



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Impacto de la comorbilidad y otras variables asociadas al envejecimiento en la estratificación del riesgo hemorrágico y pronóstico del paciente con síndrome coronario agudo

Carmen Guerrero Morales

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Facultad de Medicina y ciencias de la salud

Departamento de Ciencias Clínicas



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Impacto de la comorbilidad y otras variables asociadas al envejecimiento en la estratificación del riesgo hemorrágico y pronóstico del paciente con síndrome coronario agudo

Tesis doctoral presentada por

CARME GUERRERO MORALES

Para optar al grado de Doctor en Medicina e Investigación Traslacional

Barcelona, abril de 2019



El Dr. Albert Ariza Solé, médico adjunto del Servicio de Cardiología y responsable de la Unidad de Cuidados Críticos Cardiológicos del Hospital Universitario de Bellvitge y el Dr. Francesc Formiga Pérez, Profesor de la Facultad de Medicina y ciencias de la salud de la Universidad de Barcelona, médico adjunto del Servicio de Medicina Interna y director del programa de Geriátría del Hospital Universitario de Bellvitge, hacen constar que la tesis doctoral titulada:

**“Impacto de la comorbilidad y otras variables asociadas al envejecimiento en la estratificación del riesgo hemorrágico y pronóstico del paciente con síndrome coronario agudo”**

que presenta la licenciada Carmen Guerrero Morales, ha sido realizada bajo su dirección en el campus de Bellvitge de la Facultad de Medicina y ciencias de la salud, la consideran finalizada y autorizan su presentación para ser defendida ante el tribunal que corresponda

En Barcelona, 8 de abril de 2019

Dr. Albert Ariza Solé

Dr. Francesc Formiga Pérez

## Producción científica

La mayor parte del contenido de esta tesis doctoral procede de trabajos publicados en revistas científicas y/o presentados en congresos.

### Publicaciones

- Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, Aboal J, Abu-Assi E, Marino F, et al, LONGEVO-SCA registry investigators. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Mar; 118: 581-590.
- Guerrero C, Garay A, Ariza-Solé A, Formiga F, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al, RENAMI registry investigators. Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry. *Thrombosis research*. 2018 May; 167: 142-148.
- Guerrero C, Ariza-Solé A, Formiga F, Martínez-Sellés M, Vidán M, Aboal J. Applicability of the PRECISE-DAPT score in elderly patients with myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018; 15: 1-5.

### Comunicaciones en congresos

- La valoración geriátrica como herramienta predictiva del riesgo hemorrágico en pacientes octogenarios con síndrome coronario agudo. Carme Guerrero Morales, Albert Ariza Solé, Francesc Formiga Pérez et al .Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. Comunicación oral. Congreso de la sociedad española de cardiología. Sevilla 25-27 Octubre 2018.
- Impacto de la anemia en los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con prasugrel y ticagrelor. Carme Guerrero Morales, Alberto Garay Melero, Albert Ariza Solé, Francesc Formiga Pérez, Sergio Raposeiras-Roubín, Emad Abu-Assi, Ángel Cequier Fillat. Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. Comunicación oral. Congreso de la sociedad española de cardiología. Sevilla 25-27 Octubre 2018.

# I. ÍNDICE

<b>I. ABREVIATURAS.....</b>	<b>página 8</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>página 9</b>
2.1. El paciente anciano con SCA: situación actual y perspectivas futuras	
2.2. La evidencia científica en el paciente anciano con SCA	
2.3. El impacto de las comorbilidades en el SCA	
2.4. La valoración del riesgo hemorrágico y el tratamiento actual en el escenario del SCA	
2.5. Predicción de las complicaciones hemorrágicas tras el alta por SCA	
<b>III. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO E HIPÓTESIS.....</b>	<b>página 27</b>
<b>IV. OBJETIVOS.....</b>	<b>página 31</b>
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>página 35</b>
5.1. Ámbito del proyecto	
5.2. Diseño global del estudio	
5.3. Estudio 1: Impacto de la valoración geriátrica integral, registro LONGEVO- SCA. Material y métodos	
5.3.1. Diseño del estudio, definiciones y recolección de datos	
5.3.2. Evaluación geriátrica	
5.3.3. Cálculo del tamaño muestral	
5.3.4. Análisis estadístico	
5.3.5. Aspectos éticos	
5.4. Estudio 2: Impacto de la anemia en los pacientes con SCA tratados con nuevos antiagregantes. Material y métodos	
5.4.1. Diseño del estudio, definiciones y recolección de datos	
5.4.2. Análisis estadístico	

5.5. Estudio 3: Aplicabilidad del score PRECISE-DAPT en pacientes ancianos.  
Material y métodos.

5.5.1 Diseño del estudio, definiciones y recolección de datos

5.5.2. Análisis estadístico.

<b>VI. RESULTADOS (POR OBJETIVOS)</b> .....	página 49
<b>VII. DISCUSIÓN (POR OBJETIVOS)</b> .....	página 75
<b>VIII. CONCLUSIONES (POR OBJETIVOS)</b> .....	página 83
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	página 87
<b>X. APÉNDICES</b> .....	página 95

Apéndice 1. Índice de Barthel

Apéndice 2. Índice de Lawton-Brody

Apéndice 3. Test de Pfeiffer

Apéndice 4. Escala FRAIL

Apéndice 5. Short Physical Performance Battery (SPPB)

Apéndice 6. Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)

Apéndice 7. Índice de Charlson



## I. Abreviaturas

- **AI:** Angina inestable.
- **ABC:** Área bajo la curva.
- **BARC:** Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding.
- **CDAC:** Cirugía de derivación aorto-coronaria.
- **CRUSADE:** Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines.
- **DE:** Desviación estándar.
- **GRACE:** Global Registry of Acute Cardiac Events.
- **HR:** Hazard Ratio.
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio.
- **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
- **IAMSEST:** Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
- **IC:** Intervalo de confianza.
- **ICP:** Intervencionismo coronario percutáneo.
- **IDI:** Integrated discrimination improvement.
- **MNA-SF:** Mini Nutritional Assessment-Short Form.
- **NRI:** Net reclassification index.
- **ROC:** receiver operating characteristic.
- **SCA:** Síndrome coronario agudo.
- **SCASEST:** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- **SCACEST:** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- **SPPB:** Short Physical Performance Battery.

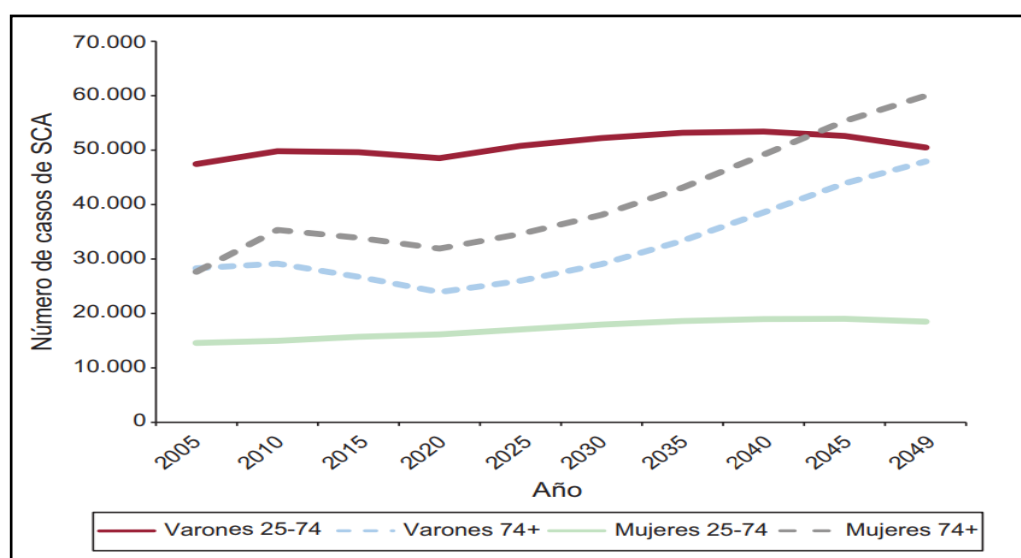
## II. INTRODUCCIÓN

## II. Introducción

### 2.1. El paciente anciano con SCA: situación actual y perspectivas futuras

El Síndrome coronario agudo (SCA) es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad coronaria, y representa la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. La incidencia de SCA aumenta progresivamente con la edad, siendo particularmente elevada en los pacientes ancianos. Dado que las personas mayores son el segmento de población de más rápido crecimiento en los países occidentales, se prevé que el porcentaje de pacientes ancianos con SCA aumente de forma significativa en los próximos años [1,2].

En una estimación epidemiológica realizada en 2013 sobre la previsión de 2013 a 2049, teniendo en cuenta el envejecimiento poblacional, se consideró que la población de individuos de 25 a 74 años disminuirá un 9% mientras que los de edad  $\geq 75$  años aumentarán un 110%. Respecto al número de casos de SCA, se estimó que mientras en la población de 25 a 74 años tenderá a estabilizarse, aumentará significativamente en la población mayor de 74 años (**Figura 1**), haciéndose evidente la relación entre la incidencia de SCA y el envejecimiento de la población [1].



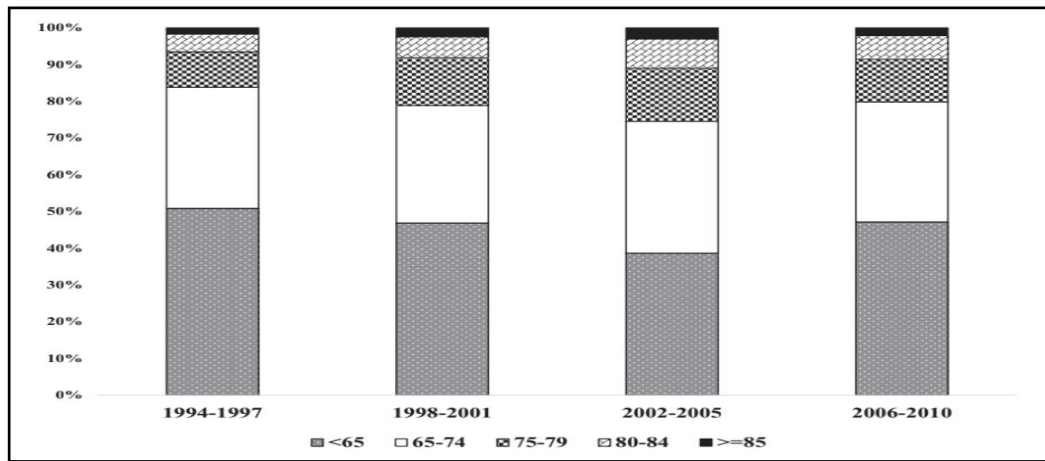
**Figura 1.** Número de casos de SCA, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en población española [1].

Además, los pacientes ancianos presentan un mayor riesgo de complicaciones hospitalarias, mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas y mayor consumo de recursos sanitarios, por lo que el aumento de casos de SCA repercutirá en los costes económicos. La mayor parte del coste asociado a los SCA se debe a la propia estancia hospitalaria, sobre todo en unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias, y a los procedimientos de revascularización. Teniendo en cuenta que las guías de práctica clínica recomiendan una estrategia invasiva temprana (como angiografía más revascularización) [3,4], parece razonable, que consecuentemente, los costes asociados al SCA por este motivo aumentarán. Si además se tiene en cuenta que este tipo de cardiopatía cursa con recurrencias isquémicas y otras complicaciones, se prevé un mayor uso de recursos económicos en este contexto.

## **2.2 La evidencia científica en el paciente anciano con SCA**

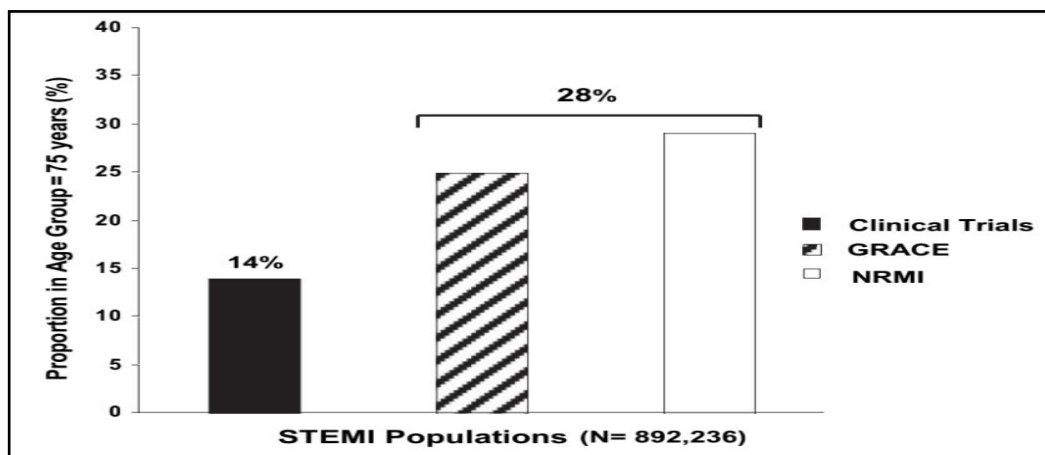
Los pacientes ancianos constituyen un porcentaje no despreciable y creciente de los ingresos por SCA en las unidades coronarias y representan la mayoría de la mortalidad general atribuible al diagnóstico de SCA. Pese a ello, los pacientes mayores habitualmente son excluidos, o en el mejor de los casos infrarrepresentados, en el diseño de los ensayos clínicos en los que se basan las recomendaciones de las guías de práctica clínica [5,6].

Lejos de mejorar, esta situación ha persistido en el tiempo, y así lo muestra la revisión de Kragholm en 2016, en la que se evaluaron las bases de datos de 11 ensayos clínicos realizados entre 1994 y 2010 de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) (**Figura 2**), mostrando una representación menor al 12% de pacientes entre 75 y 79 años y aun menor de los mayores de 80 años, además de una persistencia temporal de esta infrarrepresentación [7].



**Figura 2.** Pacientes incluidos en los ensayos clínicos distribuidos por edad a lo largo del tiempo [7].

Lo mismo ocurre en el caso de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) (**Figura 3**), en este ámbito, la revisión de Alexander en 2007 mostró que el porcentaje de pacientes mayores de 75 años constituían solo el 14% de la población de los ensayos clínicos, mientras que este sector de la población representaba una proporción mucho mayor en los registros de pacientes de la práctica clínica diaria [8].



**Figura 3.** Representación de los pacientes mayores de 75 años incluidos en los ensayos clínicos vs registros de pacientes [8].

El escaso protagonismo del anciano en este tipo de estudios hace muy controvertida la extrapolabilidad de los resultados obtenidos a la población anciana atendida en la práctica clínica cotidiana.

En una extensa revisión publicada por Krumholz et al en 2003, que comparaba las características clínicas de los pacientes mayores de 65 años incluidos en el ensayo clínico GUSTO-1 con la población de dos registros que presentaban los mismos criterios de inclusión que el ensayo clínico [6], se evidenciaron diferencias significativas respecto a la clase Killip al ingreso, los tratamientos administrados durante la hospitalización y la mortalidad al alta entre ambos perfiles de pacientes.

En esta misma línea, el alto grado de selección de los pacientes ancianos incluidos en los ensayos clínicos también se hizo patente recientemente en el ensayo After Eighty [9] que aleatorizó a 457 pacientes con SCASEST de edad  $\geq 80$  años a estrategia invasiva frente a estrategia conservadora. Es especialmente llamativo el alto grado de selección de los pacientes incluidos, ya que sólo se aleatorizó a 457 de 1973 pacientes potencialmente incluibles (23,2%). Además, a pesar de no disponerse de información sobre fragilidad y otras variables vinculadas al envejecimiento, la prevalencia de comorbilidades era relativamente baja.

Esta escasa representación del anciano en los escasos ensayos clínicos sobre SCA hace especialmente importante la información derivada de estudios observacionales para el manejo de estos pacientes en la práctica clínica diaria.

## **2.3 El impacto de las comorbilidades en el SCA**

### **2.3.1 El impacto de la comorbilidad**

El envejecimiento progresivo de la población y la mejoría en la esperanza de vida en países desarrollados se ha traducido en un aumento del número de pacientes con una enfermedad cardiovascular prevalente, este hecho conlleva un aumento de la edad media de los pacientes que ingresan por SCA, y como consecuencia el número y la severidad de las comorbilidades de estos pacientes.

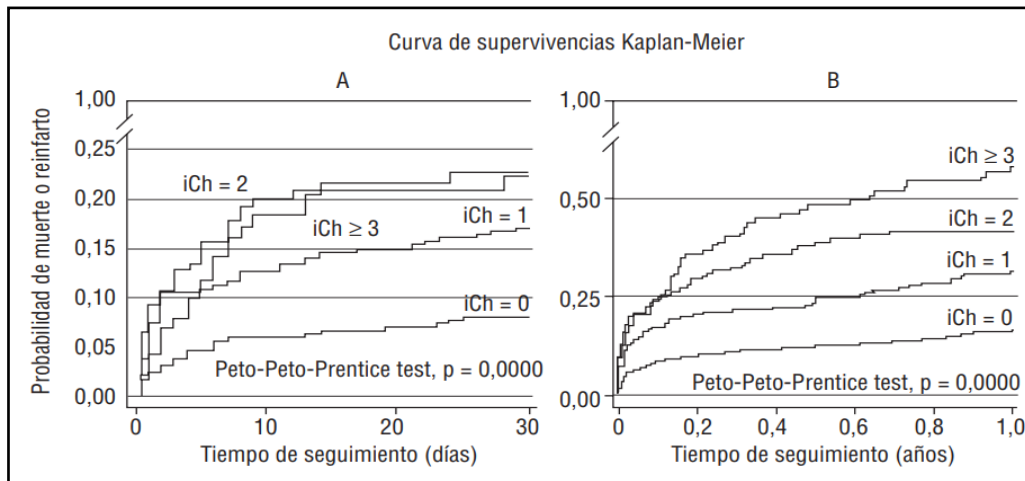
Entidades clínicas como la vasculopatía, la diabetes y la enfermedad renal crónica se asocian a coronariopatía más severa, además de presentaciones clínicas

atípicas que conllevan un retraso en el diagnóstico del SCA y consecuentemente una probable mayor extensión del mismo. Por otra parte, la insuficiencia cardíaca, los trastornos neumológicos, oncológicos y la hepatopatía severa, junto a otras comorbilidades, pueden condicionar el manejo del SCA.

A pesar de ello, las guías de práctica clínica en el SCA se basan en los resultados de ensayos clínicos que, por lo general, excluyen a los pacientes que tienen un mayor número de comorbilidades, aunque la mayoría de los pacientes con SCA en la práctica clínica habitual forman parte de este grupo. Además, el grupo de que presenta mayor comorbilidad suele recibir menos intervenciones terapéuticas recomendadas en las guías de actuación clínica. El papel que desempeña la comorbilidad en el pronóstico a corto y largo plazo en el SCA no ha sido adecuadamente estudiado; la mayoría de los estudios realizados no la toman en cuenta a la hora de elaborar los modelos predictivos. Sin embargo, debido al valor pronóstico asociado a la comorbilidad comunicado por estudios realizados en otros escenarios clínicos, y a la necesidad de utilizar herramientas objetivas y reproducibles con el objetivo de analizar su impacto en el manejo y pronóstico, se han creado diferentes índices de comorbilidad, entre los que destaca el índice de Charlson [10].

El índice de Charlson fue diseñado hace más de 30 años, para pacientes conceptualmente muy diferentes a los que presentan SCA. Dicho índice otorga una puntuación relevante a ciertos elementos, como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, menos frecuente en países desarrollados en la actualidad, mientras que otras condiciones asociadas al aumento del riesgo hemorrágico o trombótico, pueden ser de mayor interés actualmente en el escenario clínico del SCA, como la presencia de fibrilación auricular [11].

Aún así, estudios recientes, como el de Núñez et al [12] han descrito una asociación entre la comorbilidad estimada por el índice de Charlson y una mayor incidencia de mortalidad y/o reinfarto a los 30 días y a 1 año de seguimiento en el paciente con SCA (**Figura 4**).



**Figura 4.** Probabilidad de muerte o reinfarcto en relación a las distintas puntuaciones del índice de Charlson a los 30 días (A) y a 1 año (B) de seguimiento [12].

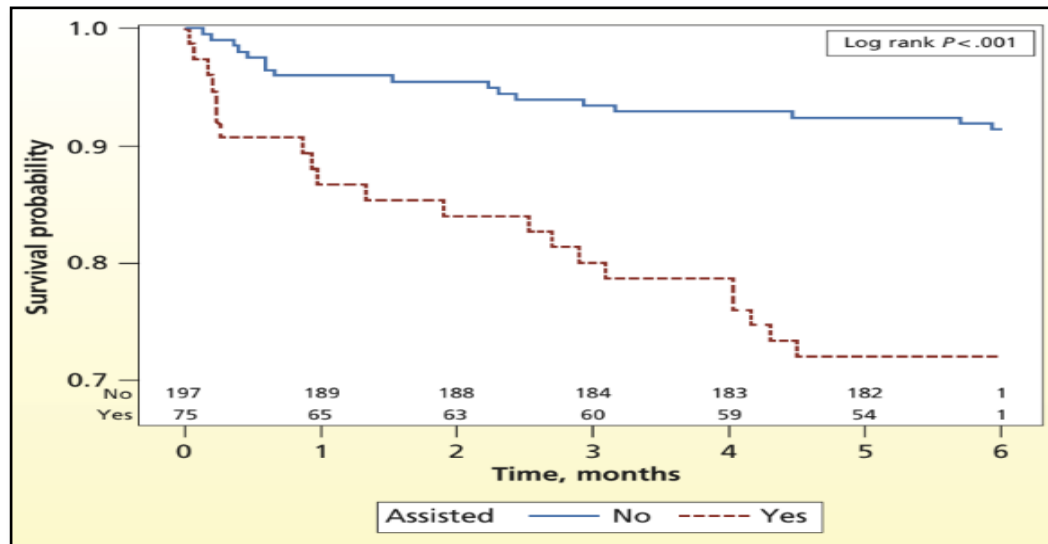
### 2.3.2 El impacto de las variables asociadas al envejecimiento

Existen evidentes diferencias significativas en la velocidad de envejecimiento entre diferentes personas y el estado funcional con el que llegan a edades avanzadas. Por ello, la valoración de la información derivada de la valoración geriátrica integral ha cobrado un interés creciente en los últimos años. Dicha valoración, que incluye variables como la fragilidad, la discapacidad, el deterioro cognitivo y la polifarmacia, permite evaluar la edad biológica a través de diferentes escalas que han mostrado claras implicaciones pronósticas [13].

La interacción entre el proceso de envejecimiento biológico normal en el sistema cardiovascular, la patología relacionada con la edad, y los diferentes componentes de la valoración geriátrica se relacionan con el número de complicaciones y la estancia hospitalaria de estos pacientes, así como el consumo de recursos sanitarios, y pudiendo además influir en la relación de riesgo-beneficio de las intervenciones médicas.

En esta línea, un registro publicado en 2013, en el que evaluaba la mortalidad por todas las causas en pacientes mayores de 70 años tras un SCA [14], mostró que los pacientes que precisan un cuidador por deterioro funcional presentan un peor pronóstico al alta (Figura 5).





**Figura 5.** Supervivencia-mortalidad por todas las causas- en los 6 meses posteriores a un SCA en función de la presencia o no de deterioro funcional [14].

Un concepto claramente emergente en la mejora del conocimiento de la personas mayores es el de la fragilidad. La fragilidad se define como un síndrome clínico en el que hay un aumento de la vulnerabilidad a desarrollar de eventos adversos relacionados con la salud (discapacidad, necesidad de hospitalizaciones, institucionalización y muerte) ante estresores endógenos o exógenos. Un mismo factor estresor puede causar consecuencias mucho mayores sobre un individuo frágil en comparación con un individuo robusto [15-19]. Datos recientes sugieren una alta prevalencia de fragilidad en ancianos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) [20,21] y en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) [22].

La presencia de fragilidad y otros síndromes geriátricos se ha sugerido como una de las posibles causas del manejo frecuentemente conservador al que son sometidos los pacientes ancianos en diferentes registros [22-24]. Además, datos recientes han sugerido que la presencia de una asociación entre la fragilidad y otros componentes de la valoración geriátrica [24-26], y el peor pronóstico reportado en el paciente anciano con SCASEST, podría estar independiente asociado a la de los marcadores pronósticos recomendados en este contexto [22,24,25]. De hecho, en los dos últimos años se han

publicado varios artículos que confirman de forma muy consistente el impacto pronóstico de la fragilidad en el SCA [26-33].

El estudio TRILOGY ACS [26] incluyó 9326 pacientes con angina inestable (AI) o IAMSEST manejados de forma conservadora, que fueron aleatorizados a tratamiento con prasugrel o clopidogrel. En un subanálisis posterior [27] se analizó la presencia y el impacto pronóstico de la fragilidad, medida con los criterios de Fried, en los pacientes de 65 años o más (4996). Los pacientes se clasificaron en no frágiles (72,3%), pre-frágiles (23%) y frágiles (4,7%). La presencia de fragilidad se asoció con mayor edad, diabetes y una mayor puntuación en la escala GRACE, así como con la incidencia de muerte cardiovascular, IAM o ictus (pre-frágiles frente a no frágiles: HR 1,33, IC 95% 1,15-1,54,  $p < 0,001$ ; frágiles frente pre-frágiles: HR 1,52, IC 95% 1,18-1,98,  $p = 0,002$ ) (Figura 6).

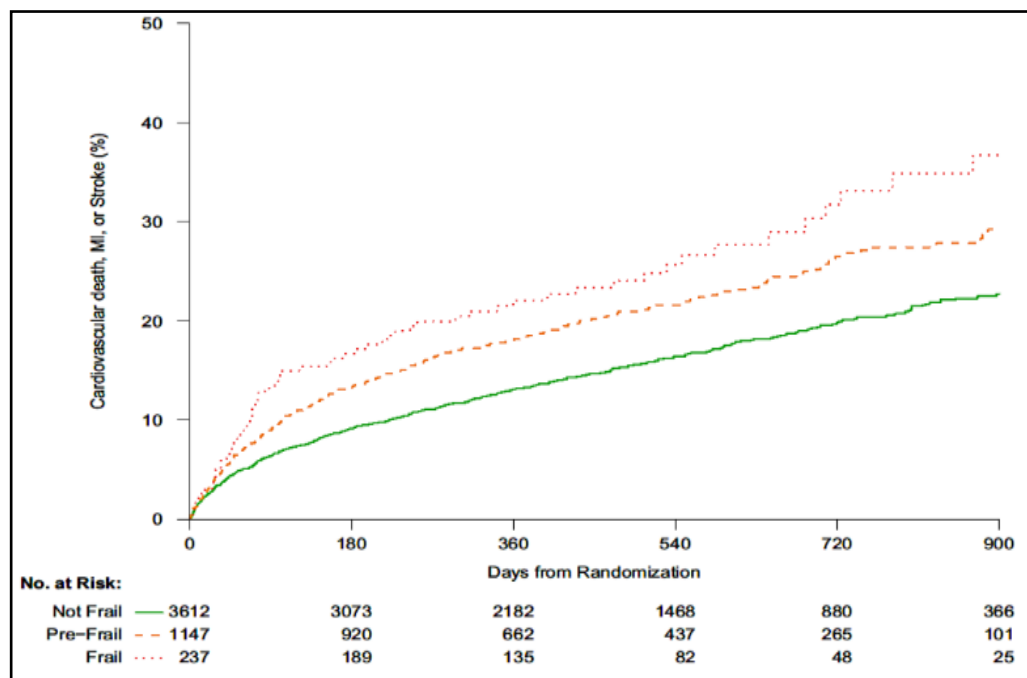


Figura 6. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier del objetivo principal [27].

En un registro de Alonso-Salinas et al [28] se incluyó a 202 pacientes de 75 o más años con infarto agudo de miocardio (IAM) tipo I procedentes de 4 hospitales españoles. La fragilidad se evaluó mediante el índice SHARE-FI, que evalúa fatiga autopercibida, apetito, lentitud, actividad física y fuerza de prensión digital. Los pacientes frágiles (n=71; 35,1%) eran más mayores y tenían más comorbilidades (índice de Charlson medio de 8,4 frente a 6,6;  $p < 0,001$ ). Pese a presentar un perfil de mayor riesgo, con valores superiores de las escalas GRACE (154,4 frente a 141,0;  $p < 0,001$ ) y CRUSADE (el 48,2 frente al 34,1%;  $p < 0,001$ ), los pacientes frágiles se sometieron a coronariografía con menor frecuencia (el 66,2 frente al 93,1%;  $p < 0,001$ ).

El objetivo principal (mortalidad cardíaca o infarto durante la hospitalización) fue más frecuente en los pacientes frágiles (el 9,9 frente al 1,5%;  $p = 0,006$ ), sobre todo a expensas de una mayor mortalidad. La incidencia de hemorragias mayores (caída de hemoglobina  $>3\text{g/dL}$ , necesidad de cirugía o transfusiones durante la hospitalización) fue asimismo superior en los pacientes frágiles (el 19,7 frente al 9,2%;  $p = 0,032$ ) (Tabla 1). La fragilidad se comportó como un predictor de la mortalidad independientemente de la edad, el sexo, la creatinina, la diabetes mellitus y la puntuación GRACE.

**Tabla 1.** Resultado de los objetivos primarios y secundarios (análisis univariable) [28].

	Frail (n=71)	Non-frail (n=131)	OR (95% CI)	P value
<b>All-cause mortality (%)</b>	6 (8.5%)	1 (0.8%)	12.0 (1.4–101.8)	<b>0.004</b>
<b>Re-infarction (%)</b>	1 (1.4%)	1 (0.8%)	0.7 (0.1–30.1)	<b>0.663</b>
<b>Stroke (%)</b>	1 (1.4%)	0 (0%)	–	<b>0.173</b>
<b>Major bleeding (%)</b>	14 (19.7%)	12 (9.2%)	2.4 (1.1–5.6)	<b>0.032</b>
<b>MACE (%)</b>	7 (9.9%)	2 (1.5%)	7.1 (1.4–34.9)	<b>0.006</b>
<b>MACCE (%)</b>	8 (11.3%)	2 (1.5%)	8.2 (1.7–39.7)	<b>0.002</b>
<b>Combined MACE and major bleeding (%)</b>	17 (23.9%)	13 (9.9%)	2.9 (1.3–6.3)	<b>0.007</b>

OR: odds ratio; CI: confidence interval; MACE: major adverse cardiac events; MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events.

En una publicación posterior [29], los mismos autores analizaron la contribución de la fragilidad a la predicción del riesgo hemorrágico en 190 pacientes de la misma serie. La fragilidad se asoció con una mayor incidencia de hemorragias intra-hospitalarias pese a la menor utilización de la doble antiagregación y la estrategia

invasiva; esta capacidad predictiva fue independiente de la edad (HR 2,7; IC 95% 1,2-5,7;  $p = 0,012$ ).

Un aspecto muy importante como el de la asociación entre el deterioro cognitivo y la cardiopatía isquémica ha sido escasamente estudiada. Esta cuestión es asimismo relevante, ya que el deterioro cognitivo empeora la calidad de vida y dificulta el autocuidado de los pacientes, pudiendo también condicionar dificultades en la anamnesis y/o síntomas atípicos que demoren o dificulten el diagnóstico de SCA.

La detección temprana del deterioro cognitivo leve puede ayudar en la optimización del tratamiento al alta, empleando pautas farmacológicas más sencillas, evitando así transgresiones farmacológicas y las consecuentes descompensaciones isquémicas por esta razón.

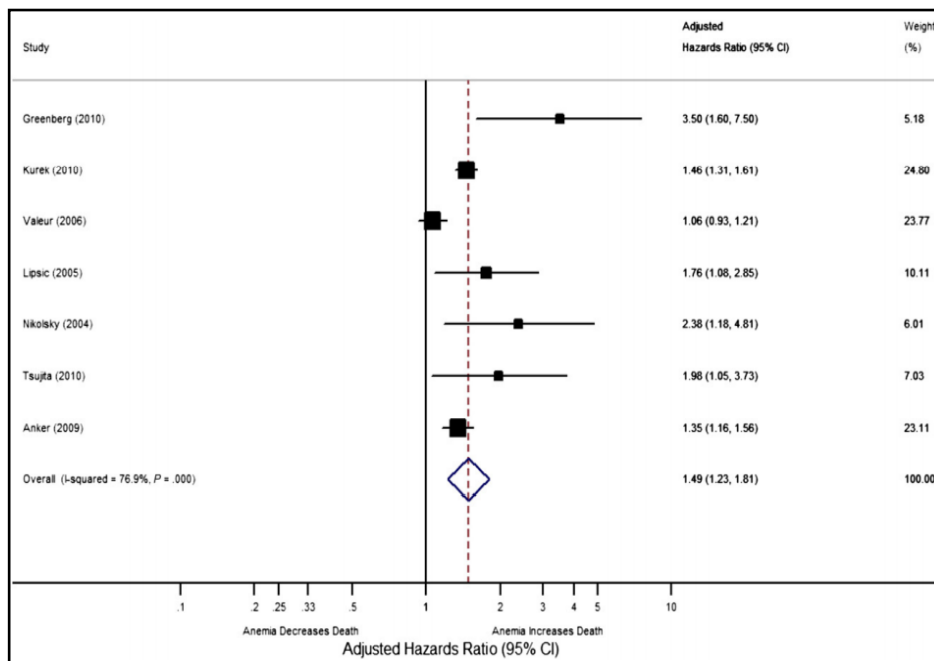
### **2.3.3 El impacto de la anemia en el SCA**

Un porcentaje considerable (20-40%) de pacientes ancianos presentan anemia en el momento del ingreso por un SCA, ya sea asociada a pérdidas crónicas, déficit de vitaminas, malnutrición o enfermedades crónicas [34] La anemia se asocia a un aumento de la morbimortalidad y aumenta el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento antitrombótico, siendo dichas complicaciones hemorrágicas una de las principales causas del incremento de días de estancia hospitalaria, consumo de recursos sanitarios y mortalidad [35].

Pese a ello, los pacientes con anemia habitualmente son excluidos de los ensayos clínicos en los que se basan las recomendaciones de las guías de práctica clínica habitual [3,4]. Esta escasez de evidencia genera controversia sobre la idoneidad de la estrategia invasiva en estos pacientes, que implica la administración de doble antiagregación y por ende un aumento del riesgo de sangrado, además del hecho de que la retirada la de doble antiagregación por sangrado en pacientes ya sometidos a ICP puede suponer una trombosis del stent y consecuentemente un nuevo evento isquémico de notable

gravedad. Probablemente por ello en un porcentaje no despreciable de casos se opta por un manejo conservador del SCA.

La anemia es más frecuente en los pacientes de edad avanzada y en presencia de comorbilidades, lo que podría sugerir un cierto efecto de confusión en los resultados observados sobre la relación entre anemia y la mortalidad en el SCA. Sin embargo, un metaanálisis realizado por Lawler en 2013 [36], mostró una asociación independiente entre anemia y mortalidad tras ajustar los resultados para posibles factores de confusión (Figura 7).



**Figura 7.** Asociación entre anemia y mortalidad por todas las causas ajustada a la presencia de variables confusoras [36].

## **2.4 La valoración del riesgo hemorrágico y el tratamiento actual en el escenario del SCA**

El tratamiento actual del SCA se basa en una combinación de fármacos antitrombóticos que incluye el uso de anticoagulación parenteral en la fase aguda (ya sea con heparina sódica, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux) y la administración de doble antiagregación oral (ácido acetilsalicílico más un antagonista del receptor de las plaquetas P2Y<sub>12</sub>) durante los primeros meses posteriores a un SCA, con el objetivo de prevenir eventos aterotrombóticos. El principal efecto adverso de estos tratamientos son los eventos hemorrágicos (tanto a nivel intrahospitalario como tras el alta), por lo que la ponderación entre el riesgo isquémico y hemorrágico es la clave que permite determinar la mejor estrategia terapéutica en el SCA. En consecuencia, la identificación de los factores predictores de hemorragia es de gran relevancia clínica.

Los principales factores predictores de hemorragia descritos hasta la fecha son la edad avanzada, el antecedente previo de hemorragia, el sexo femenino, un bajo índice de masa corporal, la presencia de anemia, el uso de procedimientos invasivos y la insuficiencia renal [37,38]. Otros factores que se han propuesto son el tabaquismo activo, el uso de balón de contrapulsación, la vasculopatía periférica y la diabetes mellitus [39,41]. El régimen antitrombótico utilizado, la estrategia de revascularización y la vía de acceso (radial o femoral) influyen también de manera importante en el riesgo hemorrágico en este escenario clínico [42].

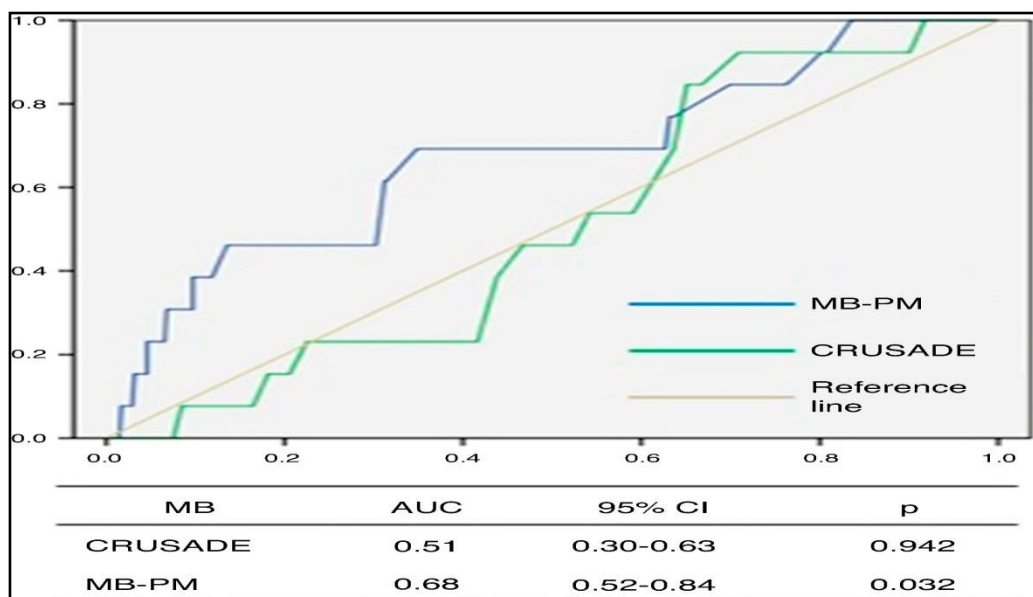
Actualmente, hay disponibles diversos modelos predictivos de eventos hemorrágicos (fundamentalmente en la fase hospitalaria).

Las guías de práctica clínica de sociedad europea de Cardiología recomiendan el uso de la escala CRUSADE. Esta escala se elaboró por Subherwal et al, a partir de una serie de 71.277 pacientes con SCASEST incluidos en el registro CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) [43]. El modelo está compuesto por 8 variables y a través de una asignación de un valor ponderado a cada una de estas

variables para la predicción de hemorragias mayores intrahospitalarias se elaboró el CRUSADE bleeding risk score. Se realizó una validación interna de este modelo predictivo en una segunda cohorte de 17857 pacientes también del registro CRUSADE, obteniendo una adecuada capacidad predictiva.

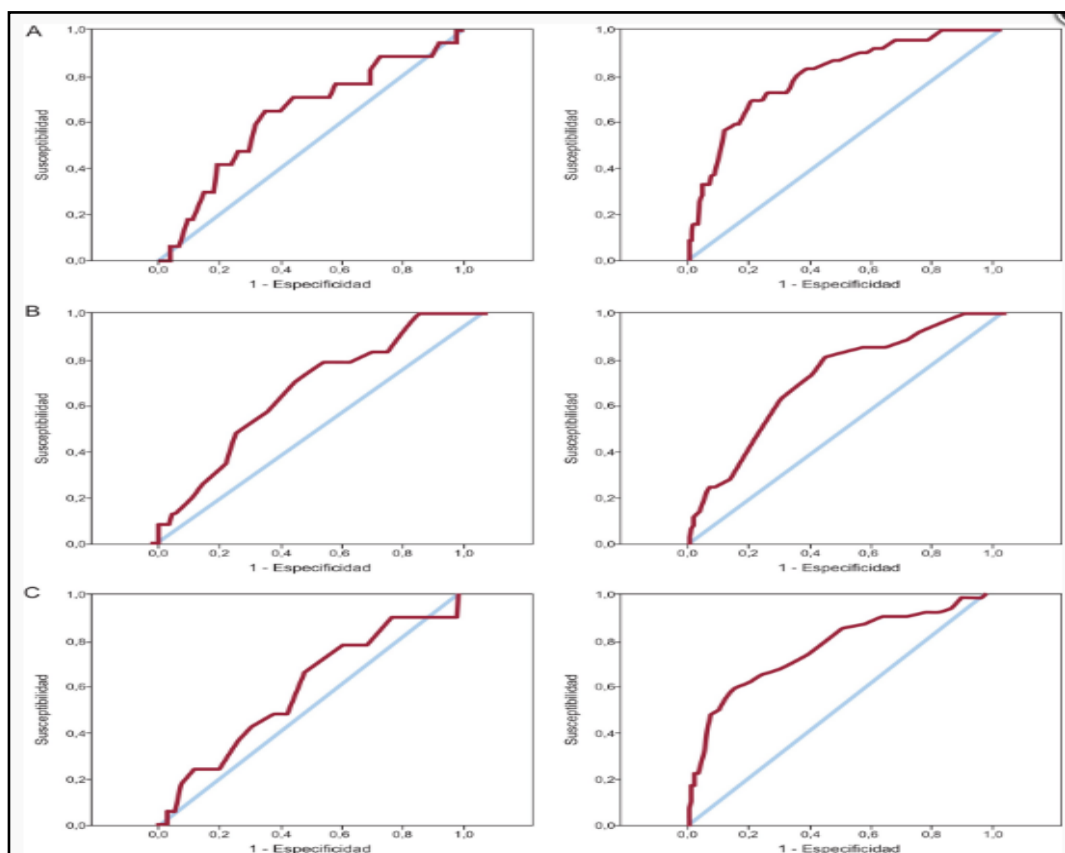
La mayoría de estas escalas de riesgo hemorrágico se basan en estudios que incluyen pacientes de bajo riesgo, con una escasa representación del paciente anciano. Además, los ancianos incluidos en dichas series son seleccionados, con menor grado de comorbilidad y menor riesgo global. Probablemente por ello se ha descrito un peor rendimiento predictivo de estas escalas en el paciente anciano [44, 45].

En un estudio de Faustino et al en 2014 [44] se analizó el rendimiento predictivo de la escala CRUSADE en 544 pacientes mayores de 80 años con SCASEST de la práctica clínica habitual, mostrando un peor rendimiento predictivo de eventos hemorrágicos mayores en los ancianos en comparación con un modelo predictivo desarrollado por este grupo (**Figura 8**).



**Figura 8.** Análisis de las curvas ROC del score CRUSADE y el modelo diseñado para la evaluación del sangrado mayor [44].

En la misma línea, Ariza- Solé et al [45] analizaron la capacidad predictiva de tres escalas de riesgo hemorrágico diseñadas para la fase aguda del SCA (CRUSADE bleeding score, Mehran y ACTION) en una serie de pacientes con SCA (n= 2036) dentro de los cuales había 369 de edad mayor a 75 años, que ingresaron con el diagnóstico de IAMCEST y fueron sometidos a ICP. Se apreció de forma consistente un peor rendimiento predictivo de las tres escalas en los pacientes de edad avanzada (área bajo la curva, CRUSADE: ancianos, 0,63; jóvenes, 0,81;  $p = 0,027$ ; Mehran: ancianos, 0,67; jóvenes, 0,73;  $p = 0,340$ ; ACTION: ancianos, 0,58; jóvenes, 0,75;  $p = 0,041$ ) (Figura 9).



**Figura 9.** Curvas ROC sobre la predicción de complicaciones hemorrágicas de los scores CRUSADE (A), Mehran (B) y ACTION (C) en los pacientes  $\geq 75$  años (izquierda) y en los pacientes  $< 75$  años (derecha) [45].

Por lo tanto, la predicción de riesgo hemorrágico en la fase aguda en el paciente de edad avanzada es un auténtico reto clínico. La información sobre la posible contribución de la fragilidad y el resto de variables vinculadas al envejecimiento al respecto es muy escasa [29].



## **2.5 Predicción de las complicaciones hemorrágicas tras el alta por SCA.**

### **2.5.1 Los eventos hemorrágicos tras el alta**

Las complicaciones hemorrágicas ocurridas tras el alta por un SCA son cualitativamente muy diferentes a las ocurridas durante la fase hospitalaria. Durante la fase hospitalaria, con frecuencia el paciente se ve sometido a combinaciones de fármacos antitrombóticos más potentes (algunos por vía parenteral), incluso en los pacientes con mayor carga trombótica ocasionalmente se intensifica el tratamiento antiagregante con un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa. En los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) en los que no se puede realizar un ICP en un tiempo razonable, se recomienda realizar fibrinólisis. La realización de procedimientos invasivos durante el ingreso y el estado inflamatorio que conlleva la fase aguda del SCA son otros factores diferenciales de estos pacientes respecto a la fase posterior al alta.

A pesar de que tradicionalmente las hemorragias tras el alta han recibido menos atención, en los últimos años se ha generado una evidencia creciente sobre la asociación entre las complicaciones hemorrágicas que ocurren más allá de la fase de hospitalización con un incremento de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo un incremento de la mortalidad [46].

Las tasas de sangrado significativo que requiere ingreso hospitalario tras un SCA oscilan entre el 1 y el 4%. A diferencia de los sangrados hospitalarios, en los que predomina el sangrado relacionado con el acceso vascular, entre los posteriores al alta predomina el sangrado digestivo [47].

### **2.5.2 La predicción de los eventos hemorrágicos al alta**

A pesar de su relevancia clínica, en la actualidad, la disponibilidad de herramientas para la predicción de eventos hemorrágicos a largo plazo en pacientes con SCA es limitada. Las escalas clásicas de predicción de eventos hemorrágicos en el

SCA, CRUSADE, Mehran y ACTION han sido elaboradas a partir de series donde únicamente se han registrado eventos hemorrágicos a corto plazo durante la fase intrahospitalaria. Se ha descrito un rendimiento subóptimo de estas escalas para la predicción de hemorragias más allá de la fase de hospitalización [48].

En los últimos años se han reportado diversos modelos predictivos que tratan de equilibrar los riesgos isquémico y hemorrágico en el seguimiento, como es el caso de las escalas *Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients* (PARIS) [49] y *Dual AntiPlatelet Therapy* (DAPT) [50]. La escala PARIS se desarrolló para predecir eventos hemorrágicos e isquémicos durante 2 años tras el alta; en su modelo hemorrágico se incluyen 6 variables: edad, índice de masa corporal, tabaquismo, anemia, disfunción renal y empleo de triple terapia (doble antiagregación más anticoagulación) al alta. La escala DAPT establece también un modelo de riesgo isquémico y otro hemorrágico, pero lo hace para pacientes entre los meses 12 y 30 tras el ICP. El modelo de riesgo hemorrágico incluye 5 variables: edad, hipertensión, arteriopatía periférica, insuficiencia renal y prolongación de la doble antiagregación más allá del primer año.

Ambas escalas (PARIS y DAPT) presentan diferencias destacables: aunque las 2 surgen de registros de pacientes sometidos a ICP (con menos del 55% de pacientes con SCA), en la escala PARIS se analizan eventos justo desde el alta, mientras que la DAPT tiene en cuenta los eventos desde el primer año, lo que solo le permite considerar qué pacientes se beneficiarían de prolongar la doble antiagregación más allá del primer año [47].

De forma específica, para la estratificación del riesgo hemorrágico tras el alta en pacientes con SCA, se desarrolló la escala BleeMACS [51] (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome). El modelo predictivo se compuso por siete predictores independientes (edad, hipertensión arterial sistémica (HTA), enfermedad vascular periférica, antecedentes de hemorragia previa, neoplasia, creatinina y nivel de hemoglobina). Esta escala de riesgo hemorrágico mostró una buena capacidad para predecir hemorragias graves espontáneas después del alta.

Más recientemente se describió la escala PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*) [52], para facilitar la elección del tipo y la duración de la doble antiagregación tras un SCA. La escala PRECISE-DAPT estratifica el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con doble antiagregación según 5 variables: edad, antecedente de sangrado, hemoglobina, creatinina y leucocitos.

No existe información sobre el rendimiento de estas escalas en poblaciones distintas a las que formaron parte del estudio, como la población anciana.

### **2.5.3 La predicción de eventos hemorrágicos al alta en el paciente anciano.**

Las guías de práctica clínica [53] recomiendan el uso de la escala PRECISE-DAPT para guiar el tipo y duración de la doble antiagregación tras un SCA, recomendándose valorar un manejo antitrombótico más conservador en pacientes con valores PRECISE-DAPT $\geq$ 25 [53]. La escala PRECISE-DAPT presenta la misma limitación que las escalas descritas previamente, pues parte de series procedentes de 8 ensayos clínicos en los cuales los pacientes de edad avanzada estaban claramente infrarrepresentados.

Cabe reseñar que la puntuación que se atribuye a la edad en dicha escala sitúa a la mayoría de los pacientes ancianos en el grupo de alto riesgo. Sólo por el hecho de tener una edad igual o superior a 75 años los pacientes presentan ya un mínimo de 12 puntos, más de la mitad del umbral de alto riesgo hemorrágico. Ello comporta que la mayor parte de pacientes ancianos sean catalogados de forma prácticamente sistemática como de alto riesgo hemorrágico. Por ello, estos pacientes (que además suelen presentar un elevado riesgo trombótico (diabetes, revascularización previa, enfermedad multivaso, insuficiencia renal) podrían verse privados del beneficio que les puede aportar las estrategias antitrombóticas más agresivas. Ningún estudio ha analizado específicamente el rendimiento predictivo de la escala PRECISE-DAPT en pacientes de edad avanzada.

### III. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO E HIPÓTESIS

### III. Justificación del proyecto e hipótesis de trabajo

Como se ha expuesto previamente, el envejecimiento progresivo de la población y la mayor incidencia de enfermedad coronaria en el paciente mayor están convirtiendo la atención médica del paciente anciano con SCA en un importante problema de salud pública. La evidencia científica disponible muestra importantes limitaciones en lo que se refiere al manejo médico del SCA en el paciente anciano, en parte por la escasa representación en los ensayos clínicos de este segmento de población, así como sus características diferenciales.

El impacto de las comorbilidades y la valoración de los síndromes geriátricos necesariamente tendrán, probablemente, un papel destacado en la evaluación del SCA en los pacientes ancianos, permitiendo modular las decisiones clínicas en cuanto al manejo terapéutico. Por todo ello, la necesidad de proporcionar una mayor evidencia sobre el manejo del SCA en el paciente anciano y el papel de las comorbilidades y de las variables asociadas al envejecimiento constituyen la base racional de la presente tesis doctoral.

La Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Bellvitge, donde se ha llevado la coordinación del trabajo clínico de este proyecto, atiende un gran volumen de pacientes con SCA (alrededor de 900 casos anuales) y dispone de un sistema de recolección prospectiva de los datos y variables de los pacientes, referidos a la evolución intrahospitalaria y a su seguimiento que es un hecho fundamental en este tipo de estudios clínicos. Por otro lado, la estrecha colaboración con la Unidad de Geriátrica ha permitido desarrollar e iniciar un protocolo de aplicación de los diferentes índices de valoración geriátrica al subgrupo de pacientes ancianos con SCA. Este entorno reúne las condiciones más adecuadas para contribuir a la investigación y conocimiento de la problemática que se plantea.

El doctorando, integrado en este equipo, ha podido colaborar en la asistencia clínica de estos pacientes, elaborar las correspondientes bases de datos con la información

derivada de esta asistencia y analizar los resultados para cada uno de los trabajos que se van a exponer.

Las hipótesis de trabajo planteadas se exponen a continuación,

1. La valoración geriátrica integral podría contribuir de forma significativa al rendimiento de la escala de riesgo hemorrágico más recomendada (CRUSADE) para la predicción de eventos hemorrágicos intrahospitalarios en pacientes ancianos no seleccionados con SCA.

2. La prevalencia de anemia en pacientes con SCA tratados con ticagrelor o prasugrel podría ser inferior a la reportada en la mayoría de series de pacientes con SCA. Los pacientes con anemia podrían tener un diferente perfil clínico y pronóstico a medio plazo.

3. La escala de valoración de riesgo hemorrágico tras el alta recomendada en las guías de práctica clínica (PRECISE-DAPT) podría tener una aplicabilidad limitada en la población de pacientes ancianos.



## IV. OBJETIVOS



## IV. Objetivos

**Objetivo 1.** Analizar del impacto de la valoración geriátrica integral (discapacidad, comorbilidad, fragilidad, estado cognitivo, riesgo nutricional) en la predicción de eventos hemorrágicos durante la hospitalización en una serie de pacientes consecutivos mayores de 80 años con SCASEST ingresados en hospitales de diferente complejidad de todo el territorio español.

Objetivo 1.1. Describir las características clínicas, así como la incidencia de eventos hemorrágicos intrahospitalarios, en una cohorte de octogenarios ingresados por SCASEST.

Objetivo 1.2. Analizar la capacidad predictiva de la valoración geriátrica integral para la predicción de complicaciones hemorrágicas intrahospitalarias en una cohorte de pacientes consecutivos con SCASEST mayores de 80 años.

Objetivo 1.3. Evaluar, en este grupo de pacientes, la capacidad predictiva de la escala CRUSADE y el valor incremental de la valoración geriátrica integral sobre la escala CRUSADE para la predicción de eventos hemorrágicos intrahospitalarios.

**Objetivo 2.** Evaluar el impacto clínico de la anemia, como comorbilidad frecuente en los pacientes que la presentan, dentro de una extensa serie multicéntrica de pacientes no seleccionados con SCA, tratados con ticagrelor o prasugrel (registro RENAMI).

Objetivo 2.1 Describir la prevalencia de anemia, así como el perfil clínico de los pacientes que la presentan, en una serie de pacientes no seleccionados con SCA incluidos en el registro RENAMI.

Objetivo 2.2. Analizar la incidencia de eventos isquémicos y hemorrágicos durante el seguimiento, en relación a la presencia de anemia, en los pacientes incluidos en el registro RENAMI.

Objetivo 2.3. Evaluar la asociación entre la presencia de anemia y la mortalidad durante el seguimiento en esta cohorte de pacientes.

**Objetivo 3.** Evaluar la utilidad de la escala PRECISE-DAPT en una serie de ancianos no seleccionados ingresados por IAMCEST de la práctica clínica habitual.

Objetivo 3.1. Describir la aparición de eventos hemorrágicos tras el alta en una población no seleccionada de pacientes ancianos que ingresan por un IAMCEST.

Objetivo 3.2. Evaluar la capacidad predictiva de la escala PRECISE-DAPT en la predicción de eventos hemorrágicos al alta en dicha población no seleccionada de pacientes ancianos que ingresan por un IAMCEST.

Objetivo 3.3. Determinar qué componentes de la escala PRECISE-DAPT contribuyen en mayor medida en la predicción de eventos hemorrágicos tras un IAMCEST en estos pacientes.



## V. MATERIAL Y MÉTODOS

## V. Material y métodos

### 5.1. **Ámbito del proyecto**

El trabajo se ha coordinado desde la Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Bellvitge, que es centro de referencia de pacientes con SCA y especialmente de pacientes con IAMCEST sometidos a angioplastia primaria. Es uno de los centros con mayor volumen de este tipo de pacientes en el estado español, con unos 850 ingresos de SCA y unas 550-600 angioplastias primarias al año. Es asimismo centro de referencia autonómico en pacientes con shock cardiogénico, lo que conlleva además un alto grado de complejidad asistencial y de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados en este escenario. Su actividad se integra en el Área de la Dirección Clínica “Malalties del Cor”, que incluye también un programa asistencial de insuficiencia cardíaca avanzada y trasplante cardíaco, cardiología intervencionista, y cirugía cardíaca.

El personal de dicha Unidad tiene una amplia experiencia en el manejo clínico del SCA y también en el registro prospectivo sistemático de este tipo de pacientes. Su investigación clínica está integrada en el grupo de Investigación “Malalties Cardiovasculars” del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge. En este ámbito, se han realizado en los últimos años diversas publicaciones en revistas nacionales e internacionales sobre el SCA.

El proyecto se ha realizado en colaboración con la sección de Geriátría del Hospital, vinculada al servicio de Medicina Interna. Dicho equipo dispone de una amplia experiencia en la valoración geriátrica exhaustiva de variables vinculadas al paciente anciano (comorbilidades, fragilidad y estado funcional), así como de una amplia trayectoria científica, con numerosas publicaciones en el campo de la geriatría a nivel nacional e internacional. Esta colaboración permitió un asesoramiento muy satisfactorio en lo referente a las particularidades de la valoración geriátrica del paciente anciano con SCA y también en la elaboración del registro multicéntrico de valoración geriátrica prospectiva en pacientes con SCA que se comentará a continuación.

La primera parte del estudio se ha realizado a partir de la serie de pacientes ancianos del registro LONGEVO-SCA. Se trata de un registro prospectivo multicéntrico avalado por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología, a la cual se encuentran estrechamente vinculados los 2 directores de este proyecto de tesis. El registro LONGEVO-SCA incluyó más 500 pacientes octogenarios con SCA procedentes de 44 hospitales españoles, y fue coordinado desde el Hospital Universitario de Bellvitge.

El trabajo relacionado con el objetivo número 2 se basa en la población perteneciente al registro RENAMI (*REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction*) que es un registro multicéntrico internacional (11 centros procedentes de 6 países europeos, (<https://renami.000webhostapp.com/>) en el que el Hospital de Bellvitge fue uno de los centros participantes, que incluyó a pacientes supervivientes después de un SCA y que fueron tratados al alta con prasugrel o ticagrelor.

Respecto al tercer trabajo, se ha utilizado la población del registro IFFANIAM, que es un registro prospectivo multicéntrico (4 centros españoles participantes), coordinado desde el Hospital Universitario de Bellvitge, en el cual se analiza el impacto en el manejo y pronóstico de los diferentes componentes de la valoración geriátrica en pacientes de 75 años o más, que ingresaron por IAMCEST y se sometieron a ICP primaria.

## 5.2 Diseño global del estudio

El presente proyecto de tesis doctoral se encuentra dividido en tres partes, tal y como se ha mencionado previamente. Para abordar todas las partes se han elaborado respectivamente tres trabajos, que se expondrán a continuación.

En la primera parte se analizará el rol de la valoración geriátrica integral en la predicción de riesgo hemorrágico durante la hospitalización en pacientes octogenarios con SCA (**objetivo 1**). Para ello se realizó y publicó el siguiente estudio: **“Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes : Insights from the LONGEVO-SCA Registry.” (estudio 1)**<sup>1</sup>. En éste se evaluará la contribución adicional de la valoración geriátrica al rendimiento de la escala de riesgo hemorrágico más recomendada (CRUSADE) para la predicción de eventos hemorrágicos intrahospitalarios en pacientes ancianos no seleccionados con síndrome coronario agudo.

En la segunda parte se tratará la hipótesis de que la anemia tiene un impacto pronóstico significativo e independiente en estos pacientes (**objetivo 2**). Para ello se realizó y publicó el siguiente estudio: **Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry (estudio 2)**<sup>2</sup>. En este estudio se tratará de determinar si la prevalencia de anemia en los pacientes con SCA tratados con nuevos antiagregantes más potentes ( ticagrelor o prasugrel) es menor a la reportada en la mayoría de series y que la presencia de anemia se asocia de forma independiente a una mayor mortalidad en este contexto.

Finalmente, en el tercer trabajo se abordará la hipótesis de que la escala de predicción de eventos hemorrágicos tras el alta hospitalaria recomendada (PRECISE-DAPT) presenta limitaciones en pacientes ancianos con IAMCEST (**objetivo 3**). Para ellos se realizó y se publicó el siguiente estudio: **Applicability of the PRECISE-DAPT score in elderly patients with myocardial infarction (estudio 3)**<sup>3</sup>. En este último se tratará de estimar la capacidad predictiva de la escala PRECISE-DAPT en la predicción de eventos hemorrágicos al alta en una población no seleccionada de pacientes ancianos que ingresan por un IAMCEST.

A continuación se exponen más detalladamente las particularidades del diseño (material y métodos) de los estudios 1 , 2 y 3.

- 
1. Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, Aboal J, Abu-Assi E, Marino F, et al. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 118: 581-590.
  2. Guerrero C, Garay A, Ariza-Solé A, Formiga F, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al. Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI Registry. *Thrombosis Research*. 2018; 167: 142-148.
  3. Guerrero C, Ariza-Solé A, Formiga F, Martínez-Sellés M, Vidán M, Aboal J. Applicability of the PRECISE-DAPT score in elderly patients with myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018; 15: 1-5.



### 5.3. Estudio 1: Impacto de la valoración geriátrica integral, registro LONGEVO-SCA. Material y métodos.

#### 5.3.1. Diseño del estudio, definiciones y recolección de datos

El registro LONGEVO-SCA incluyó de forma prospectiva pacientes consecutivos de 80 años de edad o más, ingresados con el diagnóstico de SCASEST, definido como la presencia dolor torácico y al menos uno de los siguientes: (1) Cambios en el ECG sugestivos de isquemia miocárdica y (2) elevación de marcadores de daño miocárdico.

Los datos fueron recogidos prospectivamente por investigadores locales durante el ingreso, utilizando formularios estandarizados específicos que incluyen: datos demográficos, características clínicas basales, datos electrocardiográficos y ecocardiográficos, cifras de laboratorio y características angiográficas de la anatomía coronaria, los scores GRACE [54] para el riesgo isquémico y CRUSADE [43] para el riesgo hemorrágico, para cada paciente.

Asimismo, se recogieron datos referentes a la evolución hospitalaria, como la necesidad de procedimientos invasivos y complicaciones intrahospitalarias (hemorragias y su localización, necesidad de transfusiones sanguíneas, necesidad de cirugía, complicaciones infecciosas que requieren antibióticos, reinfarto, complicaciones mecánicas y arrítmicas, delirio y mortalidad hospitalaria).

Para el propósito de este estudio, el evento principal fue la incidencia de hemorragias mayores intrahospitalarias, definidas mediante la clasificación CRUSADE [43] (hemorragia intracraneal, sangrado retroperitoneal documentado, caída del hematocrito del 12% [desde el basal hasta el nadir], cualquier transfusión de hematíes con hematocrito  $\geq 28\%$ , o cualquier transfusión de hematíes con hemorragia objetivada y hematocrito  $< 28\%$ ). Se realizó un análisis adicional utilizando como evento de estudio la hemorragia según la definición de BARC (Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding) [55] (hemorragias tipo BARC 3 y 5 durante la hospitalización). Los eventos hemorrágicos

relacionados con la cirugía de revascularización coronaria (hemorragias BARC tipo 4) fueron excluidos.

### **5.3.2. Evaluación geriátrica**

La valoración geriátrica en el estudio LONGEVO-SCA se realizó durante el ingreso por personal entrenado a través de la entrevista con el paciente y / o la familia / cuidadores y refiriéndose al estado del paciente antes del ingreso. Para minimizar el posible sesgo de selección se animó a los investigadores a incluir a todos los pacientes durante las primeras 72 horas.

-La capacidad funcional para actividades básicas de la vida diaria se evaluó según el índice de Barthel [56]. Se trata de una escala ordinal, con una puntuación total de 0 a 100, donde los valores intermedios ayudan a evaluar los diferentes grados de dependencia: dependencia total (0-20), severa (21-40), moderada (41-60), ligera (61-90) e independiente (> 90) (apéndice 1).

- Las actividades instrumentales se evaluaron con el índice Lawton-Brody [57] (apéndice 2).

- El estado cognitivo se evaluó con el test de Pfeiffer [58] (apéndice 3).

- La fragilidad previa se evaluó mediante la escala FRAIL [59,60], que incluye la evaluación de fatiga, resistencia, deambulación, enfermedades concomitantes y pérdida de peso. La “pre-fragilidad” se define como la presencia de 1 o 2 criterios y la fragilidad como la presencia de 3 o más criterios (apéndice 4).

-Después la fase aguda (una vez el paciente estabilizado), se realizó una evaluación de la fragilidad adicional mediante la escala SPPB (Short Physical Performance battery). Esta prueba evalúa el equilibrio en tres posiciones (pies juntos, semi-tándem y tándem), velocidad de marcha (4 m), y levantarse y sentarse en una silla cinco veces. El valor final es la suma de las tres subpruebas, que van desde 0 (peor) a 12 (mejor). Una puntuación inferior a 10 indica fragilidad y un mayor riesgo de discapacidad y caídas [61] (apéndice 5).

-La evaluación del riesgo nutricional se realizó con la escala Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) [62], cuyo valor varía de 0 a 14 puntos; valores por debajo de 11 identifican a los pacientes en riesgo de desnutrición (apéndice 6).

- La comorbilidad se evaluó con el índice de Charlson [10], con una puntuación máxima de 37 puntos (apéndice 7). También se recogió la cantidad de medicamentos prescritos de forma crónica para cada paciente antes del ingreso.

### 5.3.3. Cálculo del tamaño muestral

Existe poca información sobre el impacto de la fragilidad y los otros síndromes geriátricos en el curso de estos pacientes, por lo que no se dispone de datos suficientes para permitir un cálculo preciso del tamaño muestral. Datos preliminares de pacientes ancianos con SCA de nuestro entorno clínico mostraron una mortalidad a los 6 meses de aproximadamente el 20%. Teniendo en cuenta estos datos, se asumió que un tamaño muestral de 500 pacientes podría facilitar un número suficiente de eventos para analizar el objetivo principal del estudio, considerándose éste el tamaño muestral aceptable para el registro LONGEVO-SCA.

### 5.3.4. Análisis estadístico

El análisis de la distribución normal de las variables se realizó con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar. Las variables distribuidas de forma no normal se expresan como rango mediano e intercuartílico. Las variables categóricas se expresan en número y porcentaje. La asociación entre el valor de la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE, los síndromes geriátricos y la incidencia de hemorragias mayores intrahospitalarias se evaluó mediante regresión logística binaria, considerando la hemorragia intrahospitalaria como variable dependiente.

El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística binaria con el método de pasos hacia atrás, incluyendo tanto la escala CRUSADE (como variable fija) como todas las variables de la evaluación geriátrica en el primer modelo y manteniendo posteriormente

aquellas variables con asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con la presencia de hemorragias mayores.

Para la selección del mejor modelo predictivo, tanto la escala CRUSADE (como variable fija), como todos los síndromes geriátricos se incluyeron en el análisis, evaluando todos los modelos potenciales. La discriminación de modelos se evaluó calculando las curvas ROC (**Receiver Operating Characteristic**) y su área bajo la curva (ABC). Se compararon las diferentes áreas bajo la curva de diferentes modelos usando el método DeLong, siendo considerado el mejor modelo aquel que presentó mejor área bajo la curva.

La capacidad discriminadora de los modelos también se evaluó mediante los métodos net reclassification improvement (NRI) e Integrated Discrimination Improvement (IDI). Para el cálculo de NRI, los individuos se compararon en función del riesgo de hemorragia utilizando terciles del score CRUSADE. La calibración de los modelos se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Asimismo se utilizó el análisis de curvas de decisión (Decision-curves analyses (DCAs)) para cuantificar el beneficio neto aportado por cada modelo. Los análisis se realizaron con STATA 14.2.

#### 5.3.4. Aspectos éticos

Todos los pacientes o sus representantes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. La información confidencial de los pacientes fue protegida de acuerdo con la normativa vigente. El diseño y publicación del estudio fueron revisados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge (IRB00005523).

#### 5.4. Estudio 2: Impacto de la anemia en los pacientes con SCA tratados con nuevos antiagregantes. Material y métodos.

##### 5.4.1. Diseño del estudio, definiciones y recolección de datos

El registro RENAMI incluyó a pacientes consecutivos ingresados por SCA y estenosis coronaria angiográfica significativa (>60% de estenosis) entre enero de 2012 y enero de 2016 procedentes de 11 centros de diferentes países europeos. A todos los pacientes se les realizó intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y fueron tratados con prasugrel o ticagrelor además de ácido acetilsalicílico al alta hospitalaria. El registro incluyó todo el espectro de presentación clínica del SCA (IAMCEST, IAMSEST y angina inestable). IAMSEST se definió como la presencia de dolor torácico en las 48 horas anteriores a la consulta, con una determinación de troponina positiva con o sin cambios electrocardiográficos en el segmento ST sugestivos de isquemia. IAMCEST se definió como la presencia de dolor torácico con una elevación persistente del segmento ST de al menos 0,1 mV en al menos dos derivaciones contiguas o la presencia de un bloqueo de rama izquierda no conocido. El diagnóstico de angina inestable se estableció por la presencia de síntomas sugestivos, o evidencia de isquemia miocárdica en la prueba de esfuerzo, junto con una lesión culpable en la coronariografía.

Los datos fueron recolectados por los investigadores locales con la supervisión del equipo coordinador del estudio. Se registraron características clínicas basales, los antecedentes patológicos, hallazgos electrocardiográficos, bioquímicos así como datos angiográficos (lugar de acceso vascular, tipo de enfermedad coronaria y tratamiento). La presencia de anemia se determinó usando la definición de la Organización Mundial de la Salud: hemoglobina <130 g/L en los hombres, y <120 g/L en mujeres [63].

El seguimiento clínico se realizó también en cada centro mediante revisión de historias clínicas o contacto telefónico con la supervisión del equipo coordinador del estudio. La variable principal del estudio fue mortalidad por todas las causas al año de seguimiento. También se registraron la aparición de eventos isquémicos (definida como trombosis stent o

infarto de miocardio) y los eventos hemorrágicos. Los episodios de sangrado fueron clasificados de acuerdo a la definición de la escala BARC [55].

#### 5.4.2. Análisis estadístico

El análisis de la asociación entre la anemia y la mortalidad se evaluó por el método de regresión de Cox, considerando la mortalidad como variable dependiente. Los criterios para la inclusión de posibles factores de confusión en el análisis multivariado fueron: 1) una asociación significativa ( $p \leq 0,05$ ), tanto con la exposición (anemia) como con el efecto (mortalidad); 2) un efecto de confusión clínicamente razonable entre la anemia y la mortalidad; y 3) no ser una variable intermedia en la cadena causal entre la exposición y el efecto. Las variables de confusión incluidas en el modelo final fueron la edad, la vasculopatía periférica, el sangrado previo, la presentación clínica, aclaramiento de creatinina, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la realización de revascularización completa. La asociación entre la anemia y la mortalidad en el modelo final se consideró significativa cuando el intervalo de confianza al 95% de la razón de riesgos (HR) no incluía el valor 1 y la significación estadística tenía un p valor  $<0,05$ . Los análisis se realizaron con PASW Statistics 18.

## 5.5. Estudio 3. Aplicabilidad de la escala PRECISE-DAPT en pacientes ancianos con SCA.

### 5.5.1. Diseño del estudio, definiciones y recolección de datos

El registro IFFANIAM incluyó de forma prospectiva pacientes de 75 años o más con infarto con elevación del segmento ST (IAMCEST) que eran sometidos a intervencionismo coronario percutáneo primario en 4 centros españoles. Durante el ingreso se realizó una evaluación geriátrica integral. Para el propósito de este subanálisis se evaluaron 208 pacientes consecutivos de este registro que ingresaron en un hospital de tercer nivel y seguían vivos tras el alta hospitalaria.

Se recogieron las características clínicas, datos analíticos, ecocardiográficos y angiográficos. Los componentes de la escala PRECISE-DAPT (edad, antecedente de sangrado, niveles de hemoglobina, creatinina y leucocitos) [52] formaban parte del formulario de recogida de datos, por lo que se pudo calcular el valor PRECISE DAPT a posteriori.

Se realizó un seguimiento clínico mediante revisión de historias clínicas o contacto telefónico.

El evento principal del estudio final fue la incidencia de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes tras el alta, definidos como aquellos episodios de sangrado que requieren atención hospitalaria, reingreso, necesidad de transfusión, intervención quirúrgica, necesidad de retirada de fármacos antitrombóticos o muerte.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos, en relación a su perfil de riesgo hemorrágico: (A) los que presentaban una puntuación PRECISE-DAPT menor a 25 y (B) los que presentaban una puntuación mayor o igual a 25. Adicionalmente se utilizó la distribución por cuartiles PRECISE DAPT objetivados en esta serie (Q1: < 30; Q2: 30-35; Q3: 36-44; Q4: ≥ 45).

### 5.5.2. Análisis estadístico

La asociación entre la puntuación PRECISE-DAPT (definida como variable continua) y la incidencia de eventos hemorrágicos post-alta, fue evaluada mediante el modelo de riesgos competitivos de Fine y Gray, considerando la incidencia de sangrado relevante como variable dependiente y la mortalidad no ocasionada por una hemorragia como evento competitivo.

La capacidad discriminativa del modelo se evaluó mediante el análisis de las curvas ROC y sus correspondientes áreas bajo la curva.

Se realizó un análisis adicional para evaluar la contribución específica de cada uno de los componentes de la escala PRECISE-DAPT en la incidencia de sangrado post-alta en los pacientes incluidos en el registro. Este análisis también fue realizado mediante el modelo de riesgos competitivos de Fine y Gray, considerando la incidencia de sangrado relevante como variable dependiente y la mortalidad no ocasionada por una hemorragia como evento competitivo.

Todos los componentes de la escala PRECISE-DAPT (edad, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, leucocitos y sangrado previo) se incluyeron en el modelo como variables independientes. Los análisis se realizaron con STATA 14.





## VI. RESULTADOS

## **VI. Resultados (por objetivos)**

**Objetivo 1.** Analizar del impacto de la valoración geriátrica integral (discapacidad, comorbilidad, fragilidad, estado cognitivo, riesgo nutricional) en la predicción de eventos hemorrágicos durante la hospitalización en una serie de pacientes consecutivos mayores de 80 años con SCASEST ingresados en hospitales de diferente complejidad de todo el territorio español.

### **1.1. Describir la incidencia de eventos hemorrágicos intrahospitalarios, así como las características clínicas de los pacientes que los presentan, en una cohorte de octogenarios ingresados por SCASEST.**

---

En el registro LONGEVO-SCA se incluyeron 532 pacientes, la edad promedio de los cuales era de 84,3 años y el 61,7% eran hombres. Más del 85% de los pacientes tenían hipertensión arterial y casi el 40% diabetes mellitus. Los pacientes incluidos tenían un perfil de riesgo elevado, con más del 28% de los pacientes en situación de Killip II o más, el 84% con niveles elevados de troponina y un GRACE score medio de 165 (desviación estándar [DE] 28). La puntuación media del score CRUSADE fue de 41 (DE 13). Un total de 416 pacientes (78%) se sometieron a una estrategia invasiva.

Un total de 37 pacientes (7%) presentaron eventos hemorrágicos mayores según la definición CRUSADE y 19 pacientes (3,6%) hemorragias BARC tipo 3 o 5. La localización de la hemorragia más frecuente fue la de origen urinario (12/37; 32,4%; 2,2% de la población total), seguido por el lugar de acceso vascular (8/37; 21,6%; 1,5% de la población total) y hemorragia gastrointestinal (7/37: 18,9%; 1,3% de la población total). Un total de 20 pacientes requirieron soporte transfusional de hematíes (64,9%; 3,8% de la población total). El sangrado produjo cambios en la estrategia de terapia antitrombótica en 10 casos (27%; 1,9% de la población total) y un aumento en la duración de la estancia hospitalaria en 20 pacientes (64,9%; 3,8% de la población total).

### Características clínicas en relación a la presencia de hemorragia mayor

Los pacientes con hemorragias mayores tenían mayor prevalencia de comorbilidades como la dislipemia, del ictus y una tendencia a una mayor prevalencia de fibrilación auricular previa y sangrado previo. Estos pacientes también presentaban valores de hemoglobina más bajos y una mayor incidencia de signos de insuficiencia cardíaca al ingreso. Estos pacientes también tenían un perfil de riesgo más alto, con valores más altos de la puntuación CRUSADE y con un mayor porcentaje de enfermedad coronaria multivaso.

Además, los pacientes que presentaron hemorragias mayores presentaban un mayor grado de comorbilidad según el índice de Charlson, sin diferencias significativas con respecto a la discapacidad, el estado cognitivo, el riesgo nutricional o la fragilidad (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Características clínicas en relación a la presencia de hemorragias mayores.

	Hemorragia (n=37)	No hemorragia (n=495)	p valor
Edad	83,8 (3)	84,4 (4)	0,384
Sexo masculino	23 (62,2)	305 (61,6)	0,530
Índice de masa corporal	26,1 (4)	26,7 (4)	0,331
Área superficie corporal	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)	0,946
Hipertensión arterial	33 (89,2)	424 (85,7)	0,551
Diabetes	18 (48,6)	194 (39,2)	0,257
Fumador activo	0	21 (4,2)	0,214
Ictus previo	13 (35,1)	68 (13,7)	0,002
Vasculopatía periférica	4 (10,8)	68 (13,8)	0,613
Dislipemia	34 (91,9)	306 (61,8)	0,001
Infarto de miocardio previo	15 (40,5)	171 (34,5)	0,461
Insuficiencia cardíaca previa	7 (18,9)	87 (17,6)	0,836
Fibrilación auricular previa	11 (29,7)	93 (18,8)	0,105
Antecedente de hemorragia	5 (13,5)	28 (5,7)	0,070
Antecedente de neoplasia	8 (21,6)	82 (16,6)	0,429
Depresión	4 (10,8)	62 (12,5)	0,504
Número de fármacos	8,4 (3)	7,8 (4)	0,363
Aclaramiento de creatinina	46 (19)	49 (19)	0,472
Hemoglobina	12,1 (2)	12,7 (2)	0,066
Presión arterial sistólica	145 (26)	139 (27)	0,203
Frecuencia cardíaca	78 (20)	76 (18)	0,434
Clase Killip >=2	18 (48,6)	133 (26,9)	0,001
Troponinas positivas	34 (91,9)	416 (84)	0,148
Puntuación GRACE	173 (31)	165 (28)	0,086
Puntuación CRUSADE	46 (11)	41 (13)	0,023
Estrategia invasiva	30 (81,1)	378 (76,4)	0,545
Afectación multivazo	22 (73,3)	202 (53,4)	0,001
FEVI <sup>1</sup> (%)	53 (11)	53 (12)	0,980
<b>Síndromes geriátricos</b>			
Índice de Barthel	89 (18)	89 (19)	0,992
Lawton Brody	5,8 (2)	5,5 (2)	0,465
Índice de Charlson	3,1 (2)	2,3 (2)	0,017
Deterioro cognitivo			0,870
-No	24 (64,9)	341 (68,9)	
-Moderado	12 (32,4)	142 (28,7)	
-Severo	1 (2,7)	12 (2,4)	
Riesgo nutricional (MNA-SF <sup>2</sup> )	21 (56,8)	257 (51,9)	0,622
Fragilidad (escala <i>FRAIL</i> )			0,764
No-frágil	12 (32,4)	170 (34,3)	
Prefragil	13 (35,1)	192 (38,8)	
Frágil	12 (32,4)	133 (26,9)	
Fragilidad (SPPB <sup>3</sup> )	5,3 (4)	5,8 (4)	0,474

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

<sup>1</sup>FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; <sup>2</sup> MNA-SF: Mini nutritional short form, <sup>3</sup>SPPB: Short Physical Performance Battery.

### Patrones de tratamiento y presencia de hemorragias mayores

La **tabla 3** muestra el patrón de manejo terapéutico en función de la presencia de eventos hemorrágicos. Los pacientes con eventos hemorrágicos mayores CRUSADE se encontraban ingresados más frecuentemente en hospitales que disponían de sala de hemodinámica cardíaca y unidad de cardiología. A la mayoría de los pacientes se les realizó una coronariografía durante el ingreso, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes que presentaron hemorragias mayores habían sido sometidos con mayor frecuencia a revascularización percutánea durante el ingreso. También se observó una asociación entre los eventos hemorrágicos mayores y el uso de balón de contrapulsación intraaórtico y ventilación mecánica invasiva, sin diferencias significativas en el resto de procedimientos intrahospitalarios. Los pacientes con hemorragias mayores fueron tratados con mayor frecuencia con heparina no fraccionada, inotrópicos, diuréticos, bloqueadores del receptor de angiotensina II y ranolazina. También se observó un mayor uso de amiodarona y betabloqueantes y un menor uso de clopidogrel en estos pacientes.

**Tabla 3.** Patrones de manejo terapéutico en relación a la presencia de eventos hemorrágicos mayores CRUSADE.

	Hemorragia (n=37)	No hemorragia (n=495)	p valor
<b>Servicios disponibles en el hospital</b>			
Unidad de cuidados intensivos	37 (100)	487 (97,6)	0,253
Unidad coronaria	28 (75,7)	334 (67,5)	0,260
Laboratorio de hemodinámica	34 (91,9)	414 (83,6)	0,140
Cirugía cardíaca	28 (75,7)	302 (61)	0,063
Servicio de geriatría	23 (62,2)	259 (52,3)	0,214
Unidad de ingreso			0,224
Unidad de cuidados intensivos	2 (5,4)	36 (7,2)	
Unidad coronaria	14 (37,8)	100 (20,2)	
Planta de cardiología	19 (51,4)	304 (61,4)	
Planta de medicina interna	1 (2,7)	31 (6,3)	
Planta de geriatría	0	9 (1,8)	
Otras	1 (2,7)	15 (3)	
<b>Procedimientos durante el ingreso</b>			
Coronariografía	30 (81,1)	386 (78)	0,545
Acceso radial	20 (66,6)	330 (85,5)	0,007
Revascularización			0,001
No	13 (35,1)	227 (45,9)	
Intervencionismo percutáneo	16 (43,2)	262 (52,9)	
Derivación aorto-coronaria	8 (21,6)	6 (1,2)	
Marcapasos transitorio	0	3 (0,6)	0,805
Balón de contrapulsación	3 (8,1)	3 (0,6)	0,005
Ventilación mecánica invasiva	4 (10,8)	5 (1)	0,001
Ventilación mecánica no invasiva	3 (8,1)	18 (4,6)	0,175
Hipotermia terapéutica	0	1 (0,2)	0,930
Terapia de remplazo renal	0	2 (0,4)	0,865
<b>Tratamientos</b>			
Aspirina	36 (97,3)	471 (95,2)	0,370
Clopidogrel	27 (73)	412 (83,2)	0,179
Ticagrelor	6 (16,2)	62 (12,5)	0,317
Prasugrel	0	0	-
Enoxaparina	22 (59,5)	302 (61)	0,945
Heparina no fraccionada	10 (27)	71 (14,3)	0,034
Bivalirudina	0	0	-
Fondaparinux	10 (27)	105 (21,2)	0,378
Abciximab	0	4 (0,8)	0,586
Inotropos	8 (21,6)	12 (2,4)	0,001
Amiodarona	4 (10,8)	24 (4,8)	0,116
Betabloqueantes	33 (89,2)	385 (77,8)	0,076
Ivabradina	2 (5,4)	22 (4,4)	0,510
Ranolazina	5 (13,5)	21 (4,2)	0,026
Diuréticos	30 (81,1)	242 (48,9)	0,001
IECA <sup>1</sup>	21 (56,8)	276 (55,8)	0,824
ARA II <sup>2</sup>	3 (8,1)	110 (22,2)	0,047
Estatinas	35 (94,6)	450 (90,9)	0,249
IBP <sup>3</sup>	35 (94,6)	447 (90,3)	0,277

<sup>1</sup>IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, <sup>2</sup>ARA 2: Antagonistas del receptor de la Angiotensina II. <sup>3</sup>IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Evolución intrahospitalaria según la presencia de hemorragias mayores

En la **tabla 4** se describen la aparición de complicaciones intrahospitalarias en relación a la presencia de eventos hemorrágicos mayores. Los pacientes que presentaron una hemorragia mayor requirieron más transfusiones sanguíneas durante el ingreso. También se observó una mayor incidencia de infarto, fibrilación auricular y parada cardíaca en este subgrupo, además existía una tendencia hacia una mayor incidencia de bloqueo aurículo-ventricular y a la presencia de *delirium* en pacientes con hemorragia intrahospitalaria. No se observaron diferencias significativas con respecto a la mortalidad hospitalaria, aunque la estancia hospitalaria fue significativamente más prolongada en pacientes con hemorragias mayores.



**Tabla 4.** Eventos clínicos intrahospitalarios en relación a la presencia de eventos hemorrágicos mayores CRUSADE.

	<b>Hemorragia (n=37)</b>	<b>No hemorragia (n=495)</b>	<b>p valor</b>
Necesidad de transfusión	24 (64,9)	6 (12,1)	0,001
Reinfarto	4 (10,8)	16 (3,2)	0,041
Bloqueo aurículoventricular	2 (5,4)	4 (0,8)	0,058
Fibrilación ventricular	2 (5,4)	0	0,005
Fibrilación auricular	10 (27)	42 (8,5)	0,001
Infección	2 (5,4)	34 (6,9)	0,544
Delirio	6 (16,2)	31 (6,3)	0,076
Mortalidad intrahospitalaria	1 (2,7)	11 (2,2)	0,577
Estancia hospitalaria	13 (9-21)	6 (4-9)	0,001

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

### 1.2. Analizar la capacidad predictiva de la valoración geriátrica integral para la predicción de complicaciones hemorrágicas intrahospitalarias en una cohorte de pacientes consecutivos con SCASEST mayores de 80 años.

Tal y como muestra la **tabla 5**, de todos los componentes de la valoración geriátrica, únicamente la comorbilidad (índice de Charlson) se asoció de forma significativa con la incidencia de hemorragias mayores. La asociación entre la comorbilidad (índice de Charlson) y la hemorragia se mantuvo significativa después del ajuste para el score CRUSADE y el resto de los síndromes geriátricos (OR: 1,23, p=0,021).

**Tabla 5.** Asociación de los componentes de la valoración geriátrica con la incidencia de hemorragias mayores CRUSADE.

	OR (95%CI)	p valor
<b>Análisis univariante</b>		
Puntuación <i>CRUSADE</i>	1,03 (1,01-1,06)	0,024
Índice de Charlson	1,21 (1,03-1,42)	0,018
Índice de Barthel	1,00 (0,198-1,02)	0,992
Índice de Lawton-Brody	1,06 (0,91-1,22)	0,465
Test de Pfeiffer	1,06 (0,92-1,21)	0,449
Test de MNA-SF <sup>1</sup>	0,94 (0,81-1,09)	0,401
Fragilidad ( <i>FRAIL</i> )	1,03 (0,81-1,31)	0,822
Test SPPB <sup>2</sup>	0,97 (0,88-1,06)	0,474
<b>Análisis multivariante</b>		
Puntuación <i>CRUSADE</i>	1,03 (1,01-1,07)	0,051
Índice de Charlson	1,23 (1,03-1,48)	0,025
Índice de Lawton Brody	1,12 (0,95-1,31)	0,172

<sup>1</sup>MNA-SF: Mini nutritional short form, <sup>2</sup>SPPB: Short Physical Performance Battery.

1.3. Evaluar, en este grupo de pacientes, la capacidad predictiva incremental de la valoración geriátrica integral sobre el score CRUSADE para la predicción de eventos hemorrágicos intrahospitalarios.

La capacidad del score CRUSADE para predecir la hemorragia mayor fue modesto (AUC 0,64; 95% IC 0,55-0,73). La adición de la comorbilidad a la puntuación CRUSADE mejoró ligeramente la capacidad para predecir hemorragias graves (ABC 0,68; 95% IC: 0,59-0,77; p=0,203). La contribución de la fragilidad, la discapacidad o el riesgo nutricional para predecir los episodios de hemorragia mayor en el hospital fue marginal (tabla 6).

**Tabla 6.** Contribución de los síndromes geriátricos al score CRUSADE para la predicción de eventos hemorrágicos mayores según la definición de CRUSADE.

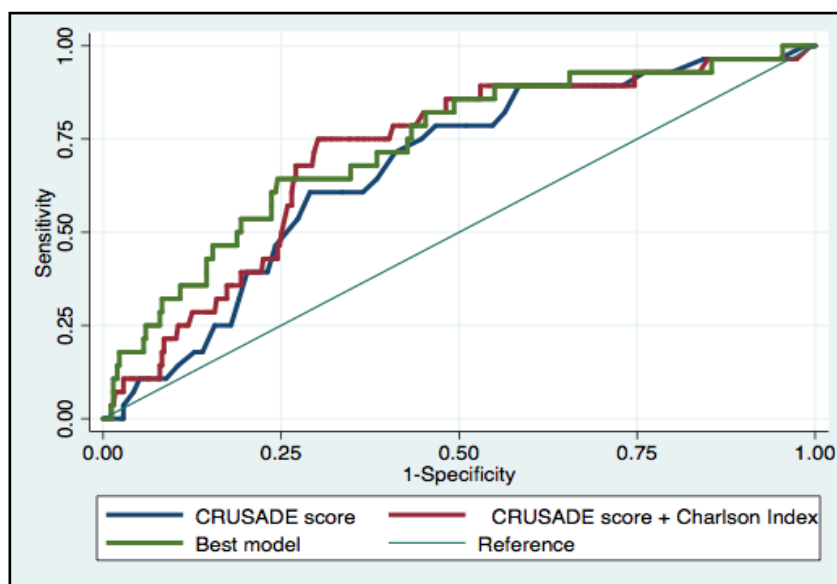
	<b>Predicción de hemorragias mayores (definición de CRUSADE)</b>				
	ABC (95% CI)	HL, p valor	De Long p valor (vs CRUSADE)	NRI (vs CRUSADE)	IDI, p valor (vs CRUSADE)
CRUSADE	0,639 (0,551-0,728)	0,516	-	-	-
CRUSADE+ Charlson	0,678 (0,589-0,767)	0,431	0,213	18,6%	0,0092; 0,076
CRUSADE + Barthel	0,637 (0,549-0,726)	0,209	0,619	2,3%	0,0001; 0,608
CRUSADE + Lawton-Brody	0,668 (0,587-0,748)	0,138	0,538	9,5%	0,0026; 0,322
CRUSADE + Pfeiffer	0,629 (0,540-0,718)	0,782	0,175	4,8%	0,0011; 0,389
CRUSADE + FRAIL	0,636 (0,545-0,728)	0,788	0,616	2,3%	0,0014; 0,298
CRUSADE + SPPB <sup>1</sup>	0,648 (0,551-0,746)	0,366	0,868	0,3%	0,0036; 0,139
CRUSADE + MNA-SF <sup>2</sup>	0,636 (0,544-0,728)	0,225	0,830	9,4%	0,0038; 0,368
Mejor modelo <sup>3</sup>	0,730 (0,633-0,826)	0,758	0,250	22,1%	0,0331; 0,017

\*ABC: Área bajo la curva ROC. HL: Test Hosmer-Lemeshow. NRI: Net reclassification index. IDI: Integrated discrimination improvement.

<sup>1</sup> SPPB: Short Physical Performance Battery, <sup>2</sup> MNA-SF: Mini nutritional short form.

<sup>3</sup> El mejor modelo incluye la puntuación CRUSADE, el índice de Charlson, el índice de Lawton Brody y el test SPPB.

El mejor modelo obtenido incluía el score CRUSADE, la comorbilidad, el índice de Lawton Brody y el test de SPPB (ABC 0,73; 95% IC: 0,63-0,83). Su capacidad predictiva no mostraba diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaba con el modelo que solo incluía el score CRUSADE (**figura 10**).



**Figura 10.** Curvas ROC de los distintos modelos predictivos para la predicción de eventos hemorrágicos intrahospitalarios según la definición CRUSADE.

Al utilizar Net Reclassification Index (NRI) y Integrated Discrimination Improvement (IDI), el modelo que incluía la escala CRUSADE y el índice de Charlson superó al modelo que incluía únicamente la escala CRUSADE, siendo esta diferencia casi significativa. El mejor modelo predictivo superó significativamente al modelo que incluía solo la escala CRUSADE. Los valores de NRI e IDI del resto de los modelos incluidos (discapacidad, fragilidad, riesgo nutricional y deterioro cognitivo) no fueron significativamente distintos del modelo que incluía solo la puntuación CRUSADE (**Tabla 6**).

Del mismo modo, tal y como se puede apreciar en la **tabla 7**, la escala CRUSADE mostró una capacidad deficiente para predecir la hemorragia BARC tipo 3 o 5

(ABC: 0,60; 95 % IC: 0,58-0,71). La adición de comorbilidad al modelo predictivo condujo a una ligera mejoría de la capacidad predictiva (ABC: 0,68; IC del 95%: 0,54 a 0,81;  $p = 0,236$ ). Los valores más altos de ABC se observaron en el modelo que incluía el score CRUSADE, comorbilidad, índice de Lawton-Brody y el test SPPB (ABC: 0,74; IC 95%: 0,62-0,86), pero sin diferencias significativas en comparación con el modelo que incluía solo la escala CRUSADE.

**Tabla 7.** Contribución de los distintos síndromes geriátricos la escala CRUSADE para la predicción de hemorragias tipo 3 o 5 de la escala BARC.

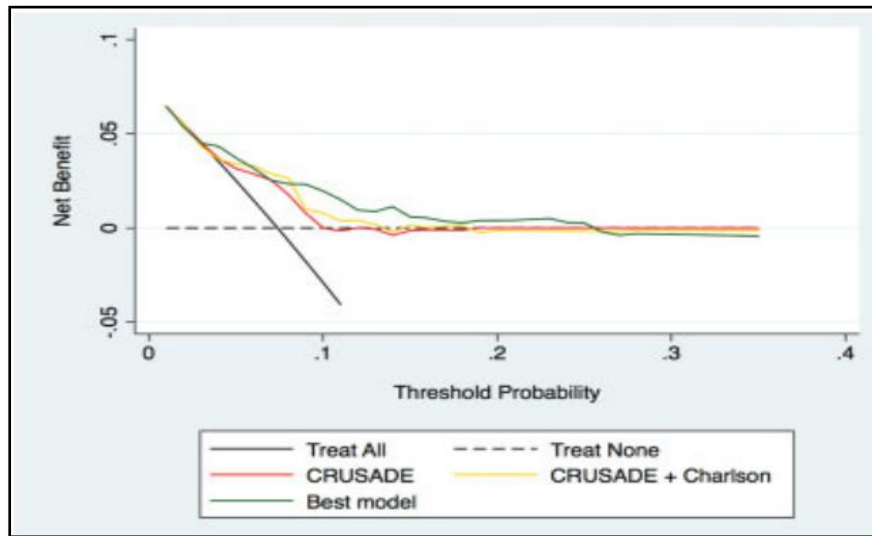
	<b>Predicción de hemorragias mayores (clasificación BARC)</b>				
	ABC (95% CI)	HL, p valor	De Long p valor (vs CRUSADE)	NRI (vs CRUSADE)	IDI, p valor (vs CRUSADE)
CRUSADE	0,595 (0,481-0,709)	0,295	-	-	-
CRUSADE+ Charlson	0,675 (0,542-0,807)	0,254	0,236	6,9%	0,0055; 0,109
CRUSADE + Barthel	0,591 (0,468-0,714)	0,276	0,965	10,6%	0,0001; 0,969
CRUSADE + Lawton-Brody	0,638 (0,545-0,730)	0,295	0,399	12,5%	0,0011; 0,540
CRUSADE + Pfeiffer	0,625 (0,518-0,732)	0,152	0,286	9,1%	0,0005; 0,525
CRUSADE + FRAIL	0,593 (0,447-0,739)	0,528	0,922	3,6%	0,0014; 0,473
CRUSADE + SPPB <sup>1</sup>	0,666 (0,525-0,208)	0,373	0,363	15,1%	0,0031; 0,346
CRUSADE + MNA-SF <sup>2</sup>	0,594 (0,471-0,716)	0,623	0,954	3,9%	0,0007; 0,208
Mejor modelo <sup>a</sup>	0,738 (0,615-0,860)	0,363	0,148	4,4%	0,0269; 0,034

\*ABC: Área bajo la curva ROC. HL: Test Hosmer-Lemeshow. NRI: Net reclassification index. IDI: Integrated discrimination improvement.

<sup>1</sup> SPPB: Short Physical Performance Battery, <sup>2</sup> MNA-SF: Mini nutritional short form.

<sup>a</sup> El mejor modelo incluye la puntuación CRUSADE, el índice de Charlson, el índice de Lawton Brody y el test SPPB.

La **figura 11** muestra el análisis por curvas de decisión. El modelo con el índice Charlson y la escala CRUSADE era ligeramente superior al modelo que incluía solo el score CRUSADE. Esta diferencia fue algo más llamativa para el mejor modelo.



**Figura 11.** Curvas de decisión de los modelos score CRUSADE, índice de Charlson + puntuación CRUSADE y el mejor modelo (incluye score CRUSADE, índice de Charlson, índice de Lawton Brody y el test SPPB) para la predicción de eventos hemorrágicos intrahospitalarios según la definición de CRUSADE.

**Objetivo 2.** Evaluar el impacto clínico de la anemia, dentro de una extensa serie multicéntrica de pacientes no seleccionados con SCA, tratados con ticagrelor o prasugrel (registro RENAMI).

**2.1. Describir la prevalencia de anemia, así como el perfil clínico de los pacientes que la presentan, en una serie de pacientes no seleccionados con SCA incluidos en el registro RENAMI.**

---

Para ello se han utilizado los datos obtenidos en el registro RENAMI previamente mencionado. Se incluyeron un total de 4424 pacientes, de los cuales 921 (20,8%) eran mujeres. La edad promedio de los pacientes era de 60,9 años. La descripción general de la cohorte se muestra en la **Tabla 8**. La prevalencia de diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular fue alta, siendo presentación clínica más común el IAMCEST en 2568 (58%) casos. La mayoría de los pacientes presentaban una función sistólica conservada, y alrededor del 45% de los casos tenían enfermedad multivaso en la coronariografía. De los 4424 pacientes, 2725 fueron tratados con ticagrelor y 1699 con prasugrel al alta hospitalaria. Los pacientes tratados con ticagrelor eran un poco más mayores y tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades como IAM previo, accidente cerebrovascular o neoplasia previa.

**Tabla 8.** Características clínicas basales de los pacientes.

	Toda la cohorte (n= 4424)	Ticagrelor (n=2725)	Prasugrel (n= 1699)	P valor
Edad	60,9 (11,5)	62,3 (12)	58,8 (10)	0,001
Sexo femenino, %	921 (20,8)	655 (24)	266 (15,7)	0,001
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> , %	27,5 (4)	27,1 (4)	28,1 (4)	0,001
Hipertensión arterial, %	2389 (54)	1535 (5,3)	854 (50,3)	0,001
Diabetes Mellitus, %	1323 (29,9)	861 (31,6)	462 (27,2)	0,002
Dislipemia, %	2379 (53,8)	1506 (55,3)	873 (51,4)	0,012
IAM <sup>1</sup> previo (%)	728 (16,5)	497 (18,2)	231 (13,6)	0,001
ICP <sup>2</sup> previa	793 (17,9)	546 (20)	247 (14,5)	0,001
CDAC <sup>3</sup> previa	37 (0,8)	16 (0,6)	21 (1,2)	0,021
Ictus previo	228 (5,2)	200 (7,3)	28 (1,6)	0,001
Sangrado previo	107 (2,4)	75 (2,8)	32 (1,9)	0,067
Neoplasia previa	199 (45)	138 (5,1)	61 (3,6)	0,021
Presentación clínica IAM con elevación ST IAM sin elevación ST Angina inestable	2568 (58) 1454 (32,9) 402 (9,1)	1330 (48,8) 1110 (40,7) 285 (10,5)	1238 (72,9) 344 (20,2) 117 (6,9)	0,001
FEVI <sup>4</sup> (%)	51 (9)	52 (10)	51 (9)	0,027
Anemia	405 (9,2)	180 (6,6)	225 (13,2)	0,001
Creatinina, mg/dL	0,98 (0,5)	1,02 (0,5)	0,92 (0,4)	0,001
Enfermedad multivaso (%)	1991 (45)	1283 (47,1)	708 (41,7)	0,002
Enfermedad de tronco común	353 (8)	216 (7,9)	137 (8,1)	0,870
Valor PRECISE-DAPT	17 (10)	22 (12)	16 (10)	0,001
PRECISE-DAPT ≥25	905 (20,5)	151 (37,3)	754 (18,8)	0,001

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

<sup>1</sup>IAM: Infarto agudo de miocardio, <sup>2</sup>ICP: Intervencionismo coronario percutáneo, <sup>3</sup>CDAC: Cirugía de desviación aorto-coronaria, <sup>4</sup>FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



Un total de 405 pacientes (9,2%) cumplían criterios de anemia. Los pacientes con anemia eran significativamente más mayores, con una mayor proporción de mujeres y una mayor prevalencia de arteriopatía periférica, sangrado previo e insuficiencia renal (**Tabla 9**). La presentación clínica más común en pacientes con anemia fue en forma de IAMCEST. No se observaron diferencias significativas con respecto a la proporción de pacientes con disfunción ventricular izquierda o a la enfermedad coronaria multivaso.

**Tabla 9.** Características clínicas en función de la presencia de anemia.

	<b>Anemia (n=405)</b>	<b>No anemia (n=4019)</b>	<b>p valor</b>
Edad (años, media, DE)	63,7 (11)	60,7 (12)	0,001
Sexo masculino, n (%)	307 (75,8)	3196 (79,5)	0,079
Índice de masa corporal (media, DE)	27,6 (4)	27,5 (4)	0,515
Área de superficie corporal (media, DE)	1,93 (0,2)	1,94 (0,2)	0,230
Hipertensión arterial, n (%)	228 (56,3)	2161 (53,8)	0,331
Diabetes mellitus, n (%)	121 (29,9)	1202 (29,9)	0,990
Tratamiento con insulina, n (%)	14 (3,5)	357 (8,9)	0,001
Dislipemia	179 (44,2)	220 (54,7)	0,001
Fumador activo, n (%)	88 (31,8)	1000 (28,9)	
Ictus previo, n (%)	17 (4,2)	211 (5,3)	0,361
Arteriopatía periférica, n (%)	28 (6,9)	63 (2,9)	0,001
IAM <sup>1</sup> previo, n (%)	71 (17,5)	657 (16,3)	0,540
ICP <sup>2</sup> previa, n (%)	62 (15,3)	731 (18,2)	0,152
CDAC <sup>3</sup> previa, n (%)	86 (21,2)	900 (22,4)	0,593
Sangrado previo, n (%)	17 (4,2)	90 (2,2)	0,014
Neoplasia previa, n (%)	17 (4,2)	182 (4,5)	0,759
Presentación clínica			
IAM <sup>4</sup> con elevación del ST	296 (73,1)	2272 (56,5)	0,001
IAM <sup>4</sup> sin elevación del ST	79 (19,5)	1375 (34,2)	
Angina inestable	30 (7,4)	372 (9,3)	
Killip al ingreso $\geq$ II, n (%)	56 (16,8)	162 (10)	0,004
Hemoglobina al ingreso (media, DE)	11,7 (1)	14,4 (1)	0,001
Aclaramiento de creatinina <60 ml/min, n (%)	83 (20,5)	605 (15,1)	0,004
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo % (media, DE)	50 (9)	51 (9)	0,002
Datos angiográficos			
Trombolisis	10 (2,5)	46 (1,1)	0,023
Acceso radial	270 (66,7)	3106 (77,3)	0,001
Enfermedad de tronco común	10 (2,5)	343 (8,5)	0,001
Enfermedad multivaso (%)	183 (45,2)	1808 (45)	0,902
Revascularización completa	254 (71,5)	2364 (81,3)	0,001

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

<sup>1</sup>IAM: Infarto agudo de miocardio, <sup>2</sup>ICP: Intervencionismo coronario percutáneo, <sup>3</sup>CDAC: Cirugía de desviación aorto-coronaria.

En la **Tabla 10** se describe el manejo terapéutico durante el ingreso en función de la presencia o no de anemia. Los pacientes con anemia presentaban peores tasas de revascularización completa respecto a los pacientes sin anemia. Casi todos los pacientes recibieron tratamiento con doble antiagregación con aspirina y un bloqueador del receptor P2Y12 en el momento del alta. Prasugrel fue administrado con mayor frecuencia que ticagrelor en pacientes con anemia. La proporción de anticoagulantes orales fue muy baja en ambos grupos. Un total de 3629 (82%) pacientes se trataron con doble antiagregación durante al menos 12 meses, y 4126 pacientes (93,3%) recibieron doble terapia antiagregante durante al menos 6 meses.

**Tabla 10.** Patrones de manejo terapéutico durante el ingreso en relación a la presencia o no de anemia.

	<b>Anemia (n=405)</b>	<b>No anemia (n=4019)</b>	<b>p valor</b>
Aspirina	405 (100)	4017 (99,9)	0,653
Ticagrelor	180 (44,4)	2545 (65,3)	0,001
Prasugrel	225 (55,6)	1474 (36,7)	0,001
Warfarina	5 (1,2)	55 (1,4)	
Anticoagulantes de acción directa	0	8 (0,2)	0,369
Betabloqueantes	272 (86,3)	1358 (89)	0,180
ARM <sup>3</sup>	12 (6,3)	60 (6,2)	0,929
Inhibidores de la bomba de protones	139 (51,9)	589 (57,5)	0,097

<sup>1</sup>IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, <sup>2</sup>ARA 2: Antagonistas del receptor de la Angiotensina II. <sup>3</sup>ARM: Antagonistas del receptor mineralcorticoide.

2.2. Analizar el pronóstico en este grupo de pacientes, a través de la incidencia de eventos isquémicos y hemorrágicos, además de la mortalidad global durante el seguimiento.

Los resultados clínicos obtenidos durante el seguimiento en función de la presencia de anemia se muestran en la **Tabla 11**. Los pacientes con anemia presentaron durante el seguimiento una mayor incidencia de todos los episodios BARC, así como hemorragias BARC tipo 3 o 5. Por el contrario, la incidencia de eventos isquémicos (trombosis del stent o reinfarto) no fue significativamente diferente.

**Tabla 11.** Resultados clínicos durante el seguimiento en relación a la presencia de anemia.

	Anemia (n=405)	No anemia (n=4019)	p valor
Todos los sangrados BARC n (%)	30 (7,4)	174 (4,3)	0,005
Sangrados BARC 3/5 n (%)	22 (5,4)	61 (1,5)	0,001
Reinfarto n (%)	12 (3)	121 (3)	0,957
Trombosis stent n (%)	5 (1,2)	41 (1)	0,685
Mortalidad por todas las causas n (%)	23 (5,7)	78 (1,9)	0,001

La incidencia de mortalidad global durante el seguimiento fue significativamente mayor en pacientes con anemia (HR 2,69; IC del 95%: 1,68 a 4,28; p <0,001, **Tabla 12**).

**Tabla 12.** Predictores de mortalidad en el seguimiento (análisis univariante).

	Hazard ratio	95% CI	p valor
Edad	1,04	1,02-1,06	0,001
Sexo femenino	0,88	0,53-1,45	0,614
Índice de masa corporal (media, DE)	1,00	0,96-1,05	0,873
Área de superficie corporal (media, DE)	1,04	0,40-2,71	0,939
Hipertensión, n (%)	1,69	1,12-2,56	0,012
Diabetes, n (%)	1,90	1,28-2,81	0,001
Insulina, n (%)	1,16	0,59-2,32	0,666
Dislipemia	0,84	0,57-1,24	0,376
Fumador activo, n (%)	0,88	0,68-1,13	0,304
Ictus previo, n (%)	1,95	0,98-3,87	0,057
Vasculopatía periférica, n (%)	4,13	2,05-8,31	0,001
Infarto de miocardio previo, n (%)	1,61	1,02-2,53	0,039
ICP previo, n (%)	1,72	1,11-2,67	0,014
Coronariopatía previa, n (%)	1,73	1,14-2,62	0,009
Sangrado previo, n (%)	2,49	1,01-6,12	0,048
Neoplasia previa, n (%)	1,87	0,91-3,84	0,091
Presentación clínica			
IAM <sup>1</sup> con elevación ST	2,74	1,01-7,50	0,066
IAM <sup>1</sup> sin elevación del ST	1,96	0,69-5,58	
Angina inestable	Ref	Ref	
Clase Killip al ingreso >=II, n (%)	2,18	1,71-2,78	0,001
Enfermedad multivaso	1,84	1,23-2,73	0,003
Afectación de tronco común	0,91	0,42-1,96	0,803
Aclaramiento de creatinina <60 ml/min, n (%)	2,94	1,94-4,44	0,001
FEVI <sup>2</sup> (%) (media, SD)	0,94	0,92-0,96	0,001
Anemia	2,69	1,68-4,28	0,001

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

<sup>1</sup> IAM: Infarto agudo de miocardio, <sup>2</sup>FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

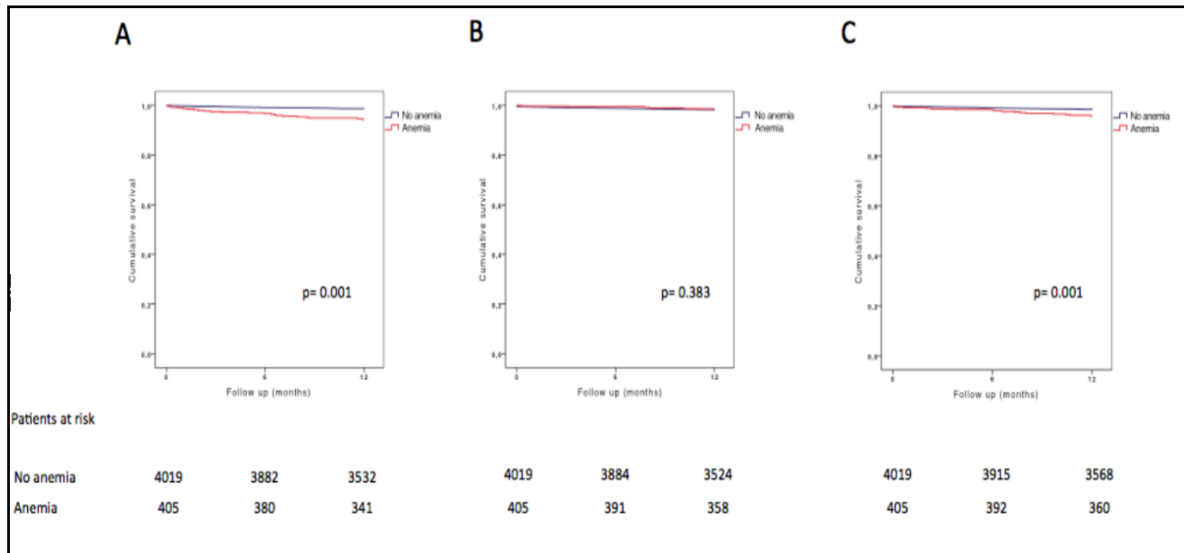
### 2.3 Evaluar la asociación entre la presencia de anemia y la mortalidad durante el seguimiento en esta cohorte.

Como se ha mencionado, el análisis univariado reveló una asociación significativa entre anemia y mortalidad global durante el seguimiento. Después de ajustar los resultados a los posibles factores de confusión, la asociación entre anemia y mortalidad siguió siendo significativa (CR 1,73; IC 95% 1,03-2,91; p 0,022; **Tabla 13**).

**Tabla 13.** Asociación entre anemia y mortalidad (análisis multivariante).

	Hazard ratio (95% CI)	p valor
Anemia	1,73 (1,03-2,91)	0,022
Edad (por año)	1,02 (0,99-1,05)	0,151
Vasculopatía periférica	3,70 (1,79-7,63)	0,001
Sangrado previo, n (%)	1,75 (0,53-5,78)	0,360
Presentación clínica	0,83 (0,52-1,33)	0,438
Aclaramiento de creatinina <60 ml/min,	2,59 (1,38-4,84)	0,003
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	0,94 (0,92-0,97)	0,001
Revascularización completa	0,50 (0,28-0,89)	0,020

La **Figura 12** muestra la incidencia acumulada de eventos BARC 3 o 5 (a), reinfarto o trombosis del stent (b) y muerte por todas las causas (c) en función de la presencia de anemia.



**Figura 12.** Incidencia acumulada de eventos hemorrágicos.

**Objetivo 3.** Evaluar la utilidad de la escala PRECISE-DAPT en una serie de ancianos no seleccionados ingresados por IAMCEST de la práctica clínica habitual.

### **3.1. Describir la aparición de eventos hemorrágicos tras el alta en una población no seleccionada de pacientes ancianos que ingresan por un IAMCEST.**

---

Se incluyeron un total de 208 pacientes, de los cuales 115 (55,3%) eran hombres. La edad media fue de 81,9 +/- 4,5 años. La media de la puntuación del score PRECISE-DAPT fue de 38 (rango 15-83).

Se obtuvo un adecuado seguimiento clínico en 200 pacientes (96,1%). El tiempo medio de seguimiento fue de 861 días (rango intercuartílico 743). Un total de 25 pacientes (12,0%) presentaron eventos hemorrágicos al alta y 49 pacientes (23,6%) fallecieron. Las causas más frecuentes de muerte fueron de origen no cardiológico (34/49; 69,4%), especialmente infecciones (12; 35,3%) y neoplasias (3; 8,8%). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hemorragia fue de 231 días, y 24% de los sangrados ocurrieron dentro de los primeros tres meses tras el alta.

Los pacientes que sufrieron eventos hemorrágicos tenían puntuaciones ligeramente más elevadas en la escala PRECISE-DAPT, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a edad, sexo ni otras características clínicas (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Características clínicas en relación a la aparición de hemorragia tras el alta.

	Toda la cohorte (n=208)	Sangrado (n=25)	No sangrado (n=183)	p valor
Edad	81,9 (5)	82,6 (6)	81,9 (4)	0,538
Sexo masculino	115 (55,3)	16 (64)	99 (54,1)	0,380
Diabetes mellitus	67 (32,2)	5 (20)	62 (33,9)	0,154
Hipertensión arterial	157 (75,5)	19 (76)	138 (75,4)	0,979
Dislipemia	135 (64,9)	13 (52)	122 (66,7)	0,129
Vasculopatía periférica	26 (12,5)	5 (20)	21 (11,5)	0,189
Ictus previo	27 (13)	2 (8)	25 (13,7)	0,390
Sangrado previo	25 (12)	4 (16)	21 (11,5)	0,359
Infarto de miocardio previo	30 (14,4)	6 (24)	24 (13,1)	0,154
Clase Killip al ingreso $\geq 2$	66 (31,7)	6 (24)	60 (32,8)	0,422
Hemoglobina	13,2 (6)	11,6 (2)	13,4 (7)	0,184
Clearance de creatinina	65 (25)	52 (20)	66 (25)	0,422
Recuento de leucocitos al ingreso	12040 (8189)	11526 (3511)	12111 (8690)	0,740
Puntuación <i>PRECISE-DAPT</i>	38 (11)	41(12)	37 (11)	0,088
FEV <sup>1</sup> (%)	47 (10)	45 (11)	48 (10)	0,313
Afectación multivaso	105 (50,5)	14 (56)	91 (49,7)	0,726
Afectación de tronco común	9 (4,3)	3 (12)	6 (3,3)	0,081

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

<sup>1</sup> LVEF: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo,

Los datos referentes a la valoración geriátrica en función de la presencia de eventos hemorrágicos se muestran en la **tabla 15**. No se apreciaron diferencias significativas en la prevalencia de los diferentes componentes de la valoración geriátrica en función de la presencia de hemorragias.



**Tabla 15.** Síndromes geriátricos en relación a la aparición de hemorragias tras el alta.

	Toda la cohorte (n=208)	Sangrado (n=25)	No sangrado (n=183)	p valor
Comorbilidad (Índice Charlson)	1,6 (1,3)	1,8 (1,6)	1,6 (1,3)	0,601
Dependencia (Índice Barthel)				0,444
-Independiente	139 (66,8)	16 (64)	123 (67,2)	
-Dependencia leve	50 (24)	7 (28)	43 (23,5)	
-Dependencia moderada	7 (3,4)	1 (4)	6 (3,3)	
-Dependencia severa	2 (1)	1 (4)	1 (0,5)	
-Completamente dependiente	6 (2,9)	0	6 (3,3)	
Fragilidad (escala FRAIL)				0,741
-No	80 (38,5)	8 (32)	72 (39,3)	
-Pre frágil	90 (43,3)	12 (48)	78 (42,6)	
-Frágil	38 (18,3)	5 (20)	33 (18)	
Deterioro cognitivo (Test Pfeiffer)				0,402
-No	144 (69,2)	18 (72)	126 (68,9)	
-Leve	56 (26,9)	5 (20)	51 (27,9)	
-Severo	8 (3,8)	2 (8)	6 (3,3)	
Riesgo de malnutrición (MNA-SF <sup>1</sup> )	94 (45,2)	13 (52)	81 (44,3)	0,495

Las variables categóricas están expresadas en n (%); las variables cuantitativas están expresadas como media (DE).

<sup>1</sup> MNA-SF: Mini nutritional short form.

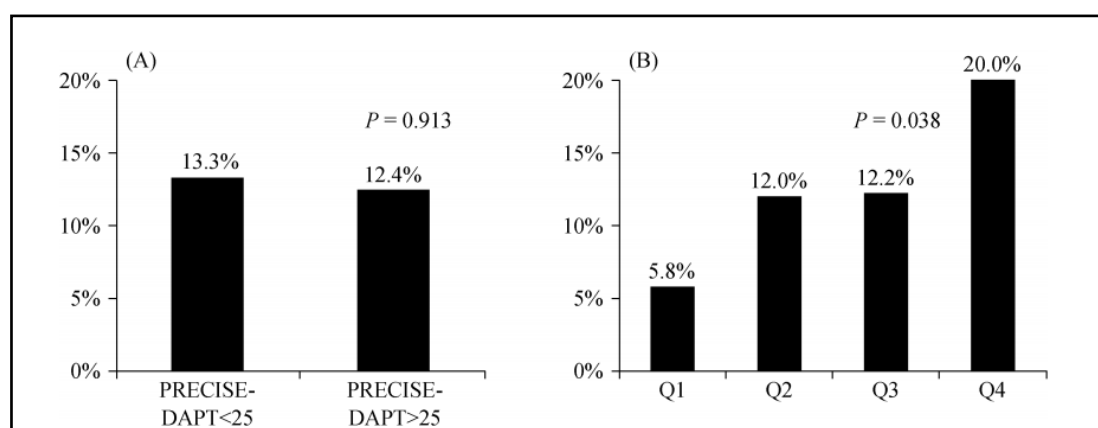
Tampoco apreciaron diferencias significativas en el manejo antitrombótico en función de la presencia de eventos hemorrágicos (**tabla 16**).

**Tabla 16.** Tratamiento antitrombótico en relación a la aparición de hemorragias tras el alta.

	Toda la cohorte (n=208)	Sangrado (n=25)	No sangrado (n=183)	p valor
Aspirina	205 (98,6)	25 (100)	180 (98,4)	0,517
Clopidogrel	183 (88)	24 (96)	159 (86,9)	0,157
Ticagrelor	15 (7,2)	1 (4)	14 (7,7)	0,501
Prasugrel	2 (1)	0	2 (1,1)	0,771
Anticoagulante de acción directa	2 (1)	0	2 (1,1)	0,879
Antivitamina K	4 (1,9)	0	4 (2,2)	0,594

### 3.2. Evaluar la capacidad predictiva de la escala PRECISE-DAPT en la predicción de eventos hemorrágicos al alta en dicha población no seleccionada de pacientes ancianos que ingresan por un SCACEST.

No se observaron diferencias significativas respecto a la incidencia de sangrado al utilizar el punto de corte recomendado (PRECISE-DAPT  $\geq$  25). Sin embargo, al analizar los pacientes por cuartiles PRECISE DAPT se observó un aumento progresivo en la incidencia de hemorragia (**Figura 13**).



**Figura 13.** Proporción de pacientes con eventos hemorrágicos tras el alta hospitalaria. (A) En relación al punto de corte de la puntuación PRECISE DAPT recomendado ( $\geq$  25); y (B): En relación a los cuartiles de los valores de la puntuación PRECISE DAPT observados en la serie de pacientes del registro IFFANIAM.

La puntuación del score PRECISE-DAPT como variable continua mostró una asociación significativa con la incidencia de eventos hemorrágicos al alta [sub-hazard ratio= 1.0, IC del 95%: 1,01–1,05; p 0,049]. La capacidad discriminativa del modelo fue modesta (ABC 0,621, IC del 95%: 0,501–0,741; p 0,062). La utilización de los cuartiles PRECISE-DAPT mejoró significativamente la capacidad predictiva del punto de corte recomendado (NRI 0,174, IDI 0,182; P 0,021).

### 3.3. Determinar qué componentes de la escala PRECISE-DAPT contribuyen en mayor medida en la predicción de eventos hemorrágicos tras un IAMCEST en estos pacientes.

La contribución específica de cada componente de la escala PRECISE-DAPT para predecir los eventos hemorrágicos tras el alta se muestran en la **Tabla 17**. La única variable con una asociación significativa con las hemorragias al alta fue la hemoglobina inicial (sub-hazard ratios 0,77; IC 95%: 0,71–0,83; p 0,001).

**Tabla 17.** Contribución específica de cada componente del score PRECISE-DAPT para la predicción de eventos hemorrágicos clínicamente significativos tras el alta en la serie de pacientes del registro IFFANIAM.

Variable	Sub-hazard ratio (95% IC)	p valor
Edad (Por cada incremento de 10 años)	0,91 (0,32-2,57)	0,853
Hemorragia previa	1,34 (0,48-3,79)	0,582
Recuento de leucocitos	0,99 (0,99-1,00)	0,562
Hemoglobina (Por cada incremento de 1g/dL)	0,77 (0,71-0,83)	0,001
Aclaramiento creatinina (por cada incremento de 10 ml/min)	0,95 (0,82-1,09)	0,445

## VII. DISCUSIÓN

## VII. Discusión (por objetivos)

**Objetivo 1. Analizar del impacto de la valoración geriátrica integral (discapacidad, comorbilidad, fragilidad, estado cognitivo, riesgo nutricional) en la predicción de eventos hemorrágicos durante la hospitalización en una serie de pacientes consecutivos mayores de 80 años con SCASEST ingresados en hospitales de diferente complejidad de todo el territorio español.**

---

Los pacientes ancianos con SCA presentan un riesgo elevado de complicaciones isquémicas y hemorrágicas, por lo que la predicción del riesgo hemorrágico en este escenario es de gran relevancia. Las herramientas pronósticas recomendadas muestran un rendimiento subóptimo en pacientes de edad avanzada. Durante la última década el estudio de la fragilidad y otros síndromes geriátricos ha suscitado un interés creciente, habiéndose especulado que este tipo de variables podría tener una contribución relevante en la predicción del riesgo hemorrágico en el SCA.

En una contribución interesante, Alonso Salinas et al [29] analizaron la asociación entre la fragilidad y el sangrado en 190 pacientes de 75 años ingresados por infarto de miocardio tipo 1. La fragilidad se midió durante las primeras 48 horas de ingreso mediante el índice SHARE-FI. El sangrado mayor se definió como hemorragia intracraneal, disminución de la hemoglobina de 3 g/dL o sangrado que requiriese transfusión o cirugía. Un total de 33 pacientes presentaron sangrado mayor a los 30 días. Los autores describieron una asociación significativa entre la fragilidad y el sangrado, independientemente de la edad cronológica. En un subestudio del ensayo TRILOGY [26], la fragilidad aplicando los criterios de Fried no se asoció significativamente con el sangrado a los 30 meses en pacientes con SCA de 65 años o más que se sometieron a tratamiento conservador. En nuestro conocimiento ningún otros estudio ha analizado la asociación entre la fragilidad y otros síndromes geriátricos y el riesgo hemorrágico en el anciano con SCA.

La comorbilidad fue el único componente de la evaluación geriátrica que se asoció con la incidencia de hemorragias en la serie del registro LONGEVO. En contraste, la incidencia de sangrado no fue significativamente distinta según el grado de fragilidad. Algunas diferencias entre los pacientes incluidos en el registro y las poblaciones de los otros estudios podrían explicar estos hallazgos diferentes, como un menor grado de comorbilidad en los pacientes incluidos en el registro LONGEVO, la utilización de diferentes definiciones de sangrado y diferentes herramientas para la valoración de la fragilidad. Además, el menor porcentaje de pacientes frágiles sometidos a una estrategia invasiva durante el ingreso (65.5 vs. 80.8%) podría asimismo haber afectado las tasas de sangrado en los pacientes del registro.

Los datos de esta serie muestran una notable asociación entre comorbilidad y sangrado. El Índice de Charlson se ha asociado con la incidencia de hemorragias en pacientes sometidos a ICP [64] así como en otros contextos clínicos [65]. Algunos de los componentes del Índice de Charlson son predictores bien establecidos de hemorragia (neoplasia, insuficiencia renal, enfermedad hepática). Además, se ha descrito sistemáticamente un alto grado de solapamiento entre la comorbilidad, la fragilidad y otros síndromes geriátricos [65]. En nuestra opinión, la asociación entre la fragilidad y la incidencia de hemorragias previamente descritas [29] podría explicarse en parte por el mayor grado de comorbilidad en los pacientes frágiles.

La contribución general de una evaluación geriátrica integral para predecir el sangrado mayor intrahospitalario en nuestra serie fue modesta. Los datos de nuestra serie no respaldan el uso de rutina de la fragilidad y otras variables relacionadas con el envejecimiento para la estratificación del riesgo hemorrágico en este escenario clínico.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. El tamaño de la muestra de nuestra serie fue modesto y el número de eventos hemorrágicos intrahospitalarios fue relativamente pequeño. Además, dada su naturaleza observacional no se puede descartar la presencia de sesgo de selección y factores de confusión no medidos, como la información sobre cambio entre los fármacos antitrombóticos no registrados. Por lo

tanto, estos hallazgos deben ser validados en estudios de mayor tamaño muestral con diferentes perfiles de población y distintos patrones de tratamiento.

A pesar de estas limitaciones, este estudio aporta información interesante y novedosa sobre el potencial papel de la valoración geriátrica en la evaluación del riesgo hemorrágico en este contexto clínico. La mejoría en el manejo clínico de estos pacientes podría contribuir a la mejora del pronóstico, de la calidad de vida y a un uso más racional de los recursos sanitarios.

**Objetivo 2. Evaluar el impacto clínico de la anemia, como comorbilidad frecuente en los pacientes que la presentan, dentro de una extensa serie multicéntrica de pacientes no seleccionados con SCA, tratados con ticagrelor o prasugrel (registro RENAMI).**

---

La anemia es una comorbilidad frecuente en el SCA, y está fuertemente asociada con una mayor mortalidad y morbilidad en este contexto y también en otras enfermedades. La mayoría de los registros muestran consistentemente que los pacientes con anemia y SCA son mayores y tienen un mayor grado de comorbilidades. Además, debido a su mayor riesgo de hemorragia, estos pacientes suelen ser tratados de forma conservadora y tienen una menor probabilidad de recibir fármacos antitrombóticos potentes y de someterse a una angiografía coronaria. Por lo tanto, es evidente que existe una falta de información sobre los pacientes con anemia tratados con prasugrel o ticagrelor.

En nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa las características y resultados clínicos de los pacientes con SCA y anemia tratados con ticagrelor o prasugrel. Los resultados del registro muestran que la prevalencia de anemia fue menor que la observada en la mayoría de las series de pacientes con SCA. De forma concordante con estudios previos, los pacientes con anemia eran mayores y tenían una mayor prevalencia de comorbilidades como vasculopatía periférica, insuficiencia renal y hemorragia previa. Sin embargo, los pacientes anémicos de esta serie tenían una

prevalencia similar de diabetes, ictus previo o neoplasia en comparación con los pacientes sin anemia. Estos hallazgos podrían deberse a la selección previa de pacientes para el tratamiento con inhibidores potentes de P2Y12, por lo que requieren validación en otras series.

La asociación entre anemia y mortalidad en pacientes con SCA está bien establecida. Como se describió anteriormente, los pacientes anémicos de esta serie presentaban una tasa de mortalidad de hasta 3 veces mayor durante el seguimiento. Al menos parte de este aumento en la tasa de mortalidad podría atribuirse a su edad más avanzada y a la mayor proporción de comorbilidades. Sin embargo, después de ajustar por potenciales confusores, esta asociación siguió siendo significativa.

Por otro lado, la mayoría de los autores han descrito una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA y anemia, habiéndose sugerido como potenciales mecanismos la reducción del aporte de oxígeno al miocardio, así como el aumento en la demanda de oxígeno miocárdico por una mayor frecuencia cardíaca. Además, se ha sugerido una menor respuesta a los fármacos antiplaquetarios en los pacientes con anemia. A pesar de todo ello, la tasa de eventos isquémicos no fue significativamente distinta en los pacientes con anemia en esta serie. Ello podría deberse a una similar extensión de la enfermedad coronaria entre ambos subgrupos. A pesar de ello, la revascularización fue con menor frecuencia completa en los pacientes con anemia. Por ello el efecto protector de prasugrel o ticagrelor podría haber sido mayor en estos pacientes.

Finalmente, la anemia se ha descrito de forma consistente como un potente predictor de sangrado. Esta es probablemente una de las principales razones por las que a los pacientes con anemia no reciben de manera habitual los fármacos inhibidores P2Y12 más potentes en la práctica clínica diaria. Los pacientes con anemia de esta serie tenían un perfil de riesgo hemorrágico claramente más alto (el valor de la puntuación PRECISE-DAPT fue  $\geq 25$  en más del 37% de estos pacientes). A pesar de esto, la incidencia de hemorragias mayores durante el seguimiento fue aceptable en los pacientes con anemia. En nuestra opinión, estos datos apoyan el uso cuidadoso de



inhibidores del P2Y12 más potentes en los pacientes con elevado riesgo isquémico, a pesar de la presencia de anemia.

Este estudio tiene varias limitaciones, como el moderado tamaño de los subgrupos y el limitado número de eventos. Además, se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que no se puede descartar la presencia de sesgo de selección y factores de confusión no medidos. Finalmente, variables relevantes como la etiología de la anemia y las causas de mortalidad no estaban disponibles en una proporción significativa de pacientes. Por todo ello, este estudio debe ser considerado como generador de hipótesis y estos hallazgos deben ser validados en estudios más extensos.

### **Objetivo 3. Evaluar la utilidad de la escala PRECISE-DAPT en una serie de ancianos no seleccionados ingresados por IAMCEST de la práctica clínica habitual.**

---

Las escalas de riesgo hemorrágico recomendadas en los pacientes con SCA se desarrollaron a partir de ensayos clínicos que contaban con una baja representación de pacientes mayores. Esta es, probablemente, una de las principales razones que justifican una menor capacidad predictiva de estas escalas en pacientes ancianos [45]. De la misma forma, la puntuación PRECISE-DAPT se desarrolló a partir de una serie de 8 ensayos clínicos aleatorizados, los pacientes incluidos tenían una edad media de 60 a 65 años [66]. Las recomendaciones actuales sugieren valorar un enfoque antitrombótico más conservador en pacientes con un valor de puntuación de PRECISE-DAPT  $\geq 25$  [53].

Cabe reseñar la importante contribución de la variable edad a la puntuación PRECISE-DAPT, de manera que una edad de 75 años o más en un paciente otorga 12 puntos en la escala. Por ello, la gran mayoría de los pacientes de edad avanzada tendrán valores PRECISE-DAPT  $\geq 25$ . En nuestra serie el 92,6% de los pacientes incluidos estaban por encima de dicho umbral, en contraste con la serie del PRECISE-DAPT original en la que sólo alrededor del 25% de los casos tenían puntuaciones  $\geq 25$ .

Estos datos sugieren que el punto de corte >25 podría no ser el enfoque más óptimo en personas de edad avanzada, más aún teniendo en cuenta su mayor riesgo trombótico habitual (mayor prevalencia de diabetes, vasculopatía periférica, coronariopatía extensa o afectación de tronco común). La utilización de otros puntos de corte en el paciente anciano podría probablemente ser un enfoque más racional para predecir el riesgo hemorrágico en este escenario.

Por otro lado, como se ha descrito previamente existe cierta controversia sobre el rol de la evaluación geriátrica integral en la predicción de eventos hemorrágicos en pacientes ancianos con SCA. Ningún estudio ha evaluado el rol de la fragilidad y otras variables asociadas al envejecimiento en la predicción de eventos hemorrágicos tras el alta hospitalaria en pacientes con SCA. La fragilidad y otros síndromes geriátricos no se asociaron de forma significativa con la incidencia de hemorragias tras el alta en este estudio.

Finalmente, la hemoglobina basal fue el único componente de la escala PRECISE-DAPT que mostró una asociación significativa con el sangrado post alta en este estudio. La ausencia de asociación de la variable edad podría haberse debido a la selección de pacientes de 75 años o más, reduciendo así la variabilidad de los pacientes con respecto a este parámetro y conllevando una reducción de la capacidad predictiva de la puntuación PRECISE-DAPT en este conjunto de pacientes. Por otro lado, se han descrito cambios significativos de la magnitud de la asociación entre conocidos predictores y la tasa de sangrado en pacientes de edad avanzada con SCA [67]. Estos datos deben, sin embargo, ser interpretados con cautela, dado el escaso número de eventos observados en este estudio.

Este estudio tiene algunas limitaciones, como su moderado tamaño muestral, el número relativamente escaso de eventos y la muy escasa utilización del ticagrelor. Además, la información sobre la duración del tratamiento antiagregante no estaba disponible, y la definición de sangrado fue diferente de la clasificación de sangrado TIMI utilizado en la publicación original. Finalmente, estos datos proceden de un solo centro,

por lo que nuestros resultados deben ser validados en series más amplias con diferente perfil clínico y manejo terapéutico.

A pesar de estas limitaciones, estos datos muestran la necesidad de adaptación de la puntuación PRECISE-DAPT a los pacientes ancianos no seleccionados con SCA atendidos en nuestra práctica clínica habitual.

## VIII. CONCLUSIONES

## VIII. Conclusiones (por objetivos)

**Objetivo 1.** Analizar del impacto de la valoración geriátrica integral (discapacidad, comorbilidad, fragilidad, estado cognitivo, riesgo nutricional) en la predicción de eventos hemorrágicos durante la hospitalización en una serie de pacientes consecutivos mayores de 80 años con SCASEST ingresados en hospitales de diferente complejidad de todo el territorio español.

-Los pacientes del registro presentaban una prevalencia considerable de síndromes geriátricos y un perfil de alto riesgo hemorrágico. A pesar de ello, presentaron una incidencia razonable de hemorragias mayores durante la hospitalización.

-La comorbilidad fue el único componente de la valoración geriátrica con asociación significativa con la aparición de hemorragias mayores intrahospitalarias.

-La escala de riesgo hemorrágico CRUSADE presenta una capacidad subóptima para predecir las hemorragias mayores durante la hospitalización en los pacientes incluidos en el estudio. La contribución global de la valoración geriátrica a esta capacidad predictiva fue modesta.

**Objetivo 2.** Evaluar el impacto clínico de la anemia, como comorbilidad frecuente en los pacientes que la presentan, dentro de una extensa serie multicéntrica de pacientes no seleccionados con SCA, tratados con ticagrelor o prasugrel (registro RENAMI).

-Casi uno de cada 10 pacientes con SCA tratados con prasugrel o ticagrelor en este estudio presentaba anemia. Los pacientes anémicos tenían una prevalencia similar de comorbilidades como diabetes, el ictus previo o neoplasias, en comparación con los pacientes sin anemia.

-Los pacientes con anemia presentaron durante el seguimiento una tasa similar de eventos isquémicos y una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en comparación con los pacientes sin anemia. A pesar de ello, a pesar de su perfil de mayor riesgo hemorrágico, la incidencia de hemorragias mayores fue aceptable en este subgrupo.

-Los pacientes anémicos incluidos en el registro presentaron una tasa de mortalidad de hasta 3 veces mayor a la de los pacientes sin anemia durante el seguimiento. El análisis ajustado reveló una asociación independiente entre anemia y mortalidad en este escenario.

**Objetivo 3.** Evaluar la utilidad de la escala PRECISE-DAPT en una serie de ancianos no seleccionados ingresados por IAMCEST de la práctica clínica habitual.

-El 12% de los pacientes ancianos con IMCEST incluidos en esta serie presentaron hemorragias clínicamente relevantes durante el seguimiento. Los pacientes que sufrieron eventos hemorrágicos tenían puntuaciones más elevadas en el score PRECISE-DAPT, sin apreciarse diferencias significativas en edad, sexo, características clínicas o síndromes geriátricos.

-La capacidad de la escala PRECISE-DAPT como variable continua para predecir hemorragias más allá del alta fue discreta. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de sangrado al utilizar el punto de corte recomendado (PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ), aunque sí con los cuartiles observados en esta serie. El uso de diferentes puntos de corte en el anciano con SCA podría ser un enfoque adecuado para predecir el sangrado en estos pacientes.

-La hemoglobina basal fue el único componente de la escala PRECISE-DAPT con asociación significativa con la incidencia de sangrado post alta.



## IX. BIBLIOGRAFÍA



## IX. Bibliografía

- [1] Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 472-81.
- [2] Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muñiz J, Vega S, López I et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC Public Health*. 2009; 9: 360.
- [3] Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2017; 00:1–66.
- [4] Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2016; 37: 267–315.
- [5] Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001; 286: 708–713.
- [6] Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, Barron HV, Radford MJ, Parsons LS et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. *Am Heart J*. 2003; 146: 839–847.
- [7] Kragholm K, Kristin Newby L, et al. Trends in Enrollment, Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes According to Age in Non–ST-Segment–Elevation Acute Coronary Syndromes Clinical Trials. *Circulation*. 2016;133:1560-1573.
- [8] Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment–elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115: 2570-89.
- [9] Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L et al. After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1057–1065.

- [10] Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-383.
- [11] Sanchis J, Soler M, et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med.* 2019; Jan 31 pii: S0953-620530042-1.
- [12] Nuñez J, Nuñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, et al. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:842-9.
- [13] Khandelwal D, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16:732–735.
- [14] Decourcelle V, Maréchaux S, Pinçon C, Barrailler S, Le Jemtel T, Ennezat P. Impact of functional decline on outcome in elderly patients with acute coronary syndromes. *Journal of Critical Care.* 2013; 22:e1-e11.
- [15] Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE et al. Frailty: Toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9: 71e72.
- [16] Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H et al. The I.A.N.A. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12: 29e37.
- [17] Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14: 392–7.
- [18] Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013; 381: 752–62.
- [19] Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in older persons. *Clin Geriatr Med.* 2017; 33: 293-303.
- [20] Gharacholou SM, Roger VL, Lennon RJ, Rihal CS, Sloan JA, Spertus JA et al. Comparison of frail patients versus nonfrail patients  $\geq 65$  years of age undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 1569-75.
- [21] Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, Hatem E, Parviz Y, Richardson Jet al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart.* 2015; 2(1).

- [22] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011; 124: 2397-2404.
- [23] Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E et al. MASCARA study research team. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 803-16.
- [24] Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1610-5.
- [25] Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014; 168: 784-91.
- [26] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. TRILOGY ACS investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1297–1309.
- [27] White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD et al. TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016; 5: 231-42.
- [28] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Sep; 5:434-40.
- [29] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 590–593.
- [30] Dodson JA, Arnold SV, Gosch KL et al. Slow gait speed and risk of mortality or hospital readmission after myocardial infarction in the translational research investigating underlying disparities in recovery from acute myocardial infarction: patients' health status registry. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64: 596-601.

- [31] Núñez J, Ruiz V, Bonanad C et al. Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non ST-segment acute coronary syndrome: The role of frailty. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 456-458.
- [32] Blanco S, Ferrières J, Bongard V et al. Prognosis impact of frailty assessed by the Edmonton Frail Scale in the setting of acute coronary syndrome in the elderly. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 933-939.
- [33] Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C et al. Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92: 934-939.
- [34] González-Ferrer JJ, García-Rubira JC, Vivas D, Núñez I, Carda R, Fuentes-Ferrer M, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Pronóstico intrahospitalario de la hemoglobina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:945-52.
- [35] Willis P, Voeltz MD. Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009; 104. 34C-8C.
- [36] Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2013;165:143–53. e5.
- [37] Doktorova M, Motovska Z. Clinical review: bleeding - a notable complication of treatment in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, classification, impact on prognosis, and management. *Crit. Care.* 2013;17:239.
- [38] Manoukian SV. Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST- segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:9C-15C.
- [39] Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815-1823.
- [40] OASIS 5 Investigators. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009; 30:655-661.
- [41] 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 J Cardiol.* 2014;6:1140-1148.

[42] Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:814-823.

[43] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, 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 :1873–1882.

[44] Faustino A, Mota P, Silva J; Researchers from the National Registry of Acute Coronary Syndromes, Portuguese Cardiology Society. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol.* 2014; 33: 617–627.

[45] Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:463–470.

[46] Kazi DS, Leong TK, Chang TI, Solomon MD, Hlatky MA, Go AS. Association of spontaneous bleeding and myocardial infarction with long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1411–1420.

[47] Raposeiras, R, Ariza-Solé A. Novedades en la evaluación del riesgo hemorrágico del paciente con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2017; 17: 16-23.

[48] Garay A, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Cequier A. Predicción del riesgo hemorrágico a medio plazo tras un síndrome coronario agudo: una asignatura pendiente. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69: 527-9.

[49] Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2224-2234.

[50] Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2016; 315: 1735-1749.

[51] Raposeiras-Roubín S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleemACS score. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 10-15.

[52] Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017; 389: 1025-1034.

[53] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) ; ESC National Cardiac Societies . 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018 Jan 14; 39: 213-260.

[54] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ 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.

[55] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011; 123: 2736–2747.

[56] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J.* 1965; 14: 61e65.

[57] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and 75 instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9: 179e186.

[58] Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975; 23: 433–441.

[59] Morley JE. Frailty: a time for action. *Eur Geriatr Med.* 2013; 4: 215–6.

[60] Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16: 601–8.

[61] Guralnik JM, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994; 49:M85–94.

[62] Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56A: M366–M372.

[63] Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005 Oct 24; 165: 2214-20.

[64] Urban P, Abizaid A, Banning A, et al; e-SELECT Investigators. Stent thrombosis and bleeding complications after implantation of sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population: a report from the e-SELECT (Multi-Center Post-Market Surveillance) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57: 1445–1454.

[65] Rikala M, Kastarinen H, Tiittanen P, Huupponen R, Korhonen MJ. Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators - a cohort study in Finland. *Clin Epidemiol* 2016;8:23–35 38 Wierzchowski P, Dabrowiecki S, Szczesny W, Szymtkowski J. Nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding - risk factors and the value of emergency endoscopy. *Arch Med Sci.* 2013; 9: 843–848.

[66] Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017 Mar 11; 389:1025-1034

[67] Garay A, Ariza-Solé A, Formiga F, et al. Prediction of postdischarge bleeding in elderly patients with acute coronary syndromes: insights from the BleemACS registry. *Thromb Haemost.* 2018; 118: 929–938.

## X. APÉNDICES



## X. Apéndices

### Apéndice 1. Índice de Barthel.

<b>Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria) (versión original)</b>	
<p><b>Alimentación</b></p> <p>10 Independiente: capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo.</p> <p>5 Necesita ayuda: por ejemplo, para cortar, extender la mantequilla, etc.</p> <p>0 Dependiente: necesita ser alimentado.</p> <hr/> <p><b>Lavado (baño)</b></p> <p>5 Independiente: capaz de lavarse entero; puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja por todo el cuerpo. Incluye entrar y salir de la bañera sin estar una persona presente.</p> <p>0 Dependiente: necesita alguna ayuda.</p> <hr/> <p><b>Vestido</b></p> <p>10 Independiente: capaz de ponerse, quitarse y fijar la ropa. Se ata los zapatos, abrocha los botones, etc. Se coloca el braguero o el corsé si lo precisa.</p> <p>5 Necesita ayuda: pero hace al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.</p> <p>0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.</p> <hr/> <p><b>Aseo</b></p> <p>5 Independiente: realiza todas las tareas personales (lavarse las manos, la cara, peinarse, etc.). Incluye afeitarse y lavarse los dientes. No necesita ninguna ayuda. Incluye manejar el enchufe si la maquinilla es eléctrica.</p> <p>0 Dependiente: necesita alguna ayuda.</p> <hr/> <p><b>Deposición</b></p> <p>10 Continente, ningún accidente: si necesita enema o supositorios se arregla por sí solo.</p> <p>5 Accidente ocasional: raro (menos de una vez por semana), o necesita ayuda para el enema o los supositorios.</p> <p>0 Incontinente.</p> <hr/> <p><b>Micción</b></p> <p>10 Continente, ningún accidente: seco día y noche. Capaz de usar cualquier dispositivo (catéter). Si es necesario, es capaz de cambiar la bolsa.</p> <p>5 Accidente ocasional: menos de una vez por semana. Necesita ayuda con los instrumentos.</p> <p>0 Incontinente.</p>	<p><b>Retrete</b></p> <p>10 Independiente: entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte.</p> <p>5 Necesita ayuda: necesita ayuda para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse.</p> <p>0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.</p> <hr/> <p><b>Traslado sillón-cama</b></p> <p>15 Independiente: no necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente.</p> <p>10 Mínima ayuda: incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física (p. ej., la ofrecida por el cónyuge).</p> <p>5 Gran ayuda: capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama.</p> <p>0 Dependiente: necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.</p> <hr/> <p><b>Deambulaci3n</b></p> <p>15 Independiente: puede usar cualquier ayuda (pr3tesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50 m o equivalente sin ayuda o supervisi3n.</p> <p>10 Necesita ayuda: supervisi3n f3sica o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m.</p> <p>5 Independiente en silla de ruedas: propulsa su silla de ruedas al menos 50 m. Gira esquinas solo.</p> <p>0 Dependiente: requiere ayuda mayor.</p> <hr/> <p><b>Escalones</b></p> <p>10 Independiente: capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisi3n, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo.</p> <p>5 Necesita ayuda: supervisi3n f3sica o verbal.</p> <p>0 Dependiente: necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones.</p>

## Apéndice 2. Índice de Lawton.

Anotar, con la ayuda del cuidador principal, cuál es la situación concreta personal del paciente, respecto a estos 8 ítems de actividad instrumental de la vida diaria	
Escala de actividad instrumental de la vida diaria	Puntos
Capacidad para usar el teléfono:	
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
No utiliza el teléfono	0
Hacer compras:	
Realiza todas las compras necesarias independientemente	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0
Necesita ir acompañado para realizar cualquier compra	0
Totalmente incapaz de comprar	0
Preparación de la comida	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
Cuidado de la casa:	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de casa	1
No participa en ninguna labor de la casa	0
Lavado de la ropa:	
Lava por sí solo toda su ropa	1
Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
Uso de medios de transporte:	
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Utiliza el taxi o el automóvil sólo con ayuda de otros	0
No viaja	0
Responsabilidad respecto a su medicación:	
Es capaz de tomar su medicación a la hora y dosis correctas	1
Toma su medicación si la dosis es preparada previamente	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
Manejo de sus asuntos económicos:	
Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos, etc.	1
Incapaz de manejar dinero	0
Total	
Máxima dependencia: 0 puntos ..... 8 puntos: Independencia total.	

## Apéndice 3. Test de Pfeiffer.

	Acierto	Error
1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (mes, día y año)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Cuál es su número de teléfono? ¿Cuál es su dirección? (si no tiene teléfono)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Qué edad tiene usted?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Cómo se llama el rey de España?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Quién mandaba en España antes del Rey?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Diga el nombre y los apellidos de su madre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Restar de 3 en 3 a partir de 20?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0-2 errores: normal.  
3-7 errores: deterioro mental leve-moderado.  
8-10 errores: deterioro mental severo.

Con baja escolarización se permite un error más.  
Con estudios superiores se contabiliza con un error menos.

## Apéndice 4. Escala FRAIL.

**Escala FRAIL (fragilidad= 3 o más de los siguientes 5 puntos)****1: Fatigue (Fatiga):**

-se siente cansado la mayor parte del tiempo?? Si No

**2: Resistance (Resistencia)**

-puede subir un piso de escaleras sin hacer pausas sin ayuda?? Si No

**3: Ambulance (Deambulación)**

-es capaz de caminar 100 metros sin hacer pausas sin ayuda?? Si No

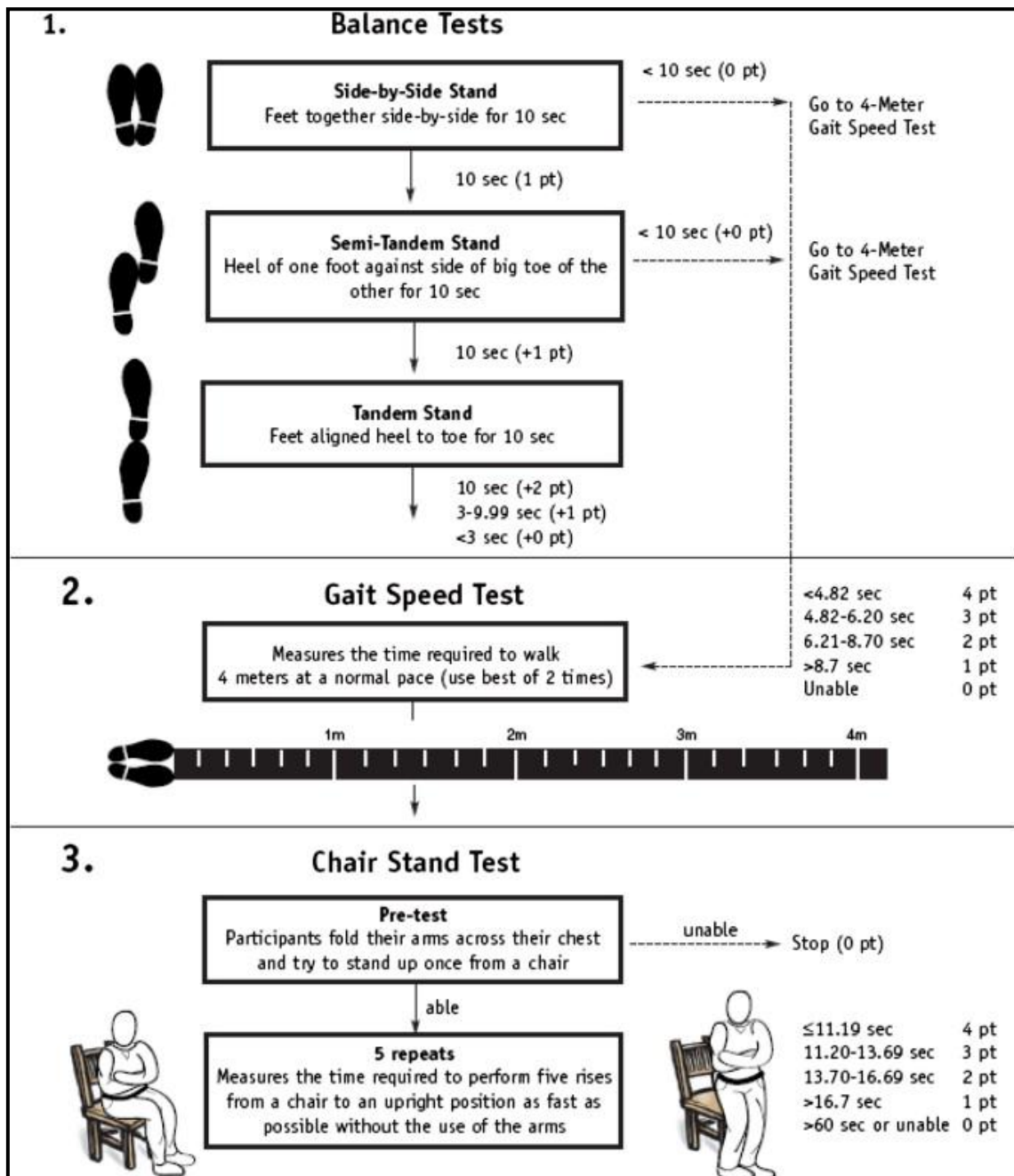
**4: Illness (Enfermedad) (más de 5 de los siguientes:) Si No**

-artritis, diabetes, angina/infarto, hipertensión, AVC, asma, bronquitis crónica, enfisema, osteoporosis, cáncer colorrectal, cáncer cutáneo, depresión/ansiedad, demencia, úlceras en piernas

**5: Loss of weight (pérdida de peso)**

-pérdida de peso &gt;5% en el último año Si No

Apéndice 5. Short Physical Performance Status.



## Apéndice 6. Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF).

TEST DE CRIBAJE		
PREGUNTAS	RESPUESTAS	PUNTOS
A. ¿Ha perdido el apetito? ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?	0	Anorexia grave
	1	Anorexia moderada
	2	Sin anorexia
B. Pérdida reciente de peso (< 3 meses)	0	Pérdida de peso > 3 kg
	1	No lo sabe
	2	Pérdida de peso entre 1 y 3kg
	3	No ha habido pérdida de peso
C. Movilidad	0	De la cama al sillón
	1	Autonomía en el interior
	2	Sale del domicilio
D. ¿Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos tres meses?	0	Si
	1	No
E. Problemas neuropsicológicos	0	demencia o depresión grave
	1	demencia o depresión moderada
	2	sin problemas psicológicos
F. Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla) <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup> )	0	IMC < 19
	1	19 < ó = IMC < 21
	2	21 < ó = IMC < 23
	3	IMC > ó = 23
<b>Puntuación Total (Cribaje)</b>		



## Apéndice 7. Índice de Charlson.

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

# Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry

Albert Ariza-Solé, MD, PhD<sup>1</sup> Carme Guerrero, MD,<sup>1</sup> Francesc Formiga, MD, PhD<sup>1</sup> Jaime Aboal, MD<sup>2</sup>  
 Emad Abu-Assi, MD, PhD<sup>3</sup> Francisco Marín, MD, PhD<sup>4</sup> Héctor Bueno, MD, PhD<sup>5</sup> Oriol Alegre, MD<sup>1</sup>  
 Ramón López-Palop, MD, PhD<sup>6</sup> María T. Vidán, MD, PhD<sup>7</sup> Manuel Martínez-Sellés, MD, PhD<sup>7</sup>  
 Pablo Díez-Villanueva, MD, PhD<sup>8</sup> Pau Vilardell, MD<sup>2</sup> Alessandro Sionis, MD<sup>9</sup> Miquel Vives-Borrás, MD<sup>9</sup>  
 Juan Sanchís, MD, PhD<sup>10</sup> Jordi Bañeras, MD, PhD<sup>11</sup> Agnès Rafecas, MD<sup>11</sup> Cinta Llibre, MD<sup>12</sup>  
 Javier López, MD, PhD<sup>13</sup> Violeta González-Salvado, MD<sup>14</sup> Àngel Cequier, MD, PhD<sup>1</sup> *On Behalf of the  
 LONGEVO-SCA Registry Investigators*

<sup>1</sup>Cardiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Cardiology Department, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, Spain

<sup>3</sup>Cardiology Department, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain

<sup>4</sup>Cardiology Department, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, CIBERCV, Murcia, Spain

<sup>5</sup>Cardiology Department, Hospital Doce de Octubre, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain

<sup>6</sup>Cardiology Department, Hospital Universitario San Juan, Alicante, Spain

<sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Universidad Complutense, Universidad Europea, Madrid, Spain

<sup>8</sup>Cardiology Department, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

<sup>9</sup>Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>10</sup>Cardiology Department, Hospital Clínico de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, CIBER CV, Valencia, Spain

<sup>11</sup>Cardiology Department, Hospital de la Vall d'Hebron, CIBER CV, Barcelona, Spain

<sup>12</sup>Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

<sup>13</sup>Cardiology Department, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>14</sup>Cardiology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

**Address for correspondence** Albert Ariza Solé, MD, PhD, Cardiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: aariza@bellvitgehospital.cat).

Thromb Haemost

## Abstract

**Background** Bleeding risk scores have shown a limited predictive ability in elderly patients with acute coronary syndromes (ACS). No study explored the role of a comprehensive geriatric assessment to predict in-hospital bleeding in this clinical setting.

**Methods** The prospective multicentre LONGEVO-SCA registry included 532 unselected patients with non-ST segment elevation ACS (NSTEMACS) aged 80 years or older. Comorbidity (Charlson index), frailty (FRAIL scale), disability (Barthel index and Lawton–Brody index), cognitive status (Pfeiffer test) and nutritional risk (mini nutritional assessment-short form test) were assessed during hospitalization. CRUSADE score was prospectively calculated for each patient. In-hospital major bleeding was defined by the CRUSADE classification. The association between geriatric syndromes and in-hospital major bleeding was assessed by logistic regression method and the area under the *receiver operating characteristic curves* (AUC).

**Results** Mean age was 84.3 years (SD 4.1), 61.7% male. Most patients had increased troponin levels (84%). Mean CRUSADE bleeding score was 41 (SD 13). A total of 416 patients (78%) underwent an invasive strategy, and major bleeding was observed in

## Keywords

- ▶ elderly
- ▶ bleeding
- ▶ comorbidity
- ▶ acute coronary syndromes
- ▶ frailty

received

October 16, 2017

accepted after revision

December 1, 2017

Copyright © Schattauer

DOI <https://doi.org/>

10.1055/s-0038-1623532.

ISSN 0340-6245.

37 cases (7%). The ability of the CRUSADE score for predicting major bleeding was modest (AUC 0.64). From all aging-related variables, only comorbidity (Charlson index) was independently associated with major bleeding (per point, odds ratio: 1.23,  $p = 0.021$ ). The addition of comorbidity to CRUSADE score slightly improved the ability for predicting major bleeding (AUC: 0.68).

**Conclusion** Comorbidity was associated with major bleeding in very elderly patients with NSTEMI. The contribution of frailty, disability or nutritional risk for predicting in-hospital major bleeding was marginal.

## Introduction

Incidence of acute coronary syndromes (ACS) increases with age, and it is particularly high in elderly patients.<sup>1,2</sup> These patients are at higher risk for ischemic and bleeding complications, prolonged hospital stay and increased consumption of health resources.<sup>3</sup> The elderly are poorly represented in clinical trials<sup>4</sup> and registries from whom currently recommended bleeding risk scores were developed.<sup>5-7</sup> In fact, a poor predictive ability of these bleeding risk scores for predicting in-hospital bleeding has been reported in elderly patients with ACS.<sup>8,9</sup>

Comorbidities, frailty and other aging-related variables are common in this clinical setting and are associated with a worse prognosis.<sup>3</sup> These factors have been suggested as a possible explanation for the lower predictive of bleeding risk scores in patients at older ages.<sup>8</sup> An association between frailty and bleeding has been suggested,<sup>10</sup> but no study assessed the role of a comprehensive geriatric evaluation for predicting bleeding risk in very elderly patients with ACS.

The LONGEVO-SCA registry<sup>11</sup> (*Impacto de la fragilidad y Otros síndromes Geriátricos en el manejo y pronóstico Vital del anciano con Síndrome Coronario Agudo sin elevación de segmento ST*) is a multicentre registry conducted to explore the role of a comprehensive geriatric assessment on management decisions and prognosis in unselected very elderly patients with non-ST segment elevation ACS (NSTEMI). The purpose of this evaluation was to explore the incremental prognostic value of frailty and other components of the geriatric assessment over the CRUSADE bleeding risk score<sup>5</sup> for predicting in-hospital major bleeding in this clinical setting.

## Methods

### Study Population

This is a prospective, observational registry which was conducted at 44 Spanish hospitals. This initiative was endorsed by the Geriatric Cardiology Group of the Spanish Society of Cardiology. The design was previously described in detail.<sup>11</sup> Briefly, the study included consecutive patients aged 80 years or older admitted for NSTEMI, defined as the presence of chest pain consistent with ACS and at least one of the following: (1) ECG changes suggestive of myocardial ischemia and (2) elevated markers of myocardial damage. All patients were admitted between March and September 2016. Signed informed consent by the patient or representative in cases of

cognitive impairment was required. Patient refusal to participate in the registry and the impossibility to obtain the geriatric tests were considered exclusion criteria.

### Data Collection

Data were prospectively collected by local investigators during admission, using standardized case report forms. Demographics, baseline clinical features, electrocardiographic data, and echocardiographic, laboratory and angiographic parameters were collected. The GRACE score<sup>12</sup> and CRUSADE<sup>5</sup> bleeding risk score were calculated for each patient. In-hospital clinical outcomes were also collected, such as the need of invasive procedures and in-hospital complications (bleeding and its location, need for blood transfusion, need for surgery, infectious complications requiring antibiotics, reinfarction, mechanical and arrhythmic complications, delirium and hospital mortality). For the purpose of this study, major bleeding was defined by the CRUSADE definition<sup>5</sup> (intracranial haemorrhage, documented retroperitoneal bleed, haematocrit drop 12% [baseline to nadir], any red blood cell transfusion when baseline haematocrit was 28% or any red blood cell transfusion when baseline haematocrit was 28% with witnessed bleed). The BARC bleeding definition<sup>13</sup> was also used for performing a secondary analysis to assess whether frailty and comorbidity provide an incremental prognostic value on top of the CRUSADE score for predicting BARC type 3 bleeding or BARC type 5 bleeding events. Bleeding episodes related to coronary artery bypass surgery were excluded.

### Baseline Geriatric Assessment

It was held during admission by trained physicians through interview with the patient and/or family/caregivers and referring to the patient's status prior to admission. To avoid selection bias, investigators were encouraged to include all patients during the first 72 hours.

- The functional capacity for basic activities of daily living was assessed by the Barthel index.<sup>14</sup> This is an ordinal scale with a total score of 0 to 100, where the intermediate ranges help evaluate the different degrees of dependency: total (0–20), severe (21–40), moderate (41–60), light (61–90) and independent (> 90). Instrumental activities were evaluated with the Lawton–Brody index.<sup>15</sup>
- Cognitive status was evaluated with the Pfeiffer test.<sup>16</sup>
- Previous frailty was assessed by the FRAIL scale,<sup>17,18</sup> which included the evaluation of fatigue, resistance,



ambulation, concomitant diseases and weight loss. After the acute clinical phase (once the patient was stabilized), the short physical performance battery (SPPB) was performed.<sup>19</sup> This test includes balance in three positions (feet together, semi-tandem and tandem), walking speed (4 m along), and getting up and sitting in a chair five times. The score is the sum of the three subtests, ranging from 0 (worst) to 12 (best). A score less than 10 indicates frailty and an increased risk of disability and falls.

- Comorbidity was evaluated with the Charlson index,<sup>20</sup> with a maximum score of 37 points. The number of medications with chronic prescription taken by the patient before admission was also collected.
- The nutritional risk assessment was performed with the mini nutritional assessment-short form (MNA-SF),<sup>21</sup> whose value ranges from 0 to 14 points; scores below 11 identify patients at risk of malnutrition.

### Ethics

All patients or their representatives signed an informed consent before being recruited for the study. Confidential information of the patients was protected according to national normative. This article has been revised for its publication by the Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital (IRB00005523).

### Statistical Analysis

The analysis of normal distribution of variables was performed using the Shapiro–Wilk test. Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation. Non-normally distributed variables are expressed as median and interquartile range. Categorical variables are expressed as number and percentage.

The association between the *CRUSADE* bleeding risk score, geriatric syndromes and in-hospital major bleeding was assessed by binary logistic regression method, considering major in-hospital bleeding as dependent variable. The multivariate analysis was performed by a backward stepwise binary logistic regression method, including both *CRUSADE* score (as a fixed variable) and all variables from geriatric assessment in the first model and keeping all variables in significant association ( $p < 0.05$ ) with major bleeding. For the selection of the best predictive model, both *CRUSADE* score (as a fixed variable) and all geriatric syndromes were included in the analysis, assessing all potential models. The discrimination of models was assessed by calculating receiver operating characteristics (ROC) curves and their corresponding area under the curve (AUC). The different AUCs from different models were compared using the DeLong method.<sup>22</sup> The best model was selected taking into account the best AUC. Discriminatory ability of the models was also assessed by the net reclassification improvement (NRI) method and the Integrated Discrimination Improvement (IDI). For the NRI calculation, individuals were compared based on their bleeding risk using tertiles of the *CRUSADE* score. The calibration of the models was assessed by the Hosmer–Lemeshow test.

Decision-curves analyses (DCAs) were used to quantify the net benefit of the predictive model scores; the higher the net

benefit, the better the model, in terms of clinical usefulness.<sup>23</sup> The theoretical range of net benefit is from negative infinity to the incidence of disease. The PASW Statistics18 (Chicago, Illinois, United States) and STATA 14.2 were used for all analysis.

### Results

A total of 532 patients were included. Mean age was 84.3 (SD 4.1) years, and 328 of 532 (61.7%) patients were male. More than 85% of patients had hypertension and almost 40% had diabetes mellitus. Patients had a high cardiac risk profile, with more than 28% of patients in Killip class  $\geq$  II, 84% of patients with positive troponin levels and a mean GRACE score of 165 (SD 28) and a mean *CRUSADE* score of 41 (SD 13). Almost 80% of patients underwent an invasive strategy during admission.

A total of 37 patients (7%) presented major *CRUSADE* bleeding and 19 patients (3.6%) presented BARC 3 or 5 bleeding. The most common bleeding location was urinary (12/37, 32.4%; 2.2% of the total population), followed by access site related (8/37, 21.6%; 1.5% of the total population) and gastrointestinal bleeding (7/37, 18.9%; 1.3% of the total population). Transfusion was required in 20 patients (64.9%, 3.8% of the total population). Bleeding led to changes in the antithrombotic therapy in 10 cases (27%, 1.9% of the total population) and to an increase in length of hospital stay in 20 patients (64.9%, 3.8% of the total population).

### Patterns of Management and Major Bleeding

Patients with *CRUSADE* major bleeding were more often treated in hospitals with cath lab facilities and cardiac surgery department (– **Table 1**). Most patients underwent angiography during admission, without significant differences in bleeding status. A higher proportion of patients with major bleeding underwent revascularization during admission. A higher proportion of use of intra-aortic counterpulsation and invasive mechanical ventilation was also observed in patients who presented major bleeding, without significant differences in the rest of in-hospital procedures.

Patients with major bleeding were more often treated with unfractionated heparin, inotropes, diuretics, angiotensin II receptor blockers and ranolazine. A trend to a higher use of amiodarone and beta-blockers and a lower use of clopidogrel was also observed in these patients.

### Outcomes According to Major Bleeding

Patients with major bleeding more commonly required blood transfusions during admission (– **Table 2**). A higher incidence of reinfarction, atrial fibrillation and cardiac arrest was observed in this subgroup. A trend toward higher incidence of atrioventricular block and delirium in patients with in-hospital bleeding was also observed. While significant differences regarding in-hospital mortality were not observed, hospital stay was significantly longer in patients with major bleeding.

### Clinical Characteristics According to Major Bleeding

Patients with major in-hospital bleeding had a higher degree of comorbidity as measured by the Charlson index, without

**Table 1** Patterns of management according to CRUSADE major bleeding status

	Bleeding (n = 37)	No bleeding (n = 495)	p-Value
<b>Hospital capabilities</b>			
Intensive care unit available	37 (100)	487 (97.6)	0.253
Coronary care unit available	28 (75.7)	334 (67.5)	0.260
Cath lab available	34 (91.9)	414 (83.6)	0.140
Heart surgery available	28 (75.7)	302 (61)	0.063
Geriatric medicine department available	23 (62.2)	259 (52.3)	0.214
Admission unit			0.224
Intensive care unit	2 (5.4)	36 (7.2)	
Coronary care unit	14 (37.8)	100 (20.2)	
Cardiology ward	19 (51.4)	304 (61.4)	
Internal medicine	1 (2.7)	31 (6.3)	
Geriatric medicine	0	9 (1.8)	
Other	1 (2.7)	15 (3)	
<b>In-hospital procedures</b>			
Angiography	30 (81.1)	386 (78)	0.545
Radial access site	20 (66.6)	330 (85.5)	0.007
Revascularization			0.001
None	13 (35.1)	227 (45.9)	
PCI	16 (43.2)	262 (52.9)	
CABG	8 (21.6)	6 (1.2)	
Temporary pacemaker	0	3 (0.6)	0.805
Intra-aortic counterpulsation	3 (8.1)	3 (0.6)	0.005
Invasive mechanical ventilation	4 (10.8)	5 (1)	0.001
Noninvasive ventilation	3 (8.1)	18 (4.6)	0.175
Therapeutic hypothermia	0	1 (0.2)	0.930
Renal replacement therapies	0	2 (0.4)	0.865
<b>Treatments</b>			
Aspirin	36 (97.3)	471 (95.2)	0.370
Clopidogrel	27 (73)	412 (83.2)	0.179
Ticagrelor	6 (16.2)	62 (12.5)	0.317
Prasugrel	0	0	–
Enoxaparin	22 (59.5)	302 (61)	0.945
Unfractionated heparin	10 (27)	71 (14.3)	0.034
Bivalirudin	0	0	–
Fondaparinux	10 (27)	105 (21.2)	0.378
Abciximab	0	4 (0.8)	0.586
Inotropes	8 (21.6)	12 (2.4)	0.001
Amiodarone	4 (10.8)	24 (4.8)	0.116
Beta-blockers	33 (89.2)	385 (77.8)	0.076
Ivabradine	2 (5.4)	22 (4.4)	0.510
Ranolazine	5 (13.5)	21 (4.2)	0.026
Diuretics	30 (81.1)	242 (48.9)	0.001
ACEI	21 (56.8)	276 (55.8)	0.824

**Table 1** (Continued)

	Bleeding (n = 37)	No bleeding (n = 495)	p-Value
ARB	3 (8.1)	110 (22.2)	0.047
Statins	35 (94.6)	450 (90.9)	0.249
Proton pump inhibitors	35 (94.6)	447 (90.3)	0.277

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention.

Note: Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean (SD).

significant differences regarding disability, cognitive status, nutritional risk and frailty (► **Table 3**).

Patients with major in-hospital bleeding had a higher prevalence of comorbidities such as previous stroke or dyslipidaemia and a trend to a higher prevalence of previous atrial fibrillation and previous bleeding. These patients also had lower haemoglobin values and a higher incidence of signs of heart failure on admission. Patients with major bleeding also had a higher risk profile, with higher *CRUSADE* score values and a trend to higher *GRACE* score values on admission, with a higher percentage of patients with multi-vessel coronary artery disease.

#### Association between Geriatric Syndromes and Major Bleeding

Unlike the rest of geriatric syndromes, both *CRUSADE* score and comorbidity were associated with a higher incidence of major bleeding in the univariate analysis. The association between comorbidity (Charlson index) and bleeding remained significant after adjusting for *CRUSADE* score and the rest of geriatric syndromes (► **Table 4**).

#### Predictive Ability of the Different Predictive Models

The *CRUSADE* score showed a moderate ability for predicting major in-hospital *CRUSADE* bleeding (AUC: 0.64, 95%

**Table 2** In-hospital outcomes according to *CRUSADE* major bleeding status

	Bleeding (n = 37)	No bleeding (n = 495)	p-Value
Need for transfusion	24 (64.9)	6 (12.1)	0.001
Reinfarction	4 (10.8)	16 (3.2)	0.041
Atrioventricular block	2 (5.4)	4 (0.8)	0.058
Ventricular fibrillation	2 (5.4)	0	0.005
Atrial fibrillation	10 (27)	42 (8.5)	0.001
Infections	2 (5.4)	34 (6.9)	0.544
Delirium	6 (16.2)	31 (6.3)	0.076
In-hospital mortality	1 (2.7)	11 (2.2)	0.577
Hospital stay	13 (9–21)	6 (4–9)	0.001

Note: Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean (SD).

**Table 3** Clinical characteristics according to *CRUSADE* major bleeding status

	Bleeding (n = 37)	No bleeding (n = 495)	p-Value
Age	83.8 (3)	84.4 (4)	0.384
Male sex	23 (62.2)	305 (61.6)	0.530
Body mass index	26.1 (4)	26.7 (4)	0.331
Body surface area	1.8 (0.2)	1.8 (0.2)	0.946
Hypertension	33 (89.2)	424 (85.7)	0.551
Diabetes	18 (48.6)	194 (39.2)	0.257
Active smoking	0	21 (4.2)	0.214
Previous stroke	13 (35.1)	68 (13.7)	0.002
PAD	4 (10.8)	68 (13.8)	0.613
Dyslipidaemia	34 (91.9)	306 (61.8)	0.001
Previous myocardial infarction	15 (40.5)	171 (34.5)	0.461
Previous heart failure	7 (18.9)	87 (17.6)	0.836
Previous atrial fibrillation	11 (29.7)	93 (18.8)	0.105
Previous oral anticoagulation	11 (29.7)	72 (14.5)	0.014
Previous bleeding	5 (13.5)	28 (5.7)	0.070
Previous neoplasm	8 (21.6)	82 (16.6)	0.429
Depression	4 (10.8)	62 (12.5)	0.504
Number of chronic treatments	8.4 (3)	7.8 (4)	0.363
Creatinine clearance	46 (19)	49 (19)	0.472
Haemoglobin	12.1 (2)	12.7 (2)	0.066
Systolic blood pressure	145 (26)	139 (27)	0.203
Heart rate	78 (20)	76 (18)	0.434
Killip class $\geq 2$	18 (48.6)	133 (26.9)	0.001
Positive troponin	34 (91.9)	416 (84)	0.148
<i>GRACE</i> score	173 (31)	165 (28)	0.086
<i>CRUSADE</i> score	46 (11)	41 (13)	0.023
Invasive strategy	30 (81.1)	378 (76.4)	0.545
Multivessel disease	22 (73.3)	202 (53.4)	0.001

(Continued)

**Table 3** (Continued)

	Bleeding (n = 37)	No bleeding (n = 495)	p-Value
Left ventricle ejection fraction (%)	53 (11)	53 (12)	0.980
<b>Geriatric syndromes</b>			
Barthel Index	89 (18)	89 (19)	0.992
Lawton–Brody	5.8 (2)	5.5 (2)	0.465
Charlson Index	3.1 (2)	2.3 (2)	0.017
Cognitive impairment			0.870
No	24 (64.9)	341 (68.9)	
Mild	12 (32.4)	142 (28.7)	
Severe	1 (2.7)	12 (2.4)	
Nutritional risk (MNA-SF)	21 (56.8)	257 (51.9)	0.622
Frailty (FRAIL scale)			0.764
Nonfrail	12 (32.4)	170 (34.3)	
Prefrail	13 (35.1)	192 (38.8)	
Frail	12 (32.4)	133 (26.9)	
Frailty (SPPB)	5.3 (4)	5.8 (4)	0.474

Abbreviations: MNA-SF, mini nutritional assessment short form; PAD, peripheral arterial disease; SPPB, short physical performance battery test.

Note: Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean (SD).

confidence interval [CI]: 0.55–0.73) (► **Table 5**). The addition of comorbidity to the predictive model led to a slight improvement of the predictive ability (AUC: 0.68, 95% CI: 0.59–0.77;  $p = 0.203$ ). The best model obtained included

**Table 4** Predictors of CRUSADE major bleeding

	OR (95%CI)	p-Value
<b>Univariate analysis</b>		
CRUSADE score	1.03 (1.01–1.06)	0.024
Charlson index	1.21 (1.03–1.42)	0.018
Barthel index	1.00 (0.198–1.02)	0.992
Lawton–Brody index	1.06 (0.91–1.22)	0.465
Pfeiffer test	1.06 (0.92–1.21)	0.449
MNA-SF test	0.94 (0.81–1.09)	0.401
Frailty (FRAIL)	1.03 (0.81–1.31)	0.822
SPPB test	0.97 (0.88–1.06)	0.474
<b>Multivariate analysis</b>		
CRUSADE score	1.03 (1.01–1.07)	0.051
Charlson index	1.23 (1.03–1.48)	0.025
Lawton Brody index	1.12 (0.95–1.31)	0.172

Abbreviations: MNA-SF, mini nutritional assessment short form; SPPB, short physical performance battery test.

CRUSADE score, comorbidity, Lawton–Brody index and SPPB test (AUC: 0.73, 95% CI: 0.63–0.83, but without significant differences as compared with the model including only CRUSADE score;  $p = 0.250$ ). ► **Fig. 1** shows the ROC curves for the prediction of in-hospital CRUSADE major bleeding of the different predictive models.

When using NRI and IDI, the model including both CRUSADE score and Charlson index outperformed the model with CRUSADE score alone. This difference was almost significant. The best predictive model significantly outperformed the model with the CRUSADE score alone. NRI and IDI values from the rest of models including disability, frailty, nutritional risk and cognitive impairment were not significantly different from the model including only CRUSADE score (► **Table 5**).

Likewise, the CRUSADE score showed a poor ability for predicting BARC type 3 or 5 bleeding (AUC: 0.60, 95% CI: 0.58–0.71; ► **Table 6**). The addition of comorbidity to the predictive model led to a slight improvement of the predictive ability (AUC: 0.68, 95% CI: 0.54–0.81;  $p = 0.236$ ). The highest AUC values were observed for the model including CRUSADE score, comorbidity, Lawton–Brody index and SPPB test (AUC: 0.74, 95% CI: 0.62–0.86), but without significant differences as compared with the model including only CRUSADE score.

### Decision Curves Analyses

► **Fig. 2** compares the decision curves from classifying individuals using the predictive models, assuming all patients will bleed (all positive or all are at high risk of bleeding), and assuming none of the patients will bleed (all negative or all are at low risk of bleeding; horizontal line at 0). The DCA showed that both the model including CRUSADE score + Charlson index and the best model appear to be superior to the model including only CRUSADE score. This difference was especially remarkable for the best model.

### Discussion

Main findings from our study are (1) this population of non-selected elderly patients with ACS presented an intermediate bleeding risk and underwent an invasive strategy in almost 80% of cases, with a relatively low rate of major bleeding; (2) the ability of the CRUSADE bleeding risk score for predicting major bleeding in these patients was suboptimal; (3) from all components of geriatric assessment, only comorbidity was significantly associated with in-hospital major bleeding; and (4) the contribution of frailty and the rest of aging-related variables for bleeding risk stratification in this clinical setting was modest.

Information about the optimal risk stratification and management in frail elderly patients is scarce, as these patients are often excluded from clinical trials. In addition, a poorer predictive ability of recommended bleeding risk scores in these patients has been consistently described.<sup>8,9</sup> Therefore, bleeding risk stratification in elderly patients with ACS is a challenging unsolved question.

During the last decade, the assessment of frailty, disability, comorbidity and cognitive impairment has received a



**Table 5** Contribution of the different geriatric syndromes to CRUSADE score for prediction of CRUSADE major bleeding

	Prediction of CRUSADE major bleeding				
	AUC (95% CI)	HL, <i>p</i> -value	De Long <i>p</i> -value (vs. CRUSADE)	NRI (vs. CRUSADE)	IDI, <i>p</i> -value (vs. CRUSADE)
CRUSADE	0.639 (0.551–0.728)	0.516	–	–	–
CRUSADE + Charlson	0.678 (0.589–0.767)	0.431	0.213	18.6%	0.0092, 0.076
CRUSADE + Barthel	0.637 (0.549–0.726)	0.209	0.619	2.3%	0.0001, 0.608
CRUSADE + Lawton–Brody	0.668 (0.587–0.748)	0.138	0.538	9.5%	0.0026, 0.322
CRUSADE + Pfeiffer	0.629 (0.540–0.718)	0.782	0.175	4.8%	0.0011, 0.389
CRUSADE + FRAIL	0.636 (0.545–0.728)	0.788	0.616	2.3%	0.0014, 0.298
CRUSADE + SPPB	0.648 (0.551–0.746)	0.366	0.868	0.3%	0.0036, 0.139
CRUSADE + MNA-SF	0.636 (0.544–0.728)	0.225	0.830	9.4%	0.0038, 0.368
Best model <sup>a</sup>	0.730 (0.633–0.826)	0.758	0.250	22.1%	0.0331, 0.017

Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; HL, Hosmer–Lemeshow test; IDI, integrated discrimination improvement; MNA-SF, mini nutritional assessment short form; NRI, net reclassification index; SPPB, short physical performance battery test.

<sup>a</sup>Best model included CRUSADE score, Charlson index, Lawton–Brody index and SPPB test.

growing interest.<sup>24–34</sup> The presence of these factors has been proposed as a potential reason for the suboptimal ability of the bleeding risk scores in elderly patients with ACS.<sup>8</sup> No study has assessed the role of a comprehensive geriatric assessment in bleeding risk stratification of patients with ACS at older ages.

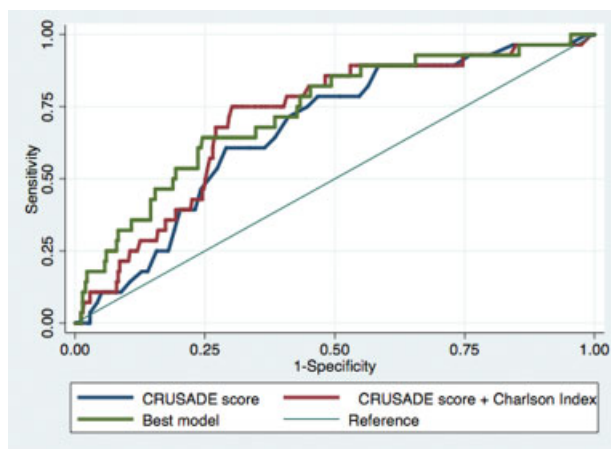
In an interesting contribution, Alonso Salinas et al<sup>10</sup> analysed the association between frailty and bleeding in 190 patients aged  $\geq 75$  years admitted due to type 1 myocardial infarction. Frailty was measured during the first 48 hours of admission by the *SHARE-FI* index, which is based on a standardized questionnaire addressing exhaustion, appetite, ambulation, resistance, physical activity and handgrip strength measurement. Major bleeding was defined as a combination of intracranial haemorrhage, decrease in haemoglobin of  $\geq 3$  g/dL or bleeding needing transfusion or surgery. A total of 33 patients presented major bleeding at

30 days. The authors described a significant association between frailty and bleeding, independent from chronological age. In a substudy from the TRILOGY trial, frailty as assessed by the Fried criteria was not significantly associated with bleeding at 30 months in patients with ACS aged 65 years or older undergoing a conservative management.<sup>35</sup>

Comorbidity was the only component of the geriatric assessment which was associated with major bleeding in our series. In contrast, the incidence of bleeding was not significantly different according to the degree of frailty. Some differences between our patients and populations from other studies might partially explain these different findings, such as a lower degree of comorbidity in our patients, the utilization of different bleeding definitions and different tools for frailty measurement (while the *SHARE-FI* index includes handgrip strength measurement, the *FRAIL* scale is only interview based). In addition, the lower percentage of frail patients undergoing an invasive strategy during the admission (65.5 vs. 80.8%,  $p = 0.001$ ) could also have affected bleeding rates in these patients.

We observed an important association between comorbidity and bleeding in our patients. An association between comorbidity as measured by the Charlson index and major bleeding has been previously described in patients undergoing percutaneous coronary intervention,<sup>36</sup> as well in other clinical settings.<sup>37,38</sup> Some of the components of the Charlson score are well-established predictors for bleeding (neoplasms, renal failure, stroke, hepatic disease). In addition, an important interrelation between frailty, comorbidity and other aging-related variables has been consistently described.<sup>39</sup> In our opinion, the association between frailty and bleeding previously described<sup>10</sup> might partially be explained by the higher degree of comorbidity in frail patients.

Bleeding risk scores are increasingly used to ‘flag up’ those patients at high bleeding risk for review in routine clinical practice. However, one of the fundamental purposes of



**Fig. 1** Receiver operating characteristics (ROC) curves for the prediction of in-hospital CRUSADE major bleeding of the different predictive models.

**Table 6** Contribution of the different geriatric syndromes to CRUSADE score for prediction of BARC type 3 or 5 bleeding

	Prediction of BARC type 3 or 5 bleeding				
	AUC (95% CI)	HL, <i>p</i> -value	De Long <i>p</i> -value (vs. CRUSADE)	NRI, <i>p</i> -value (vs. CRUSADE)	IDI, <i>p</i> -value (vs. CRUSADE)
CRUSADE	0.595 (0.481–0.709)	0.295	–	–	–
CRUSADE + Charlson	0.675 (0.542–0.807)	0.254	0.236	6.9%	0.0055, 0.109
CRUSADE + Barthel	0.591 (0.468–0.714)	0.276	0.965	10.6%	0.0001, 0.969
CRUSADE + Lawton–Brody	0.638 (0.545–0.730)	0.295	0.399	12.5%	0.0011, 0.540
CRUSADE + Pfeiffer	0.625 (0.518–0.732)	0.152	0.286	9.1%	0.0005, 0.525
CRUSADE + FRAIL	0.593 (0.447–0.739)	0.528	0.922	3.6%	0.0014, 0.473
CRUSADE + SPPB	0.666 (0.525–0.208)	0.373	0.363	15.1%	0.0031, 0.346
CRUSADE + MNA-SF	0.594 (0.471–0.716)	0.623	0.954	3.9%	0.0007, 0.208
Best model <sup>a</sup>	0.738 (0.615–0.860)	0.363	0.148	4.4%	0.0269, 0.034

Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; HL, Hosmer–Lemeshow test; IDI, integrated discrimination improvement; MNA-SF, mini nutritional assessment short form; NRI, net reclassification index; SPPB, short physical performance battery test.

<sup>a</sup>Best model included CRUSADE score, Charlson index, Lawton Brody index and SPPB test.

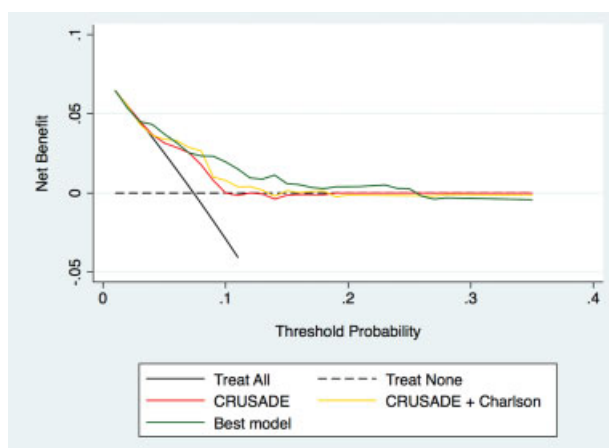
bleeding risk assessment is drawing attention to, and correcting, the reversible risk factors. For easy use in a busy clinic or ward, practical scores require inclusion of routinely recorded clinical factors. Any risk scores based on clinical factors have only a modest predictive value for predicting high-risk patients who will sustain events. However, the continued preoccupation with trying to improve prediction of 'high risk' patients with ever more complex scores (and often multiple biomarkers) with only marginal improvement in predictive performance, at the cost of simplicity and practicality, would seem unreasonable for everyday clinical management.<sup>40,41</sup>

The overall contribution of a comprehensive geriatric assessment for predicting in-hospital major bleeding in our series was modest. Frailty and other components of

the geriatric evaluation have been consistently associated with a conservative management and a worse prognosis in different cardiac settings. However, to date these associations have not been successfully translated into solid recommendations regarding when and how to use these variables to improve risk stratification in elderly patients with ACS. Data from our series do not consistently support the routine use of frailty and other aging-related variables for predicting bleeding in this clinical scenario.

Our study has several limitations. The sample size of this series was modest and the number of bleeding events was relatively small. In addition, this was an observational study, so we cannot rule out the presence of selection bias and unmeasured confounding factors. Information regarding switch between antithrombotic drugs was not recorded, so its potential association with outcomes was not assessed.<sup>42</sup> Finally, the low observed mortality might suggest a certain selection bias. Therefore, these findings need to be validated in larger studies with different profile population and different patterns of management.

Despite these limitations, we believe that this study retrieves interesting and novel data about the current management of very elderly patients with ACS and the potential role of a comprehensive geriatric assessment on bleeding risk stratification in this clinical setting. Frailty and end-of-life scores<sup>43</sup> represent an accurate, despite underused, tool in everyday clinical practice. Improving clinical management of these patients might contribute to the improvement of their prognosis and quality of life and to a more rational health-care resource management.



**Fig. 2** Decision curves for the models including CRUSADE score, CRUSADE score + Charlson index and the best model (including CRUSADE score, Charlson index, Lawton–Brody index and SPPBS test) for the prediction of in-hospital CRUSADE major bleeding.

## Conclusion

The ability of the CRUSADE risk score for predicting major bleeding in this cohort of non-selected very elderly ACS

patients was modest. From all components of the geriatric assessment, only comorbidity was significantly associated with in-hospital major bleeding. The contribution of frailty and the rest of aging-related variables for bleeding risk stratification in this clinical setting was marginal.

### What is known about this topic?

- Elderly patients are at higher risk for ischemic and bleeding complications, prolonged hospital stay and increased consumption of health resources.
- The elderly are poorly represented in clinical trials and registries from where currently recommended bleeding risk scores were developed.
- A poor predictive ability of these bleeding risk scores for predicting in-hospital bleeding has been reported in elderly patients with ACS.
- No previous study assessed the role of a comprehensive geriatric evaluation for predicting bleeding risk in very elderly patients with ACS.

### What does this paper add?

- This population of non-selected very elderly patients with ACS presented an intermediate bleeding risk and underwent an invasive strategy in almost 80% of cases, with a relatively low rate of major bleeding.
- The ability of the CRUSADE bleeding risk score for predicting major bleeding in these patients was suboptimal.
- From all components of geriatric assessment, only comorbidity was significantly associated with in-hospital major bleeding.
- The contribution of frailty and the rest of aging-related variables for bleeding risk stratification in this clinical setting was modest.

#### Funding

The LONGEVO-SCA project has received a research grant from the Spanish Society of Cardiology.

#### Conflict of Interest

There is no conflict of interest for any of the authors.

#### References

- Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC Public Health* 2009;9:360
- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(06):472–481
- Khandelwal D, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging* 2012;16(08):732–735
- Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. *Am Heart J* 2003;146(05):839–847
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, 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(14):1873–1882
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(23):2556–2566
- Mathews R, Peterson ED, Chen AY, 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®-GWTG™. *Am J Cardiol* 2011;107(08):1136–1143
- Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(06):463–470
- Faustino A, Mota P, Silva J; Researchers from the National Registry of Acute Coronary Syndromes, Portuguese Cardiology Society. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol* 2014;33(10):617–627
- Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty predicts major bleeding within 30days in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2016;222:590–593
- Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol* 2016;39(07):373–377
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, 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(7578):1091
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736–2747
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J* 1965;14:61–65
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(03):179–186
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23(10):433–441
- Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9(02):71–72
- Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008;12(01):29–37
- Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(04):M221–M231
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(05):373–383
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(06):M366–M372
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(03):837–845

- 23 Steyerberg EW, Pencina MJ, Lingsma HF, Kattan MW, Vickers AJ, Van Calster B. Assessing the incremental value of diagnostic and prognostic markers: a review and illustration. *Eur J Clin Invest* 2012;42(02):216–228
- 24 Alonso Salinas GL, Sanmartín M, Pascual Izco M, et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2017;40(10):925–931
- 25 Blanco S, Ferrières J, Bongard V, et al. Prognosis impact of frailty assessed by the Edmonton frail scale in the setting of acute coronary syndrome in the elderly. *Can J Cardiol* 2017;33(07):933–939
- 26 Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92(06):934–939
- 27 Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non ST-segment acute coronary syndrome: the role of frailty. *Int J Cardiol* 2017;228:456–458
- 28 Montilla Padilla I, Martín-Asenjo R, Bueno H. Management of acute coronary syndromes in geriatric patients. *Heart Lung Circ* 2017;26(02):107–113
- 29 Lisiak M, Uchmanowicz I, Wontor R. Frailty and quality of life in elderly patients with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging* 2016;11:553–562
- 30 Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5(05):434–440
- 31 Uchmanowicz I, Lisiak M, Wontor R, Łoboz-Grudzień K. Frailty in patients with acute coronary syndrome: comparison between tools for comprehensive geriatric assessment and the Tilburg Frailty Indicator. *Clin Interv Aging* 2015;10:521–529
- 32 Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168(05):784–791
- 33 Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(08):747–762
- 34 Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2013;29(12):1610–1615
- 35 White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al; TRILOGY ACS Investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5(03):231–242
- 36 Urban P, Abizaid A, Banning A, et al; e-SELECT Investigators. Stent thrombosis and bleeding complications after implantation of sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population: a report from the e-SELECT (Multi-Center Post-Market Surveillance) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(13):1445–1454
- 37 Rikala M, Kastarinen H, Tiittanen P, Huupponen R, Korhonen MJ. Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators - a cohort study in Finland. *Clin Epidemiol* 2016;8:23–35
- 38 Wierzbowski P, Dabrowiecki S, Szczesny W, Szymkowski J. Nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding - risk factors and the value of emergency endoscopy. *Arch Med Sci* 2013;9(05):843–848
- 39 Theou O, Rockwood MR, Mitnitski A, Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55(02):e1–e8
- 40 Roldán V, Marín F. Predicting bleeding risk after coronary surgery: Let's focus on modifiable risk factors and simple, practical decision making. *Thromb Haemost* 2017;117(04):647–649
- 41 Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;14(09):1711–1714
- 42 De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention* 2017;13(04):459–466
- 43 Moretti C, Quadri G, D'Ascenzo F, et al. THE STORM (acute coronary Syndrome in patients end Of life and Risk assesMent) study. *Emerg Med J* 2016;33(01):10–16





## Full Length Article

## Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry



Carme Guerrero<sup>a</sup>, Alberto Garay<sup>a</sup>, Albert Ariza-Solé<sup>a,\*</sup>, Francesc Formiga<sup>a</sup>, Sergio Raposeiras-Roubín<sup>b</sup>, Emad Abu-Assi<sup>b</sup>, Fabrizio D'Ascenzo<sup>c</sup>, Timm Kinnaird<sup>d</sup>, Sergio Manzano-Fernández<sup>e</sup>, Oriol Alegre<sup>a</sup>, José C. Sánchez-Salado<sup>a</sup>, Victòria Lorente<sup>a</sup>, Christian Templin<sup>f</sup>, Lazar Velicki<sup>g</sup>, Ioanna Xanthopoulou<sup>h</sup>, Enrico Cerrato<sup>i</sup>, Andrea Rognoni<sup>j</sup>, Giacomo Boccuzzi<sup>k</sup>, Pierluigi Omedè<sup>c</sup>, Andrea Montabone<sup>k</sup>, Salma Taha<sup>l</sup>, Alessandro Durante<sup>m</sup>, Sebastiano Gili<sup>f</sup>, Giulia Magnani<sup>f</sup>, Federico Conrotto<sup>c</sup>, Maurizio Bertaina<sup>c</sup>, Michele Autelli<sup>c</sup>, Alberto Grosso<sup>c</sup>, Pedro Flores Blanco<sup>e</sup>, Giorgio Quadri<sup>i</sup>, Ferdinando Varbella<sup>l</sup>, Francesco Tomassini<sup>l</sup>, Berenice Caneiro Queija<sup>b</sup>, Rafael Cobas Paz<sup>b</sup>, María Cespón Fernández<sup>b</sup>, Isabel Muñoz Pousa<sup>b</sup>, Diego Gallo<sup>n</sup>, Umberto Morbiducci<sup>n</sup>, Alberto Dominguez-Rodriguez<sup>o</sup>, Mariano Valdés<sup>e</sup>, Dimitrios Alexopoulos<sup>h</sup>, Andrés Iñiguez-Romo<sup>b</sup>, Fiorenzo Gaita<sup>c</sup>, Ángel Cequier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain

<sup>c</sup> Department of Cardiology, Department of Medical Sciences, University of Torino, Italy

<sup>d</sup> University Hospital of Wales, Cardiff, United Kingdom

<sup>e</sup> Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

<sup>f</sup> University Heart Center, University Hospital Zurich, Switzerland

<sup>g</sup> Medical faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

<sup>h</sup> University Patras Hospital, Athens, Greece

<sup>i</sup> Interventional Unit, San Luigi Gonzaga University Hospital, Orbassano and Infermi Hospital, Rivoli, Torino, Italy

<sup>j</sup> Catheterization Laboratory, Maggiore della Carità Hospital, Novara, Italy

<sup>k</sup> Department of Cardiology, S.G. Bosco Hospital, Torino, Italy

<sup>l</sup> Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Assiut University, Egypt

<sup>m</sup> U.O. Cardiologia, Ospedale Valduce, Como, Italy

<sup>n</sup> PolitoBIOMed Lab, Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Politecnico di Torino, Italy

<sup>o</sup> Department of Cardiology, University Hospital from Canarias, Tenerife, Spain

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Anemia  
Acute coronary syndromes  
Prognosis  
Ticagrelor  
Prasugrel

## ABSTRACT

**Introduction:** Ticagrelor and prasugrel are recommended as first line therapy in patients with acute coronary syndromes (ACS). However, patients with anemia are commonly treated with clopidogrel in routine clinical practice. The RENAMI registry (*REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction*) included ACS patients treated with prasugrel or ticagrelor at hospital discharge. The aim of this study was to analyze the prevalence of anemia and characteristics and outcomes of these patients according to anemia status. **Methods:** Consecutive patients with ACS from 11 centers were included. All patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). Anemia was defined as hemoglobin < 130 g/L in men and < 120 g/L in women. The incidence of ischemic and bleeding events and all-cause mortality were assessed at one year. **Results:** From 4424 patients included, 405 (9.2%) fulfilled criteria of anemia. Patients with anemia were significantly older, had a higher prevalence of peripheral artery disease, previous bleeding and renal dysfunction and higher bleeding risk (PRECISE-DAPT score  $\geq 25$ : 37.3% vs 18.8%,  $p < 0.001$ ). The incidence of BARC 3/5 bleeding was moderately higher in patients with anemia (5.4% vs 1.5%,  $p = 0.001$ ). The incidence of stent thrombosis or reinfarction was not significantly different according to anemia status. Anemia was independently associated with mortality (HR 1.73; 95% CI 1.03-2.91,  $p = 0.022$ ). **Conclusions:** A not negligible proportion of patients treated with ticagrelor or prasugrel met criteria for anemia.

\* Corresponding author at: Cardiology Department, Bellvitge University Hospital, Feixa Llarga s/n. 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.  
E-mail address: [aariza@bellvitgehospital.cat](mailto:aariza@bellvitgehospital.cat) (A. Ariza-Solé).

Anemia was an independent predictor of mortality. Despite their higher bleeding risk profile, patients with anemia had an acceptable rate of bleeding.

## 1. Introduction

Dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and an oral P2Y<sub>12</sub> receptor blocker is the standard regimen to prevent atherothrombotic events in patients after acute coronary syndromes (ACS) [1,2]. Antiplatelet drugs decrease the rate of ischemic events in patients with ACS, but with a significant increase in the rate of bleeding [3]. Both ticagrelor and prasugrel outperform the platelet inhibitor effect from clopidogrel, and are recommended as first line therapy in this clinical setting [2]. However, its potent platelet inhibition is associated with an increased rate of bleeding, especially in patients at higher risk.

Anemia is a common comorbidity in patients with ACS [4]. The progressive ageing of population is leading to an increase in the number of patients with anemia and other comorbidities admitted for ACS. In addition, a significant association between anemia, bleeding and mortality has been consistently described [5]. Importantly, patients with anemia are usually excluded from clinical trials assessing the impact of antithrombotic drugs in patients with ACS [6,7]. Therefore, the impact of anemia in patients treated with ticagrelor or prasugrel remains controversial.

The RENAMI study (*REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction*) is an international multicenter registry which included patients who were discharged from hospital after an ACS and were treated with prasugrel or ticagrelor.

The aim of this substudy was to analyze, in the RENAMI database, the prevalence of anemia, characteristics and outcomes of ACS patients according to anemia status and the prognostic impact of anemia in this clinical setting.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

The RENAMI registry is a retrospective, observational, multicenter registry involving 11 centers in 6 European countries (<https://renami.000webhostapp.com/>). Consecutive patients with ACS and significant angiographic coronary stenosis were included between January 2012 and January 2016 in each of the participating centers. All patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and were treated with prasugrel or ticagrelor in addition to acetylsalicylic acid at hospital discharge.

### 2.2. Definitions, data collection and management

This registry included patients with ST segment elevation Myocardial Infarction (STEMI), non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina (UA). NSTEMI was defined as the presence of chest pain during the previous 48 h with a positive troponin test with or without ST-segment changes on electrocardiography indicating ischaemia. STEMI was defined as the presence of chest pain with persistent ST-segment elevation of at least 0.1 mV in at least two contiguous leads or a new left bundle-branch block. The diagnosis of unstable angina was established in the presence of suggestive symptoms, or evidence of myocardial ischemia on the stress test, along with a culprit lesion in coronary angiography. Patients were classified as anemic using the definition of the World Health Organization: hemoglobin < 130 g/L in men, and < 120 g/L in women [8].

Data were collected on site by local investigators with the supervision of a trained study coordinator. Baseline characteristics, medical

history, biochemical, electrocardiographic findings and interventional data (access site, kind of coronary disease and treatment) were registered. The institutional review board of each center approved participation in RENAMI registry.

### 2.3. Clinical follow-up

Clinical follow up at one year was also performed at each center with the supervision of a trained study coordinator. All-cause mortality and the occurrence of ischemic (stent thrombosis, myocardial infarction) and bleeding events were registered. Bleeding events were classified according to the BARC bleeding definition [9].

### 2.4. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation. For baseline variables, Student *t*-test was used for comparison of quantitative variables and chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate, were used for categorical variables. The analysis of normal distribution of variables was performed using the Kolmogorov-Smirnov test.

#### 2.4.1. Association between anemia and mortality

Survival curves were performed by the Kaplan-Meier method. The multivariate analysis of the association between anemia and mortality was assessed by the Cox regression method, considering mortality as dependent variable. The proportionality assumption of the model was assessed by the Kalbfleisch and Prentice method [10]. Criteria for including potential confounders in the multivariate analysis were [11]: 1) a significant association ( $p \leq 0.05$ ) both with exposition (anemia) and effect (mortality); 2) a clinically reasonable potential confounding effect between anemia and mortality; and 3) not being an intermediate variable in the association between exposition and effect. Confounders included in the final model were age, peripheral artery disease, previous bleeding, clinical presentation, creatinin clearance, left ventricle ejection fraction and the performance of a complete revascularisation. The association between anemia and mortality in the final model was considered significant when the Hazard ratio was  $p < 0.05$ . Association between Anemia and Mortality

The multivariate analysis of the association between anemia and bleeding at follow up was assessed by a competing risks Fine and Gray regression model, considering BARC 3/5 bleeding as dependent variable and mortality as a competing event. Criteria for including potential confounders in the multivariate analysis were the same as previously described. The association between anemia and bleeding in the final model was considered significant when the Hazard ratio was  $p < 0.05$ . All analysis were performed by using PASW Statistics 18 (Chicago, IL, USA) and STATA IC 14.2.

## 3. Results

A total of 4424 patients were included, of whom 921 (20.8%) were female. Mean age was 60.9 years (Table 1). Prevalence of diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors was high. The most common clinical presentation was STEMI in 2568 (58%) cases. Most patients had preserved left ventricular function, and around 45% of cases had multivessel disease on angiography. From 4424 patients, 2725 were treated with ticagrelor and 1699 with prasugrel at hospital discharge. Patients treated with ticagrelor were slightly older and had a higher prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities

**Table 1**  
Baseline clinical characteristics of patients.

	Whole cohort (n = 4424)	Ticagrelor (n = 2725)	Prasugrel (n = 1699)	p value
Age	60.9 (11.5)	62.3 (12)	58.8 (10)	0.001
Female sex, %	921 (20.8)	655 (24)	266 (15.7)	0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup> , %	27.5 (4)	27.1 (4)	28.1 (4)	0.001
Hypertension, %	2389 (54)	1535 (56.3)	854 (50.3)	0.001
Diabetes mellitus, %	1323 (29.9)	861 (31.6)	462 (27.2)	0.002
Dyslipidemia, %	2379 (53.8)	1506 (55.3)	873 (51.4)	0.012
Previous myocardial infarction (%)	728 (16.5)	497 (18.2)	231 (13.6)	0.001
Previous PCI	793 (17.9)	546 (20)	247 (14.5)	0.001
Previous CABG	37 (0.8)	16 (0.6)	21 (1.2)	0.021
Previous stroke	228 (5.2)	200 (7.3)	28 (1.6)	0.001
Previous bleeding	107 (2.4)	75 (2.8)	32 (1.9)	0.067
Malignancy	199 (4.5)	138 (5.1)	61 (3.6)	0.021
Clinical presentation				0.001
STEMI	2568 (58)	1330 (48.8)	1238 (72.9)	
NSTEMI	1454 (32.9)	1110 (40.7)	344 (20.2)	
UA	402 (9.1)	285 (10.5)	117 (6.9)	
Left ventricle ejection fraction (%)	51 (9)	52 (10)	51 (9)	0.027
Anemia	405 (9.2)	180 (6.6)	225 (13.2)	0.001
Creatinine, mg/dL	0.98 (0.5)	1.02 (0.5)	0.92 (0.4)	0.001
Multivessel disease, %	1991 (45)	1283 (47.1)	708 (41.7)	0.002
Left main disease	353 (8)	216 (7.9)	137 (8.1)	0.870
PRECISE-DAPT score value	17 (10)	22 (12)	16 (10)	0.001
PRECISE DAPT score $\geq$ 25	905 (20.5)	151 (37.3)	754 (18.8)	0.001

such as previous myocardial infarction, stroke or malignancy.

### 3.1. Prevalence of anemia and characteristics of patients according to anemia status

A total of 405 patients (9.2%) fulfilled criteria of anemia. Patients with anemia were significantly older, with a higher proportion of women and had a higher prevalence of peripheral artery disease, previous bleeding and renal disfunction (Table 2). The clinical presentation was more commonly STEMI in patients with anemia. No significant differences were observed regarding the proportion of left ventricular disfunction or multivessel coronary disease, but a complete revascularisation was less often achieved in patients with anemia.

Almost all patients received DAPT with ASA and a P2Y12 blocker at discharge. Prasugrel was more commonly prescribed than ticagrelor in patients with anemia. The proportion of oral anticoagulants was very low in both groups (Table 3). A total of 3629 (82%) patients were treated on DAPT for at least 12 months, and 4126 patients (93.3%) received DAPT for at least 6 months.

### 3.2. Clinical outcomes

The incidence of BARC 3 or 5 bleeding during follow-up was significantly higher in patients with anemia. In contrast, the incidence of ischemic events (stent thrombosis or reinfarction) was not significantly different according to anemia status (Table 4). After adjusting for potential confounders, the association between anemia and bleeding remained significant (Annex Table 1 and 2).

The incidence of all cause mortality during follow was significantly higher in patients with anemia (HR 2.69, 95% CI 1.68–4.28,  $p < 0.001$ , Table 5). After adjusting for potential confounders, the association between anemia and mortality remained significant (HR 1.73; 95% CI 1.03–2.91,  $p 0.022$ , Table 6). Fig. 1 shows the cumulative incidence of BARC 3/5 bleeding (a), reinfarction or stent thrombosis (b)

and all-cause death (c) according to anemia status.

These associations between the incidence of clinical outcomes and anemia status were observed both for patients treated with ticagrelor and patients treated with prasugrel, but in this last group the association between anemia and bleeding did not reach statistical significance (Annex Tables 3, 4 and 5).

## 4. Discussion

Main findings from this study are: a) a not negligible proportion of these patients with ACS treated with ticagrelor or prasugrel at hospital discharge met criteria for anemia; b) patients with anemia were significantly older and had a higher prevalence of comorbidities; c) anemia was associated with a higher mortality in these patients, and this association remained significant after adjusting for potential confounders, and e) despite their higher bleeding risk profile, patients with anemia had an acceptable rate of bleeding, lower than previously reported [12,13].

Bleeding complications after an ACS are associated with a higher mortality and are related both with the type and duration of double antiplatelet therapy [14,15]. Anemia is a common comorbidity in ACS, and is strongly associated with higher mortality and morbidity in this setting [5,16–20] and also in other diseases, such as heart failure [21] or kidney dysfunction [22]. Most registries [5,23] consistently show that patients with anemia and ACS are older and have a higher degree of comorbidities. In addition, because of their higher bleeding risk these patients are commonly managed conservatively [24–28] and have a lower likelihood of receiving potent antiplatelet drugs and undergoing coronary angiography. Therefore, information about patients with anemia treated with prasugrel or ticagrelor is lacking.

To our knowledge, this is the first series assessing characteristics and outcomes of ACS patients with anemia treated with prasugrel or ticagrelor. Prevalence of anemia was lower than observed in most series of patients with ACS. As previously described, patients with anemia were older and had a higher prevalence of some comorbidities such as

**Table 2**  
Baseline characteristics according to anemia status.

	Anemia (n = 405)	No anemia (n = 4019)	p value
Age (years, mean, SD)	63.7 (11)	60.7 (12)	0.001
Female sex, n (%)	98 (24.2)	823 (20.5)	0.079
Body mass index (mean, SD)	27.6 (4)	27.5 (4)	0.515
Body surface area (mean, SD)	1.93 (0.2)	1.94 (0.2)	0.230
Hypertension, n (%)	228 (56.3)	2161 (53.8)	0.331
Diabetes, n (%)	121 (29.9)	1202 (29.9)	0.990
Insulin, n (%)	14 (3.5)	357 (8.9)	0.001
Dyslipidemia	179 (44.2)	220 (54.7)	0.001
Previous stroke, n (%)	17 (4.2)	211 (5.3)	0.361
Peripheral artery disease, n (%)	28 (6.9)	63 (2.9)	0.001
Previous myocardial infarction, n (%)	71 (17.5)	657 (16.3)	0.540
Previous PCI, n (%)	62 (15.3)	731 (18.2)	0.152
Previous CAD, n (%)	86 (21.2)	900 (22.4)	0.593
Previous bleeding, n (%)	17 (4.2)	90 (2.2)	0.014
Malignancy, n (%)	17 (4.2)	182 (4.5)	0.759
Clinical presentation			0.001
STEMI	296 (73.1)	2272 (56.5)	
NSTEMI	79 (19.5)	1375 (34.2)	
UA	30 (7.4)	372 (9.3)	
Baseline hemoglobin (mean, SD)	11.7 (1)	14.4 (1)	0.001
Creatinin clearance < 60 ml/min, n (%)	83 (20.5)	605 (15.1)	0.004
Left ventricle ejection fraction < 40% (%)	41 (10.1)	387 (9.6)	0.748
Angiographic data			
Left main disease	10 (2.5)	343 (8.5)	0.001
Multivessel disease	183 (45.2)	1808 (45)	0.902
Complete revascularisation	254 (71.5)	2364 (81.3)	0.001

**Table 3**  
Anti thrombotic management according to anemia status.

	Anemia (n = 405)	No anemia (n = 4019)	p value
<b>Antithrombotic treatments</b>			
Aspirin	405 (100)	4017 (99.9)	0.653
Ticagrelor	180 (44.4)	2545 (65.3)	0.001
Prasugrel	225 (55.6)	1474 (36.7)	0.001
Warfarin	5 (1.2)	55 (1.4)	0.824
NOAC	0	8 (0.2)	0.369

**Table 4**  
Clinical outcomes at follow up according to anemia status.

	Anemia (n = 405)	No anemia (n = 4019)	p value
BARC 3/5 bleeding	22 (5.4)	61 (1.5)	0.001
Reinfarction	12 (3)	121 (3)	0.957
Stent thrombosis	5 (1.2)	41 (1)	0.685
All cause mortality	23 (5.7)	78 (1.9)	0.001

**Table 5**  
Predictors of mortality at follow up (univariate analysis).

	Hazard ratio	95% CI	p value
Age	1.04	1.02–1.06	0.001
Female sex,	0.88	0.53–1.45	0.614
Body mass index	1.00	0.96–1.05	0.873
Body surface area	1.04	0.40–2.71	0.939
Hypertension	1.69	1.12–2.56	0.012
Diabetes	1.90	1.28–2.81	0.001
Insulin	1.16	0.59–2.32	0.666
Dyslipidemia	0.84	0.57–1.24	0.376
Active smoking	0.88	0.68–1.13	0.304
Previous stroke	1.95	0.98–3.87	0.057
Peripheral artery disease	4.13	2.05–8.31	0.001
Previous myocardial infarction	1.61	1.02–2.53	0.039
Previous PCI	1.72	1.11–2.67	0.014
Previous CAD	1.73	1.14–2.62	0.009
Previous bleeding	2.49	1.01–6.12	0.048
Previous neoplasm	1.87	0.91–3.84	0.091
Clinical presentation			0.066
STEMI	2.74	1.01–7.50	
NSTEMI	1.96	0.69–5.58	
UA	Ref	Ref	
Multivessel disease	1.84	1.23–2.73	0.003
Left main disease	0.91	0.42–1.96	0.803
Complete revascularisation	0.48	0.29–0.79	0.004
Creatinin clearance < 60 ml/min	2.94	1.94–4.44	0.001
Left ventricle ejection fraction	0.94	0.92–0.96	0.001
Anemia	2.69	1.68–4.28	0.001

**Table 6**  
Association between anemia and mortality (multivariate analysis).

	Hazard ratio (95% CI)	p value
Anemia	1.73 (1.03–2.91)	0.022
Age (per year)	1.02 (0.99–1.05)	0.151
Peripheral artery disease	3.70 (1.79–7.63)	0.001
Previous bleeding	1.75 (0.53–5.78)	0.360
Clinical presentation	0.83 (0.52–1.33)	0.438
Creatinin clearance < 60 ml/min,	2.59 (1.38–4.84)	0.003
Left ventricle ejection fraction	0.94 (0.92–0.97)	0.001
Complete revascularisation	0.50 (0.28–0.89)	0.020

peripheral artery disease, chronic kidney disease and previous bleeding. However, in contrast to previous data anemic patients from this series had a similar prevalence of important comorbidities such as diabetes, previous stroke, or malignancy as compared to patients without anemia. In our opinion, these different findings could be due to the

previous selection of patients for treatment with potent P2Y12 inhibitors, and should be validated in other series.

The association between anemia and mortality in patients with ACS is well established. As described previously, anemic patients from this series had an approximately a 3-fold increase in the rate of mortality at follow up. At least part of this higher rate of mortality could be due to their older age and the higher proportion of comorbidities such as peripheral artery disease or kidney failure. However, after adjusting for potential confounders this association remained significant. To our knowledge, no other study reported an independent effect of anemia on mortality in this clinical setting.

In addition, most authors have described worse cardiovascular outcomes [12,29–31] in ACS patients with anemia. Anemia deteriorates myocardial ischaemia by reducing oxygen delivery to the injured myocardium as well as increasing myocardial oxygen demands due to a larger stroke volume and higher heart rate. Hemoglobin and erythropoietin levels are related to the modulation of intravascular thrombotic processes, and anemia is associated with a hypercoagulable state. As hemoglobin levels are regulators of thrombopoiesis, anemia is also associated with thrombocytosis [32]. Thereby, tissue factor activation and increased thrombin and fibrin generation are associated with anemia, but high on-treatment residual platelet reactivity is also more prevalent in anemic patients. A lower response to antiplatelet drugs has also been suggested in patients with anemia [33]. In addition, reversal of antiaggregation by using different strategies such as platelet transfusion [34] may also increase the rate of ischemic events in this setting.

The rate of ischemic events at follow up was not significantly different according to anemia status in this series. These different finding could be due to the fact that, unlike in previous series, the extent of coronary disease was similar across subgroups. However, a complete revascularisation was less often achieved in patients with anemia, so the protective effect of potent P2Y12 inhibitors could also have been contributed to reduce ischemic events in patients with anemia. Once again, these findings require further validation.

Finally, a significant association between anemia and bleeding has been consistently described. In fact, anemia is one of the most important predictors included in currently recommended bleeding risk scores in patients with ACS [35]. This is probably one of the main reasons why patients with anemia are commonly denied potent P2Y12 inhibitors in routine clinical practice. Patients with anemia from this series had a clearly higher bleeding risk profile (PRECISE-DAPT score value was  $\geq 25$  in > 37% of these patients, the cut-off point for high bleeding risk in current recommendations [2]). Despite this, the incidence of severe bleeding during follow up was acceptable also in patients with anemia, lower than previously described [12,13]. In our opinion, these data support the careful use of potent P2Y12 inhibitors at high risk for ischemic events despite the presence of anemia.

This study has several limitations. The sample size of the group of anemia was moderate and the number of events was relatively small. In addition, this was a retrospective observational study, so we cannot rule out the presence of selection bias and unmeasured confounding factors. Systemic inflammation markers such as level of C-reactive protein were not available in most patients, as well as information about proton pump inhibitors prescription at discharge. Finally, relevant variables such as the etiology of anemia and cause-specific mortality were not available in a not negligible proportion of patients. Therefore, this study should be considered hypothesis generating and these findings need to be validated in larger studies with different profile population and different patterns of management.

Despite these limitations, we believe that this study retrieves interesting and novel data about the current management of patients with ACS with potent P2Y12 inhibitors and the prognostic role of anemia in this clinical setting. With a careful selection and assessment of bleeding risk, treatment with ticagrelor or prasugrel should not be precluded only due to the presence of anemia, especially in patients at high risk

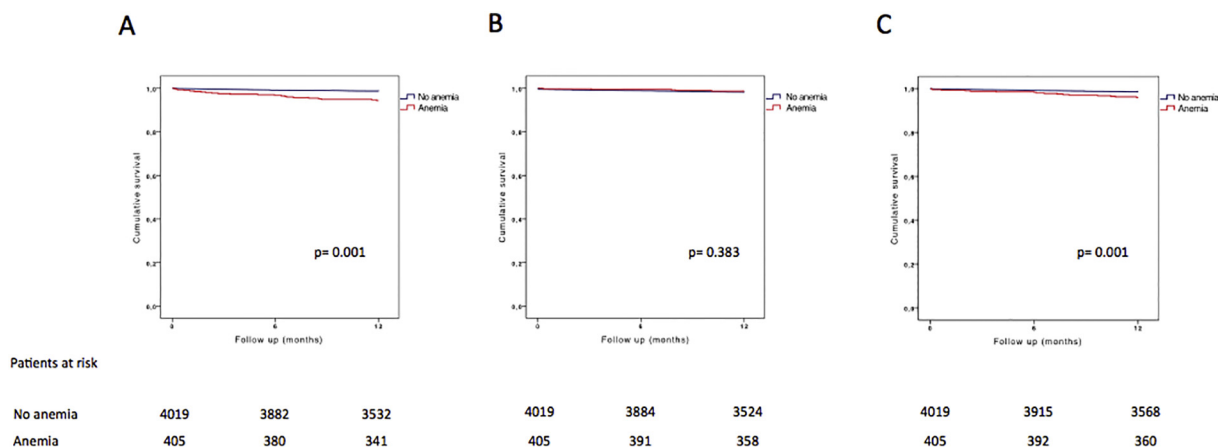


Fig. 1. Cumulative incidence of BARC 3/5 bleeding (A), reinfarction or stent thrombosis (B), and all-cause mortality (C) according to anemia status.

for ischemic events.

5. Conclusions

A significant proportion of patients with ACS treated with ticagrelor or prasugrel met criteria for anemia. Patients with anemia were significantly older and had a higher prevalence of comorbidities. Anemia was independently associated with a higher mortality. Despite their higher bleeding risk profile, patients with anemia had an acceptable

rate of major bleeding.

Funding sources

None.

Disclosures

None.

Appendix A

Annex Table 1  
Predictors of BARC 3/5 bleeding at follow up (univariate analysis).

	Sub-Hazard ratio	95% CI	p value
Age	1.04	1.02–1.06	0.001
Female sex	1.84	1.16–2.91	0.009
Body mass index	1.00	0.96–1.05	0.916
Body surface area	0.26	0.10–0.68	0.006
Hypertension	1.98	1.24–3.17	0.004
Diabetes	1.11	0.70–1.75	0.662
Insulin	0.68	0.28–1.68	0.407
Dyslipidemia	1.64	1.05–2.58	0.031
Active smoking	1.02	0.77–1.35	0.888
Previous stroke	0.92	0.34–2.51	0.873
Peripheral artery disease	2.01	0.73–5.60	0.179
Previous myocardial infarction	0.92	0.51–1.67	0.790
Previous PCI	0.91	0.51–1.61	0.742
Previous CAD	1.08	0.65–1.79	0.758
Previous bleeding	3.43	1.50–7.86	0.004
Previous neoplasm	1.37	0.55–3.40	0.495
Clinical presentation	1.13	0.81–1.57	0.466
Multivessel disease	1.30	0.85–1.99	0.225
Left main disease	1.43	0.71–2.84	0.315
Complete revascularisation	0.59	0.34–1.04	0.067
Creatinin clearance	0.99	0.98–0.99	0.018
Left ventricle ejection fraction	0.99	0.97–1.02	0.858
Anemia	3.58	2.19–5.86	0.001



Annex Table 2  
Association between anemia and BARC 3/5 bleeding (multivariate analysis).

	Sub-Hazard ratio (95% CI)	p value
Age	1.03 (1.01-1.05)	0.029
Female sex	1.33 (0.81-2.18)	0.268
Body surface area	0.34 (0.09-1.24)	0.102
Hypertension	1.65 (1.03-2.65)	0.039
Dyslipidemia	1.58 (0.99-2.53)	0.055
Previous bleeding	2.73 (1.21-6.17)	0.016
Creatinin clearance	1.01 (0.99-10.2)	0.455
Anemia	3.49 (2.14-5.71)	0.001

Annex Table 3  
Clinical outcomes at follow up according to anemia status in patients treated with ticagrelor (n = 2725).

	Anemia (n = 180)	No anemia (n = 2545)	p value
BARC 3/5 bleeding	16 (8.9)	42 (1.7)	0.001
Reinfarction	4 (2.2)	80 (3.1)	0.476
All cause mortality	10 (5.6)	47 (1.9)	0.001

Annex Table 4  
Clinical outcomes at follow up according to anemia status in patients treated with prasugrel (n = 1699).

	Anemia (n = 225)	No anemia (n = 1474)	p value
BARC 3/5 bleeding	6 (2.7)	19 (1.3)	0.110
Reinfarction	8 (3.6)	41 (2.8)	0.518
All cause mortality	13 (5.8)	31 (2.1)	0.001

Annex Table 5  
Clinical outcomes at follow up according to anemia status in patients not receiving anticoagulant therapy (n = 4356).

	Anemia (n = 400)	No anemia (n = 3956)	p value
BARC 3/5 bleeding	22 (5.5)	59 (1.5)	0.001
Reinfarction	12 (3)	117 (3)	0.962
All cause mortality	23 (5.8)	75 (1.9)	0.001

## References

- [1] A. Bagai, D.L. Bhatt, J.W. Eikelboom, et al., Individualizing duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention, *Circulation* 133 (2016) 2094–2098.
- [2] M. Valgimigli, H. Bueno, R. Byrne, et al., ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Eur Heart J.* 2017 (0) (2017) 1–48.
- [3] C. Bavishi, S. Panwar, F.H. Messerli, et al., Meta-analysis of comparison of the newer oral P2Y12 inhibitors (prasugrel or ticagrelor) to clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Am. J. Cardiol.* 116 (2015) 809–817.
- [4] P. Willis, M.D. Voeltz, Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction, *Am. J. Cardiol.* 104 (2009) (34C-8C).
- [5] P.R. Lawler, K.B. Filion, T. Dourian, et al., Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis, *Am. Heart J.* 165 (2013) 143–153 (e5).
- [6] S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al., TRITON-TIMI 38 Investigators, Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 357 (2007) 2001–2015.
- [7] L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 361 (2009) 1045–1057.
- [8] N.A. Zakai, R. Katz, C. Hirsch, et al., A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study, *Arch. Intern. Med.* 165 (2005) 2214–2220.
- [9] R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt, et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium, *Circulation* 123 (2011) 2736–2747.
- [10] J.D. Kalbfleisch, R.L. Prentice, *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1980, pp. 87–89.
- [11] K.J. Rothman, S. Greenland (Eds.), *Modern Epidemiology*, Lippincott Raven, Filadelfia, 1998, pp. 123–125.
- [12] S.J. Brener, R. Mehran, G.D. Dangas, et al., Relation of baseline hemoglobin levels and adverse events in patients with acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials), *Am. J. Cardiol.* 119 (2017) 1710–1716.
- [13] L. Ohana-Sarna-Cahan, S. Atar, Clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome and moderate or severe chronic anaemia undergoing coronary

- angiography or intervention, *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* (2017 May 1) 2048872617707959 <https://doi.org/10.1177/2048872617707959> (Ahead of print).
- [14] G. Montalescot, D. Brieger, A.J. Dalby, et al., Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 832–847.
- [15] G. Giustino, U. Baber, S. Sartori, et al., Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (2015) 1298–1310.
- [16] P.V. Ennezat, S. Marechaux, C. Pinçon, et al., Anaemia to predict outcome in patients with acute coronary syndromes, *Arch. Cardiovasc. Dis.* 106 (2013) 357–365 (396).
- [17] Y. Liu, Y.M. Yang, J. Zhu, et al., Anaemia and prognosis in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis, *J. Int. Med. Res.* 40 (2012) 43–55.
- [18] J.O. Younge, S.T. Nauta, K.M. Akkerhuis, et al., Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes, *Am. J. Cardiol.* 109 (2012) 506–510.
- [19] M.A. Mamas, C.S. Kwok, E. Kontopantelis, et al., Relationship between anemia and mortality outcomes in a national acute coronary syndrome cohort: insights from the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry, *J. Am. Heart Assoc.* 5 (11) (2016 Nov 19) (pii: e003348).
- [20] J. Shiraishi, Y. Kohno, T. Nakamura, et al., AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group, Prognostic impact of chronic kidney disease and anemia at admission on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction, *Int. Heart J.* 55 (2014) 301–306.
- [21] H.F. Groenewald, J.L. Januzzi, K. Damman, et al., Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (2008) 818–827.
- [22] N. Joss, R. Patel, K. Paterson, et al., Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy, *QJM* 100 (2007) 641–647.
- [23] A. Ariza-Solé, F. Formiga, J. Salazar-Mendiguchía, et al., Impact of anaemia on mortality and its causes in elderly patients with acute coronary syndromes, *Heart Lung Circ.* 24 (2015) 557–565.
- [24] D. Castini, S. Persampieri, S. Cazzaniga, et al., Real-world clopidogrel utilization in acute coronary syndromes: patients selection and outcomes in a single-center experience, *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 11 (2017) 323–331.
- [25] F. Schiele, E. Puymirat, L. Bonello, et al., Switching between thienopyridines in patients with acute myocardial infarction and quality of care, *Open Heart* 3 (1) (2016) e000384, <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2015-000384>.
- [26] B.L. Nordstrom, J.C. Simeone, Z. Zhao, et al., Adherence and persistence with prasugrel following acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 13 (2013) 263–271.
- [27] G. Patti, I. Cavallari, E. Antonucci, et al., Prevalence and predictors of dual antiplatelet therapy prolongation beyond one year in patients with acute coronary syndrome, *PLoS One* 12 (10) (2017 Oct 23) e0186961, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186961>.
- [28] M. Almendro-Delia, A. García-Alcántara, M.V. De la Torre-Prados, et al., Safety and efficacy of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndrome. Results of a “Real World” multicenter registry, *Rev. Esp. Cardiol.* 70 (2017) 952–959.
- [29] Bertrand OF, E. Larose, J. Rodés-Cabau, et al., Incidence, range, and clinical effect of hemoglobin changes within 24 hours after transradial coronary stenting, *Am. J. Cardiol.* 106 (2010) 155–161.
- [30] D.S. Ang, M.P. Kao, A. Noman, et al., The prognostic significance of early and late anaemia in acute coronary syndrome, *QJM* 105 (2012) 445–454.
- [31] M. Rousseau, R.T. Yan, M. Tan, et al., Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators, Relation between hemoglobin level and recurrent myocardial ischemia in acute coronary syndromes detected by continuous electrocardiographic monitoring, *Am. J. Cardiol.* 106 (2010) 1417–1422.
- [32] K. Dan, Thrombocytosis in iron deficiency anemia, *Intern. Med.* 44 (2005) 1025–1026.
- [33] P.P. Wadowski, C.W. Kopp, R. Koppensteiner, et al., Decreased platelet inhibition by P2Y12 receptor blockers in anaemia, *Eur. J. Clin. Investig.* 48 (1) (2018 Jan), <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12861>.
- [34] M.U. Zafar, C. Santos-Gallego, D.A. Vorchheimer, et al., Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation, *J. Thromb. Haemost.* 11 (2013) 100–106.
- [35] F. Costa, D. van Klaveren, S. James, et al., PRECISE-DAPT Study Investigators, Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials, *Lancet* 389 (10073) (2017 Mar 11) 1025–1034.



# Applicability of the PRECISE-DAPT score in elderly patients with myocardial infarction

Carme Guerrero<sup>1</sup>, Albert Ariza-Solé<sup>1</sup>, Francesc Formiga<sup>2</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>3</sup>, María T Vidán<sup>4</sup>, Jaime Aboal<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

<sup>2</sup>Geriatrics Medicine Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

<sup>4</sup>Geriatrics Medicine Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

<sup>5</sup>Department of Cardiology, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona

## Abstract

**Background** Elderly patients with acute coronary syndromes (ACS) are at higher risk both for ischemic and bleeding complications. Current guidelines recommend the PRECISE-DAPT score for bleeding risk stratification in this setting, but no study assessed its applicability in elderly patients. This study aimed to assess the performance of the PRECISE-DAPT score in a series of non-selected elderly patients with ACS from routine clinical practice. **Methods** The IFFANIAM registry included prospectively patients aged  $\geq 75$  years with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Main outcome measured was the incidence of relevant bleeding after discharge (bleeding leading to hospital readmission, need for transfusion, intervention, stop of antithrombotic drugs or death). Bleeding risk was classified: (A) according to PRECISE-DAPT values above or not the recommended cut-off point ( $\geq 25$ ); and (B) according to the quartiles of PRECISE-DAPT values observed in the IFFANIAM series (Q1:  $< 30$ ; Q2: 30–35; Q3: 36–44; Q4:  $\geq 45$ ). **Results** A total of 208 patients were included. Mean age was  $81.9 \pm 4.5$  years. Most patients (92.6%) had a PRECISE-DAPT value  $> 25$ . A total of 25 patients (12.0%) had bleeding events and 49 patients (23.6%) died. No significant differences regarding the incidence of bleeding were observed according to the recommended cut-off point  $\geq 25$ . However, a progressive increase in the incidence of bleeding was observed across PRECISE-DAPT quartiles observed in this series ( $P = 0.038$ ). **Conclusions** The vast majority of elderly patients have PRECISE-DAPT values above the recommended cut-off point for bleeding risk. Using different cut-off points could be a more rational approach for predicting bleeding risk in these complex patients.

*J Geriatr Cardiol* 2018; 15: 1–5. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.12.003

**Keywords:** Acute coronary syndromes; Bleeding; Prognosis; The elderly

## 1 Introduction

The ageing of population is leading to a progressive increase in the number of elderly patients admitted with acute coronary syndromes (ACS).<sup>[1]</sup> These patients are at higher risk both for ischemic and bleeding complications, mortality and consumption of healthcare resources.<sup>[2]</sup> Therefore, the care of patients with ACS at older ages is becoming a major healthcare problem.<sup>[3]</sup>

On the other hand, there is strong evidence about the association between bleeding complications and increased mortality in this scenario.<sup>[4]</sup> Post-discharge bleeding episodes in

patients with ACS have also been associated to poorer outcomes.<sup>[5]</sup> Bleeding risk is one of the main limiting factors for the choice of antithrombotic therapy in these patients.<sup>[6]</sup>

Current guidelines<sup>[7]</sup> recommend the use of the PRECISE-DAPT score<sup>[8]</sup> for bleeding risk stratification in this setting, suggesting a more conservative antithrombotic approach in patients with a PRECISE-DAPT value  $\geq 25$ . Age accounts for a significant proportion of points of this score, and elderly patients have commonly high score values. To our knowledge, no study assessed the applicability of the PRECISE-DAPT score in patients at older ages. Therefore, the aim of this study was to assess the performance of the PRECISE-DAPT score in a series of non-selected elderly patients with ACS from routine clinical practice.

## 2 Methods

The IFFANIAM registry<sup>[9]</sup> included prospectively pa-

**Correspondence to:** Albert Ariza-Solé, Department of Cardiology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

E-mail: aariza@bellvitgehospital.cat

**Received:** October 12, 2018      **Revised:** November 12, 2018

**Accepted:** December 15, 2018      **Published online:** December 28, 2018



tients aged 75 years or older with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention. A comprehensive geriatric assessment was performed during the admission, assessing clinical outcomes at mid-term follow up.

For the purpose of this subject analysis, we assessed 208 consecutive patients from this registry admitted in a tertiary care hospital and surviving after the admission. We registered baseline clinical characteristics, biochemistry, echocardiographic and angiographic data. PRECISE-DAPT score value was calculated for each patient.

A clinical follow up was performed by phone contact or review of medical records. Main outcome measured was the incidence of clinically relevant bleeding episodes after discharge, defined as those bleeding episodes leading to hospital readmission, need for transfusion, intervention, stop of antithrombotic drugs or death. Patients were classified according to their bleeding risk: (A) according to if PRECISE-DAPT score values were or not above the recommended cut-off point ( $\geq 25$ ); and (B) according to the quartiles of PRECISE-DAPT score values observed in the IFFANIAM series (Q1:  $< 30$ ; Q2: 30–35; Q3: 36–44; Q4:  $\geq 45$ ).

The association between PRECISE-DAPT score (as a continuous variable) and the incidence of post-discharge bleeding was assessed by a Fine and Gray competing risks regression method, considering the incidence of clinically relevant bleeding as dependent variable and mortality not due to bleeding as competing event. The discriminative ability of the model was assessed by calculating Receiver Operating Characteristics (ROC) curves and their corresponding area under the curve (AUC).

An additional analysis was performed in order to explore the specific contribution of each of the components of the score to the incidence of post-discharge bleeding in patients from the IFFANIAM registry. This analysis was also performed by Fine and Gray competing risks regression method, considering the incidence of clinically relevant bleeding as dependent variable and mortality not due to bleeding as competing event. All the components of the PRECISE-DAPT score (age, haemoglobin, creatinine clearance, white blood cell count and previous bleeding) were included in the model as independent variables. All analyses were performed by STATA 14.

### 3 Results

A total of 208 patients were included, of whom 115 (55.3%) were male. Mean age was  $81.9 \pm 4.5$  years. Mean PRECISE-DAPT score value was 38 (range 15–83). Clinical

characteristics for the whole cohort are shown in Table 1.

Clinical follow up was performed in 200 patients (96.1%). Median follow up time was 861 days (interquartile range 743), a total of 25 patients (12.0%) had bleeding events and 49 patients (23.6%) died. Most common causes of death were of non-cardiac origin (34/49, 69.4%), especially infections (12, 35.3%) and malignancy (3, 8.8%). Median time to occurrence of bleeding was 231 days, and 24% of bleeding events occurred within the first three months.

Patients who suffered bleeding events had slightly higher PRECISE-DAPT score values, without significant differences regarding age, sex, clinical characteristics or geriatric syndromes. No significant differences regarding the incidence of bleeding were observed according to the recommended cut of point PRECISE-DAPT  $\geq 25$ . However, a progressive increase in the incidence of bleeding was observed across PRECISE-DAPT quartiles observed in this series (Figure 1).

The PRECISE-DAPT score as a continuous variable was significantly associated with a higher incidence of post discharge bleeding [Sub-hazard ratios (SHR) = 1.03, 95% CI: 1.01–1.05;  $P = 0.049$ ]. Overall, the discriminative ability of the model was modest (AUC = 0.621, 95% CI: 0.501–0.741;  $P = 0.062$ ). Using the quartiles of PRECISE-DAPT significantly improved the predictive ability of the recommended cut-off point [Net reclassification improvement (NRI) = 0.174, Index discrimination improvement (IDI) = 0.182;  $P = 0.021$ ].

The specific contribution of each of the components of the PRECISE-DAPT score for predicting bleeding in these patients is shown in Table 2. The only variable with a significant association with post discharge bleeding was baseline haemoglobin (SHR = 0.77, 95% CI: 0.71–0.83;  $P = 0.001$ ).

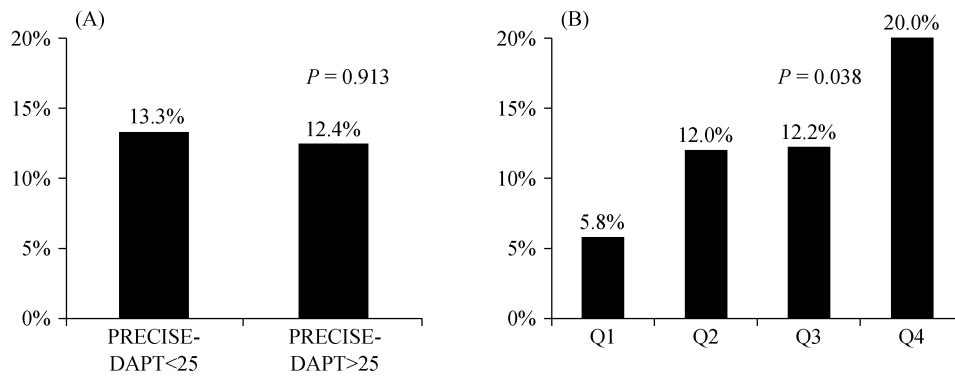
### 4 Discussion

Recommended bleeding risk scores in patients with ACS were developed from series with a low representation of patients at older ages.<sup>[10,11]</sup> This is probably one of the main reasons for the lower ability of these scores for predicting bleeding in elderly patients. Likewise, the PRECISE-DAPT score was developed in a series from 8 randomized clinical trials with a mean age about 60–65 years. Age is one of the main predictors of bleeding in the PRECISE-DAPT series, accounting for a significant proportion of the score. In fact, an age of 75 years is equal to 12 points of the score. Therefore, the vast majority of elderly patients will have PRECISE-DAPT score values above the recommended cut-off

**Table 1. Clinical characteristics and management according to the occurrence of post discharge bleeding.**

	Overall cohort (n = 208)	Bleeding (n = 25)	No bleeding (n = 183)	P-value
<b>Baseline characteristics</b>				
Age, yrs	81.9 ± 5	82.6 ± 6	81.9 ± 4	0.538
Male	115 (55.3%)	16 (64%)	99 (54.1%)	0.380
Diabetes mellitus	67 (32.2%)	5 (20%)	62 (33.9%)	0.154
Hypertension	157 (75.5%)	19 (76%)	138 (75.4%)	0.979
Dislipidemia	135 (64.9%)	13 (52%)	122 (66.7%)	0.129
Peripheral artery disease	26 (12.5%)	5 (20%)	21 (11.5%)	0.189
Prior stroke	27 (13%)	2 (8%)	25 (13.7%)	0.390
Prior bleeding	25 (12%)	4 (16%)	21 (11.5%)	0.359
Prior myocardial infarction	30 (14.4%)	6 (24%)	24 (13.1%)	0.154
Killip class at admission ≥ 2	66 (31.7%)	6 (24%)	60 (32.8%)	0.422
Haemoglobin, g/dL	13.2 ± 6	11.6 ± 2	13.4 ± 7	0.184
Creatinine clearance, mL/min	65 ± 25	52 ± 20	66 ± 25	0.422
White blood cell count	12040 ± 8189	11526 ± 3511	12111 ± 8690	0.740
PRECISE-DAPT score	38 ± 11	41 ± 12	37 ± 11	0.088
LVEF	47 ± 10	45 ± 11	48 ± 10	0.313
Multivessel disease	105 (50.5%)	14 (56%)	91 (49.7%)	0.726
Left main disease	9 (4.3%)	3 (12%)	6 (3.3%)	0.081
<b>Geriatric syndromes</b>				
Comorbidity (CI <sup>#</sup> )	1.6 ± 1.3	1.8 ± 1.6	1.6 ± 1.3	0.601
Disability (BI <sup>Δ</sup> )				
-Independent	139 (66.8%)	16 (64%)	123 (67.2%)	
-Mild disability	50 (24%)	7 (28%)	43 (23.5%)	0.444
-Moderate disability	7 (3.4%)	1 (4%)	6 (3.3%)	
-Severe disability	2 (1%)	1 (4%)	1 (0.5%)	
-Completely dependent	6 (2.9%)	0(0%)	6 (3.3%)	
Frailty (FRAIL scale)				
-No	80 (38.5%)	8 (32%)	72 (39.3%)	
-Prefrail	90 (43.3%)	12 (48%)	78 (42.6%)	0.741
-Frail	38 (18.3%)	5 (20%)	33 (18%)	
Cognitive impairment (Pfeiffer test)				
-No	144 (69.2%)	18 (72%)	126 (68.9%)	
-Mild	56 (26.9%)	5 (20%)	51 (27.9%)	0.402
-Severe	8 (3.8%)	2 (8%)	6 (3.3%)	
Risk of malnutrition (MNA-SF)	94 (45.2%)	13 (52%)	81 (44.3%)	0.495
<b>Antithrombotic treatment at discharge</b>				
Acetilsalicylic acid	205 (98.6%)	25 (100%)	180 (98.4%)	0.517
Clopidogrel	183 (88%)	24 (96%)	159 (86.9%)	0.157
Ticagrelor	15 (7.2%)	1 (4%)	14 (7.7%)	0.501
Prasugrel	2 (1%)	0(0%)	2 (1.1%)	0.771
Novel oral anticoagulants	2 (1%)	0(0%)	2 (1.1%)	0.879
Vitamin K antagonists	4 (1.9%)	0(0%)	4 (2.2%)	0.594

Data are presented as means ± SD or n (%). <sup>#</sup>LVEF: left ventricle ejection fraction; MNA-SF: mini-nutritional assessment (short form) test. CI: charlson index; <sup>Δ</sup>BI: barthel index.



**Figure 1. Proportion of patients suffering post-discharge bleeding events.** (A): According to PRECISE-DAPT values above or not the recommended cut-off point ( $\geq 25$ ); and (B): According to the quartiles of PRECISE-DAPT values observed in the IFFANIAM series.

**Table 2. Specific contribution of each of the components of the PRECISE-DAPT score for the prediction of clinically relevant bleeding in the IFFANIAM series.**

Variable	subHazard ratio (95% CI)	P-value
Age (for each increase 10 yrs)	0.91 (0.32–2.57)	0.853
Previous bleeding	1.34 (0.48–3.79)	0.582
White blood cell count	0.99 (0.99–1.00)	0.562
Haemoglobin (for each increase of 1 g/dL)	0.77 (0.71–0.83)	0.001
Creatinine clearance (for each increase 10 mL/min)	0.95 (0.82–1.09)	0.445

point  $\geq 25$ . In fact, 92.6% of patients from this series had values  $\geq 25$ , in contrast to the original PRECISE-DAPT series, in whom these patients were only about 25% of cases.

The role of a comprehensive geriatric assessment for predicting bleeding in elderly patients with ACS remains poorly understood. While a significant association between frailty and in-hospital bleeding has been suggested,<sup>[12]</sup> other reports described a modest predictive role of ageing related variables, mainly driven by the effect of comorbidity.<sup>[13]</sup> No study assessed the role of frailty and other ageing variables for the prediction of post-discharge bleeding in patients with ACS. Data from our study revealed no significant association with bleeding for any of the different components of the geriatric assessment.

On the other hand, baseline haemoglobin was the only variable significantly associated with bleeding in our patients. The loss of effect of age might be due to the selection of patients aged 75 years or older, thus reducing the variability of patients values regarding this component of the score. This fact might have led to a reduction of the overall predictive ability of the PRECISE-DAPT score in this setting. On the other hand, significant changes of the magnitude of the association between known risk factors and

bleeding in elderly patients with ACS have been previously been described.<sup>[14]</sup> However, these data should be cautiously interpreted due to the low number of events observed in this study.

Current guidelines suggest a more conservative approach in patients with a PRECISE-DAPT score value  $\geq 25$ . In our opinion, this may not be the optimal approach in elderly patients, which in turn have higher prevalence of diabetes mellitus, previous revascularization, and more extensive coronary artery disease or left main disease, and therefore are usually at higher risk for recurrent ischemic events.<sup>[15]</sup> Using different cut-off points in patients at older ages could probably be a more rational approach for predicting bleeding risk in these complex patients.

This study has some limitations, such as its moderate sample size, the relatively low number of events and the low utilisation of ticagrelor. In addition, information about the DAPT duration was not available, and the bleeding definition used was different from the TIMI bleeding classification used in the original publication. Finally, these data come from a single center, so our findings should be validated in larger series with different clinical profile and management.

Despite these limitations, in our opinion these data reasonably show the need for adapting of the PRECISE-DAPT score in non-selected elderly patients with ACS from routine clinical practice. Optimizing risk stratification and clinical management in these age subgroup may lead to a more rational healthcare resources management.

## Acknowledgments

All authors report no conflicts of interest.

## References

- 1 Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of

- cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66: 472–481.
- 2 Khandelwal D, Goel A, Kumar U, et al. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 732–735.
  - 3 Saunderson CE, Brogan RA, Simms AD, et al. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age Ageing* 2014; 43: 450–455.
  - 4 Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
  - 5 Caneiro-Queija B, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, et al. Differential Prognostic Impact on Mortality of Myocardial Infarction Compared With Bleeding Severity in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018; 71: 829–836.
  - 6 Almendro-Delia M, García-Alcántara Á, de la Torre-Prados MV, et al. Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a "Real World" Multi-center Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 952–959.
  - 7 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260.
  - 8 Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–1034.
  - 9 Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, et al. Impact of frailty and functional status on outcomes in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: rationale and design of the IFFANIAM study. *Clin Cardiol* 2013; 36: 565–569.
  - 10 Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 463–470.
  - 11 Faustino A, Mota P, Silva J. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 617–627.
  - 12 Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty predicts major bleeding within 30days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol* 2016; 222: 590–593.
  - 13 Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, et al. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Thromb Haemost* 2018; 118: 581–590.
  - 14 Garay A, Ariza-Solé A, Formiga F, et al. Prediction of Post-Discharge Bleeding in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the BleMACS Registry. *Thromb Haemost* 2018; 118: 929–938.
  - 15 Jokhadar M, Wenger NK. Review of the treatment of acute coronary syndrome in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 435–444.