Obando
Director a.i. del Posgrado de Medicina de Emergencias

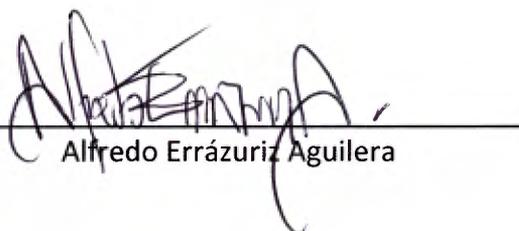


Dr. Tomás Obando
Director de Tesis



Dr. Elder Palma
Asesor

Programa de Posgrado en Medicina de Emergencias



Alfredo Errázuriz Aguilera

Tabla de contenidos

Portada	I
Dedicatoria y agradecimiento	II
Hoja de Aprobación	III
Resumen	V
Lista de Tablas	VI
Lista de Figuras	VII
Introducción	1
Metodología	4
Selección de literatura	5
Análisis estadístico	6
Resultados de búsqueda	7
Características de los estudios	8
Resultados	16
Meta-análisis	18
Discusión	19
Conclusiones	21
Bibliografía	22
Anexo 1	35
Anexo 2	39

Resumen

Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionalmente ha sido un pilar importante en el abordaje de los pacientes con síntomas sugestivos de isquemia en el servicio de emergencias sin embargo a pesar de que se ha demostrado de forma individual que cada factor de riesgo confiere una baja probabilidad de estar asociado a un síndrome coronario, su apilamiento no ha contado con tanta cantidad de estudios. Es por esto que este estudio busca demostrar la relación que existe entre el apilamiento de los factores de riesgo cardiovasculares y el síndrome coronario.

Posterior a una búsqueda tanto en idioma inglés como español de diversas fuentes se logra encontrar 2 estudios que cumplen los criterios de inclusión, es con esto que logramos documentar que la asociación entre el apilamiento y los factores de riesgo cardiovasculares presenta un área bajo la curva ROC de 0.58 (0.56-0.60). Esta logra determinar un resultado fallido. La relación del apilamiento de los factores de riesgo y el síndrome coronario ante dos pacientes uno enfermo y otro sano es prácticamente igual al que se obtendría si lanzamos una moneda al aire.

En cuanto al valor predictivo positivo se logra documentar que en el peor escenario con 4 o 5 factores de riesgo tan solo brinda una probabilidad de relación del 15.86%.

Dado estos resultados consideramos que el apilamiento los factores de riesgo cardiovasculares no brindan ninguna utilidad para el diagnóstico del síndrome coronario agudo en emergencias.

Lista de Tablas

Tabla 1. Características de los estudios incluidos	9
Tabla 2. Cuadro comparativo de resultados	11
Tabla 3. Comparación de estudios	12

Lista de Figuras

Figura 1. Flujograma descriptivo de la búsqueda sistemática y proceso de selección	10
Figura 2. Gráfico de área bajo la curva ROC de Body et al 2008	13
Figura 3. Gráfico de área bajo la curva ROC de Han et al 2007	14
Figura 4. Gráfico de área bajo la curva ROC en estudios combinados	14
Figura 5. Valor predictivo positivo %	15

Factores de riesgo cardiovasculares y su relación con el Síndrome Coronario Agudo en el servicio de emergencias. Revisión Sistemática y Meta-análisis.

Alfredo Errázuriz, Elder A. Palma, José A. Castro.

Introducción

El síndrome coronario agudo confiere un reto diagnóstico para el médico de urgencias en su práctica diaria ya que esta es la causa más común de muerte a nivel mundial; este representa un 5 -10% de las consultas al servicio de emergencias ¹². Sólo en Europa se cuenta con 1.8 millones de muertes anuales, lo que representa el 20% del total mundial.¹

El síndrome coronario se refiere a un espectro de condiciones compatibles con isquemia miocárdica aguda y/o infarto dado a una abrupta reducción del flujo coronario. Este se clasifica según sus hallazgos electrocardiográficos en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.²

La historia clínica, el examen físico y el electrocardiograma son herramientas claves en el diagnóstico de estos pacientes. Dentro de la historia clínica existe una serie de interrogantes sobre sus antecedentes personales patológicos y no patológicos que han demostrado tener relación directa con la enfermedad arterial coronaria y han sido llamados factores de riesgo cardiovasculares.³

Existen 5 factores de riesgo ya conocidos por presentar una relación directa con la enfermedad arterial coronaria. Dentro de ellos podemos encontrar la Hipertensión Arterial, Dislipidemia, Diabetes Mellitus, Fumado e Historia familiar de enfermedad coronaria prematura, que se define como infarto agudo de miocardio en familiares menores a 65 años.⁴

En estos factores de riesgo el Médico de urgencias ha tradicionalmente recargado un peso importante a la hora de realizar o excluir el diagnóstico de síndrome coronario agudo y se ha trasladado la información que se ha obtenido de riesgo cardiovascular a largo plazo con la presentación aguda del paciente al servicio de emergencias

A pesar de que su relación con la enfermedad arterial coronaria crónica es bien establecida, han sido pocos los artículos que han buscado documentar la prevalencia y el riesgo relativo de cada factor de riesgo cardiovascular en la presentación aguda del síndrome coronario en el servicio de emergencias.

En 1992 Selker et al² realizan un estudio prospectivo observacional con una muestra de estudio de 1743 pacientes que se presentaron a emergencias con síntomas que sugerían enfermedad isquémica cardíaca, ellos logran determinar el valor predictivo de cada factor de riesgo de forma individual; Los factor de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron fumado e hipertensión sin embargo el factor de riesgo con mayor riesgo relativo correspondía a diabetes con un 2.4%(1.2-4.8) seguido por fumado e historia familiar de infarto de miocardio en menores de 50% con 1.5 (1.0-2.4) y 1.5 (0.7-2.8) respectivamente.

Saab et al 2009⁵ en un cohorte de 3171 paciente con síndrome coronario agudo logran documentar que el factor de riesgo más prevalente es la diabetes mellitus y que el 98% de los pacientes presentaban al menos 1 factor de riesgo cardiovascular y de estos un 90% tenían al menos uno modificables.

A pesar que es claro que la mayoría de pacientes cuentan con al menos 1 factor de riesgo y que el riesgo relativo de cada uno de los factores de riesgo es muy bajo, la interrogante que surge es si existe relación entre el apilamiento de factores de riesgo en pacientes que se presenta con dolor torácico en el servicio de emergencias y el

síndrome coronario para así demostrar si debiesen ser tomados en cuenta a la hora de abordar estos pacientes.

Metodología

Se llevo a cabo una revisión sistemática utilizando PUBMED y Cochrane Central Register of Controlled Trials y Scielo, en idioma ingles y español para estudios observacionales utilizando los siguientes términos médicos "risk factors" AND "coronary heart disease" AND "emergency department", "cardiac risk factors" AND "Acute Coronary Syndrome" AND "emergency department", "risk factors" AND "predict" AND "acute ischemia", "coronary risk factors" AND "acute cardiac ischemia" AND "emergency department", "chronic coronary heart disease" AND "acute myocardial ischemia" AND "emergency department", "factores de riesgo" AND "isquemia", "factores de riesgo" AND "infarto agudo de miocardio" y "factores de riesgo" AND "síndrome coronario agudo" desde Enero de 1990 hasta Noviembre 2018

Se establecieron como criterios de inclusión para la revisión: todos aquellos estudios observacionales que estuvieran disponibles en texto completo, en los cuales se demuestre la relación del apilamiento de los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial, dislipidemia, Diabetes Mellitus, fumado e historia familiar de enfermedad coronaria prematura, con la presentación de síndrome coronario agudo en el ámbito de los servicios de emergencias y en pacientes con una edad mayor a 18 años.

Selección de literatura

Un solo investigador revisó la elegibilidad de los ensayos encontrados de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos. La calidad de los estudios se evaluó mediante el método CASPe el cual es demostrado en Anexo 1 para el estudio de Body et al 2008 y en el Anexo 2 para el estudio de Han et al 2007.

Se definió como variable de resultado principal de esta revisión el diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo.

Análisis estadístico

Se procedió a extraer los datos de los artículos seleccionados, luego de la evaluación de la calidad del diseño de estos estudios a través de la metodología CASPe, para unificarlos en una medida sumaria y de esta forma meta-analizarlos. Primero se compararon de forma individual para evaluar las divergencias y concordancias entre ellos, y establecer si era posible o no unificarlos. En cada uno de los estudios se volvió a calcular la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo negativo y positivos, así como la razón de verosimilitud positiva y negativa, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, para cada uno de los niveles del apilamiento de factores de riesgo. Además, se elaboraron las curvas ROC en función del apilamiento de los factores de riesgo para establecer la capacidad diagnóstica de estos. Una vez hecho esto se procedió a unificar los datos de ambos estudios para obtener una medida sumaria de cada una de las variables anteriormente indicadas, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, para así meta-analizar los datos.

Resultados de búsquedas

EL proceso de selección se muestra en la Figura 1. De los 99 estudios encontrados inicialmente se excluyeron 91 estudios¹⁵⁻¹⁰⁶ basados en el título dado que a pesar de usar las mismas palabras claves estos no presentan relación con la pregunta de investigación planteada; El artículo Patel et al 2001³ se excluyó por tratarse de una revisión narrativa, Saab et al 2009⁵ fue excluido dado que existe un sesgo importante en la adecuada identificación de factores de riesgo por tratarse de un estudio retrospectivo observacional y su evaluación se centra en identificar la prevalencia de cada factor de riesgo por individual en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo y no su apilamiento, Selker et al 1992² fue excluido dado que evalúa la prevalencia de los factores de riesgo en el síndrome coronario y su riesgo relativo individual y no su apilamiento, Than 2016¹² fue excluido dada que los factores de riesgo estudiados en fueron una historia de una prueba de esfuerzo anormal y enfermedad arterial periférica y no los factores de riesgo clásicos estudiados en esta revisión, Korley 2007¹³ fue excluido dado que los factores de riesgo estudiados fueron utilizados son corresponden a los factores de riesgo clásico. Por lo tanto únicamente dos estudios fueron seleccionados para la revisión luego de examinar el texto de estos y la calidad. Por lo que en este meta-análisis se incluyeron 2 estudios de cohorte prospectivo de tipo observacional que demuestran la relación del apilamiento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos con el síndrome coronario agudo.

Características de los estudios

Las características de los estudios se demuestran en la Tabla 1. Un total de 1667 pacientes fueron incluidos en este análisis. Body et al 2008 fue llevado a cabo en Manchester mientras Han et al 2007 fue llevado a cabo en Estados Unidos de América y Singapur. Ambos estudios reclutaron pacientes del servicio de emergencias. Body et al 2008 estableció la edad de inclusión en 25 años y Han et al 2007 estableció la edad de inclusión en 18 años. En un estudio de Body et al 2008 se incluyeron pacientes en los que el médico tratante sospecho que el dolor torácico fuera de origen cardíaco y en el de Han et al 2007 se incluyeron pacientes con sospecha de síndrome coronario por haberse ordenado un electrocardiograma, biomarcadores y adicionalmente por sospecha del médico tratante. Ambos estudios incluyeron como factores de riesgo Hipertensión Arterial, Hiperlipidemia, Diabetes Mellitus, Fumado, Historia Familiar de enfermedad cardíaca.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Tipo de estudio	N Casos	Edad	Ubicación	Selección	Factores de riesgo	Tiempo
Body et al 2008	Único centro estudio de cohorte diagnóstico prospectivo	796	> 25 a	Manchester Royal Infirmary	Pacientes que se presenten al SEM con menos de 24 horas de dolor torácico y que el médico tratante sospeche origen cardíaco	Hipertensión Hiperlipidemia Diabetes Mellitus Fumado Historia Familiar de enfermedad cardíaca prematura	Enero 2006 a Febrero 2007
Han et al 2007	Estudio multicéntrico de cohorte prospectivo observacional	871	> 18 a	USA - Singapur	Sospecha de síndrome coronario agudo por orden de EKG o biomarcadores y adicionalmente indicado por el médico tratante	Hipertensión Hiperlipidemia Diabetes Mellitus Fumado Historia Familiar de enfermedad cardíaca prematura	Junio 1999 a Agosto 2001

Información tomada de Body et al 2008 y Han et al 2007

Figura 1. Flujograma descriptivo de la búsqueda sistemática y proceso de selección.

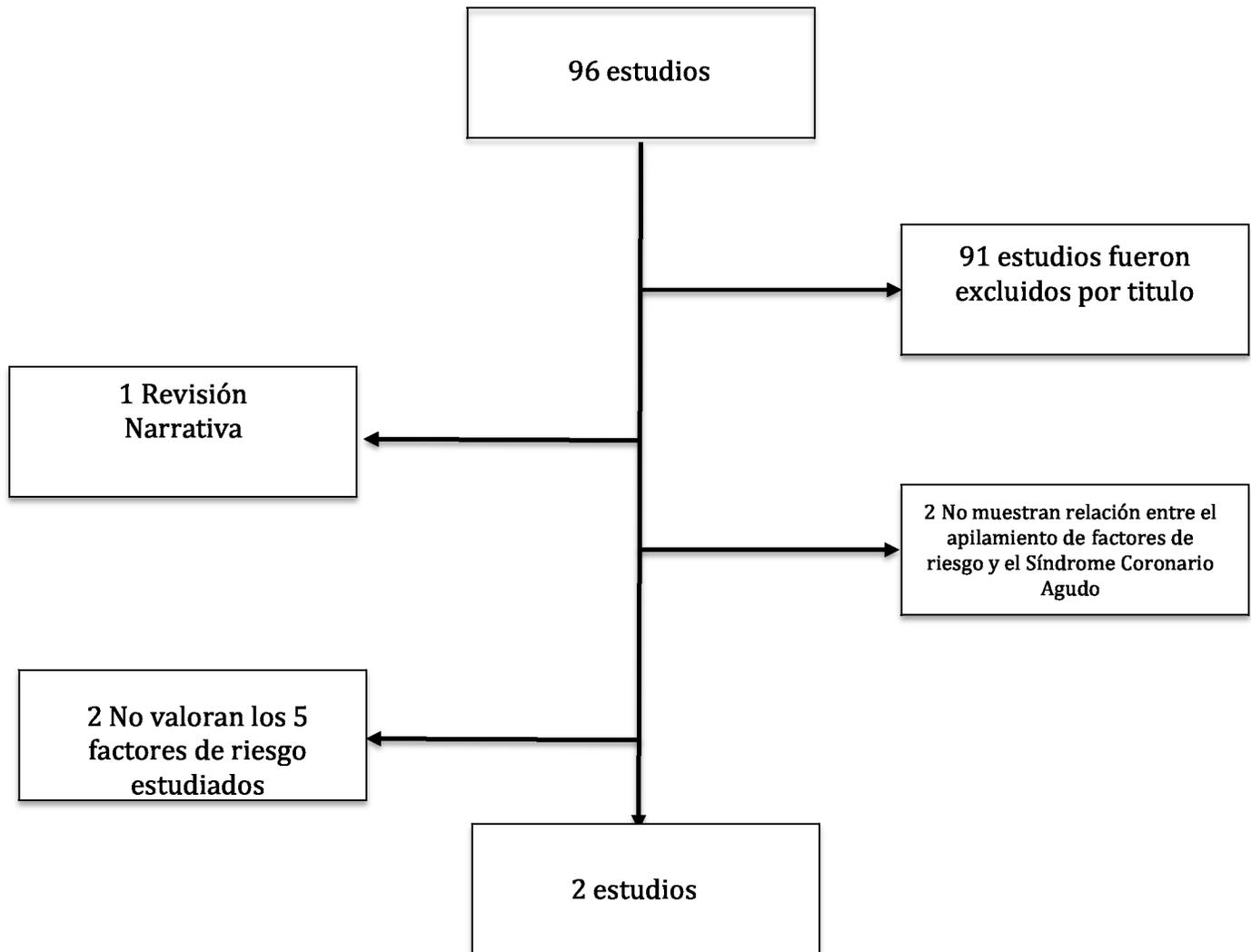


Tabla 2. Cuadro comparativo de resultados

	Body et al		Han et al	
Edad en años	63.1	(13,2)	63	(52,72)
Masculino	104	(70,3)	538	(61,8)
Previa EAC	32	(21,6)	302	(34,8)
DM2	23	(15,5)	254	(29,2)
Tabaquismo	67	(46,6)	258	(29,6)
Historia Familiar	63	(42,6)	369	(42,4)
HTA	73	(49,3)	487	(55,8)
Hiperlipidemia	57	(38,5)	286	(32,8)
0	11	(7,4)	104	(11,9)
1	51	(34,4)	237	(27,2)
2	45	(30,4)	272	(31,2)
3	24	(16,2)	173	(19,9)
4 o 5	17	(11,0)	85	(9,8)

Información tomada de Body et al 2008 y Han et al 2007

Tabla 3. Comparación de Estudios

Factores de riesgo / Medida	R. Body et al. 2008			Han et al 2007			Global		
	Valor	IC 95%		Valor	IC 95%		Valor	IC 95%	
Sensibilidad									
1	92.6%	87.2%	95.8%	88.1%	85.7%	90.1%	88.7%	86.6%	90.5%
2	58.1%	50.1%	65.8%	60.9%	57.6%	64.0%	60.5%	57.4%	63.4%
3	27.7%	21.1%	35.4%	29.6%	26.7%	32.7%	29.3%	26.6%	32.2%
4 o 5	11.5%	7.3%	17.6%	9.8%	8.0%	11.9%	10.0%	8.3%	12.0%
Especificidad									
1	12.2%	9.9%	14.9%	20.4%	19.6%	21.2%	19.9%	19.2%	20.7%
2	37.0%	33.4%	40.8%	53.0%	52.0%	54.0%	52.1%	51.1%	53.0%
3	66.7%	63.0%	70.2%	80.7%	79.9%	81.4%	79.8%	79.0%	80.6%
4 o 5	90.3%	87.8%	92.3%	95.2%	94.8%	95.6%	94.9%	94.5%	95.3%
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva									
1	1.054	1.049	1.059	1.107	1.106	1.107	1.108	1.107	1.108
2	0.923	0.904	0.943	1.295	1.292	1.299	1.261	1.257	1.264
3	0.831	0.727	0.950	1.531	1.502	1.561	1.452	1.422	1.892
4 o 5	1.181	0.471	2.963	2.028	1.632	2.521	1.958	1.641	2.336
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa									
1	0.610	0.427	0.871	0.585	0.572	0.598	0.567	0.555	0.579
2	1.131	1.081	1.184	0.738	0.734	0.743	0.760	0.756	0.764
3	1.084	1.062	1.107	0.873	0.869	0.875	0.886	0.883	0.888
4 o 5	0.981	0.966	0.996	0.948	0.946	0.951	0.948	0.946	0.950

Información tomada de Body et al 2008 y Han et al 2007

Figura 2. Gráfico de área bajo la curva ROC de Body et al 2008

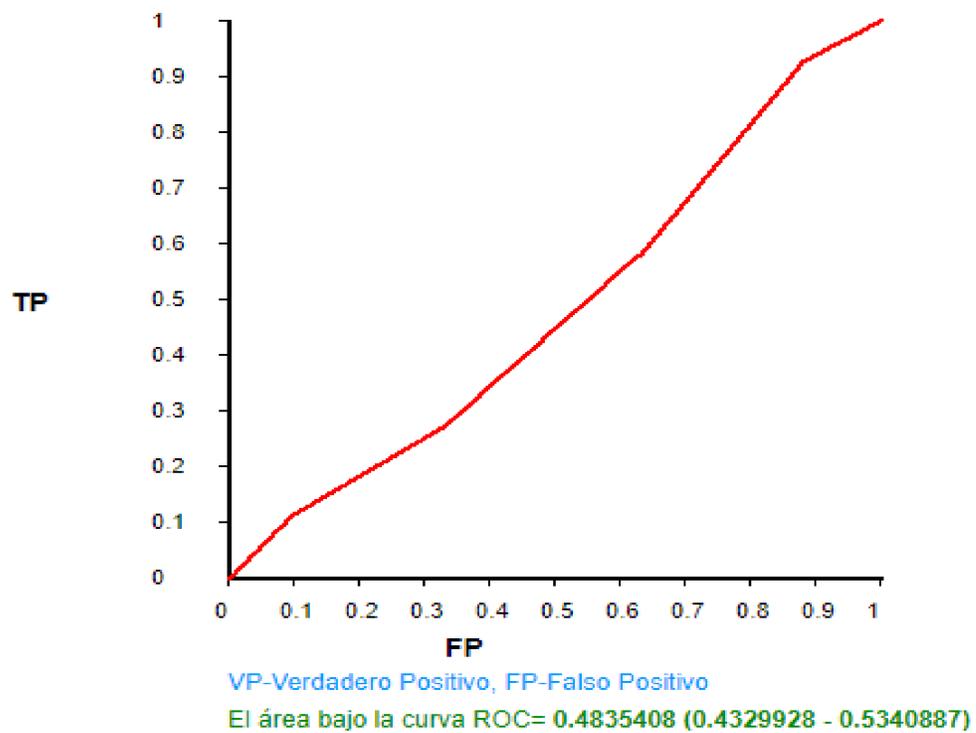


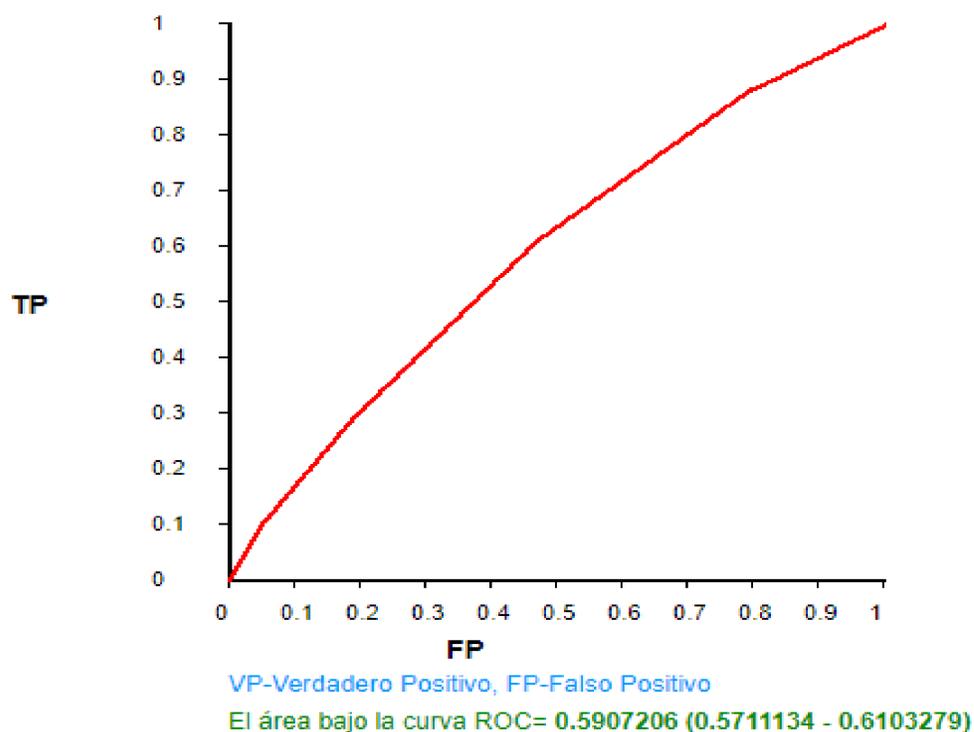
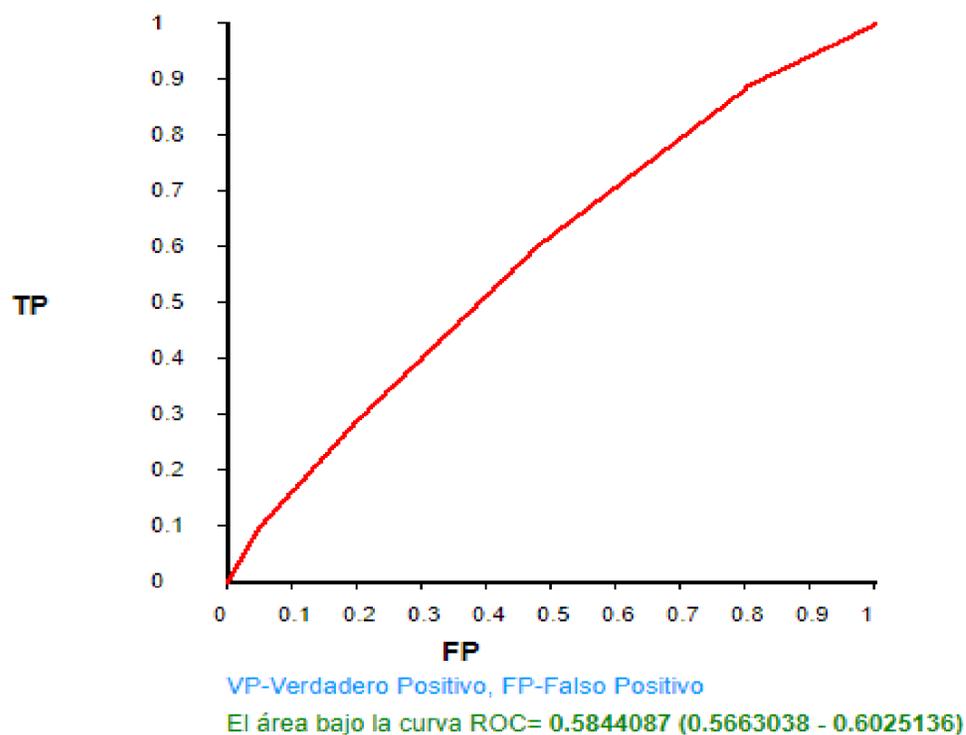
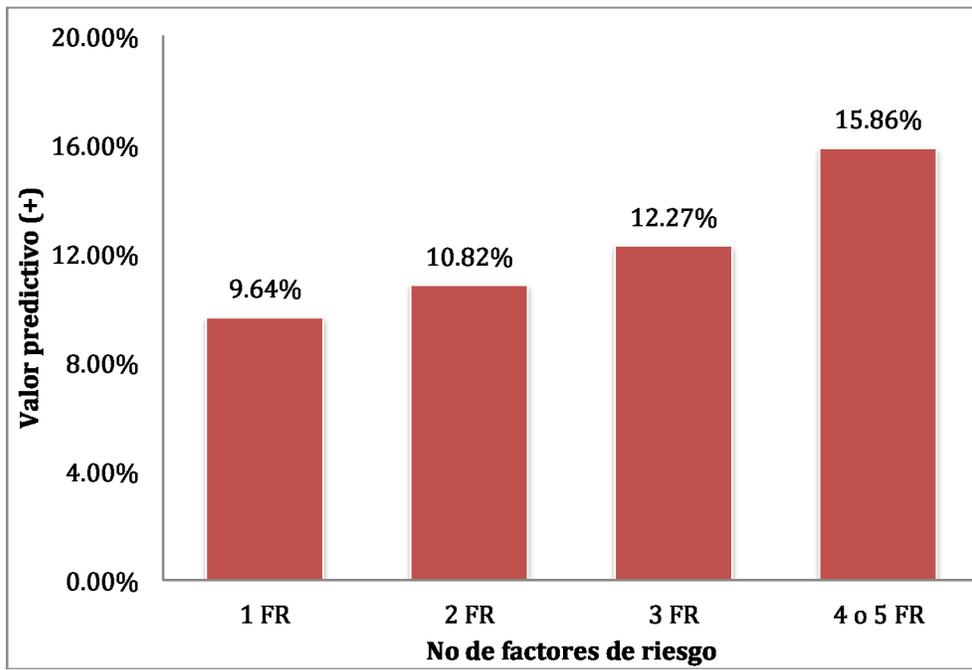
Figura 3. Gráfico de área bajo la curva ROC de Han et al 2007**Figura 4. Gráfico de área bajo la curva ROC en estudios combinados**

Figura 5. Valor predictivo positivo %

Resultados

El estudio Body et al 2008 es un sub estudio del Early Vascular Markers of Acute Coronary Syndromes (EVaMACS) de un solo centro prospectivo de cohorte lo que beneficia en la identificación adecuada de las variables en este caso los factores de riesgo Hipotensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumado e historia familiar prematura de enfermedad coronaria, presenta un tema claramente definido que trata sobre la relación del apilamiento de factores de riesgo y el síndrome coronario agudo, en este estudio se plantea una población de pacientes mayores a 25 años que se presentan al servicio de emergencias con dolor torácico en las ultimas 24 horas y que el médico tratante sospecha que presenta un infarto agudo de miocardio. Este estudio incluye una población estudiada de 796 pacientes. El área bajo la curva ROC representa la probabilidad de dar un diagnostico certero de síndrome coronario agudo en relación con el apilamiento de factores de riesgo. Para este estudio se documento un área bajo la curva ROC de 0.48 (0.43-0.53) con un rango de tan solo 10 puntos lo que le confiera una precisión adecuada. El estudio documenta un valor predictivo positivo para 1 factor de riesgo de 19.41%, con 2 factores de riesgo 17.41%, con 3 factores de riesgo de 15.95% y con 4 o 5 factores de riesgo con un valor predictivo positivo de 21.25%.

El estudio Han et al 2007 es un estudio prospectivo observacional multicéntrico de cohorte lo que beneficia en la identificación adecuada de las variables en este caso los factores de riesgo Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumado e historia familiar prematura de enfermedad coronaria, presenta un tema claramente definido que trata sobre la relación del apilamiento de factores de riesgo y el síndrome coronario agudo, en este estudio se plantea una población de pacientes mayores a 18 años en los que se sospecho que presentaban un síndrome coronario agudo por haberse solicitado un electrocardiograma o biomarcadores y adicionalmente por sospecha del médico tratante. Este estudio incluye una población de 871 pacientes estudiados. El área bajo la curva ROC representa la probabilidad de dar un diagnostico certero de síndrome

coronario agudo en relación con el apilamiento de factores de riesgo. Para este estudio se documentó un área bajo la curva ROC de 0.59 (0.57-0.61). Con un rango de tan solo 4 puntos lo que le confiere una precisión adecuada. El estudio documenta un valor predictivo positivo para 1 factor de riesgo de 8.84%, con 2 factores de riesgo 10.20%, con 3 factores de riesgo de 11.83% y con 4 o 5 factores de riesgo con un valor predictivo positivo de 15.10%.

Meta-análisis

Una vez combinados ambos estudios en un meta-análisis se obtuvo un total de 1667 paciente estudiados con diagnóstico de síndrome coronario agudo los cuales presentaron factores de riesgo bien identificados los cuales son: Hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, fumado e historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Los resultados obtenidos son congruentes con los encontrados en el estudio de Han et al 2007, se documenta un área bajo la curva ROC de 0.58 (0.56-0.60). Con un rango de tan solo 4 puntos lo que le confiere una precisión adecuada. En cuanto al apilamiento de los factores de riesgo con el síndrome coronario agudo podemos establecer que existe un aumento de probabilidad de presentar un síndrome coronario con el apilamiento de los factores de riesgo, cuanto mayor sea la cantidad de factores de riesgo, mayor será la probabilidad, sin embargo pese a esto, los resultados obtenidos con un factor de riesgo corresponde a 9.64% (IC 95% 9.058-10.25); en pacientes con 2 factores de riesgo la probabilidad es de 10.82% (IC 95%, 10.04-11.66); en los pacientes que se presentaron con 3 factores de riesgo obtuvieron un 12.27%(IC 95%, 11.03-13.63); y en aquellos con 4 o 5 factores de riesgo apenas alcanzaron 15.86% (IC 95%, 13.24-18.89).

Discusión

Al valorar cada uno de los estudios por separado como una vez combinados podemos observar la sensibilidad de la prueba diagnóstica evaluada por los resultados que muestra el área bajo la curva ROC figura 2, figura 3 y figura 4. Esta logra determinar un resultado fallido, es claro que la relación del apilamiento de los factores de riesgo y el síndrome coronario ante dos pacientes uno enfermo y otro sano es prácticamente igual al que se obtendría si lanzamos una moneda al aire.

Aunque los valores predictivos positivos si muestran diferente patrón con el apilamiento en ambos estudios, al combinar ambos estudios se obtiene resultados que concuerdan más con el estudio de Han et al 2007. En estos resultados podemos evidenciar un aumento de la probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo en la presentación aguda en el servicio de emergencias con el apilamiento de los factores de riesgo, sin embargo en el peor escenario que representaría contar con 4 o 5 factores de riesgo el apilamiento tan solo proporciona una posibilidad de 15.86% lo que traduce una herramienta poco útil para el diagnóstico del síndrome coronario.

La exposición a factores cardiovascular por tiempo prolongado y mal control ha demostrado el establecimiento de la enfermedad arteriosclerótica dado por la disfunción endotelial, incremento del stress oxidativo que conduce a la inflamación de la adventicia y a la neo vascularización de los vasa vasorum además de hemorragia dentro de la placa¹⁴, sin embargo a pesar del riesgo de la producción de la enfermedad no ha mostrado presentar relevancia en la presentación aguda en los servicio de emergencias, dado que estos factores son perjudiciales con tiempo de exposición podríamos determinar que los pacientes que los presenten puede que tengan enfermedad

aterosclerótica sin embargo estos no son el detonante para un síndrome coronario agudo.

Si bien es cierto que se puede traslapar esta información a nuestra población dado que las características de los pacientes concuerdan con aquellas encontradas en los pacientes evaluados en el día a día en nuestros servicios. Como limitante de este estudio hay que denotar que en los paciente estudiados no es claro el tiempo de exposición a cada factor de riesgo ni el adecuado control de su enfermedad, esto podría hacernos pensar que en aquellos pacientes que cuya enfermedad es de larga data y su control no sea el óptimo quizá representen un papel más importante en el diagnóstico de la presentación aguda y en aquellos cuya evolución sea corta o bien tengan un control óptimo de sus patología crónica cuenten con la misma probabilidad de infarto que aquellos que no presentan factores de riesgo.

De momento estos resultados hacen que el clínico pueda centrar su atención en las características del dolor, examen físico y electrocardiograma a la hora de tomar una decisión en pacientes que se presentan al servicio de emergencias sin importar la presencia y cantidad de factores de riesgo cardiovasculares

Conclusiones

Aunque la corrección de los factores de riesgo modificables es de gran utilidad a largo plazo para disminuir los eventos cardiovasculares, no representan un elemento importante en el diagnóstico durante la presentación aguda del paciente con síntomas de isquemia. Considero que los esfuerzos en el diagnóstico deberían concentrarse en la evaluación de la presentación, examen físico y electrocardiograma y dejar de lado los factores de riesgo cardiovascular. Queda para futuras investigaciones realizar la evaluación de los factores de riesgo en las escalas de estratificación tales como HEART score y TIMI score dado que estos confieren un importante valor en la toma de decisiones de los manejos en los pacientes con síndrome coronario agudo en emergencias y podría demostrarse que estos no tienen mayor utilidad en su uso tampoco.

Bibliografía.

1. Han JH, Lindsell CJ, Storrow AB, Luber S, Hoekstra JW, Hollander JE, Peacock WF IV, Pollack CV, Gibler WB; Investigators Eit . The role of cardiac risk factor burden in diagnosing acute coronary syndromes in the emergency department setting. *Ann Emerg Med.* 2007;49:145–152, 152.e141.
2. Jayes RL, Jr, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Do patients' coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. *J Clin Epidemiol.* 1992;46:621–626.
3. Patel H, Herbert ME. Myth: identifying classic coronary risk factors helps to predict the likelihood of acute ischemia. *West J Med* 2000 Dec;173(6):423-4.
4. Jayes RL Jr, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Do patients' coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. *J Clin Epidemiol.* 1992 Jan, 45(6):621-6.
5. Saab F, Mukherjee D, Gum H, Motivala A, Montgomery D, Kline-Rogers E, Rubenfire M, Eagle K. Risk Factors in first presentation acute coronary syndromes (ACS); how do we move from population to individualized risk prediction. *Angiology.* 2009 Dec-2010 Jan;60(6):663-7.
6. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2153–2158.
7. Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS et al. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med* 2006;13:13–18.
8. Fox Keith A A, Dabbous Omar H, Goldberg Robert J, Pieper Karen S, Eagle Kim A, Van de Werf Frans et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ* 2006; 333 :1091.
9. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White and the Writing Group on behalf of the Joint ESC./ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012;126:2020-2035, originally published October 15, 2012.

10. Body R, McDowell G, Carley s, Mackway-Jones K. Do risk factors for chronic coronary heart disease help diagnose acute myocardial infarction in the Emergency Department. *Resuscitation*. 2008 Oct; 79(1):41-5.
11. Christopher J O'Donnell, Roberto Elosua Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310 - Vol. 61 Num.03 .
12. Than M. Traditionally taught clinical variables and risk factors perform poorly the prediction of acute coronary syndromes in the emergency department. *Evid Based Med*. 2016 Dec;21(6):236.
13. Korley FK, Gatsonis C, Snyder BS, George RT, Abd T, Zimmerman SL, Litt HI, Hollander JE. Clinical risk factors alone are inadequate for predicting significant coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Jul- Agu; 11(4):309-316.
14. Régulo Agusti. Factores de Riesgo Cardiovascular. *Revista Peruana de Cardiología*. Enero - Abril 2005.
15. Wojakowski W, Landmesser U, Bachowski R, Jadczyk T, Tendera M. Mobilization of stem and progenitor cells in cardiovascular diseases. *Leukemia*. 2012 Jan,26(1):23-33.
16. Conti A, Paladini B, Toccafondi S, Magazzini S, Olivotto I, Galassi F, Pieroni C, Santoro G, Antonucci d, Bemì G. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J*. 2002 Oct;144(4):630-5.
17. Cury RC, Shash K, Nagumey JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, Abbara S, Bamberg F Ferencik M, Schmidt EJ, Brown DF, Hoffmann U, Brady TJ. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*. 2008 Aug 19; 118(8):837-44.
18. Halpem EJ, Deutsch JP, Hannaway MM, Estapa AT, kenia AS, Neuburger KJ, Levin DC. Cardiac risk factors and risk scores vs cardiac computed tomography angiography a prospective cohort study for triage of ED patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med*. 2013 Oct,31(10):1479-85.

19. Shahid M, Hameed K, Rehmani R. Characteristics and outcome of chest pain in young adults. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005 Feb; 15(2): 64-7.
20. Greenslade JH, Parsonage W, Than M, Scott A, Aldous S, Pickering JW, Hammett CJ, Cullen L. A Clinical Decision Rule to Identify Emergency Department Patients at Low Risk for Acute Coronary Syndrome Who Do Not Need Objective Coronary Artery Disease Testing The No Objective Testing rule. *Ann Emerg Med*. 2016 Apr; 67(4):478-489.e2.
21. Korley FK, Gatsonis C, Snyder BS, George RT, Abd T, Zimmerman SL, Litt HI, Hollander JE. Clinical risk factors alone are inadequate for predicting significant coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Jul- Agu; 11(4):309-316.
22. Nier LM, Hasen PS. Coronary artery disease presenting with left upper quadrant pain in a patient with chronic cervical tetraplegia. *Spinal Cord Ser Cases*. 2017 Jul 27;3:17048.
23. Jafri FN, Solarz D, Hjemdahl-Monsen C. Cycling Induced Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Healthy Male. *Case Rep Emerg Med* 2018 Jan 7;2018:2740513.
24. Scheuermeyer FX, Wong H, Yu E, Boychuk B, Innes G, Grafstein E, Gin K, Christenson J. Development and validation of a prediction rule for early discharge of low-risk emergency department patients with potential ischemic chest pain. *CJEM*. 2014 Mar; 16(2):106-19.
25. Chang Am, Fishman DL, Hollander JE. Evaluation of Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin*. 2018 Feb; 36(1):1-12.
26. Greenslade JH, Cullen L, Kalinowski L, Parsonage W, Palmer S, Aldous S, Richards M, Chu K, Brown AF, Troughton R, Pemberton C, Than M. Examining renal impairment as a risk factor for acute coronary syndrome: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2013 Jul;62(1):38-46.e1.

27. Tumipseed SD, Richards JR, Kirk JD, Diercks DB, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med.* 2003 May;24(4):369-73.
28. Tumipseed SD, Trythall WS, Diercks DB, Laurin EG, Kirk JD, Smith DS, Main DN, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients with normal electrocardiogram performer during presence or absence of chest pain. *Acad Emerg Med.* 2009 Jun;16(6):495-9.
29. Chang AM, Mumma B, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE. Gender bias in cardiovascular testing persists after adjustment for presenting characteristics and cardiac risk. *Acad Emerg Med.* 2007 Jul;14(7):599-605.
30. Fishman PE, Shofer FS, Robey JL, Zogby KE, Reilly PM, Branas CC, Pines JM, Hollander JE. The impact of trauma activations on the care of emergency department patients with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med.* 2006 Oct;48(4):347-53.
31. Cruz CO, Meshberg EB, Shofer FS, McCusker CM, Chang AM, Hollander JE. Interrater reliability and accuracy of clinicians and trained research assistants performing prospective data collection in emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med.* 2009 Jul;54(1):1-7.
32. Truong QA, Bamberg F, Mahabadi AA, Toepker M, Lee H, Rogers IS, Seneviratne SK, Schieth CL, Brady TJ, Nagumey JT, Hoffmann U. Left atrial volume and index by multi-detector computed tomography comprehensive analysis from predictors of enlargement to predictive value for acute coronary syndrome (ROMICAT study). *Int J Cardiol.* 2011 Jan 21;146(2):171-6.
33. Mahler SA, Register TC, Riley RF, D'Agostino RB Jr, Stopyra JP, Miller CD. Monocyte Chemoattractant Protein-1 as a PREDictor of Coronary Atherosclerosis in Patients Receiving Coronary Angiography. *Crit Pathw Cardiol.* 2018 Jun;17(2):105-110.
34. Schwarz J, Prashad A, Winchester DE. Prevalence and implications of severe anxiety in a prospective cohort of acute chest pain patients. *Crit Pathw Cardiol.* 2015 mar; 14(1):44-7.

35. Ilgen JS, MAnini AF, Hoffmann U, Noble VE, Giraldez E, Nualpring S, Bohan JS. Prognostic utility of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI). *Int J Emerg Med*. 2011 Jul 31;4(1):49.
36. Dooley J, Chang AM, A Salhi R, Hollander JE. Relationship between body mass index and prognosis of patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med*. 2013 Sep;20(9):904-10.
37. Chang AM, Walsh KM, Shofer FS, McCusker CM, Litt HI, Hollander JE. Relationship between cocaine use and coronary artery disease in patients with symptoms consistent with an acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*. 2011 Jan;18(1):1-9.
38. Chang AM, Edwards M, Matsuura AC, Walsh KM, Barrows E, Le J, Hollander JE. Relationship between renal dysfunction and outcomes in emergency department patients with potential acute coronary syndromes. *Emerg Med J*. 2013 Feb;30(2):101-5.
39. Hollander JE, Than M, Muller C. State-of- Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2016 Aug 16;134(7):547-64.
40. Dezman ZD, Mattu A, Body R. Utility of the History and Physical Examination in the detection of Acute Coronary Syndromes in Emergency Department Patients. *West J Emerg Med*. 2017 Jun; 18(4):752-760.
41. de Venecia TA, Lu MY, Nwakile CC, Figueredo VM. Utility of the QT interval in predicting outcomes in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Coron Artery Dis*. 2015 Aug;26(5):422-4.
42. Lenfant C. Chest pain of cardiac and noncardiac origin. *Metabolism* 2010 Oct: 59 Suppl 1:S4-6.

43. Shipalk MG, Go AS , Lyons WL, Browner WS. Clinical symptoms and myocardial infraction in left bundle branch block patients *Cardiology*, 2000;93(1-2):100-4.
44. Wamala H. Aggarwal L, Bernard A, Scott IA. Comparison of nine coronary risk scores in evaluating patients presenting to hospital with undifferentiated chest pain. *Int J Gen Med*. 2018 Dec 13;11:473-481.
45. Reese RL , Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW, Rackley JW, Carney RM. Depression and rehospitalization following acute myocardial infraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 Nov 1;4(6):626-33.
46. Purdy S, Griffin T, Salisbury C, Sharp D. Emergency admissions for coronary heart disease: a cross-sectional study of general practice population and hospital factors in England. *Public Health*. 2011 Jan;125(1):46-54.
47. Blomkalns AL, O'Connell EM, Eady CE, Lindsell CJ, Gibler WB. Evaluation of dyslipidemia in the emergency department: impact of cholesterol testing on subsequent therapy. *Am Heart J*. 2006 Dec;152(6):1182-6.
48. Gundling F, Fuchs M, Nowak L, Antoni D, Hoffmann E, Schepp W. Iatrogenic acute coronary syndrome"— 59 years old patient with adenocarcinoma of ascending column and stenocardia while receiving adjuvant chemotherapy with 5-fluoroucil. *Gastroenterol*. 2006 Sep;44(9):975-9 German.
49. Lewis C, Gadomski A, Nafziger A, Reed R, Jenkins P, Dennison B, Gren A. Insights from a large rural population laboratory. Health census '89 and '99. *Ann Eipidemiol*. 2000 Oct 1;10(7):454-455.
50. Ray IB, Meneses AR, Malur P, Hiltbold AE, Reilly JP, Lavie CJ. Meditation and coronary heart disease: a review of current clinical evidence. *Ochner J*. 2014 Winter; 14(4):696-703.
51. Rahman MA. Zaman MM. Smoking and smokeless tobacco consumption possible risk factors for coronary heart disease among young patients attending a tertiary care cardiac hospital in Bangladesh. *Public Health*. 2008 Dec;122(12):1331-8.

52. Gettings JV, O'Connor R, O'Doherty J, Hannigan A, Cullen W, Hickey L, O'Regan A. A snapshot of type two diabetes mellitus management in general practice prior to the introduction of diabetes cycle of care. *Lr J Med Sci*. 2018 Nov; 187(4):953-957.
53. Fotakopoulos G, Makris D, Tsianaka E, Kotlia P, Karakitsios P, Gtos C, Tzannis A, Fountas K. The value of identification of predisposing factors for post-traumatic amnesia in management of mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2018; 32(5):563-568.
54. Body R. Acute coronary Syndromes diagnosis version 2.0: Tomorrow's approach to diagnosing acute coronary syndromes. *Turk J Emerg Med*. 2018 Jun; 18(3):94-99.
55. Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. *Metabolism*. 2015 Mar; 64(3 Suppl 1): S33-9.
56. Palaretu G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009 Aug; 102(2):268-78.
57. Takada JY, Ramos RB, Avakian SD, dos Santos SM, Ramires JA, Mansur Ade P. BNP and admission glucose as in-hospital mortality predictors in non-ST elevation myocardial infarction. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:397915.
58. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part II. Their association with conventional and emerging risk factors, acute coronary events and cardiovascular risk prediction. *Intern Med J*. 2003 Sep-Oct; 33(9-10):450-62.
59. Bakogiannus C, Tousolis D, Androulakis E, Briasoulis A, Papageorgiou N, Vogiatzi G, Kampoli Am, Charakida M, Siasos G, Latsios G, Antoniadis C, Stedanidis C. Circulating of endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes. *Curr Med Chem*. 2012; 19(16):2597-604.
60. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risk of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug; 3(8):1618-27.
61. Tang WH, Wu Y, Hartiala J, Fan Y, Stewart AF, Roberts R, McPherson R, Fox PL, Allayee H, Hazen SL. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Feb; 32(2):516-22.

62. Al-Khalili F, Svane B, Wamala SP, Orth-Gomér K, Rydén L, Schenck-Gustafsson K. Clinical importance of risk factors and exercise testing for prediction of significant coronary artery stenosis in women recovering from unstable coronary artery disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *Am Heart J.* 2000 Jun;139(6):971-8.
63. Komarov AL, Shakhmatova OO, Il'ishchenko TA, Dzhaliilova GV, Deev AD, Panchenko EP. Factors determining prognosis of patients with stable ischemic heart disease (results of a five years prospective study)]. *Kardiologiia.* 2012;52(1):4-14.
64. Friede KA, Ginsburg GS, Voora D. Gene Expression Signatures and the Spectrum of Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015 Aug;8(6):339-52.
65. Karażniewiczłada M. Danielak D. Glówka F. Genetic and non-genetic factors affecting the response to clopidogrel therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Apr;13(5):663-83.
66. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, Katus HA, Steg PG, Storey RF, Siegbahn A, Wallentin L; PLATO Investigators. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J.* 2016 Apr 21;37(16):1325-33.
67. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zom G, Wojta J, Huber K. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002 Sep;144(3):449-55.
68. IgM-phosphorylcholine autoantibodies and outcomes in acute coronary syndromes. Caidahl K, Hartford M, Karisson T, Herlitz J, Pettersson K, de Faire U, Frostegård J. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31;167(2):464-9.
69. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Inclusion of dietary evaluation in cardiovascular disease risk prediction models increases accuracy and reduces bias of the estimations. *Risk Anal.* 2009 Feb;29(2):176-86.
70. Bernard S, Loffroy R, Sérusclat A, Bousset L, Bonnefoy E., Thévenon C. Rabilloud M, Revel D, Moulin P, Douek P. Increased levels of endothelial microparticles CD144 VE-Cadherin) positives in type 2 diabetic patients with Coronary noncalcified plaques evaluated by multidetector computed tomography (MDCT). *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):429-35.

71. Amin AP, Nathan S, Vassallo P, Calvin JE. The incremental value of troponin biomarkers in risk stratification of acute coronary syndromes: is the relationship multiplicative. *Open Cardiovasc Med J*. 2009 May 20;3:39-47.
72. Samos M, Pullmann R, Funiak S, Stančík M, Mokáň M. Indicators of inflammation in patients with coronary atherosclerosis - role of usCRP in diagnosis and disease progression prediction. *Vnitr Lek*. 2013 Dec;59(12):1057-64. Review.
73. Garlo KG, White WB, Bakris GL, Zannad F, Wilson CA, Kupfer S, Vaduganathan M, Morrow DA, Cannon CP, Charytan DM. Kidney Biomarkers and Decline in eGFR in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar 7;13(3):398-405.
74. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, Glasziou P, Harris P, Singh BB, Friedlander D, White H, Thompson P, Tonkin A; ong-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes, Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):56-63.
75. Van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2000 Mar;293(1-2):31-52.
76. Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, Radak D, Mousa SA, Cenic-Milosevic D, Jevremovic D, Isenovic ER. Oxidized low-density_lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):70-85.
77. Taleb A, Witztum JL, Tsimikas S. Oxidized phospholipids on apoB-100-containing lipoproteins: a biomarker predicting cardiovascular disease and cardiovascular events. *Biomark Med*. 2011 Oct;5(5):673-94.
78. Tang WH, Wu Y, Nicholls SJ, Hazen SL. Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease. *Clin Chem*. 2011 Jan;57(1):33-9.
79. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Nishimura H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Hayashi M, Sarai M, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Predicting acute kidney injury using urinary liver-type fatty-acid

- binding_protein and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients treated at medical cardiac intensive care units. *Crit Care*. 2018 Aug 18;22(1):197.
80. Alfredsson J, Neely B, Neely ML, Bhatt DL, Goodman SG, Tricoci P, Mahaffey KW, Comel JH, White HD, Fox KA, Prabhakaran D, Winters KJ, Armstrong PW, Ohman EM, Roe MT; TRILOGY ACS Investigators. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart*. 2017 Aug;;103(15):1168-1176.
81. Kumbhani DJ, Wells BJ, Lincoff AM, Jain A, Arigain S, Yu C, Goormastic M, Ellis SG, Blackstone E, Kattan MW. Predictive models for short- and long-term adverse outcomes following discharge in a contemporary population with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(1):39-52.
82. Timóteo AT, Papoila AL, Rio P, Miranda F, Ferreira ML, Ferreira RC. Prognostic impact of admission blood glucose for all-cause mortality in patients with acute coronary syndromes: added value on top of GRACE risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014 Sep;3(3):257-63.
83. Folsom Ar, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett Ar, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1102-8.
84. Fraley AE, Schwartz GG, Olsson AG, Kinlay S, Szarek M, Rifai N, Libby P, Ganz P, Witztum JL, Tsimikas S; MIRACL Study Investigators. Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: Results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 9;53(23):2186-96.
85. Banerjee A, Silver LE, Heneghan C, Welch SJ, Mehta Z, Banning AP, Rothwell PM. Relative familial clustering of cerebral versus coronary ischemic events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Aug 1;4(4):390-6.

86. Salcedo A, Echevarria P, Molinero E, Sagastagoitia D, Aguirre JM, Iriarte MM, Laka Mugarza JP. Risk factors in stable coronary disease Relationship with ischemic threshold and prognostic implications. *Med Clin (Barc)*. 1996 Mar 16;106(10):372-7.
87. Desai AS, Stone PH. Risk Stratification in Patients with Unstable Angina and Non-ST-elevation Myocardial Infarction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004 Feb;6(1):3-14.
88. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):713-21. Epub 2006 Feb 23.
89. Kounis NG, Hahalis G. Serum IgE levels in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016 Aug;251:498-500.
90. Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A. The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics *J Diabetes Complications*. 2005 Sep-Oct; 19(5):264-8.
91. Tang WH, Iqbal N, Wu Y, Hazen SL. Usefulness of cardiac biomarker score for risk stratification in stable patients undergoing elective cardiac evaluation across glycemic status. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15;111(4):465-70.
92. Radosavijevic-Radovanovic M, Radovanovic N, Vasiljevic Z, Marinkovic J, Mitrovic P, Mrdovic I, Stankovic S, Kružliak P, Beleslin B, Uscumlic A, Kostic J. Usefulness of NT-proBNP in the Follow-Up of Patients after Myocardial Infarction. *J Med Biochem*. 2016 Apr;35(2):158-165.
93. Yan SD, Chen M, Li Q, Liu XJ, Peng Y, Chai H, Xu YN, Wei JF, Huang DJ. The value of combining CYP2C19*2 polymorphism with classic risk factors in prediction of clinical prognosis in acute coronary syndrome patients. *Cardiology*. 2011;119(1):15-20.

94. Lingman M, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Rubulis A, Caidahl K, Bergfeldt L. Value of the QRS-T area angle in improving the prediction of sudden cardiac death after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 1;218:1-11.
95. Cooney MT, Dudina AL, O'Callaghan P, Graham IM. von Willebrand Factor in CHD and stroke: relationships and therapeutic implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007 4 Jun;9(3):180-90.
96. Bulusu S, Shama M. What does serum γ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker. *Ann Clin Biochem.* 2016 May;53(Pt 3):312-32.
97. Camacho-Castillejos DP, Clemente-Herrera A. Puente muscular miocárdico: causa de infarto agudo de miocardio en paciente sin factores riesgo cardiovascular. *Medicina interna de México*, Feb 2017 Volumen 33 N° 1 Paginas 139-143.
98. Pinto García Luis José, Lobo Cerna Fernando Enrique, Andrade-Romero, Jovanna Raquel, María Soriano Evia. CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PARA INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN POBLACIÓN GARÍFUNA . *Revista Científica Ciencia Medica*, 2017, Volumen 20 N° 1 Paginas 16-19.
99. González Pompa José Antonio , González Perez José Manuel. Factores de riesgo para la ocurrencia de infarto agudo del miocardio en pacientes fumadores. *Revista Cubana de Salud Pública*, Dic 2013 Volumen 39 N° 4 Paginas 679 -688.
100. Alvarez Cortés Julia Tamara, Bello Hernández Vivian, Pérez Hechavarría Gipsy de los Ángeles, Antomarchi Duany Orlando, Bolivar Carrion Maria Emilia. Factores de riesgo coronarios asociados al infarto agudo del miocardio en el adulto mayor. *MEDISAN*, Ene 2013, Volumen 17 N°1 Paginas 54-60.
101. Pinto María de los Ángeles ,Viera García Marleny , Agramonte Martinez Mayra, Cordero López Girelda. Infarto agudo del miocardio en diabéticos relacionado con factores de riesgo Hospital Universitario Dr. Enrique Cabrera (2002-2004) *Revista habanera de Ciencias Médicas*, Jun 2012, Volumen 11 N° 2 Paginas 210-217.

102. Factores de riesgo de infarto agudo del miocardio en América Latina. Revista Panamericana de Salud Pública Dic 2007, volume 22 N°6 Páginas 402-403.
103. Sáenz-Campos Desirée, Tinoco-Mora Zahira, Rojas-Mora Laura, Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio y prescripción de medicamentos para prevención secundaria. Acta Médica Costarricense Ene 2005 Volumen 47 N° 1 Páginas 31 – 35.
104. Ciruzzi M. A. Schargrozky H. Pramparo, P. Rosloznyk J. Zylberstejn H. Rudich V, Caccavo, A. Edad avanzada y factores de riesgo para infarto agudo de miocardio Medicina (Buenos Aires), Dic 2002 volumen 62 N°6 Páginas 535- 543
Rodríguez Domínguez Lourdes, Herrera Gómez, Vivian, Dorta Morejón Eduardo. Algunos factores de riesgo que favorecen la aparición del infarto agudo del miocardio. Revista Cubana de Medicina General Integral, Jun 1998, Volumen 14 N°3 páginas 243-249.
105. Martire Marfa Victoria, Martire Maria Victoria, Pis Diez Emilio , Portillo Daniel, Perelstein Sergio. La enfermedad vascular carotidea como marcador de isquemia inducible en pacientes asintomáticos con múltiples factores de riesgo. Revista Uruguaya de Cardiología, Dic 2015, Volumen 30 N°3 Páginas 286-294.
106. De la Cruz Bañobre Arnoldo , Seara Ortiz Leonardo, Escobar Yéndez Nilia V. González Martínez Orestes, Cobo Montero, Emilio. Diagnóstico no invasivo de isquemia miocárdica silente en pacientes con factores de alto riesgo coronario. Revista Cubana de Medicina, Dic 2001, Volumen 40 N° 4 Páginas 235- 242.

Anexo 1.

Método CASPe realizado a Estudio de Body et al 2008

¿Son los resultados del estudio válidos?

1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?

Si.

La población estudiada son aquellos pacientes mayores de 25 años que se presentan al servicio de emergencias con menos de 24 horas de dolor torácico y que el médico tratante sospeche origen cardíaco.

Los factores de riesgo estudiados están bien definidos dado que son Hipertensión Arterial, Hiperlipidemia, Diabetes Mellitus 2, Fumado e Historia familiar de enfermedad cardíaca prematura.

Hay un resultado definido por el estudio el cual corresponde a el diagnostico de infarto agudo de miocardio

2. ¿La cohorte se recluto de la manera más adecuada?

Si.

La cohorte es representativa de una población definida la cual son pacientes mayores a 25 años que se presentan al servicio de emergencias con menos de 24 horas de dolor torácico y que el médico tratante sospeche origen cardíaco.

Se incluyo a todos los pacientes que se debieron haber incluido en la cohorte

3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

Si.

Los autores utilizaron variables objetivas, las cuales fueron documentadas de forma prospectiva para minimizar la falta de información.

Las medidas realizadas reflejan el rol del apilamiento de los factores de riesgo con el infarto agudo de miocardio

Se estableció un sistema fiable para detectar los casos mediante síntomas específicos a la hora de su presentación al servicio de emergencias (dolor torácico) y sospecha de medico tratante.

4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

No se especifica en el texto

5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y complete?

Si.

El seguimiento de todos los pacientes se logro hasta el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, de hecho uno de los diagnósticos de exclusión correspondió a todos aquellos pacientes en cuyo seguimiento fuera imposible de realizar.

6. ¿Cuáles son los resultados?

Para este estudio se documento un área bajo la curva ROC de 0.48 (0.43-0.53) con un rango de tan solo 10 puntos lo que le confiera una precisión adecuada. El estudio documenta un valor predictivo positivo para 1 factor de riesgo de 19.41%, con 2 factores de riesgo 17.41%, con 3 factores de riesgo de 15.95% y con 4 o 5 factores de riesgo con un valor predictivo positivo de 21.25%.

7. ¿Cual es la precisión de los resultados?

El rango es de 10 puntos, no es un rango amplio por lo que podemos decir que el estudio tiene una adecuada precisión.

8. ¿Te parecen creíbles los resultados?

Los resultados expuestos en este estudio concuerdan con los presentados en la practica clínica en los pacientes que se presentan al servicio de emergencias

9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

Los resultados de este estudio son congruentes con los resultados encontrados en el estudio de Han et al 2007

10. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?

Los pacientes estudiados en este estudio son congruentes con los que se presenta al servicio de emergencias local.

11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

Si.

El uso de los resultados va a generar en el clínico la confianza de restar relevancia a los factores de riesgo cardiovascular en la presentación aguda para así disminuir la confusión que estos puedan aportar a la hora de la toma de decisiones.

Anexo 2.

Método CASPe realizado a Estudio de Han et al 2007

¿Son los resultados del estudio válidos?

1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?

Si.

La población estudiada son aquellos pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de emergencias con sospecha de Síndrome coronario agudo por orden de electrocardiograma o biomarcadores y adicionalmente indicado por el médico tratante.

Los factores de riesgo estudiados están bien definidos dado que son Hipertension Arterial, Hiperlipidemia, Diabetes Mellitus 2, Fumado, Historia familiar de enfermedad cardíaca prematura.

El resultado considerado por este estudio es el síndrome coronario agudo

2. ¿La cohorte se recluto de la manera más adecuada?

Si.

La cohorte es representativa de una población definida la cual son pacientes mayores a 18 años que se presentan al servicio de emergencias y se sospecha de síndrome coronario agudo por orden de electrocardiograma o biomarcadores y adicionalmente indicado por el medico tratante.

Se incluyo a todos los pacientes que se debieron haber incluido en la cohorte

3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

Si.

Los autores utilizaron variables objetivas

Las medidas realizadas reflejan el rol del apilamiento de los factores de riesgo con el infarto agudo de miocardio

Se estableció un sistema fiable para detectar los casos mediante sospecha de síndrome coronario agudo por orden de electrocardiograma o biomardadores y adicionalmente indicado por el medico tratante

4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

No se especifica en el texto

5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y complete?

Si.

El seguimiento de todos los pacientes se logro hasta el diagnostico de infarto agudo de miocardio, uno de los diagnosticos de exclusion correspondio a todos aquellos pacientes en cuyo seguimiento fuera imposible de realizar.

6. ¿Cuáles son los resultados?

Para este estudio se documento un área bajo la curva ROC de 0.59 (0.57-0.61). Con un rango de tan solo 4 puntos lo que le confiera una precisión adecuada .El estudio documenta un valor predictivo positivo para 1 factor de riesgo de 8.84%, con 2 factores de riesgo 10.20%, con 3 factores de riesgo de 11.83% y con 4 o 5 factores de riesgo con un valor predictivo positivo de 15.10%.

7. ¿Cual es la precisión de los resultados?

El rango de puntos es de 4 puntos, no es un rango amplio por lo que podemos decir que el estudio tiene una adecuada precisión

8. ¿Te parecen creíbles los resultados?

Los resultados presentados son congruentes con los pacientes evaluados en la practica diaria en los servicios de emergencias

9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

Los resultados expuestos coinciden con el estudio Body et al 2008

10. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?

Los pacientes estudiados en este estudio son congruentes con los que se presenta al servicio de emergencias local.

11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

Si.

El uso de los resultados va a generar en el clínico la confianza de restar relevancia a los factores de riesgo cardiovascular en la presentación aguda para así disminuir la confusión que estos puedan aportar a la hora de la toma de decisiones