

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**Estratificación del riesgo hemorrágico y
de mortalidad en pacientes con síndrome
coronario agudo: predictores y análisis del
rendimiento de las escalas de riesgo
GRACE y CRUSADE**

**D^a. Marianela Sánchez Martínez
2017**



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO Y
DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME
CORONARIO AGUDO: PREDICTORES Y ANÁLISIS DEL
RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS DE RIESGO
GRACE Y CRUSADE**

**Tesis para optar al grado de Doctor en
Ciencias Clínicas en Medicina**

Presentada por

D.^a Marianela Sánchez Martínez

Dirigida por

Doctor D. Sergio Manzano Fernández

Doctor D. Ángel A. López Cuenca

Prof. D. Mariano Valdés Chávarri

Murcia 2017

El contenido de la siguiente tesis constituye un compendio de trabajos previamente publicados, siendo la aportación del doctorando:

Diseño del estudio, recogida de datos, procesamiento estadístico, redacción del manuscrito.

1. Red cell distribution width and additive risk prediction for major bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Sánchez-Martínez M, López-Cuenca A, Marín F, Flores-Blanco PJ, García Narbon A, de las Heras-Gómez I, Sánchez-Galián MJ, Valdés-Chávarri M, Januzzi JL, Manzano-Fernández S. Rev Esp Cardiol. 2014 Oct; 67(10):830-6.

2. Evaluation of the CRUSADE Risk Score for Predicting Major Bleeding in Patients with Concomitant Kidney Dysfunction and Acute Coronary Syndromes. Marianela Sánchez-Martínez, Pedro J Flores-Blanco, Ángel López-Cuenca, María J. Sánchez-Galián, Miriam Gómez-Molina, Francisco Cambroner-Sánchez, Esther Guerrero-Pérez, Mariano Valdés, James L. Januzzi, Sergio Manzano-Fernández. Cardiorenal Med. 2017;7:179-187.

3. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. Manzano-Fernández S, Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, López-Cuenca Á, Gómez-Molina M, Pastor-Pérez FJ, Sánchez-Galián MJ, Cambroner-Sánchez F, Guerrero Pérez E, García-Narbón A, de Las Heras-Gómez I, Valdés M. Am J Cardiol. 2016 Apr 1; 117(7):1047-54.

A mi familia y amigos,

ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva

ACO: Anticoagulación oral

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

CABG: Cirugía de revascularización coronaria

CH: Concentrado de hematíes

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

DTA: Doble terapia antiagregante

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

ERC: Enfermedad renal crónica

GI: Gastrointestinal

GRACE score: Global Registry of Acute Coronary Events

Hb: Hemoglobina

Hto: Hematocrito

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia cardíaca

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

SCA: Síndrome coronario agudo.

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Complicaciones hemorrágicas	19
1.1.1. Importancia.....	19
1.1.2. Mecanismos fisiopatológicos	22
1.1.3. Definición de hemorragia.....	23
1.1.4. Predictores de riesgo hemorrágico.....	25
1.1.4.1. Ancho de distribución eritrocitaria	27
1.2. Mortalidad	28
1.2.1. Importancia.....	28
1.2.2. Causas.....	29
1.2.3. Estratificación del riesgo de mortalidad	30
1.3. Escalas de estratificación de riesgo	31
1.3.1. Escala GRACE.....	32
1.3.1.1. Mortalidad y pronóstico.....	32
1.3.1.2. Riesgo hemorrágico	32
1.3.2. Escala CRUSADE.....	32
1.3.2.1. Mortalidad y pronóstico.....	33
1.3.2.2. Riesgo hemorrágico	33
1.4. Principales limitaciones de las escalas de riesgo actuales	34
1.4.1. Grupos especiales de población.....	34
1.4.1.1. Disfunción renal.....	35
1.4.2. Hemorragias extrahospitarias.....	36
1.5. Implicaciones clínicas	36
2. BIBLIOGRAFÍA	39
3. OBJETIVOS	53
4. Artículo 1: Red cell distribution width and additive risk prediction for major bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome	57
5. Artículo 2: Evaluation of the CRUSADE Risk Score for Predicting Major Bleeding in Patients with Concomitant Kidney Dysfunction and Acute Coronary Syndromes	61

6. Artículo 3: Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes	65
7. CONCLUSIONES	69
8. APÉNDICE	73
8.1. Cartas de aceptación de las publicaciones	75
8.2. Índice de impacto de las publicaciones	76

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad, la principal causa de muerte en los países industrializados y una entidad emergente en los países en vías de desarrollo¹. Entre ellas, el síndrome coronario agudo (SCA) es una de las manifestaciones más prevalentes y tiene una alta morbimortalidad.

La rotura de una placa arteriosclerótica vulnerable, con la consiguiente formación de un trombo intravascular, es el mecanismo fisiopatológico que subyace al SCA². Como consecuencia de la lesión endotelial, se favorece la activación de las plaquetas y de los mecanismos de la coagulación, necesarios para la formación del trombo en el árbol coronario³. Los diferentes fármacos empleados actualmente en el SCA actúan a diferentes niveles de la activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación para reducir el riesgo de complicaciones trombóticas. El tratamiento antiplaquetario es necesario tanto para el episodio agudo como para el posterior mantenimiento terapéutico, ya que la activación plaquetaria está implicada en el contexto de la rotura aguda de una placa y en los factores que contribuyen a los episodios aterotrombóticos posteriores en pacientes con inflamación activa en la pared arterial y la circulación sistémica⁴. Asimismo, los anticoagulantes se utilizan en el tratamiento de los SCA para inhibir la generación y/o actividad de la trombina y, de esta forma, reducir los episodios relacionados con la formación de trombos. Hay evidencia de que la combinación de estas dos estrategias antitrombóticas es más efectiva que cualquiera de ellas por separado^{5,6}, pero esto conlleva un aumento, en ocasiones irremediable, del riesgo hemorrágico.

1.1. COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

1.1.1. Importancia

Las complicaciones hemorrágicas constituyen las complicaciones no isquémicas observadas más frecuentemente en el manejo de los SCA^{7,8}, condicionan un importante factor de pronóstico adverso^{9,10} y están asociadas a un consumo adicional de recursos sanitarios.

La mayor parte de la información disponible sobre eventos hemorrágicos en pacientes con SCA procede de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que analizan la

eficacia y seguridad de los tratamientos antitrombóticos. En ellos se recogen unas tasas de hemorragia que oscilan entre el 0.4% al 10% durante el tratamiento del SCA y del 2.2%–14% tras el intervencionismo coronario percutáneo (ICP)¹¹. Sin embargo, a menudo estos ECA infraestiman la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas por varias razones (población seleccionada con menor riesgo hemorrágico, diferentes momentos de reclutamiento, aplicación de protocolos estrictos, entre otros). Los registros suelen incluir una muestra más representativa de pacientes con SCA y, por lo tanto, suelen proporcionar estimaciones fiables de los eventos hemorrágicos en el “mundo real”¹². Sin embargo, la interpretación de estos datos también está limitada por los avances surgidos a lo largo del tiempo en terapia antitrombótica e ICP, y la variabilidad geográfica en el manejo de la hemorragia¹³. Asimismo, los registros pueden subestimar la frecuencia del sangrado porque la recopilación de datos suele ser retrospectiva y se basa en la extracción de datos de historias clínicas¹².

Actualmente, debido al desarrollo de la técnica por vía radial, el sangrado intrahospitalario más frecuente es el gastrointestinal (GI) incluso en el subgrupo de pacientes sometidos a intervencionismo; seguido del relacionado con el acceso femoral, el retroperitoneal y el genitourinario¹⁴. Las localizaciones más frecuentes de las complicaciones hemorrágicas tras el alta son la GI y genitourinaria (58%), la respiratoria (22%), intracraneal (7%) y muscular (7%).¹⁵

Dado que la estrategia terapéutica recomendada en el SCA incluye un inicio temprano del tratamiento antitrombótico, seguido de un uso a largo plazo de aspirina y tienopiridinas, las complicaciones hemorrágicas pueden darse tanto de forma temprana como durante el seguimiento¹⁶. La mayor parte de la información disponible hace referencia a complicaciones hemorrágicas intrahospitalarias o relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo (<30 días)¹¹, sin embargo, el análisis de hemorragias a largo plazo resulta más complejo.

En España, un reciente estudio que incluyó 1.489 pacientes con SCA, con una edad media de 62,5 años, objetivó una tasa de hemorragias BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) tipo 3 o 5 durante el ingreso del 3,3%¹⁷.

Según los diferentes registros publicados^{7,8}, las tasas de hemorragia mayor en los primeros 30 días tras un SCA oscilan entre el 2,3 y el 9,6%, dependiendo del perfil clínico de los pacientes incluidos en el estudio, los tratamientos y las definiciones de sangrado empleadas.

La mayoría de las complicaciones hemorrágicas evidenciadas durante el seguimiento de los pacientes tras SCA o ICP son leves. Al seguimiento de 1 año en el estudio PLATO¹⁸ y TRITON Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-38¹⁹, la incidencia de sangrado mayor y menor según los criterios TIMI osciló entre el 5 y el 12%. En los diferentes registros, a pesar de la alta tasa de adherencia a la terapia con doble antiagregación observadas, las tasas globales de hemorragia significativa (que precisaron ingreso hospitalario o consulta médica) objetivadas en el seguimiento de los supervivientes tras un SCA fueron bajas (en torno al 3% al año, 4% a los 2 años y entre un 2,7-4,0 % a los 3 años de seguimiento, respectivamente)²⁰⁻²². La mediana de tiempo hasta la ocurrencia de las hemorragias tras el alta fue de >100 días y en más de la mitad de los casos se produjeron dentro de los primeros 6 meses¹⁷.

Varios estudios han puesto de manifiesto la asociación existente entre las hemorragias y la aparición de eventos adversos como infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, trombosis del stent o muerte. Se ha descrito que los pacientes con SCA que sufren una hemorragia mayor tienen un riesgo 4 veces mayor de muerte, 5 veces más de riesgo de infarto de miocardio recurrente y 3 veces más riesgo de ictus a los 30 días^{9, 10,23}. Esta relación permanece con independencia de las diversas definiciones de hemorragia empleadas, incluidas las del TIMI, el GUSTO, el ACUITY y el OASIS; además, este riesgo se extiende más allá del periodo periprocedimiento y está presente de forma escalonada en los diferentes grados de severidad del sangrado^{9,23}. Se ha documentado un aumento en el riesgo de mortalidad al cabo de 1 mes de 1,6; 2,7 y 10,6 veces y de 1,4; 2,1 y 7,5 a los 6 meses post-SCA en pacientes con hemorragias leve, moderada y severa (según la definición GUSTO), respectivamente²³.

En los últimos años, a pesar del desarrollo de una terapia antitrombótica e intervencionista más agresivas, se ha registrado una disminución de la tasa de

complicaciones hemorrágicas, según los datos del registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)^{7, 24}. Aunque las causas no están del todo claras, parece que la tendencia actual de realizar una evaluación simultánea del riesgo isquémico-hemorrágico con el fin de guiar las estrategias diagnósticas y terapéuticas de cada paciente ha podido influir en el cambio, que por otra parte, no se explica por la mejoría del perfil de riesgo de los pacientes²⁵.

1.1.2. Mecanismos fisiopatológicos

Desde el punto de vista fisiopatológico, el pronóstico clínico adverso asociado a la hemorragia es complejo y multifactorial. La mayoría de los factores clínicos implicados en el desarrollo de complicaciones hemorrágicas lo están también en la aparición de eventos isquémicos¹⁰. Con frecuencia, los pacientes con mayor riesgo hemorrágico presentan características clínicas de mayor fragilidad y comorbilidades relacionadas con la aparición de eventos adversos, por lo que suelen ser también los de mayor riesgo isquémico¹¹.

Además, las hemorragias ponen en marcha un estado proinflamatorio que se ha relacionado con alteraciones de la hemostasia, predisponiendo a la tromboembolia y a la coagulopatía.²⁶

En los pacientes con predisposición al sangrado se interrumpen con más frecuencia los tratamientos con fármacos antitrombóticos, beneficiándose en menor medida de las terapias de reperfusión y farmacológicas habituales que han demostrado ser eficaces en la reducción de la mortalidad y en la aparición de nuevos eventos en el seguimiento²⁷.

Otra de las consecuencias del sangrado es la aparición de anemia, identificada clásicamente como predictor de mal pronóstico; así como la necesidad de transfusiones de repetición, que son frecuentes en estos pacientes (14,9%) y se relacionan con isquemia recurrente y con un incremento de 3 o 4 veces en el riesgo de muerte a los 30 días²⁸. Además, el riesgo observado es dependiente de la dosis, y aumenta con el número creciente de unidades transfundidas. El mecanismo por el que la transfusión sanguínea puede asociarse a un resultado adverso no es del todo conocido y probablemente estén

implicados diversos factores^{23, 28}. Se ha propuesto la posibilidad de que esté relacionado con: las alteraciones morfológicas en los eritrocitos que les provoquen un aumento de la fragilidad osmótica e hiperviscosidad; el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno; la activación inmunitaria debida a la infusión de un tejido no propio; la baja tasa de ácido 2,3-difosfoglicerato de la sangre almacenada y un déficit microvascular de óxido nítrico, que condicionaría una alteración de la vasodilatación arteriolar²⁹. Todo esto favorecería la agregación de las células en los pequeños capilares, produciendo su obstrucción y desencadenando isquemia en el tejido afecto^{30, 31}. Además, la transfusión de sangre se asocia con una mayor tasa de infecciones, reacciones inmunitarias y sobrecarga de volumen³².

De la misma forma, las consecuencias hemodinámicas del sangrado (hipotensión, hipoperfusión de órganos, bajo aporte de oxígeno a los tejidos y taquicardia refleja) empeoran el pronóstico de estos pacientes.

1.1.3. Definición de hemorragia

Al contrario de lo ocurrido con las definiciones que hacen referencia a eventos isquémicos (p. ej., muerte cardíaca, IAM, trombosis del *stent*), clásicamente ha existido una gran heterogeneidad en las definiciones de sangrado mayor (tabla 1)^{7, 8, 18, 33-37} que ha dificultado la comparación de resultados entre diferentes series y la estimación de la incidencia real de éste y de sus consecuencias.

En 2009, Subherwal S et al. establecieron su propia definición de sangrado mayor en pacientes hospitalizados por IAM sin elevación del ST y crearon la escala de riesgo CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) para predecirlo⁸. Posteriormente, el sangrado mayor definido por los criterios CRUSADE ha sido ampliamente validado^{8, 38}.

Más recientemente, el *Bleeding Academic Research Consortium* desarrolló una nueva definición de sangrado³⁷ con la intención de que se pueda utilizar de manera estandarizada en futuros estudios clínicos cardiovasculares.

Tabla 1. Heterogeneidad de las definiciones de sangrado mayor según los diferentes estudios

Estudios	TIMI ³³ 1987	GUSTO ³⁴ 1993	CURE ³⁵ 2001	GRACE ⁷ 2003	ACUTY ¹⁷ 2006	PLATO ⁴ 2009	CRUSADE ⁸ 2009	BARC ¹² 2010
Clinica	Sangrado intracranial	Sangrado intracranial, sangrado que produzca deterioro hemodinámico ó necesidad de intervención	Sangrado fatal, intraocular que produzca pérdida de visión, intracranial sintomático o sangrado que requiera inotrópicos o intervención quirúrgica	Sangrado fatal, hemorragia subdural, letus hemorrágico	Sangrado fatal, intracranial, retroperitoneal o intraocular, hematoma ≥ 5 cm de diámetro, sangrado del acceso vascular que requiera reintervención por sangrado	Sangrado fatal, intracranial, intraocular con pérdida permanente de visión, intrapericárdico, taponamiento cardíaco, shock hipovolémico e hipotensión severa que requiera intervención quirúrgica	Sangrado intracranial o retroperitoneal	Sangrado fatal, intracranial, intraocular que compromete la visión, taponamiento cardíaco. Sangrado que requiera intervención quirúrgica o fármacos vasoactivos, Drenaje de tubo de tórax ≥ 2 L en 24 horas
Necesidad de transfusión			≥ 2 CH		Cualquier transfusión	≥ 4 CH	Cualquier transfusión cuando Hto $\geq 28\%$ o cuando Hto $< 28\%$ con hemorragia manifiesta	Cualquier transfusión asociada a hemorragia manifiesta o Transfusión de ≥ 5 unidades de sangre total o CH en 48 horas tras CABG
Parámetros de laboratorio	Caída de Hb de > 5 g/dl o del Hto $\geq 15\%$		Caída de Hb de > 5 g/dl	Caída del Hto $\geq 10\%$	Caída de Hb ≥ 3 g/dl en presencia de sangrado evidente o ≥ 4 g/dl si no hay datos externos de sangrado	Caída de Hb ≥ 5 g/dl ó de Hb 3-5 g/dl (+2 o 3 CH)	Caída de Hto $\geq 12\%$	Hemorragia manifiesta con caída Hb de ≥ 3 g/dl

Abreviaturas: CABG, cirugía de revascularización coronaria; CH, Concentrado de hematíes; Hto, hematocrito; Hb, hemoglobina.

Sin embargo, la mayoría de estudios recientes justifican la utilización de diferentes definiciones de sangrado para la fase hospitalaria y tras el alta debido a las diferencias conceptuales y fisiopatológicas existentes entre ambas. Esto es debido a que algunas características de la definición utilizada para las hemorragias tras el alta (fundamentalmente la necesidad de ingreso) no son aplicables a un paciente ya ingresado¹⁷.

Estudios recientes definen los sucesos hemorrágicos clínicamente relevantes como aquellos que requieren ingreso hospitalario, transfusión de 1 concentrado de hemáties o suspensión del tratamiento antitrombótico^{17, 22, 39}.

1.1.4. Predictores de riesgo hemorrágico

Debido a la evidencia actualmente disponible que relaciona los eventos hemorrágicos con una evolución clínica adversa de los pacientes con SCA, existe un creciente interés por identificar aquellos factores que predisponen al sangrado⁴⁰.

Entre éstos, hay parámetros clínicos, analíticos, farmacológicos y otros relacionados con los procedimientos invasivos. Dependiendo de si se puede intervenir en ellos o no, se pueden dividir en factores no modificables, «potencialmente» modificables o modificables⁴⁰. Entre todos ellos, los más potentes son: la edad, el sexo femenino, el antecedente de sangrado y anemia, la insuficiencia renal, la presentación clínica como shock cardiogénico, el uso de procedimientos invasivos y de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa¹¹.

Como ya se ha señalado previamente, las complicaciones hemorrágicas en la fase inicial de los SCA (es decir, en los primeros 30 días) han sido ampliamente estudiadas en los ECA, mientras que el riesgo de sangrado a largo plazo (desde los 30 días hasta el final del seguimiento o 1 año) no lo ha sido tanto.

La predicción de hemorragias tras el alta es de gran relevancia debido a varios motivos: la aparición de nuevos y potentes fármacos antiplaquetarios, el establecimiento de la duración óptima de la doble antiagregación tras un SCA o la necesidad de

anticoagulación por fibrilación auricular u otra comorbilidad debido al progresivo envejecimiento de la población.

La edad y presencia de comorbilidades asociadas así como el tipo y la duración de la terapia antitrombótica influirán en el desarrollo de complicaciones hemorrágicas tras la fase de hospitalización. Raposeiras-Roubin et al²². identificaron 6 predictores independientes de sangrado importante al año tras un SCA. Estas variables fueron: la edad ≥ 66 años, el sexo femenino, hospitalización previa por sangrado, SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), una Hb al alta $\leq 12,5$ g/dL y la presencia de creatinina al alta $\geq 1,3$ mg/dL. Koskinas et al⁴¹. identificó 4 predictores independientes de sangrado GI tras ICP (55,5% SCA): edad avanzada, sangrado GI previo, historia de malignidad y triple terapia antitrombótica (doble terapia antiagregante [DTA] más anticoagulación oral [ACO]). Recientemente, D'Ascenzo et al³⁹. han desarrollado la escala BleMACS para predecir el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas durante el seguimiento tras un SCA. En ella tienen en cuenta variables como la edad, hipertensión, enfermedad vascular, creatinina, Hb o antecedentes de sangrado previo para clasificar a los pacientes en 4 categorías de riesgo: Muy bajo (0-7 puntos), bajo (8-16 puntos), moderado (17-25 puntos) y alto (≥ 26 puntos).

La tendencia actual es acortar lo máximo posible el tiempo de triple terapia antitrombótica⁴². Se ha descrito que la DTA en asociación con la ACO supone un aumento de 2 a 3 veces en las complicaciones hemorrágicas en comparación con la terapia con ACO simple^{42, 43}. En esta línea, la selección del tipo de stent empleado durante el ICP incidirá sobre el riesgo hemorrágico de estos pacientes. Con relación a la duración óptima del tratamiento, los ensayos de DTA prolongada >1 año sugieren la existencia de una relación riesgo/beneficio más favorable de la de DTA prolongada para aquellos con IAM previo, con una disminución absoluta en los eventos isquémicos entre un 1% y un 3% a costa de un incremento absoluto en los episodios hemorrágicos en torno a un 1% durante varios años de tratamiento (duración media de la terapia: 18 a 33 meses)²¹.

Existen limitaciones inherentes a la propia metodología de estimación del riesgo, por lo que probablemente aún no hayan sido identificadas todas las variables clínicas y demográficas que influyen en el riesgo de sangrado⁴⁴.

En este sentido, algunos factores genéticos se relacionan con una mayor predisposición al sangrado. Por ejemplo, en pacientes tratados con clopidogrel se han descrito variantes como las del alelo CYP2C19*17 que se asocian significativamente a mayor riesgo hemorrágico⁴⁵. Se trata de un área con gran proyección en un futuro próximo.

Por este motivo, parece lógico explorar nuevos biomarcadores y parámetros analíticos que puedan proporcionar información adicional a la estratificación del riesgo hemorrágico.

1.1.4.1. Ancho de distribución eritrocitaria

En este sentido, el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes⁴⁶, ampliamente disponible puesto que se determina sistemáticamente como parte del hemograma. Ha sido señalado como predictor de riesgo de eventos adversos en pacientes con una amplia gama de trastornos cardiovasculares diferentes, incluyendo el SCA⁴⁷⁻⁴⁹. Sin embargo, hasta la fecha existían pocos datos sobre la relación entre el ADE y las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con SCA.

El mecanismo por el que el ADE tiene relación con la hemorragia continúa siendo en gran parte desconocido, aunque parece tener carácter multifactorial. Se han relacionado mayores valores de ADE con un perfil clínico más desfavorable y mayor prevalencia de aquellas comorbilidades que predisponen al sangrado (edad, hipertensión arterial, diabetes y anemia, entre otros)⁵⁰, con deficiencias nutricionales (vitamina B12 y ácido fólico), disfunción renal así como con un estado proinflamatorio que favorece alteraciones de la hemostasia y una modulación negativa de la eritropoyesis^{51, 52}.

Se ha especulado también sobre si una elevación del valor del ADE en pacientes con SCA pudiera estar indicando realmente la presencia de una anemia ferropénica funcional más que una peor evolución clínica. Esto es debido a que en estos pacientes puede observarse un aumento de la síntesis de hepcidina en el hígado que actúa inhibiendo la absorción de hierro en el epitelio intestinal y bloqueando la liberación de hierro por los macrófagos^{53, 54}. Sin embargo, los datos que se desprenden de los estudios contemporáneos sugieren que la capacidad del ADE para predecir hemorragias va más allá de su relación fisiopatológica con la anemia^{55, 56}.

Hasta la fecha, se desconocía si el ADE era capaz de mejorar la estratificación del riesgo hemorrágico en pacientes con SCA más allá de la fase hospitalaria. Estudios adicionales tendrán que establecer un punto universalmente aceptado, aunque a la luz de los resultados disponibles, sería razonable considerar valores de referencia en torno a 14.5-15.5%⁵⁷.

1.2. MORTALIDAD

1.2.1. Importancia

La elevada incidencia de los SCA en los países desarrollados y su notable morbimortalidad generan un alto impacto en los recursos socioeconómicos, además de inhabilitar vidas en el momento de mayor producción y utilidad social de los individuos. La mortalidad actual de los pacientes con SCA en España ha disminuido respecto a la del último registro disponible, en paralelo a un uso más frecuente de tratamientos recomendados como la reperfusión, la revascularización y las medidas de prevención secundaria²⁴.

En un reciente estudio retrospectivo español, en el que se incluyeron prospectivamente pacientes ingresados en la unidad coronaria de un hospital terciario por SCA, entre octubre de 2009 y abril de 2014, la mortalidad hospitalaria fue del 6,3%¹⁷. En la misma línea, el estudio DIOCLES analizó la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por SCA en España. Observaron una tasa de mortalidad

hospitalaria de: 4,1 por ciento en el total de la población analizada; del 6,6 por ciento en la población con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), del 2,4 por ciento con SCASEST y del 7,8 por ciento en los pacientes con SCA no descrito²⁵. La mortalidad hospitalaria observada en el presente estudio fue significativamente menor que la registrada en el MASCARA, el último estudio análogo realizado en España (el 4,1 frente al 5,7%; $p = 0,001$)⁵⁸.

Las tasas de mortalidad intrahospitalaria por SCACEST en los registros OPERA⁵⁹ y Síndrome Coronario Agudo de Zurich (Z-ACS)⁶⁰ fueron de 4,6% y 5,7%, respectivamente. En otro registro que incluyó 1313 pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria se objetivó una mortalidad del 3,4% durante los primeros 7 días. Entre 7 días y 1 año, el 3,9% de todos los pacientes falleció, lo que indica una tasa de mortalidad significativamente menor⁶¹.

1.2.2. Causas de muerte

En los pacientes ingresados por SCA, las principales causas de mortalidad intrahospitalaria continúan siendo la presencia de arritmias malignas, fundamentalmente la fibrilación ventricular; el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) o shock cardiogénico y la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo. La incidencia de estas complicaciones parece haber disminuido en las últimas décadas⁶²⁻⁶³. Probablemente esto se deba a la amplia disponibilidad de la terapia de revascularización y la mejora de la terapia farmacológica. Sin embargo, en un análisis contemporáneo de dos ensayos aleatorizados, la aparición de taquiarritmias ventriculares sostenidas se produjo en casi el 6% de los pacientes en la fase temprana del IAM, lo que indica la importancia de la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular en esta situación⁶⁴. En cuanto a la rotura de pared ventricular, su incidencia disminuyó progresivamente de 1977 a 1982 (sobre el 4%) a 2001 a 2006 (cerca de 2%). En la misma línea, la incidencia del shock cardiogénico fue de alrededor del 7% entre 1975 y 1990 y ha disminuido hasta un 5,5-6% desde entonces⁶²⁻⁶³.

Otras causas como el shock séptico o mixto, ictus o hemorragias fatales se han identificado como responsables con menor frecuencia. Recientemente, Garay et

al. evidenció que de los pacientes fallecidos durante el ingreso por SCA, el 37,2% lo hicieron por causas no cardíacas y el 5,3% debido a complicaciones hemorrágicas¹⁷.

1.2.3. Estratificación de riesgo de mortalidad

La clasificación inicial de los SCA debe realizarse basándose en la presentación electrocardiográfica, que es la que condiciona la actitud terapéutica inmediata. La mortalidad hospitalaria es mayor en los pacientes con SCACEST que en aquellos con SCASEST (7% frente 3-5%, respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad son muy similares en ambos (12% y 13%, respectivamente)⁶⁵⁻⁶⁷. De hecho, a largo plazo la mortalidad es mayor entre los pacientes con SCASEST, con una diferencia que llega a ser hasta el doble a los 4 años⁶⁸. Sin embargo, el riesgo de muerte y eventos isquémicos recurrentes de los pacientes con SCASEST no es homogéneo. Así, estas diferencias pronósticas varían ampliamente, desde pacientes con un riesgo bajo en los que el pronóstico es excelente con un tratamiento conservador, hasta aquellos pacientes con alto riesgo de muerte e infarto que precisan un tratamiento invasivo precoz.

En pacientes con SCACEST, se identificaron como predictores de mortalidad: la edad, la diabetes, el ICP previo, el shock cardiogénico, la tasa de filtración glomerular estimada $<60 \text{ mL}/\text{mi}/1.73 \text{ m}^2$ y el tratamiento tardío⁶¹.

En la práctica, la valoración del riesgo del SCASEST se basa en la integración de una serie de datos clínicos, ECG y marcadores de necrosis miocárdica⁶⁹:

- a) Desde el punto de vista clínico, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la existencia de insuficiencia renal u otras comorbilidades y la presentación clínica inicial con shock o IC asociada se relacionan con un peor pronóstico.
- b) En cuanto a la evaluación del ECG, la depresión del segmento ST es el hallazgo que se asocia con mayor riesgo de evolución desfavorable y el único que ha demostrado de forma consistente un valor pronóstico independiente para futuros eventos cardíacos.

- c) Los biomarcadores reflejan diferentes aspectos fisiopatológicos del SCASEST, como el daño miocárdico, la inflamación, la activación plaquetaria o la activación neurohormonal.

Las troponinas T o I son los biomarcadores más utilizados; son marcadores de necrosis miocárdica y son predictores de muerte e infarto, tanto en los primeros 30 días como a largo plazo⁷⁰. El riesgo asociado al aumento de troponinas es independiente y aditivo al de otros factores de riesgo⁷¹.

El valor pronóstico a corto y largo plazo con respecto a la mortalidad y a la aparición de nuevos eventos isquémicos de los marcadores de proceso inflamatorio (reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y el fibrinógeno) también ha sido claramente establecido⁷². Sin embargo, su aplicación clínica está todavía lejos de ser una realidad.

1.3. ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Recientemente, ha crecido el interés por identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer complicaciones, con el fin de facilitar e individualizar la toma de decisiones sobre el manejo farmacológico y las estrategias de revascularización miocárdica. Por este motivo, en los últimos años, se han desarrollado multitud de escalas cuantitativas de valoración de riesgo, la mayoría de ellas derivadas de poblaciones extraídas de ensayos clínicos y por tanto, no exentas de limitaciones a la hora de representar a la población del “mundo real”. La importancia de llevar a cabo una estratificación precoz del riesgo tanto isquémico como hemorrágico ha sido recogida por las guías clínicas actuales que recomiendan el empleo rutinario de estos *scores* para la evaluación de los pacientes con SCA (recomendación IB)⁶⁹. Entre ellos, los más empleados actualmente son la escala GRACE⁷ y CRUSADE⁸

1.3.1. Escala GRACE

1.3.1.1. Mortalidad y pronóstico

El score de riesgo GRACE⁷ fue desarrollado a partir de una cohorte de 21.688 pacientes del registro internacional Global Registry of Acute Coronary Events, incluidos durante los años 1999 y 2002, en el que participaron 94 hospitales de 14 países. Se diseñó para que reflejara una población no sesgada de SCA y demostró una exactitud predictiva excelente para la mortalidad y la variable combinada de muerte e IAM a los 6 meses del episodio. Pronto surgieron estudios comparativos con los *scores* disponibles hasta ese momento, sobre todo con los *scores* TIMI⁷³ y PURSUIT⁷⁴. La capacidad predictiva del GRACE mostró mayor precisión en la predicción de riesgo de complicaciones inherentes al propio SCA incluyendo mortalidad. Además, recientemente, se han publicado varios trabajos a partir de una cohorte contemporánea que avalan la fiabilidad y utilidad clínica de esta escala pronóstica en nuestro medio, en el conjunto global de pacientes con SCA y en diversos subgrupos de riesgo donde previamente se había sugerido que el GRACE infraestimaba el riesgo (insuficiencia renal crónica y diabetes)^{75,76}. Por este motivo, el GRACE sigue siendo actualmente la escala de riesgo preferida por las guías de práctica clínica para la estratificación pronóstica y del riesgo isquémico (indicación clase IB)⁶⁹.

1.3.1.2. Riesgo hemorrágico

En pacientes con SCASEST, se ha sugerido que la escala de riesgo de GRACE es una herramienta cuantitativa adecuada y fiable para estimar no solo el riesgo de muerte, sino también el riesgo de sangrado mayor hospitalario no relacionado con la cirugía de revascularización de forma similar a la escala CRUSADE^{44, 76,78}. Sin embargo, se desconocía su aplicabilidad en una cohorte contemporánea de pacientes, un espectro más amplio de SCA y para distintas definiciones de sangrado.

1.3.2. Escala CRUSADE

La escala CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC and AHA

Guidelines)⁸ fue creada y validada a partir de un registro de casi 80,000 pacientes con SCASEST reclutados entre 2001 y 2006 en más de 400 hospitales de Estados Unidos, aunque posteriormente ha demostrado también su adecuado rendimiento en diversos escenarios (pacientes sometidos a las técnicas actuales de coronariografía y en SCASEST).

1.3.2.1. Mortalidad y pronóstico

El valor pronóstico de la escala CRUSADE se ha descrito como independiente y adicional a la escala GRACE para la predicción de la mortalidad tanto intrahospitalaria como durante el seguimiento de los pacientes con SCASEST. La combinación de estos dos *scores* ha demostrado mayor fiabilidad en la predicción de todas las causas de mortalidad⁷⁹. Sin embargo, hasta ahora no se había analizado el rendimiento del CRUSADE en la predicción de mortalidad intrahospitalaria, comparando su eficacia con la escala GRACE en todo el espectro de pacientes con SCA.

1.3.2.2. Riesgo hemorrágico

Actualmente, el CRUSADE es la escala de riesgo recomendada por las guías de práctica clínica para la estratificación del hemorrágico en SCA⁶⁹.

Entre las escalas predictoras de riesgo hemorrágico destacan las tres más recientemente validadas en nuestro medio: CRUSADE⁸, Mehran⁸⁰ y ACTION⁸¹ (tabla 2). Su validez ha sido comparada, observando una mejor capacidad del CRUSADE para predecir riesgo de hemorragia según la definición específica de cada estudio y según los criterios TIMI⁷⁵.

Hasta la fecha, ningún modelo actual había permitido estimar el riesgo hemorrágico e isquémico de forma simultánea. Dado que muchos de los factores de riesgo de mortalidad debido a complicaciones isquémicas también lo son de de sangrado, se ha hipotetizado sobre si ambas escalas, GRACE y CRUSADE, podrían ser útiles en la predicción de mortalidad y sangrado de forma indistinta⁷⁸. Con respecto a esto, existe

una evidencia creciente que señala la superioridad del score de GRACE en la predicción simultánea de mortalidad y sangrado intrahospitalarios en SCA^{77, 78}. Sin embargo, estos resultados no se habían confirmado empleando varios tipos de definición de sangrado mayor ni en un espectro más amplio de SCA que incluyera pacientes tanto con y sin elevación del ST como SCA indeterminado.

1.4. PRINCIPALES LIMITACIONES DE LAS ESCALAS DE RIESGO ACTUALES

Actualmente, la complejidad actual de nuestros pacientes va en aumento. La presencia de comorbilidades y fragilidad es frecuente y se asocia no sólo con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas sino también con un peor rendimiento de las escalas de riesgo de sangrado habituales⁴⁴. Estos *scores* se muestran útiles y fiables en las poblaciones para las que éstos han sido creados pero pueden proporcionar estimaciones erróneas en otras. La clasificación incorrecta de pacientes en categorías de alto riesgo hemorrágico puede conllevar una sobrestimación del riesgo y como consecuencia una infrautilización de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento habituales.

1.4.1. Grupos especiales de población

La pérdida de rendimiento de estas escalas es aún más evidente en algunos grupos especiales de población, que con frecuencia se encuentran escasamente representados en los ensayos clínicos, como son los ancianos y los jóvenes. En esta línea, se ha evidenciado un menor rendimiento de la escala CRUSADE en mayores de 75 años, así como también se ha sugerido en jóvenes, mujeres, fibrilación auricular, disfunción renal y en pacientes tratados con nuevos antiagregantes^{8, 38, 44}.

De la misma forma, también se ha objetivado una menor capacidad para predecir eventos de sangrado del *score* GRACE en ancianos con SCA (aunque algo menos evidente en comparación con otros *scores* de riesgo hemorrágico contemporáneos)⁴⁴.

Los errores en el proceso de estratificación de los pacientes nos llevan a infra o sobreestimar el riesgo de presentar un evento de interés, por lo que éstos deben detectarse mediante estudios de validación de estas escalas en nuestro entorno antes de recomendar el uso clínico.

1.4.1.1. Disfunción renal

En esta línea, el manejo y la estratificación del riesgo de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con SCA presentan particularidades evidentes.

La prevalencia de disfunción renal es mayor en pacientes con SCA que en la población general; se estima que alrededor de un 40% de los pacientes con SCA presentan algún grado de ERC⁸². Su presencia se asocia con un peor pronóstico y ha sido identificada como un predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo y de hemorragias mayores en pacientes con SCA^{7, 82}.

En estos pacientes se ha descrito una alteración de la hemostasia primaria, secundaria a una disfunción plaquetaria y una alteración de la interacción plaqueta-subendotelio⁸³, lo que justifica que el tratamiento antitrombótico se asocie con un mayor riesgo de complicaciones. Además, la farmacocinética y farmacodinámica de estos fármacos puede verse alterada en presencia de disfunción renal, lo que puede generar errores de dosificación, y aumentar el riesgo de efectos adversos⁸⁴.

Asimismo, los pacientes con ERC han sido excluidos de la mayoría de ensayos clínicos que han demostrado la eficacia y seguridad de estos tratamientos en SCA, por lo que las evidencias de la relación riesgo-beneficio en este subgrupo de población son insuficientes. Probablemente por este motivo, con frecuencia los pacientes con ERC no reciben el tratamiento recomendado en las guías de práctica clínica, existiendo una mayor reticencia a prescribir ciertos fármacos en una población que presenta un mayor riesgo de sangrado⁸⁵.

Hasta la fecha, ningún estudio había analizado el rendimiento de los principales *scores* de riesgo hemorrágico de manera específica en ERC.

1.4.2. Hemorragias extrahospitalarias

Por otro lado, las escalas actuales tampoco han sido validadas para predecir complicaciones hemorrágicas más allá de la fase de hospitalización. Recientemente, se ha sugerido un peor rendimiento de estas escalas en la predicción de complicaciones hemorrágicas dentro del primer año tras el SCA. Garay et al¹⁷. analizó la capacidad de las escalas CRUSADE, Mehran y ACTION para predecir complicaciones hemorrágicas al año tras el alta en los supervivientes de un ingreso por SCA. En el conjunto de pacientes, las 3 escalas mostraron una buena capacidad para predecir hemorragias intrahospitalarias, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes ABC ($p = NS$). En contraste, la capacidad de las 3 escalas para predecir complicaciones hemorrágicas al año tras el alta fue deficiente, sin apreciar tampoco diferencias significativas entre las 3 ABC ($p = NS$). Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas herramientas, más precisas y fiables, para la estratificación del riesgo hemorrágico tras la fase de hospitalización. En este sentido, los biomarcadores podrían tener un papel relevante en un futuro cercano.

1.5. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Sobre el clínico recae la compleja tarea de equilibrar ambos riesgos (isquémico y hemorrágico) para obtener un balance neto favorable. Actualmente, catalogar un paciente de alto riesgo hemorrágico no supone privarle de los fármacos antitrombóticos y de los procedimientos invasivos de demostrada eficacia, sino que nos obliga a seleccionar adecuadamente aquellos tratamientos con mejor perfil de seguridad, de forma que se beneficien del uso de estos fármacos pero sin ver aumentado su riesgo hemorrágico. Las estrategias que han demostrado reducir las complicaciones hemorrágicas, tales como la correcta dosificación farmacológica, la adecuada selección del acceso vascular, así como evitar los factores causantes de anemia intrahospitalaria, deben ser empleadas con mayor énfasis en esos pacientes⁴⁰.

La estratificación del riesgo hemorrágico en el SCA debe considerarse parte de la evaluación inicial del paciente, con el fin de guiar las estrategias diagnósticas y

terapéuticas durante el ingreso, y después, se deberá seguir reevaluándolo periódicamente. Para ello es fundamental que se acepte una definición de sangrado estandarizada y que se exploren nuevos biomarcadores y parámetros analíticos que puedan proporcionar información adicional a las escalas de riesgo habituales para obtener sistemas de estratificación con capacidad predictiva y utilidad clínica demostrada en nuestro medio.

2. BIBLIOGRAFÍA

1. C. J. Murray, A. D. López. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24; 349(9064): 1498-1504.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.
3. Brummel KE, Pradis SG, Butenas S, Mann KG. Trombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood*. 2002;100:148-52.
4. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, *et al.* ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J*. 2006;152:270-6.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
6. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, *et al.* Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:S670-707.
7. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, *et al.* Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-23.
8. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, *et al.* Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009; 119:1873-82.

9. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
10. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1362-8.
11. Pham PA, Pham PT, Pham PC, Miller JM, Pham PM, Pham SV. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:551-67.
12. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(15):1854-64.
13. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 2007;154:3-11.
14. Barthélémy O, Silvain J, Brieger D, Mercadier A, Lancar R, Bellemain-Appaix A, et al. Bleeding complications in primary percutaneous coronary intervention of ST-elevation myocardial infarction in a radial center. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:104-12.
15. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(11):1140-1148.
16. Gabriel Steg, Stefan K. James, Dan Atar, Luigi P. Badano, Carina Blömstrom-Lundqvist, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction

- in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*. 2012 Oct; 33(20): 2569-2619.
17. Garay A, Solé A A, Assi E A, Lorente V, Salado J C S, Cequier Á. Predicción del riesgo hemorrágico a medio plazo tras un síndrome coronario agudo: una asignatura pendiente. *Revista española de cardiología*. 2016. 69(5), 527-529.
 18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
 19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
 20. Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow T L, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *The American journal of cardiology*. 2008. 102(12), 1614-1617.
 21. Extended Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome in Spain: Results from the EPICOR Study. Bardají A, Leal M, Arrarte V, Garcia-Moll X, Pérez de Isla L, Bueno H. *Cardiovascular therapeutics*. ISSN 1755-5914. 2016 Nov 25.
 22. Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, Alvarez Alvarez B, Gonzalez Cambeiro MC, Mazon-Ramos P, Virgós Lamela A, et al. Prediction of bleeding admission in the first year after acute coronary syndrome and prognostic impact: the CARDIOCHUS bleeding risk score. *J Am Coll Cardiol* . 2014;(63 Supl):A32.
 23. Rao SV, O’Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(9):1200-6.

24. Elbarouni B, Elmanfud O, Yan R T, Fox K A, Kornder JM, Rose B, et al. Temporal trend of in-hospital major bleeding among patients with non ST-elevation acute coronary syndromes. *American heart Journal*. 2010. 160(3), 420-427.
25. Barrabés J. A, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Revista Española de Cardiología*. 2015. 68(2), 98-106.
26. Acree LS, Killewich LA, Aston C, Taylor EL, Fields D, Dinger M, et al. Age-related influences on markers of inflammation and fibrinolysis. *FASEB J*. 2008;923:7.
27. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, Rumsfeld JS, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation*. 2008;118:2139-45.
28. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
29. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002;8(7):711-7.
30. Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, Spillert CR, Kamiyama M, Spolarics Z, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J Surg Res*. 2002;102:6-12.
31. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:195-208.
32. Sobieraj-Teague M, Gallus AS, Eikelboom JW. The risk of iatrogenic bleeding in acute coronary syndromes and long-term mortality. *Curr Opin Cardiol* 2008;23(4):327-34.
33. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous

- tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142-54.
34. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
 35. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110:1202-8.
 36. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1965-72.
 37. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.
 38. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira-González I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, González-Juanatey JR. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation*. 2010 Jun 8; 121(22): 2419–2426.
 39. D'Ascenzo F, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, Simao Henriques JP, Saucedo J, González-Juanatey JR, et al. BleeMACS: rationale and design of the study. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2016 Oct;17(10):744-9

40. Sánchez-Martínez, M., Manzano-Fernández, S., Valdés, M., Marín, F. ¿Por qué debemos estratificar el riesgo hemorrágico junto con el isquémico en el síndrome coronario agudo?. 2014. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 14, 10-17.
41. Koskinas, K C, Räber L, Zanchin, T, Wenaweser, P, Stortecky S, Moschovitis A, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015. 8(5), e002053.
42. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103:13–28
43. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, Li SH, Zhang Y, Zhong M, et al. “Triple therapy” rather than “triple threat”. A meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral antiacoagulant treatment. *Chest*. 2011;139:360–70.
44. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G, et al. Eficacia de los scores de riesgo hemorrágico en el paciente anciano con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:463-70.
45. Li Y, Tang HL, Hu YF, Xie HG. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost*. 2012 Feb;10(2):199-206.
46. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med*. 1991;9 Suppl 1:71-4.
47. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol*. 2010;106:988-93.

48. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:40-7.
49. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;105:312-7.
50. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169:515-23.
51. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005;118:1288.
52. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:628-32.
53. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117:4425-33.
54. Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology.* 2007;148:2663-8.
55. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:840-6.
56. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, et al. Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:742-8.

57. Fatemi O, Torguson R, Chen F, Ahmad S, Badr S, Satler LF, et al. Red cell distribution width as a bleeding predictor after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2013;166:104-9.
58. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuña J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16. Fe de errores en *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1228.
59. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 Year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007;28:1409–17.
60. Ghadri JR, Jaguszewski M, Sacron A, Srikantharupan S, Pfister P, Siddique A, et al. Current outcome of acute coronary syndromes: data from the Zurich-acute coronary syndrome (Z-ACS) registry. *Kardiovaskulare Medizin* 2013;16:115-22.
61. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016 Apr 15;3(1):e000405.
62. Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA, Serra V, Alguersuari J, Cortadellas J, Lidón RM. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation*. 2008;118(25):2783
63. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211.
64. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy

-
- for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2011;39:78-83
65. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos, et al. The second EuroHeartSurvey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and out come of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *EurHeartJ* 2006 October; 27(19):2285-93.
66. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999 February 24; 281(8):707-13.
67. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010 June 10;362(23):2155-65.
68. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005 January;26(1):18-26.
69. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
70. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for Cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997 December 4; 337(23):1648.
71. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic

- peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003 July22; 108(3):275-81.
72. García-Moll, X., Kaski, J. C. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 1999. 52(11), 990-1.
73. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
74. Gonçalves de Araújo P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 May; 26(9): 865-872.
75. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Gironde M, Rodríguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. 2012. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 1(3), 222-231.
76. Fox K, Fitz Geral G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 4(2), e004425.
77. Amador P, Ferreira Santos J, Gonçalves S, Seixo F, Soares L. Comparison of ischemic and bleeding risk scores in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011;13:68e75.
78. Ariza-Solé, A., Sánchez-Salado, J. C., Lorente, V., Sánchez-Elvira, G., Muntané, G., Salazar-Mendiguchía, J., & Cequier, Á. (2014). Is it possible to separate ischemic and bleeding risk in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 171, 448-450.

-
79. Paiva L, Providência R., Barra SN., Dinis P., Faustino AC., Costa M., et al. Improving risk stratification in non-ST-segment elevation myocardial infarction with combined assessment of GRACE and CRUSADE risk scores. *Archives of cardiovascular diseases* 2014, 107(12), 681-689.
 80. 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.
 81. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry W-GWTGTM. *Am J Cardiol.* 2011;107:1136-43.
 82. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. The GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators: Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980.
 83. Jalal DI, Chonchol M, Targher G: Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:34-40.
 84. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. CRUSADE Investigators: Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005 28;294: 3108-3116.
 85. Asim, M., Jeffrey, R. F. Management of acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease: if we don't risk anything, we risk even more. *Nephron Clinical Practice.* 2011; 119(4), c333-c337.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son los siguientes:

1. Evaluar si el ancho de distribución eritrocitario añade información a la escala CRUSADE para la predicción del riesgo de hemorragia mayor tras el alta hospitalaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
2. Evaluar la capacidad predictiva de la escala CRUSADE para la predicción de hemorragias mayores intrahospitalarias en una cohorte no seleccionada de pacientes con síndrome coronario agudo en función de la coexistencia o no de insuficiencia renal.
3. Comparar la utilidad de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE para la predicción de mortalidad y sangrado mayor intrahospitalario en pacientes con síndrome coronario agudo.

4. ARTÍCULO 1

Artículo 1:

Red Cell Distribution Width and Additive Risk Prediction for Major Bleeding in non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes

Publicado en: Revista española de cardiología

ABSTRACT

Introduction and objectives: Red cell distribution width has been linked to an increased risk for in-hospital bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. However, its usefulness for predicting bleeding complications beyond the hospitalization period remains unknown. Our aim was to evaluate the complementary value of red cell distribution width and the CRUSADE scale to predict long-term bleeding risk in these patients.

Methods: Red cell distribution width was measured at admission in 293 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. All patients were clinically followed up and major bleeding events were recorded (defined according to Bleeding Academic Research Consortium Definition criteria). Results: During a follow-up of 782 days [interquartile range, 510-1112 days], events occurred in 30 (10.2%) patients. Quartile analyses showed an abrupt increase in major bleedings at the fourth red cell distribution width quartile ($> 14.9\%$; $P=.001$). After multivariate adjustment, red cell distribution width $> 14.9\%$ was associated with higher risk of events (hazard ratio = 2.67; 95% confidence interval, 1.17-6.10; $P = .02$). Patients with values $\leq 14.9\%$ and a CRUSADE score ≤ 40 had the lowest events rate, while patients with values $> 14.9\%$ and a CRUSADE score ≥ 40 points (high and very high risk) had the highest rate of bleeding (log rank test, $P < .001$). Further, the addition of red cell distribution width to the CRUSADE score for the prediction of major bleeding had a significant integrated discrimination improvement of 5.2% ($P < .001$) and a net reclassification improvement of 10% ($P = .001$).

Conclusions: In non–ST-segment elevation acute coronary syndrome patients, elevated red cell distribution width is predictive of increased major bleeding risk and provides additional information to the CRUSADE scale.

Dirección url:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.020>

5. ARTÍCULO 2

Artículo 2:

Evaluation of the CRUSADE Risk Score for Predicting Major Bleeding in Patients with Concomitant Kidney Dysfunction and Acute Coronary Syndromes

Publicado en: CardioRenal Medicine

ABSTRACT

Background: Kidney dysfunction (KD) has been associated with increased risk for major bleeding (MB) in patients with acute coronary syndromes (ACS) and may be in part related to an underuse of evidence-based therapies. Our aim was to assess predictive ability of the CRUSADE risk score in patients with concomitant acute coronary syndrome and chronic kidney disease.

Methods: Retrospective analysis of a prospective registry including 1587 ACS patients. In-hospital MB was prospectively recorded according to the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) and Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria. KD was defined as an estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73m².

Results: Predictive ability of the CRUSADE risk score was assessed by discrimination and calibration analyses. 465 (29%) subjects had KD. In multivariate logistic regression analyses we found high CRUSADE risk score values to be associated with higher rate of in-hospital MB, but among patients with KD, it was not associated with BARC MB. Regardless of MB definition, predictive ability of the CRUSADE score in patients with KD was lower: AUC 0.71 vs. 0.79, $p=0.03$ for CRUSADE MB and AUC 0.65 vs. 0.75, $p=0.02$ for BARC MB. Hosmer-Lemeshow analyses showed a good calibration in all renal function subgroups for both MB definitions (all p values >0.3).

Conclusions: The CRUSADE risk score shows a lower accuracy for predicting in-hospital MB in KD patients compared to those without KD.

Key words: Acute coronary syndrome, bleeding, kidney dysfunction.

Dirección url:

<http://www.karger.com/DOI/10.1159/000455102>

6. ARTÍCULO 3

Artículo 3:

Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes

Publicado en: American Journal of Cardiology

ABSTRACT

Risk assessment plays a major role in the management of acute coronary syndrome. The aim was to compare the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines (CRUSADE) risk scores to predict in-hospital mortality and major bleeding (MB) in 1,587 consecutive patients with acute coronary syndrome.

In-hospital deaths and bleeding complications were prospectively collected. Bleeding complications were defined according to CRUSADE and Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria. During the hospitalization, 71 patients (4.5%) died, 37 patients (2.3%) had BARC MB and 34 patients (2.1%) had CRUSADE MB. Receiver operating characteristic curves analyses showed GRACE risk score has better discrimination capacity than CRUSADE risk score for both, mortality (0.86 vs 0.79; $p= 0.018$) and BARC MB (0.80 vs 0.73; $p= 0.028$), but similar for CRUSADE MB (0.79 vs 0.79; $p= 0.921$). Both scores had low discrimination for predicting MB in the elderly (>75 years) and patients with atrial fibrillation, whereas CRUSADE risk score was especially poor for predicting MB in patients with <60 ml/min/1.73 m² or those treated with new antiplatelets. Reclassification analyses showed GRACE risk score was associated with a significant improvement in the predictive accuracy of CRUSADE risk score for predicting mortality (net reclassification improvement: 22.5%; $p <0.001$) and MB (net reclassification improvement: 17.6%; $p= 0.033$) but not for CRUSADE MB.

In conclusion, GRACE risk score has a better predictive performance for predicting both in-hospital mortality and BARC MB. In light of these findings, we propose the GRACE score as a single score to predict these in-hospital complications.

Dirección url:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.048>

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta tesis son las siguientes:

1. Los valores elevados del ancho de distribución eritrocitario predicen de forma independiente la aparición de complicaciones hemorrágicas mayores tras el alta hospitalaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
2. Los valores elevados del ancho de distribución eritrocitario añaden información a la escala CRUSADE para la predicción del riesgo de hemorragia mayor tras el alta hospitalaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
3. En pacientes con función renal normal (o levemente disminuida) y síndrome coronario agudo, la escala de riesgo CRUSADE es predictora de hemorragias mayores intrahospitalarias según criterios CRUSADE y BARC, mientras que en pacientes con función insuficiencia renal moderada o severa esta escala solo es predictora de las complicaciones hemorrágicas mayores intrahospitalarias según los criterios CRUSADE.
4. La capacidad discriminativa de la escala de riesgo CRUSADE para predecir hemorragias mayores intrahospitalarias en pacientes con síndrome coronario agudo es modesta, y significativamente mayor en los pacientes con función renal normal (o levemente disminuida).
5. La escala de riesgo CRUSADE presenta una calibración adecuada para predecir hemorragias mayores intrahospitalarias en pacientes con síndrome coronario agudo con independencia del estado de la función renal.
6. Comparar la utilidad de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE para la predicción de mortalidad y sangrado mayor intrahospitalario en pacientes con síndrome coronario agudo.
7. Las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE son predictoras independientes tanto de mortalidad como de hemorragias mayores intrahospitalarias en pacientes con síndrome coronario.

8. Ambas escalas de riesgo presentan una moderada o elevada capacidad discriminativa para predecir muerte y hemorragias mayores intrahospitalarias en pacientes con síndrome coronario. Sin embargo, la escala GRACE es superior para predecir mortalidad y hemorragias mayores según los criterios BARC.
9. Las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE muestran una adecuada adecuada calibración para predecir muerte y hemorragias mayores intrahospitalarias en pacientes con síndrome coronario.
10. El rendimiento de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE para predecir muerte y hemorragias mayores intrahospitalarias es menor en diversos subgrupos de pacientes con síndrome coronario agudo como los mayores de 75 años, aquellos con fibrilación auricular o deterioro de la función renal moderado o severo.

8. APÉNDICE

8.1. CARTAS DE ACEPTACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

Artículo 1º

Ms. Ref. No.: REC-D-13-00491R1

TÍTULO: Red Cell Distribution Width and Additive Risk Prediction for Major Bleeding in non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome - Ancho de distribución eritrocitaria y predicción adicional del riesgo de sangrado en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Estimado Dr. Manzano-Fernández:

Tengo el placer de comunicarle que su artículo de ref. REC-D-13-00491R1 ha sido aceptado para publicación en nuestra Revista.

En un futuro nuestra editorial le enviará pruebas de autor que usted deberá corregir y le informará sobre la fecha estimada de publicación. Tras este paso, tenga en cuenta que su artículo no se corregirá exhaustivamente, aunque sí pasará un proceso de corrección estilística.

Le comunicamos que la edición impresa de Rev Esp Cardiol (disponible únicamente en español) se publica en blanco y negro, aunque nuestra edición digital (en español e inglés, www.revespcardiol.org) está disponible a todo color. Si prefiere que las figuras en su artículo impreso se publiquen en color habrá de abonar 600EUR en concepto de gastos de producción antes de la recepción de pruebas de autor. Para ello, por favor envíe un correo electrónico a recsec@elsevier.com indicando su nombre y apellidos, domicilio fiscal, DNI y el número de referencia de su artículo que figura en la cabecera de este correo. Nuestra editorial se pondrá en contacto con usted lo antes posible con las instrucciones a seguir.

Muchas gracias por enviar su trabajo a Revista Española de Cardiología.

Reciba un cordial saludo,

Magda Heras
Editora Jefe

Artículo 2º

De: onbehalfof+hunterb+health.missouri.edu@manuscriptcentral.com [onbehalfof+hunterb+health.missouri.edu@manuscriptcentral.com]

Enviado: domingo, 25 de septiembre de 2016 20:29

Para: marianela_com@hotmail.com

Asunto: CardioRenal Medicine - Manuscript ID 201607009.R1

Body 25-Sep-2016

Dear Miss Sánchez-Martínez:

Your manuscript entitled "Evaluation of the CRUSADE Risk Score for Predicting Major Bleeding in Patients with Concomitant Kidney Dysfunction and Acute Coronary Syndromes" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the CardioRenal Medicine.

Your manuscript ID is 201607009.R1.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/crm> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/crm>.

Thank you for submitting your manuscript to the CardioRenal Medicine.

Sincerely,
CardioRenal Medicine Editorial Office

Artículo 3º

Ms. Ref. No.: AJC-D-15-02780R1

Title: Comparison of the GRACE Risk Score Versus the CRUSADE Risk Score to Predict In-hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes

American Journal of Cardiology

Dear Dr. Sergio Manzano-Fernández,

Your manuscript is accepted and scheduled for publication in April, 2016. Thanks for the changes.

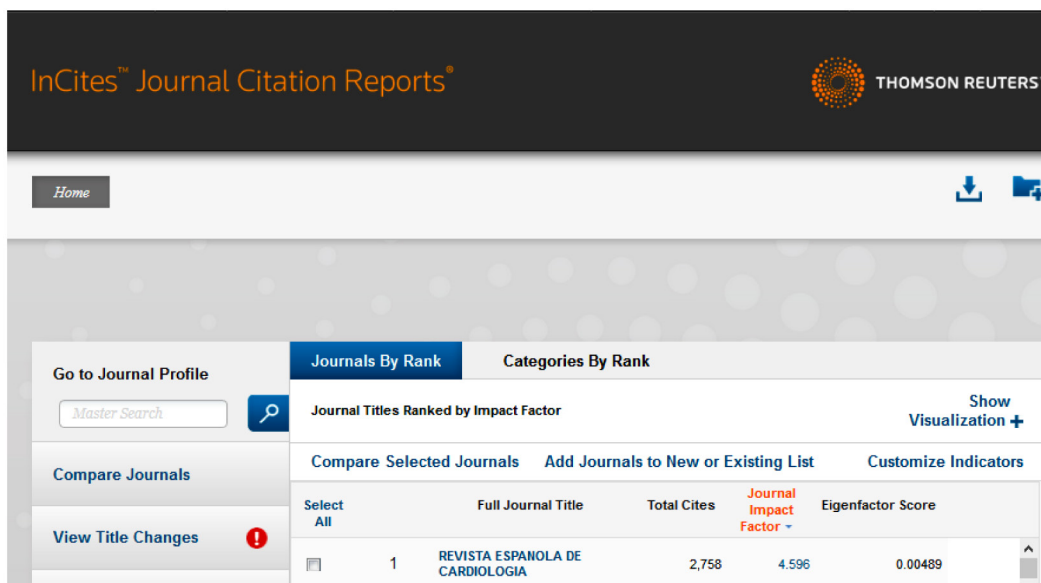
Sincerely,

William C. Roberts, MD
Editor-in-Chief

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

8.2. ÍNDICE DE IMPACTO DE LAS PUBLICACIONES

Índice de impacto Artículo 1



The screenshot displays the InCites Journal Citation Reports interface. The top navigation bar includes the InCites logo and Thomson Reuters branding. Below the navigation bar, there are tabs for 'Journals By Rank' and 'Categories By Rank'. The 'Journals By Rank' tab is active, showing a table of journal titles ranked by impact factor. The table has columns for 'Select', 'Full Journal Title', 'Total Cites', 'Journal Impact Factor', and 'Eigenfactor Score'. The first entry in the table is 'REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA' with 2,758 total cites, a Journal Impact Factor of 4.596, and an Eigenfactor Score of 0.00489.

Select	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
☐	1 REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	2,758	4.596	0.00489

Índice de impacto Artículo 2

The screenshot shows the InCites Journal Citation Reports interface. The top navigation bar includes the InCites logo and Thomson Reuters branding. A 'Home' button is visible. The main content area is titled 'Journals By Rank' and 'Categories By Rank'. A search bar labeled 'Master Search' is present. Below the search bar, there are options for 'Compare Selected Journals', 'Add Journals to New or Existing List', and 'Customize Indicators'. A table displays journal data with columns for 'Select', 'Full Journal Title', 'Total Cites', 'Journal Impact Factor', and 'Eigenfactor Score'. The data row shows 23 journals selected, with 'CardioRenal Medicine' having 215 total citations, a Journal Impact Factor of 1.695, and an Eigenfactor Score of 0.00080.

Select	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
23	CardioRenal Medicine	215	1.695	0.00080

Índice de impacto Artículo 3

The screenshot shows the InCites Journal Citation Reports interface. The top navigation bar includes the InCites logo and Thomson Reuters branding. A 'Home' button is visible. The main content area is titled 'Journals By Rank' and 'Categories By Rank'. A search bar labeled 'Master Search' is present. Below the search bar, there are options for 'Compare Selected Journals', 'Add Journals to New or Existing List', and 'Customize Indicator'. A table displays journal data with columns for 'Select', 'Full Journal Title', 'Total Cites', 'Journal Impact Factor', and 'Eigenfactor Score'. The data row shows 213 journals selected, with 'AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY' having 35,738 total citations, a Journal Impact Factor of 3.154, and an Eigenfactor Score of 0.05716.

Select	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
213	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	35,738	3.154	0.05716

